

T1180

T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GLİKOZ İNTOLERANSI BULUNAN ESANSİYEL  
HİPERTANSİYONLU OBEZ HASTALARDA GLİCLAZİD'İN KAN  
BASINCI, İNSÜLİN REZİSTANSI, HÜCRE İÇİ KALSİYUM VE PLAZMA  
ENDOTELİN - 1 DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

( İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi )

T1180 / 1-1

Dr. Sevgi Atılgan

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ümit Karayalçın

( Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir )

ANTALYA - 1997

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Ümit KARAYALÇIN'a, tezimin istatistiksel analizinde büyük yardımlarını gördüğüm Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kemal BALCI ve Doç. Dr. Taha KARAMAN'a, laboratuvar aşamasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr.Mehmet İSBİR ve Yrd. Doç. Dr. Aslı Baykal ERKILIÇ'a, yetişmemde emeği geçen diğer tüm hocalarım adına Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Gülşen YAKUPOĞLU'na teşekkürü borç bilirim.

Dr.Sevgi ATILGAN

ANTALYA-1997

# İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	2
İnsülin Direnci, Hiperinsülinemi ve Esansiyel Hipertansiyon.....	3
Sempatik Sinir Aktivitesi, Katekolaminler ve Obezite.....	4
Renin-Aldosteron Sistemi ve Obezite.....	4
Obezite, IR ve Kan Basıncının Tuza Duyarlılığı.....	5
Hipertansiyon, Obezite ve Katyon Akımı.....	5
Esansiyel Hipertansiyon ve Endotelin-1.....	6
İnsülin Rezistansı ve Endotelin-1.....	8
IR, Hipertansiyon ve Obezitede Hücresel Ca <sup>+2</sup> Metabolizmasının Rolü.....	10
IR ve Kalsiyum.....	10
Hipertansiyon ve Kalsiyum Metabolizması.....	11
Obezite ve Kalsiyum Metabolizması.....	12
<b>HASTALAR VE YÖNTEM</b> .....	13
Hastalar.....	13
Yöntem.....	14
<b>İSTATİSTİKSEL ANALİZ</b> .....	17
<b>SONUÇLAR</b> .....	18
<b>TARTIŞMA</b> .....	33
<b>ÖZET</b> .....	40
<b>KAYNAKLAR</b> .....	43

## GİRİŞ VE AMAÇ

Arteriyel hipertansiyon, büyük arterlerde ölçülen kan basıncının sürekli olarak normal kabul edilen değerlerin üzerinde olmasıdır. Nedeni saptanamayan arteriyel hipertansiyona esansiyel (primer veya idiopatik) hipertansiyon (EHT) denilmektedir. Günümüzde multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilen EHT sıklığı bölgelere göre değişiklik göstermekle birlikte yaklaşık olarak %9.8 dir (1). Bu sonuca göre EHT'un dünya sağlığı için ne denli önemli bir tehlike olduğu açıktır. İşte bu nedenledir ki bilim adamları uzun yıllardan beri EHT patogenezini araştırmakta ve bu yolla EHT tedavisinde önemli ilerlemeler olmaktadır.

Patogenezde öne sürülen metabolik bozukluklardan en önemlilerinden olan obezite ve insülin rezistansı (2), artmış endotelin1 (ET-1) düzeyleri ve yine artmış sitozolik kalsiyum seviyeleri çalışmamızın esasını oluşturmaktadır.

Çalışmamızda bu gerçeklerden yola çıkarak glikoz intoleransı (IGT) veya insülin rezistansı (IR) bulunan obez hipertansif kişilerde sulfonilüre (gliclazid) kullanımının kan basıncı, endotelin-1 ve eritrosit içi iyonize kalsiyum seviyeleri üzerine olan etkisini araştırdık.

## GENEL BİLGİLER

İlk olarak 1966 yılında Welborn EHT ve periferik arteriyel hastalıklarla birlikte IR bulunduğunu göstermiştir (3). Yine 1979 yılında De Fronzo "Glucose Clamping" tekniğiyle IR'nı göstermiştir (4).

Obezite, IR ve reaktif hiperinsülineminin iyi bilinen ve sık rastlanılan bir nedenidir (5,6). Son 10 yılda birçok çalışmada EHT olan fakat obez veya diabetik olmayan hastalarda da IR bulunduğu saptanmıştır (7,8,9). Dahası diabetik olmayan EHT'lu hastaların çocuklarında hipertansiyon ve obezite gelişmeden önce IR geliştiği, hiperinsülinemiyle ilişkili olarak serumdaki düşük dansiteli lipoproteinler ve trigliseridlerde yükselme olduğu gösterilmiştir (10,11).

EHT'lu hastalarda iskelet kasında glikoz kullanımı azalmıştır (12). Bu etkiye neden olan mekanizmalar bilinmemekle birlikte insülin reseptörü ya da reseptör sonrası düzeyde bulunabilecek kalıtsal bir bozukluk, hücre içinde sitozolik kalsiyumun aşırı miktarda olması (13,14), hücre içinde magnezyumun eksik olması (13), iskelet kasında kan akımında azalma (15), hiperinsülinemiye karşı vazodilatör yanıtın bozulması, sempatik aktivitede artma ve diğer olasılıklar araştırılmaktadır (15,16).

IR, reseptör düzeyinde veya postreseptör düzeyde oluşan bozukluklara bağlıdır. Hipertansif kişilerde IR'nın postreseptör düzeyde gerçekleştiği bildirilmiştir. Normalde hücre içi glikoz oksidatif ve glikojenolitik yollarla hızlı bir şekilde metabolize olmaktadır. IR'nda başlıca bozukluk, glikozun özellikle iskelet kasında glikojen olarak depolanmasıyla ilgilidir ve glikojen sentetaz aktivitesinde bir azalma söz konusudur (17,18). Glikozun glikojene dönüşmesi azaldığında hücre içinde glikoz birikir. Bu durum hücre içine daha fazla glikoz alımını engeller. Buna bağlı

olarak glikoz kullanım bozukluğu sonucunda hiperglisemi ve kompensatuar hiperinsülinemi gelişerek IR meydana gelir (19).

### İnsülin Direnci ,Hiperinsülinemi ve Esansiyel Hipertansiyon

Hiperinsülineminin nasıl hipertansiyon oluşturduğunu açıklayabilecek birkaç mekanizma ileri sürülmüştür. Bazı araştırmacılara göre insülin renal tubuler sodyum reabsorbsiyonunu arttırarak total vücut sodyumunu ve bu yolla ekstrasellüler vücut sıvısını arttırarak hipertansiyona neden olur (20,21,22,23). İzole böbrekte intrarenal insülin infüzyonlarının Henle kulpu düzeyinde böbrek sodyum reabsorbsiyonunu arttırdığı gösterilmiştir (24). Ancak normal şartlarda sodyumun tutulmasının atrial natriüretik peptid hormon salgısını uyarması ve bu şekilde sodyum dengesinin normale dönmesi beklenir. Eğer hiperinsülinemi hipertansiyon oluşumuna sodyum tutulumunu arttırarak katkıda bulunuyorsa, artmış sodyum reabsorbsiyonuna ek olarak renal kaçış mekanizmasında da zayıflama olmalıdır (25).

Hipertansiyon ayrıca artmış sempatik aktivite ile de açıklanmaya çalışılmıştır. Artmış sempatik aktivite sodyum reabsorbsiyonunu, kalp atımını ve periferik vasküler direnci arttırarak hipertansiyona neden olabilir. Plazma glikoz konsantrasyonu sabit tutularak akut insülin infüzyonu uygulandığında plazma norepinefrin düzeylerinin yükseldiği gözlenmiş ve insülin enjeksiyonuyla artan kan basıncının adrenerjik aktivitenin bloke edilmesiyle azaldığı gösterilmiştir (20,26).

Hiperinsülineminin hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu arttırdığı ve damar düz kasının anjiotensin II ve norepinefrine karşı duyarlılığında artışa yol açarak hipertansiyona neden olduğu düşünülmektedir (27,28). Fizyolojik insülin konsantrasyonunun  $Ca^{+2} - Na^{+} / ATPaz$  ve  $Ca^{+2} - ATPaz$  gibi membran katyon transport

sistemlerinin aktivitesini etkileyerek damar düz kas hücrelerinde kalsiyum iyonunu arttırdığı gösterilmiştir (29).

Hiperinsülinemi ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi açıklamak için öne sürülen diğer bir mekanizma ise insülinin mitojenik etki ile büyümeyi uyarması etkisine dayandırılmaktadır. Yüksek doz insülinin damar düz kas hücre kültüründe proliferasyonu uyardığı gösterilmiştir. Ancak damar düz kas hipertrofisi tüm hipertansiyon olgularında olduğu gibi artmış kan basıncına sekonder olarak gelişiyor olabilir (20).

### Sempatik Sinir Sistemi Aktivitesi, Katekolaminler ve Obezite

Obezitede periferik kandaki plazma noradrenalin düzeyleri yüksek olma eğilimindedir. Vücut kitle indeksindeki artış veya bel-kalça oranları ile idrarda noradrenalin atılımındaki artış doğru orantılıdır (30). Bununla birlikte bazı araştırmacılar obezitede plazma noradrenalin düzeylerini yükselmiş olarak bulurken (31,32), bazıları ise düşmüş veya normal olarak bulmuşlardır (33). Ancak çalışmaların geneli gözönüne alınacak olursa obez bireylerde hipertansiyon olsun veya olmasın plazma noradrenalin düzeylerinin obez olmayan bireylere göre çok daha yüksek olduğu görülmektedir (34). Bu da hem normotansif hem de hipertansif obezlerde sempatik tonusun daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca obez bireylerin zayıflaması ile birlikte istirahat ve uyarılmış plazma noradrenalin düzeylerinde azalma olduğu görülmüştür (35,36,37,38).

Aşırı miktarda karbonhidrat alımı, vücut kitle indeksinde (özellikle santral tipte obezitede) veya hücre içi kalsiyum düzeylerindeki artışlar, obez bireylerde sempatik aşırı aktiviteyi kolaylaştırabilecek ya da uyarabilecek etkenler arasında sayılabilir (39,40,41).

### Renin-Aldosteron Sistemi ve Obezite

EHT'lu hastalarda plazma renin düzeyleri genellikle normaldir. Plazma aldosteron düzeyleri de normal ya da hafif yüksek olabilir (42). Obez hastalarda ise plazma aldosteron düzeyleri yüksek olma eğilimindedir. Obez adolesanlarda plazma aldosteron düzeylerinin plazma renin düzeylerine göre beklenenden daha yüksek olduğu ve kilo vermeyle normale indiği gözlenmiştir (43). Obez hipertansifler non obez hipertansiflerle karşılaştırıldıklarında plazma renin düzeylerinde farklılık olmadığı ancak aldosteron düzeylerinin obez hipertansiflerde belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (44).

### Obezite , IR ve Kan Basıncının Tuza Duyarlılığı:

Obez olan ve olmayan bireylerde kan basıncı ile plazma insülin düzeyleri arasında belirgin bir korelasyon olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Ancak bu çalışmalarda obez olan ve olmayan EHT'lu hastalarda hiperinsülinemi ve/veya IR'nın patogenezdaki rolü kesin olarak gösterilememiştir. EHT patogenezinde hiperinsülinemi ya da IR'nın suçlanabilmesi için hiperinsülinemi düzeldiğinde antihipertansif bir etki elde edilmelidir (45,46,47,48).

EHT'lu bazı hastaların ve bunların normotansif çocuklarının kan basınçları fazla tuz alımına yanıt olarak yükselmekte (49) ve obezitenin de bu "tuz duyarlılığını" arttırdığı gözlenmektedir (50). Tuz duyarlılığının diğer nedenleri hiperinsülinemi, sempatik hiperaktivite ve/veya böbreklerden sodyum atılımının bozulmuş olması olabilir (51). Hiperglisemi ve hiperinsülinemi sonucunda glikozun glomeruler filtrasyonu artmaktadır ve bu da proksimal tubulusta glikoz-sodyum kotransporterini stimüle ederek renal sodyum reabsorpsiyonunu artırıyor olabilir (52).



### Hipertansiyon, Obezite ve Katyon Akımı

Hipertansiyonlu kişilerde katyon akımının değiştiği ve dolaşımdaki ATPaz inhibitörlerinin hücre içindeki sodyum ile kalsiyum miktarlarını arttırdığı bildirilmiştir.  $\text{Na}^+$  -  $\text{H}^+$  değişimi de bozulmuştur; hücre içinde  $\text{Na}^+$  birikir ve bu olaya sekonder olarak  $\text{Na}^+$  -  $\text{Ca}^{+2}$  değişimi sonrasında sitozolde  $\text{Ca}^{+2}$  birikerek vazokonstriksiyon kolaylaşır (53,54).

Obez hipertansif hastalarda, EHT'lu non obez hastalar ve insüline bağımlı olmayan diabetes mellituslu hipertansiflerde eritrosit içi  $\text{Mg}^{+2}$  düzeyi ve pH düşmüştür (55). Normotansif obez bireylerde yapılan çalışmalarda ise bu kişilerin eritrositlerinde sitozolik  $\text{Ca}^{+2}$  da artış saptanmıştır (13). Gerçekten de obez hastaların kilo vermesi ile trombosit ve eritrosit içindeki  $\text{Ca}^{+2}$  düzeylerinin, periferik vasküler direncin ve kan basıncının azaldığı gözlenmiştir (56).

### Esansiyel Hipertansiyon ve Endotelin-1

ET-1 21 aminoasitten oluşan güçlü bir vasokonstriktör peptid olup, ilk olarak 1988'de kültüre edilmiş domuz aort endotel hücrelerinin süpernatantından elde edilmiş ve bu peptidin bilinen en güçlü vasküler konstriktif madde olduğu bildirilmiştir (57). Bu araştırmayı izleyen yıllarda özellikle vasküler tonusu ilgilendiren veya endotel yaralanması ile seyreden birçok olayda plazma ve idrar ET-1 düzeylerinin yükseldiği deneysel ve klinik olarak saptanmıştır ( 58).

ET-1 endotelinler arasında ilk tanımlananıdır. Bu peptid grubunun diğer üyeleri ET-2 ve ET-3 dür. Kontraktil özelliklerine göre  $\text{ET-1} = \text{ET-2} > \text{ET-3}$  dür. Endotelinler big-Endotelinden Endotelin Konverting Enzim (EKE) I veya II aracılığıyla sentezlenirler. Primer etkilerinin vazokonstriksiyon olmasına rağmen geçici olarak

vazodilatasyona da neden olabilirler. Damar dokusunda endotelin-A (ETA) ve endotelin-B (ETB) olmak üzere iki reseptör tanımlanmıştır. Her ikisi de G proteinine bağlıdır. Son zamanlarda ETB reseptörünün iki alt tipi daha tanımlanmıştır (59).

ETA reseptörü damar düz kas hücrelerinde bulunur ve vazokonstriksiyona neden olur. ETA aracılı vasokonstriksiyon iki ayrı sinyal sistemi aracılığı ile meydana gelir. Biri kalsiyum iyonlarının kalsiyum kanal aktivasyonu ile hücre içine girişini sağlamak, diğeri ise fosfolipaz-C ve A<sub>2</sub> aktivasyonu ile Ca<sup>+2</sup> hücre içine girişini arttırmaktır (59).

ETB reseptörleri ise yine vasküler endotel hücrelerinde bulunur ve EDRF/NO ve PGI<sub>2</sub> yapımının stimülasyonu ile endotelinin diğeri etkilerinin oluşumundan sorumludur. Bununla birlikte EDRF/NO sentezinin inhibisyonu ya da siklooksigenaz enziminin blokajı endotelinin vazodilatatör etkisini azaltamaz (59).

Endotelinle meydana gelen relaksasyon Ca<sup>+2</sup> ile aktive edilen K<sup>+</sup> kanalları aracılığı ile olur ve düşük dozlardaki endotelin tarafından meydana getirilir. Yüksek doz endotelin ise relaksasyonu inaktive eder. Hipoksi ve damar lümeninde basıncın arttığı durumlarda non-protonoid endotelden yapılan konstriktör edici faktör (EDCF<sub>1</sub>) salgınımı olur. Bu madde vasküler tonusun düzenlenmesi gereken acil durumlarda etki göstermektedir (53).

Normal kişilerde endotel hücreleri Nitröz oksid (NO), prostosiklinler (PGI<sub>2</sub>) ve EDHF gibi vazodilatatör maddeler ile endotelin, EDCF gibi vasokonstriktör maddeler salgılar. Vasküler tonus bu faktörler arasındaki dengeye ve damar düz kasının bu faktörlere verdiği yanıtı bağlıdır. Normotansif damarlarda vazodilatatör sekresyon predominanttır. Bu maddeler ayrıca düz kas hücrelerinin büyümesini ve hipertrofisini inhibe ederler (53).

Hipertansiyonda ise vazokonstriktör maddelerin salınımı ön plandadır. İlave olarak vazodilatatör maddelerin salınımı da azalmıştır veya süperoksid anyonlarca inaktive edilmişlerdir. Endotelin düz kas hücre proliferasyonunu artırır; hipertrofiye, hiperplaziye ve intimal kalınlaşmaya neden olur. Hipertansiyonda endotelial agonistler ile endotel hücresi karşılaştığında NO endotel hücre membranını geçer ve düz kas hücresindeki guanilat siklazı aktive ederek intrasellüler cGMP yapımını sağlar. PGI<sub>2</sub> düz kas hücresinde cAMP yapımını artırarak düz kas hücresinde relaksasyona neden olur. EDCF ise siklooksigenaz yoluyla araşidonik asitten yapılan bir maddedir ve bu mekanizmadaki yeri tam olarak bilinmemektedir. Endotelin ise fosfolipaz C yoluyla düz kas hücrelerinde Ca<sup>+2</sup> ve protein kinaz C' nin etkisi altında ikinci mesenger inozitol trifosfat (IP<sub>3</sub>) ve diaçil gliserol (DG)'ü etkileyerek işlev görür. Bu da myozinin hafif zincirinin fosforilasyonuna yol açar ve kasılma meydana gelir (53,60).

Endotelin-1 ve endotelden salınan diğer vazokonstriktif maddelerin hipertansiyondaki yeri ve önemi son yıllarda ortaya çıkmıştır (60,61,62). Bunu takiben yapılan çeşitli araştırmalar hipertansiyon dışındaki pekçok hastalığın patogenezinde de ET-1 in yer aldığını göstermiştir. Bu hastalıklar sırasıyla: diabetik mikroanjyopati (64,65), myokard enfarktüsü ve koroner arter stenozu (64,65), subaraknoid hemorajiler (66), ateroskleroz (67), astım bronşiale (68), üremi (69), böbrek yetmezliği vb. hastalıklardır (70).

### İnsülin Rezistansı ve Endotelin-1

İR insüline bağlı glikoz uptake duyarlılığının azalmasıdır. Hiperinsülinemi ise insüline verilen cevabın yetersizliği sonucu gelişen kompensatuar insülin fazlalığıdır. Pankreatik beta hücresi tarafından üretilen insülin, fizyolojik etkisini

(kan glikozunu düşürme) insüline duyarlı periferik organlar üzerinde, özellikle karaciğer ve iskelet kası üzerinde gösterir. İnsülin, glikozun karaciğerde üretilmesini inhibe eder ve kaslarda glikozun depolanmasını artırır. IR'nda bu dokular duyarsızlaşır ya da insülin etkilerine dirençli hale gelirler. Böylece insülinin etkinliği azalır, bu da kan glikozunun artmasına yol açar; sonuçta hiperinsülinemi olur (1, 2, 27, 32, 63, 69).

IR nın ve endotelinin hipertansiyon patogenezinde önemli bir yere sahip olması nedeniyle hiperinsülinemik ve hiperglisemik durumlarda endotelin-1 de artış olması gerektiği hipotezi kurulmuş ve bu konuda çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Çalışmaların büyük bir çoğunluğunda invitro ve invivo ortamlardaki hiperinsülinemik durumun endotelin salınımını arttırdığı ve ikisi arasında pozitif bir korelasyon bulunduğu şeklinde bir sonuca varılmıştır (71,72,73). Ayrıca obezite, IR, hipertansiyon ve ET-1 düzeylerinin birbirleriyle sıkı ilişkiler içinde oldukları da bildirilmiştir (74). Ferri ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda obez ve hipertansif kişilerde kalori kısıtlaması ile insülin, ET-1 ve kan basıncının düştüğünü göstermişlerdir (73,75).

ET-1'in damar düz kas hücrelerinde mitojenik etki gösterdiği ve bu etkisinin c-fos veya c-myc diye adlandırılan genler aracılığıyla olduğu saptanmıştır. ET-1'in kültüre ventrikül myositlerindeki embrionik proteinleri ve kontraktileti indükleyerek c-fos ve egr-1 ekspresyonunu stimüle ettiği gösterilmiş ve bu durumun myokard için en önemli hipertrofik faktör olduğu görüşüne varılmıştır (76,77).

İnsülin ET-1 ile kıyaslanacak olursa damar düz kas hücresi için zayıf bir mitojendir. Fakat bu etkisi platelet derive büyüme faktörleri (PDGF) gibi bazı büyüme faktörlerinin etkisiyle güçlendirilmiştir. Hipertansiyonda insülin ve endotelinin bu proliferatif etkilerinin de katkılarıyla ateroskleroz ve kardiovasküler hastalık gelişimi

için bir risk oluşmaktadır. ET-1 periferik damar direncini arttıran güçlü bir vazokonstriktördür. Ayrıca aldosteron gibi sodyum tutulumunu arttıran steroid hormonlarının salınımını uyararak etkisi daha da artmaktadır ve bu etki aterosklerotik damarlarda daha da belirgindir (57, 78).

ET-1'in vazokonstriktif etkisi NO salınımının azalmasıyla da ilgilidir. Hiperinsülinemik durumlarda ve diabette de NO salınımı azalmıştır (79).

Ayrıca hiperinsülinemide reseptör düzeyinde *invivo* ve *invitro* ortamda ETA reseptör ekspresyonunda artış olduğu ve böylece ET-1'in damar düz kas hücreindeki mitojenik etkisini arttırdığı saptanmıştır. Hiperinsülineminin niçin kardiovasküler hastalıkların gelişimini hızlandırdığı sorusunun da böylece cevabı bulunmuştur (71).

### IR, Hipertansiyon ve Obezitede Hücrel $Ca^{+2}$ Metabolizmasının Rolü

#### *IR ve Kalsiyum*

Hücre içi  $Ca^{+2}$  insülin sekresyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Pankreas adacık hücrelerinde hücre içinde  $Ca^{+2}$  artışı ile stimülatör bir etki oluşur ve insülin salınımı gerçekleşir. Yine glikoza bağlı insülin salınımında da kalsiyumun rolü vardır (80,81). Glikozun stimülasyonu ile meydana gelen insülin salınımının hızlı fazı intrasellüler  $Ca^{+2}$  depolarının mobilizasyonuna bağlıdır. İnsülin salınımının ikinci fazı ise ekstrasellüler kaynaklardaki voltaja bağımlı olarak kalsiyum iyonunun artmasıyla meydana gelir (82).

Pürifiye subsellüler adacık fraksiyonlarında ATP bağımlı  $Ca^{+2}$  transport pompası saptanmıştır ve bu pompanın aktivitesi adacık hücre membranında lokalize olan kalsiyum-ATPaz aktivitesiyle gerçekleşir (83). İki çeşit  $Ca^{+2}$ -ATP pompası vardır:

birisi plazma hücre membranında, diğeri ise endoplazmik retikulumdadır. Her ikisinin aktiviteleri birbirinden önemli farklılıklar taşımaktadır. Plazma membranındaki kalsiyum transport sisteminin aktivasyonu için daha az iyonize kalsiyum gereklidir ve plazma membran pompası ayrıca kalmodulinle de stimüle olur. Buna zıt olarak endoplazmik retikulum pompa aktivitesi ise daha yüksek iyonize kalsiyum gerektirir ve kalmoduline bağımlı değildir. Kalmodulinin etkisi hormonlara bağılı olarak ATPaz pompasının  $Ca^{+2}$  'a afinitesini arttırmaktır. Fosfatidik asit, fosfotidilserin gibi asidik fosfolipidler adacık hücre plazma membranındaki  $Ca^{+2}$ -ATPaz aktivitesini stimüle ederler. Tüm bu bilgiler hücre kalsiyum homeostazisinin insülin salınımındaki önemini göstermektedir. Kalsiyum homeostazisindeki bozulmalar insülin salgısını da bozacaktır. İnsüline duyarlı bazı enzimlerin etkileri kalsiyuma bağılıdır (84,85). Yine bazı kalsiyum bağlayan moleküller de insülin benzeri etki yaparlar. İnsülin adipozitlerdeki ve trombositlerdeki iyonize kalsiyum konsantrasyonunu artırır. Ayrıca insülin, böbrek, kalp, karaciğer ve adipozitlerdeki plazma membran  $Ca^{+2}$ -ATPaz pompasının aktivitesini artırır. İnsülinin bu pompa aktivitesine etkisi membran kalmodulin içeriğini artırarak ve/veya kalmodilin fosforilasyonunu artırarak olur. Sonuç olarak insülinin ATPaz enzime etkisi  $Ca^{+2}$  'a afinitesini arttırmak şeklindedir (86,87).

### *Hipertansiyon ve Kalsiyum Metabolizması*

$Ca^{+2}$  ve  $Na^{+}$  iyonları hipertansiyon patogeneğinde önemli rol oynarlar. Lenfosit ve trombositlerdeki  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunun primer hipertansiyonlu rat ve insanlarda artmış olduğu bildirilmiştir (88,89,90). Aynı şekilde eritrosit içi iyonize kalsiyumun da EHT'lu insanlarda artmış olduğu bildirilmiştir (91,92). EHT'da hücresel kalsiyum homeostazisindeki değişiklikler, bu kişilerde eritrosit içindeki kalmodulin içeriği ve dağılımının normal olması nedeniyle hipertansiyon direk olarak kalsiyum iyonuna

bağlanamamıştır (93). Bununla birlikte hipertansif hasta trombositlerinde kalmodulinin  $Ca^{+2}$ -ATPaz aktivitesini artırıcı etkisinin azaldığı gösterilmiştir.  $Ca^{+2}$ -ATPaz aktivitesinin azalmış olmasına rağmen  $Na^{+}$ - $Ca^{+2}$  pompasında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Ayrıca hücre membran  $Ca^{+2}$  transportu veya kalsiyumun intrasellüler membran sistemlerine transportu bozuktur. Bunun nedeni membran lipid kompozisyonunun değişmesi olabilir. Anormal fosfolipid kompozisyonu nedeniyle ATPaz aktivitesindeki değişimler ve kalmoduline  $Ca^{+2}$ -ATPaz cevabındaki değişiklik hipertansiyondaki kalsiyum metabolizması değişikliklerinde önemli rol oynamaktadır. Sonuç olarak vasküler düz kas hücresindeki iyonize kalsiyum artışı ve buna bağlı olarak periferik vasküler rezistanstaki artış EHT patogenezinin karakteristiğini oluşturmaktadır (94).

#### *Obezite ve Kalsiyum Metabolizması*

Rat ve köpek böbrek glomerül bazal membranlarında insülinin  $Ca^{+2}$ -ATPaz aktivitesini direkt olarak stimüle ettiği gösterilmiştir. İnsülinin bu etkisi doza bağımlıdır ve yalnızca biyolojik olarak aktif insülin molekülünün bu tür bir etkisi vardır (95,96). İnsülinin ATPaz enzimi üzerindeki bu etkisi hormon spesifiktir (95). İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 ve insülin benzeri büyüme faktörü 2, böbrek bazolateral membranlarında reseptörü bulunan hormonlardır, ancak enzim aktivitesini doğrudan etkilemezler (96). Obez rat böbrek hücre membranlarında da insülinin ATPaz enziminin üzerine olan etkisinin oldukça azaldığı gözlenmiştir. Aynı gözlem obez hasta adipozitlerinde de izlenmiştir (97). Obezitede insülinin enzim regüle etme yeteneğindeki azalma olayı da hormon spesifiktir ve ATPaz'ı regüle eden diğer hormonlar bu durumda etkinliklerini korumaktadırlar (98,99).

## HASTALAR VE YÖNTEM

### HASTALAR

AÜTF nefroloji ve genel dahiliye polikliniklerine 1 Kasım 1996 - 1 Mayıs 1997 tarihleri arasında başvuran ve antihipertansif ilaç almaksızın 10 dakika istirahat sonrası oturur durumda kan basıncı sistolik 140 mmHg ve/veya diastolik 90 mmHg ve üzerinde bulunan 273 hafif ve orta hipertansiyonlu hastada vücut kitle indeksi (BMI) hesaplandı. BMI 32 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde bulunan 170 kadın, 103 erkek hastada fundoskopik inceleme, telekardiogram, kreatinin klirensi, 24 saatlik proteinüri ve EKG bulgularıyla hedef organ hasarı olup olmadığı araştırıldı. Hedef organ hasarı bulunmayan 152 hastaya oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulandı. Bozulmuş glukoz toleransı (IGT) saptanan 48 (31 kadın, 17 erkek) hastaya (%31.6) planladığımız çalışma ayrıntılı olarak anlatıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden 37 hastanın onayı olduğunu belirten bir form imzalatıldı. Adres ve telefon numaraları alındı. Hastaların tamamı nonfarmakolojik, ilave olarak 13 tanesi beraberinde farmakolojik tedavi almaktaydılar. Farmakolojik tedavi alan hastaların dört hafta süreyle antihipertansif ilaç tedavileri kesildi. Düzenli olarak kan basıncı ölçümleri yapıldı. Kan basınçları ilaç kesilmesini takiben çok yüksek seyreden (>180/110 mmHg) 5 hasta çalışma kapsamından çıkarıldı. Çalışmaya alınan 32 hastanın (17 kadın, 15 erkek) 28'i çalışmayı tamamladı. Dört hasta ise ilaç kullanımı sonrası kontrollerine gelmedi. Hastaların çalışma başlangıcından sonuna kadar almakta oldukları kalorilerini ve gıdalarındaki tuz içeriklerini değiştirmemeleri istendi.



## YÖNTEM:

Çalışmaya dahil edilen hastaların almış oldukları oral  $\text{Na}^+$  miktarını belirlemek amacıyla 24 saatlik idrarlarındaki  $\text{Na}^+$  miktarları ölçüldü. Daha sonra en az 150 gr/gün karbonhidrat içeren diyet uygulandı ve 12-16 saatlik açlık sonunda açlık kan şekeri, ET-1, insülin, C peptid, eritrosit içi sitozolik serbest  $\text{Ca}^{+2}$  değerlerini ölçmek üzere venöz kan örnekleri alındı. Daha sonra 75 gram glikoz içeren 300 ml sıvı 5 dakikada içirilerek 30., 60., 90., 120. dakikalarda glikoz, insülin, C peptid ölçümleri için; 30. dakikada ET-1 ölçümü, 30. ve 120. dakikalarda eritrosit içi  $\text{Ca}^{+2}$  ölçümü için kan alındı (eritrosit içi  $\text{Ca}^{+2}$  ölçümü için alınan örnek heparin içeren tüplere, ET-1 için alınan örnek ise EDTA'lı tüplere alındı). Test esnasında hastalar istirahat ettirildi; çay, kahve ve sigara içmeleri yasaklandı ve elden geldiğince stresten uzak tutuldu.

Eritrosit içi  $\text{Ca}^{+2}$  ölçümü için alınan kan örnekleri en geç 30 dakika içinde laboratuara ulaştırıldı ve ölçümleri yapıldı. ET-1 için alınan örnekler ise  $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de 15 dakika soğutmalı santrifüj cihazında santrifüj edildi. Plazmaları ayrılarak polipropilen tüpler içinde derin dondurucuda saklandı. İnsülin ve C peptid için alınan örnekler de aynı şekilde derin dondurucuda saklandı ve aynı anda, aynı metodla çalışıldı.

Hastalarda açlık kan şekerinin 115-140 mg/dl arasında veya 120. dakika glikozunun 140-200 mg/dl arasında olması bozulmuş glikoz toleransı olarak (IGT) tanımlandı. Bu obez ve EHT'lu hastalara gliclazid (sülfonilüre grubu oral antidiabetik) 80 mg/gün başlandı. Hastaların bu ilacı 8 hafta süreyle kullanmaları istendi. İlaç kullanımı esnasında ortaya çıkabilecek hipoglisemi semptomları konusunda hastalara bilgi verildi. Bu durumda ilacın kesilip plazma glikoz seviyelerini ölçtürmeleri istendi. 8 hafta sonunda yine hastalara 150 gram karbonhidratlı diyet kullandırılıp 12-16 saatlik açlık sonunda hastalara OGTT yapıldı ve aynı incelemeler için kan örnekleri alındı.

Tedavi bitiminde hastaların BMI' leri hesaplandı ve yine 24 saatlik idrarlarında  $\text{Na}^+$  ölçümleri yapıldı.

Plazma insülini radyoimmünojenik ve duplikate olarak immunoprecipitating reagent (DA-PEG solüsyonu) kullanılarak ölçüldü.

Plazma C Peptidi C-PEP-CT RIA isimli radyoimmünoassey kit ile duplikate olarak çalışıldı. Sabit sayıda C peptide karşı antikor ile kaplanmış tüpler kullanıldı.

Glikoz, hegzokinaz yöntemi ile; Idrar  $\text{Na}^+$  ölçümleri ise "Hitachi 917 otoanalizör" kullanılarak ölçülmüştür.

Eritrosit içi  $\text{Ca}^{+2}$  ölçümlerinde daha önce tanımlanmış bir metodun biraz modifiye edildiği bir metod kullanılmıştır (88,89,99,100). Eritrositler önce Hystopaque ile yıkanmış, daha sonra HEPES tamponunda (123 mM NaCl, 5mM KCl, 1mM  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 1.3mM  $\text{CaCl}_2$ , 10mM glikoz, 25 mM HEPES, pH=7.4) yıkanarak Hystopaque elimine edilmiştir. Hücre süspansiyonu HEPES solüsyonu ile %1 hemotokrite incek şekilde dilüe edilmiştir. Bu eritrosit süspansiyonu 1mM Fura 2-AM ile 25 dakika  $37^\circ\text{C}$ 'de enkübe edilmiştir. Diğer yıkanmış eritrosit süspansiyonu örneği ise aynı yöntemle hazırlanmış ancak Fura 2-AM eklenmeden bekletilmiş ve kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Fura 2-AM kuru DMSO da çözüldürülmüş ve 1mM konsantrasyonda kullanılmıştır. Alikotlar  $-20^\circ\text{C}$ 'de saklanmıştır. Eritrositlerdeki ekstrasellüler Fura 2-AM' yi elimine etmek amacıyla eritrositler 1500 rpm'de 5 dakika santrifüje edilmiştir. Hazırlanan hücreler 2ml HEPES tamponunda süspansiyon halinde tutulmuştur.

Flouresans spektrumu "Shimadzu RF 5000 spectrofluorophotometer"de kaydedilmiştir. Eksitasyon dalga boyları 335-385 nm dir. Emisyon dalga boyları ise 510 nm dir. Elde edilen flouresans şiddetine göre  $\text{Ca}^{+2}$  miktarları şu şekilde hesaplanmıştır: kontrol örneklerinin 335/385 nm'deki ölçülen değerleri - kontrol

numunesinin değerleri. Bu oranlama metodu sitozolik  $Ca^{+2}$  konsantrasyonlarını yansıtmaktadır.

ET-1 ölçümü: "Parameter Human Endothelin-1 Immunoassay R&D Systems" kiti kullanılarak ve bu yöntemin modifikasyonu ile ölçülmüştür. Hazırlanan plazma örneklerinde ET-1'i plazmadan ayırabilmek için 3 ml solvent A (%96 glacial asetik asit 25 h/h distile suda dilüe edilmiş) ile asidifiye edilen 2 ml plazma sırasıyla 5 ml %100'lük metanol, 5 ml distile su, 5 ml solvent A ile pre-aktif edilen  $C_{18}$  kolonlarına (Nicholas Institute Diagnostic  $C_{18}$  Workstation) eklendi. Kolon tarafından adsorbe edilen materyal 3 ml solvent D (%25 lik etanol h/h distile suda dilüe edilmiş) ile tekrar yıkandı ve tüm numune kolondan geçtikten sonra 1 ml solvent C eklendi. Kolondan gelen materyal cam tüpte toplandı ve bir kez daha 1ml solvent C eklendi. Elde edilen 2 ml materyal  $37^{\circ}C$  su banyosunda sıvı nitrojen gazı ile uçuruldu. 45 dakika sonra 0.5 ml %100 lük etanol ilave edildi. Ekstraksiyon işlemi tamamlandıktan sonra numuneye 0.25 ml seyreltici eklenerek 30 saniye vortex ile karıştırıldı. Daha sonra "mikroliter plate" kuyucuklarına 100 mikrolitre "anti-ET-1-HRP Conjugate" ilave edilip bunun üzerine 100 mikrolitre standart, kontrol veya ekstakte edilen örnek eklendi. Bir saat oda sıcaklığında enkübe edildi ve 6 kez yıkandı. 100 mikrolitre stop solüsyonu eklenerek "mikroliter plate reader" da (SLT spectral) okundu. Sonuçlar standarda göre hesaplanan değerlerle hazırlanan grafik üzerinde değerlendirildi.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Normal dağılıma uyanlarda eşleştirilmiş örneklerde paired t testi, uymayanlarda Wilcoxon rank sum test, bağımsız grupta normal dağılıma uyanlarda student t testi, uymayanlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Tekrarlayan ölçümlerde Repeated Measure Anova testi kullanıldı. Korelasyonlarda normal dağılıma uyanlarda Pairson , uymayanlarda Spearman testi kullanıldı. P değeri 0.05 'in altındaki değerler anlamlı olarak kabul edildi.

Tablolarda ortalama ve standart sapma, ortanca ve min, max değerleri, grafiklerde ise ortanca değerleri kullanılmıştır.

## SONUÇLAR

IGT bulunan hasta grubumuzun yaşları  $54.54 \pm 7.59$  (41-47, ortanca:55)bulundu. Hastaların tedavi öncesi BMI'leri  $34.5 \pm 1.40$  (32-37, ortanca:34.5) bulundu. İdrar  $\text{Na}^+$  ları  $134.64 \pm 43.8$  mEq /dl (58-215, ortanca:126) idi. Hastalarımızın tedavi öncesi sistolik kan basınçları  $160 \pm 0.93$  (140-190, ortanca:160) mmHg olarak saptandı. Diastolik kan basınçları ise  $97.86 \pm 6.30$  (80-110, ortanca:100) mmHg bulundu (Tablo 1, Şekil 1). Hastalarımızın EHT süreleri ise  $4.68 \pm 2.26$  (1-10, ortanca:5 ) yıl bulunmuştur. Çalışmamızdaki hastalarımızın tamamının gliclazid tedavisi öncesi ve sonrasında tüm parametreleri tablo 5,6,7,8,9,10,11 ve 12'de görülmektedir.

**Hastalarımızın tümü gözönüne alınarak tedavi öncesi ve sonrası BMI, idrar  $\text{Na}^+$  , ET-1,  $[\text{Ca}^{+2}]_i$  , insülin, C peptid, glikoz seviyeleri karşılaştırıldı. Buna göre:**

1. Tedavi sonrası sistolik ve diastolik kan basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşme olduğu izlenmiştir ( $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0001$ ) (Tablo 1, Şekil 1).

2. Serum glikozunun sadece 1. ve 2. saat değerlerinde tedavi sonrasında anlamlı bir düşme izlenirken ( $p=0.0036$ ,  $p < 0.0001$ ), glikoz değerlerinin eğri altındaki alanları karşılaştırıldığında da tedaviyle oldukça anlamlı bir azalma olduğu izlenmiştir ( $p < 0.0001$ ) (Tablo 1).

3. C peptid değerlerinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir değişme izlenmedi (Tablo 2).

4. İnsülin değerlerinde ise 90. ve 120. dakikalarda tedavi sonrası anlamlı bir düşme izlenirken (sırasıyla p değerleri: 0.0476, 0.0221,  $< 0.05$ ), insülin değerlerinin

eğri altında kalan alanları karşılaştırıldığında ise anlamlı bir azalma izlenmemiştir ( $p= 0.0913, >0.05$ ) (Tablo 1).

5. Bazal ve 30. dakikada ölçülen serum ET-1 düzeylerinde tedavi sonrasında anlamlı bir azalma izlendi ( $n=22, p< 0.0001, < 0.0001; <0.05$ ) (Tablo 2, Şekil 3).

6. Eritrosit  $[Ca^{+2}]_i$  değerlerine gelince: tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında 0., 30., 120. dakikalarda anlamlı olarak tedavi sonrasında düşüş olduğu izlenmiştir ( $p$  değerleri sırayla :  $p< 0.0001, p< 0.00001, p< 0.0163$ ) (Tablo 2, Şekil 2).

Tedavi sonrası kan basınçları, ET-1, insülin değerlerinin eğri altında kalan alanları, glikoz değerlerinin eğri altında kalan alanları ve  $[Ca^{+2}]_i$  değerlerinde anlamlı düşmeler saptamış olmamıza rağmen bu parametreler ile kan basıncı arasında anlamlı bir korelasyon saptamadık. Ayrıca hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki idrar  $Na^+$  ları ve BMI'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p=0.7413, p= 0.463, > 0.05$ ) (Tablo 1).

**Hastalarımızı ortalama kan basınçlarında (OKB) %10 düşme olan (A, n= 21) ve olmayan (B, n= 7) olmak üzere iki gruba ayırdık ve bu gruplar arasında adı geçen parametrelerde tedavi öncesi ve sonrasında bir farklılık olup olmadığına baktık:**

1. İdrar  $Na^+$ u, ET-1,  $[Ca^{+2}]_i$ , insülin, C peptid ve glikoz seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık. Ancak A grubundaki hastaların BMI'leri B grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p= 0.0164, >0.05$ ).

2. A grubunda tedavi öncesine göre 0., 30. ve 120. dakikalardaki  $[Ca^{+2}]_i$  değerlerinde tedavi sonrasında anlamlı bir azalma saptanırken ( $p<0.0001, p=0.0007, p=0.0273, <0.05$ ) (Tablo 3, Şekil 4), B grubunda ise tedavinin

$[Ca^{+2}]_i$  düzeylerine etkisi olmamıştır. Sadece 30. dakikadaki  $[Ca^{+2}]_i$  düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p= 0.0178, <0.05$ ) (Tablo 4- Şekil 4).

3. A ve B grubu hastalarda glikoz değerlerinin eğri altında kalan alanları tedavi sonrası değerleriyle karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir ( $p=0.01, p=0.012, < 0.05$ ) (Tablo 3,4 - Şekil 7).

4. İki grupta da C peptid değerlerinde tedaviyle anlamlı bir azalma izlenmez iken (Tablo 3,4), insülin değerlerinin eğri altında kalan alanları karşılaştırıldığında ise A grubunda anlamlı bir azalma varken ( $p= 0.046, <0.05$ ); B grubunda ise azalma izlenmemiştir ( $p= 0.352, >0.05$ ) (Tablo 3, 4 - Şekil 6).

5. Her iki grubun da tedaviyle plazma bazal ve 30. dakika ET-1 düzeylerindeki azalma anlamlıydı ( $p< 0.0001, p=0.0004; p=0.01, p< 0.0001; <0.05$ ) (Tablo 3,4 - Şekil 5).

6. B grubunda tedavi öncesi bazal  $[Ca^{+2}]_i$  değerleri ile diastolik kan basınçları arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır ( $p=0.031, r= -0.8001$ ). A grubunda 120.dakika  $[Ca^{+2}]_i$  ve sistolik kan basınçları arasında pozitif korelasyon izlenmiştir ( $p= 0.042, r= 0.4479$ ).

7. A grubunda bazal ET-1 düzeyleri ile bazal insülin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon izlenirken ( $p=0.013, r=0.4479$ ), bazal  $[Ca^{+2}]_i$  değerleri ile bazal insülin değerleri arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır ( $p= 0.0016, r= - 0.5174$ ).

**Tablo 1.** Gliclazid tedavisi öncesi (A) ve sonrasında (B) tüm hastaların parametrelerinin kümülatif değerlendirilmesi

n = 28	A			B			p
	Ortalama (SD)	Ortanca	Min-Max	Ortalama (SD)	Ortanca	Min-Max	
İdrar Na <sup>+</sup> mEq / L	134 (64.0)	126	58-215	134.25 (41.96)	130.5	60-210	p=0.7413
BMI Kg / m <sup>2</sup>	34.5 (1.40)	34.5	32-37	34.52 (1.42)	34	32-37	p=0.463
Sistolik KB mmHg	160 (0.93)	160	140-190	140.19 (15.72)	140	110-180	p<0.0001
Diastolik KB mmHg	97.86 (6.30)	100	80-110	85.18 (6.60)	80	80-100	p<0.0001
Glikoz (0') mg /dl	98.71 (13.15)	97	80-128	92.93 (9.63)	95	64-113	p=0.0734
Glikoz (30') mg /dl	164.64 (38.46)	159.5	116-291	157.93 (24.99)	156.5	110-197	p=0.4456
Glikoz (60') mg /dl	179.82 (39.21)	179.5	123-280	151.04 (34.31)	154.5	91-230	p=0.0036
Glikoz (90') mg /dl	142.36 (33.27)	144.5	84-210	130.96 (32.96)	124	90-193	p=0.1866
Glikoz (120') mg /dl	148.54 (21.46)	146	102-180	107.46 (25.28)	109	59-150	p<0.0001
Σ Glikoz mg / dl	737.01 (97.54)	718.5	570-1089	640.32 (96.24)	642	467-811	p<0.0001
İnsülin (0') µ U / ml	13.78 (8.07)	11.55	4.6-35	13.24 (9.20)	10.85	3.3-48.1	p=0.2146
İnsülin(30') µ U / ml	64.68 (27.33)	55.70	36-130	67.74 (38.10)	64.5	10-198	p=0.8554
İnsülin(60') µ U / ml	82.15 (50.60)	72.65	14.8-254	66.59 (47.54)	56.95	6.4-195	p=0.0529
İnsülin(90') µ U / ml	68.76 (52.07)	49.40	10.9-231	58.96 (50.41)	40.50	7-184	p=0.0476
İnsülin(120') µ U / ml	49.26 (39.62)	45.1	41-202	40.13 (35.94)	29.40	52-172.4	p=0.0221
Σ İnsülin µ U / ml	278.63 (145.22)	245.3	90.7-690	246.64 (142.3)	214.9	51-545	p=0.0913

Σ eğri altında kalan alan, BMI: vücut kitle indeksi, KB: kan basıncı



**Tablo 2.** Gliclazid tedavisi öncesi (A) ve sonrasında (B) tüm hastaların parametrelerinin kümülatif değerlendirilmesi

n = 28	A			B			p
	Ortalama SD	Ortanca	Min-Max	Ortalama SD	Ortanca	Min-Max	
C pep (0') <sup>o</sup> ng / dl	3.49 (2.25)	2.75	1-10.40	4 (1.88)	3.95	1.3-9.6	p=0.2216
C pep (30') <sup>o</sup> ng / dl	7.15 (3.83)	6.90	1.7-14	10.22 (6.69)	9.2	3-40	p=0.004
C pep (60') <sup>o</sup> ng / dl	9.72 (3.63)	10.15	2.7-15	11.94 (9.24)	9.95	4.5-55.9	p=0.8195
C pep (90') <sup>o</sup> ng / dl	9.05 (4.24)	9.0	2.2-15	10.99 (11.36)	10.1	2.5-66.7	p=0.7982
C pep (120') <sup>o</sup> ng / dl	7.87 (3.51)	7.35	2.7-14	8.93 (7.61)	7.0	2-42.3	p=0.9637
ET-1 (0') <sup>δ</sup> pg / ml	8.46 (0.99)	8.75	6.2-9.8	4.58 (1.29)	4.2	3.5-9.2	p<0.0001
ET-1 (30') <sup>δ</sup> pg / ml	10.31 (2.58)	9.8	6.8-17.3	5.27 (1.22)	5.0	3.9-9.8	p<0.0001
Σ ET-1 nmol / ml	18.77 (3.27)	18.6	13.3-26.7	9.85 (1.75)	9.55	7.4-14.1	p<0.0001
Ca <sup>+2</sup> (0') <sup>#</sup> nmol / ml	0.71 (0.08)	0.70	0.55-0.90	0.82 (0.50)	0.64	0.51-2.4	p=0.0001
Ca <sup>+2</sup> (30') <sup>#</sup> nmol / ml	0.77 (0.15)	0.74	0.61-1.3	0.64 (0.06)	0.64	0.54-0.8	p<0.0001
Ca <sup>+2</sup> (120') <sup>#</sup> nmol / ml	0.89 (0.22)	0.94	0.50-1.19	0.77 (0.72)	0.72	0.56-1.4	p=0.0163

Σ eğri altında kalan alan, BMI: vücut kitle indeksi, KB: kan basıncı, <sup>δ</sup> n=22, <sup>o</sup> C pep: C peptid,  
<sup>#</sup> Eritrosit içi sitozolik serbest Ca<sup>+2</sup>, A : Tedavi öncesi, B: tedavi sonrası.

**Tablo 3.** Glislazid tedavisi sonrasında ortalama kan basıncı % 10 düşen (A) hastalarda tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması.

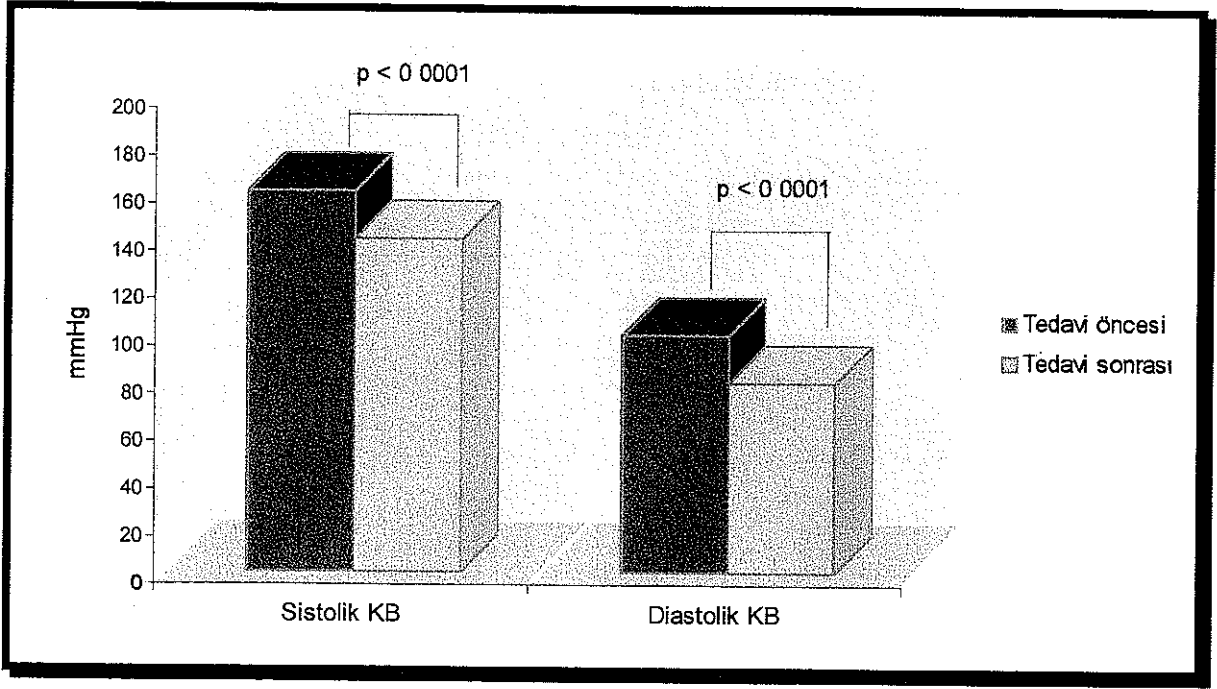
A n=21	Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası			p
	Ortalama SD	Ortanca	Min-Max	Ortalama SD	Ortanca	Min-Max	
İdrar Na <sup>+</sup> mEq / L	135.67 (43.1)	132	58-215	134.80 (41.89)	136	86-209	p=0.785
BMI kg / m <sup>2</sup>	34.14 (1.20)	34	32-37	34.26 (1.08)	34	32-37	p=0.9802
ET-1 ( 0' ) <sup>*</sup> pg / ml	8.33 (1.08)	8.8	6.2-9.8	4.56 (1.35)	4.2	3.8-9.2	p<0.0001
ET-1 ( 30' ) <sup>*</sup> pg / ml	10.37 (2.94)	9.5	6.8-17.3	5.29 (1.32)	4.9	4.3-9.8	p=0.0004
Ca <sup>+2</sup> ( 0' ) <sup>δ</sup> ng / ml	0.72 (0.07)	0.7	0.61-0.9	0.63 (0.06)	0.64	0.52-0.73	p<0.0001
Ca <sup>+2</sup> ( 30' ) <sup>δ</sup> ng / ml	0.77 (0.16)	0.74	0.61-1.3	0.65 (0.06)	0.66	0.54-0.80	p=0.0007
Ca <sup>+2</sup> (120' ) <sup>δ</sup> ng / ml	0.93 (0.20)	1.02	0.5-1.19	0.80 (0.19)	0.72	0.59-1.43	p=0.0273
∑ İnsülin μ U / ml	273.51 (147.19)	237.4	90.7-690	227.63 (145.67)	158.7	51-545	p=0.046
∑ C Peptid ng / ml	36.1 (15.20)	35.5	13-60.2	46.75 (40.39)	40.0	18.9-214	p=0.285
∑ Glikoz mg / dl	738.05 (109.37)	725	570-1089	644.76 (100.77)	651	467-811	p=0.01

\* n=17 , ∑ = eğri altında kalan alan, <sup>δ</sup> Eritrosit içi sitozolik serbest Ca<sup>+2</sup> düzeyi, BMI: vücut kitle indeksi, ET-1: Endotelin-1.

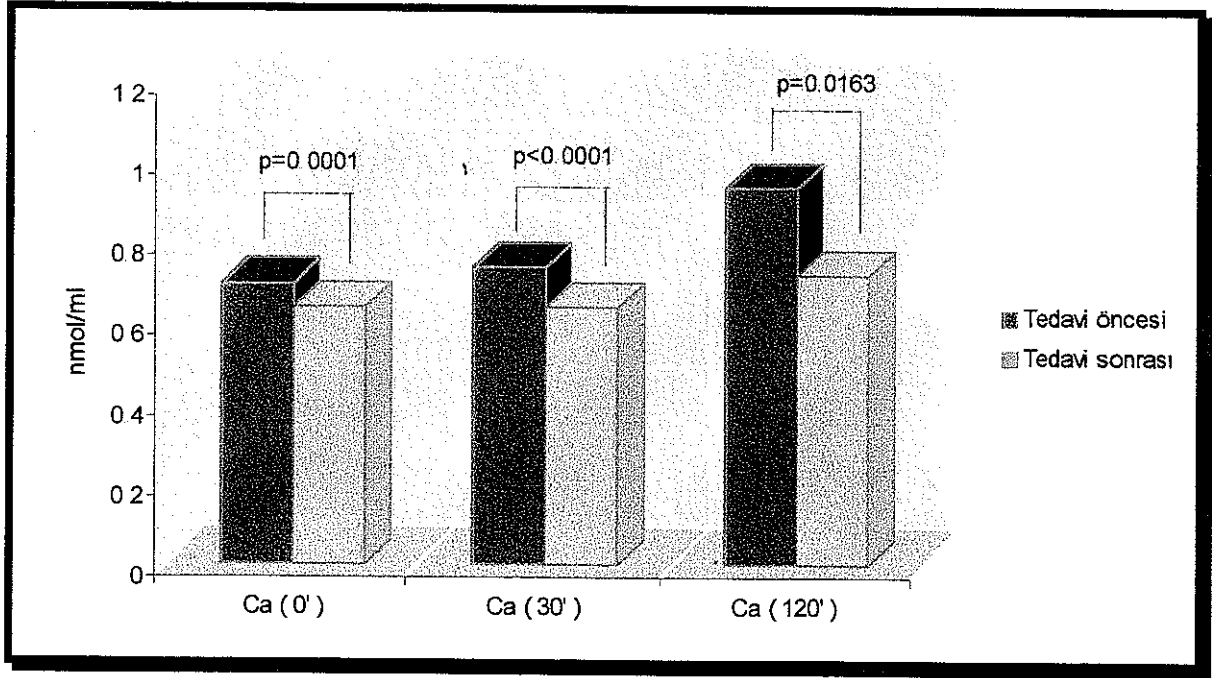
**Tablo 4.** Gliclazid tedavisiyle ortalama kan basınçlarında %10 düşme olmayan hastaların (B) tedavi öncesi ve sonrası parametrelerinin karşılaştırılması.

B n=7	Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası			p
	Ortalama SD	Ortanca	Min-Max	Ortalama SD	Ortanca	Min-Max	
İdrar Na <sup>+</sup> mEq / L	131.57 (49.0)	126	83-110	130.57 (45.07)	112	60-209	p=0.635
BMI kg / m <sup>2</sup>	35.57 (1.51)	35	33-37	35.85 (1.58)	35	33-37	p=0.127
ET-1 ( 0' ) <sup>*</sup> pg / ml	8.9 (0.38)	8.7	8.5-9.4	4.62 (1.16)	4.6	3.5-6.4	<b>p=0.01</b>
ET-1 ( 30' ) <sup>*</sup> pg / ml	10.10 (0.41)	9.9	9.8-10.8	5.20 (0.89)	5.2	3.9-6.2	p<0.0001
Ca <sup>+2</sup> ( 0' ) <sup>δ</sup> ng / ml	0.68 (0.13)	0.66	0.55-0.9	0.59 (0.04)	0.59	0.54-0.65	p=0.124
Ca <sup>+2</sup> (30' ) <sup>δ</sup> ng / ml	0.75 (0.14)	0.72	0.63-1.04	0.61 (0.04)	0.59	0.59-0.68	<b>p=0.0178</b>
Ca <sup>+2</sup> (120' ) <sup>δ</sup> ng / ml	0.78 (0.24)	0.75	0.53-1.18	0.68 (0.07)	0.7	0.56-0.75	p=0.3517
∑ İnsülin μ U / ml	293.9 (149.39)	261.20	100.5-493	303.69 (124.15)	274	153-531	p=0.352
∑ C Peptid ng / ml	40.84 (12.7)	38.2	19.3-56.4	44.04 (10.70)	42.6	26.6-61.2	p=2367
∑ Glikoz mg /dl	722.14 (52.16)	704	676-833	627 (86.92)	633	536-745	p=0.415

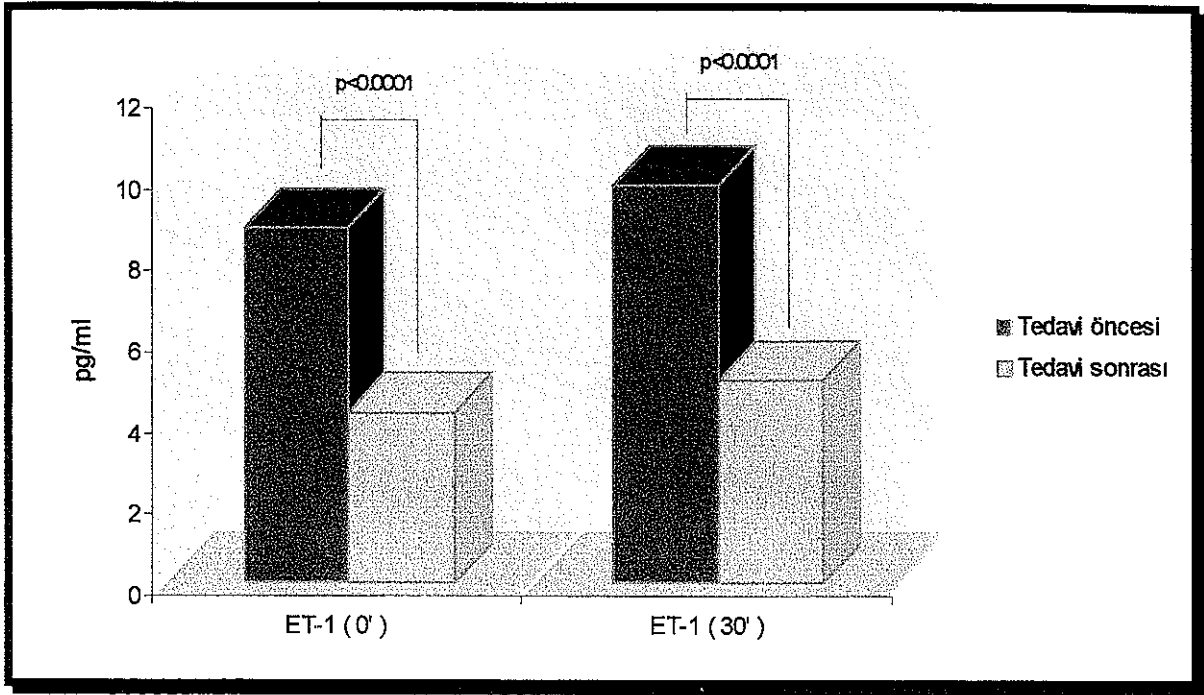
\* n = 5; ∑ = eğri altında kalan alanlar , <sup>δ</sup> Eritrosit içi sitozolik serbest Ca<sup>+2</sup> , BMI: vücut kitle indeksi, ET-1: Endotelin-1



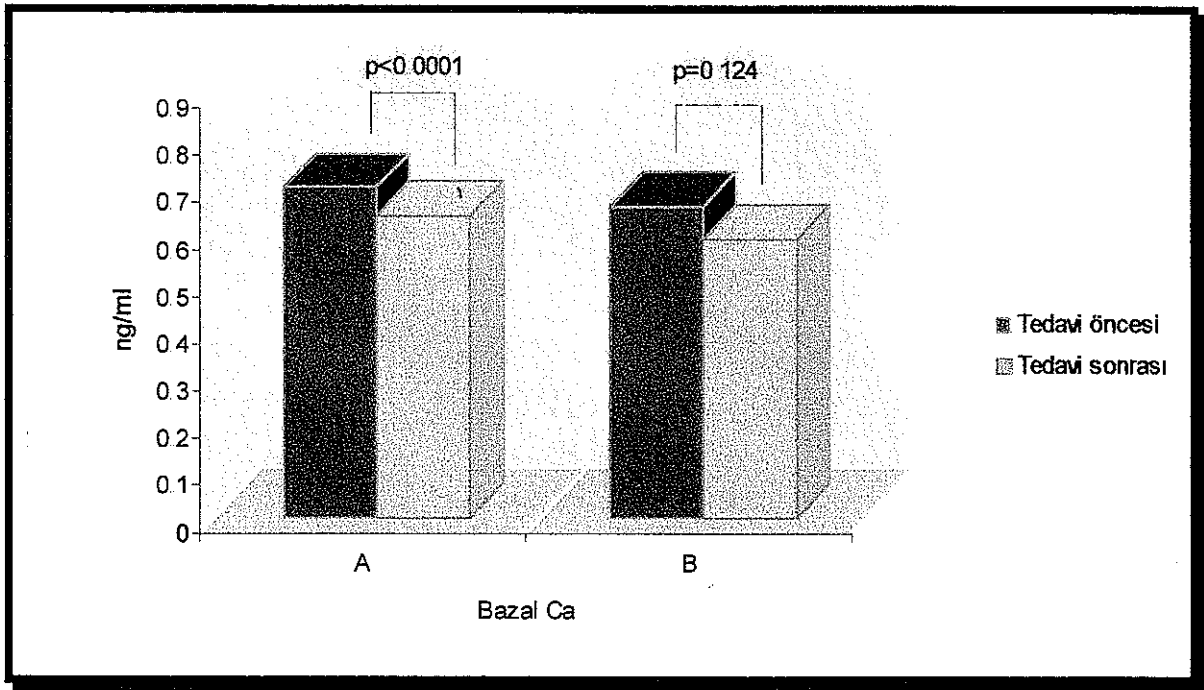
**Şekil - 1:** Tüm hasta grubunda gliclazid tedavisi öncesi ve sonrası diastolik ve sistolik kan basınçlarının karşılaştırılması (kolonlar ortanca değeri göstermektedir).



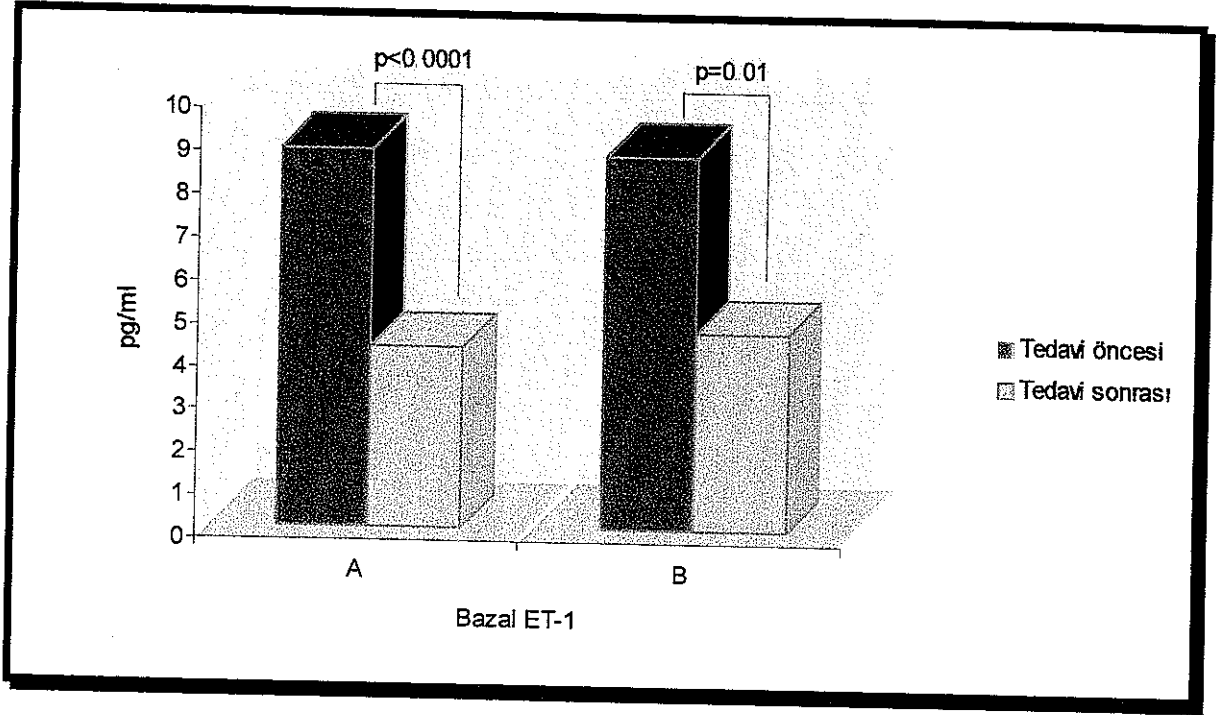
**Şekil - 2:** Tüm hasta grubunda OGTT sırasında 0, 30, ve 120. dakikalarda alınan plazma örneklerinde gliclazid tedavisi öncesi ve sonrası eritrosit içi sitozolik serbest kalsiyum düzeylerinin karşılaştırılması (kolonlar ortanca değerleri göstermektedir).



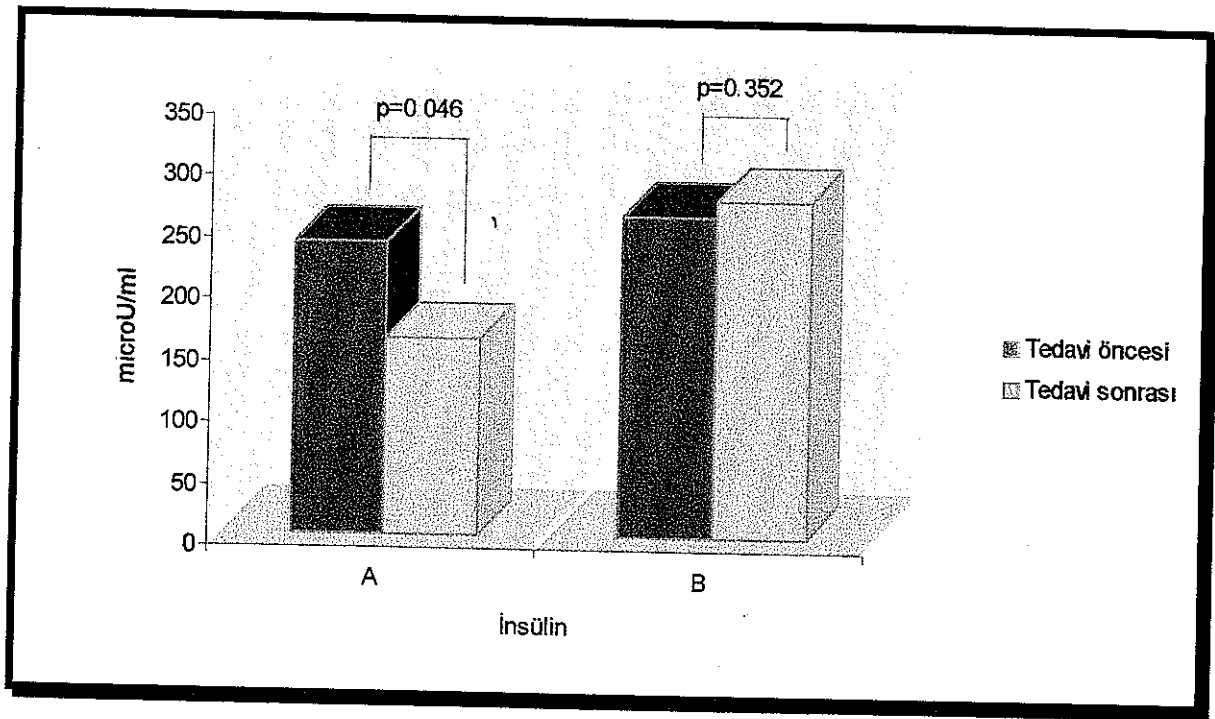
**Şekil - 3** : Tüm hasta grubunda OGTT sırasında 0. ve 30. dakikalarda alınan plazma örneklerinde gliclazid tedavisi öncesi ve sonrası plazma Endotelin -1 düzeylerinin karşılaştırılması (kolonlar ortanca değeri göstermektedir).



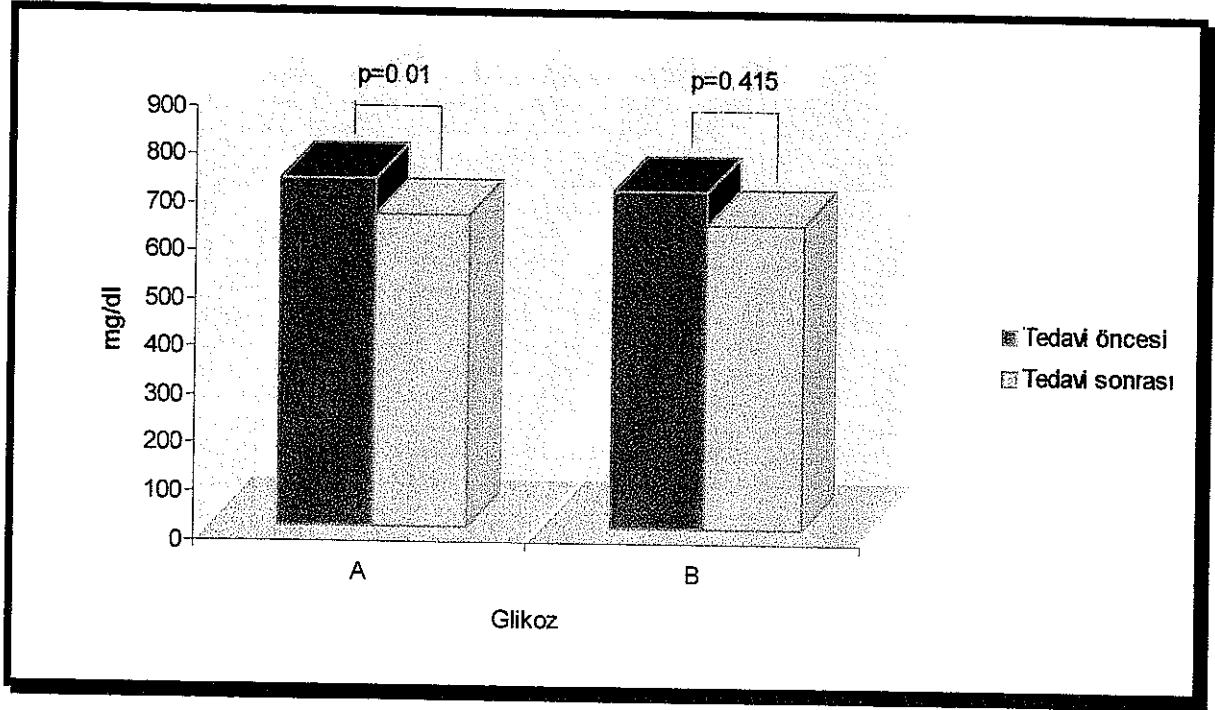
**Şekil - 4** : Ortalama kan basınçlarında %10 düşme olan (A) ve olmayan (B) hasta gruplarının gliclazid tedavisi öncesi ve sonrası bazal eritrosit içi sitozolik serbest kalsiyum değerlerinin karşılaştırılması (kolonlar ortanca değeri göstermektedir).



**Şekil - 5 :** Ortalama kan basınçlarında %10 düşme olan (A) ve olmayan (B) hasta gruplarının gliclazid tedavisi öncesi ve sonrası plazma bazal Endotelin - 1 değerlerinin karşılaştırılması (kolonlar ortanca değeri göstermektedir).



**Şekil - 6 :** Ortalama kan basınçlarında %10 düşme olan (A) ve olmayan (B) hasta gruplarının gliclazid tedavisi öncesi ve sonrası OGTT sırasında alınan kan örneklerinde insülin değerlerinin eğri altındaki alanlarının karşılaştırılması (kolonlar ortanca değeri göstermektedir).



**Şekil - 7** : Ortalama kan basınçlarında %10 düşme olan (A) ve olmayan (B) hasta gruplarının gliclazid tedavisi öncesi ve sonrası OGTT sırasında alınan kan örneklerinde glikoz değerlerinin eğri altındaki alanlarının karşılaştırılması (kolonlar ortanca değeri göstermektedir).

Tablo 5 : Hastaların Tedavi Öncesi Sistolik, Diastolik Kan Basınçları ve İdrar Sodyumları ( n=28)

Hasta (No)	İsim	Yaş	Cinsiyet	BMI (kg / m <sup>2</sup> )	HT süresi (yıl)	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)	İdrar Na (mEq / L)
1	ZK	66	K	35	8	170	100	168
2	ZD	63	K	35	6	180	95	98
3	MT	56	E	33	4	150	100	95
4	NÖ	48	K	34	2	155	105	73
5	SG	43	E	37	1	175	100	178
6	NÖ	55	K	35	4	160	95	154
7	BE	51	E	34	4	140	100	58
8	FS	47	K	33	1	150	100	100
9	MI	62	K	35	6	170	100	157
10	FY	50	E	33	5	160	105	215
11	YU	59	K	32	3	160	90	188
12	MÖ	62	E	35	7	170	100	183
13	AA	52	E	33	5	150	100	83
14	MA	60	K	37	2	150	100	92
15	KY	60	K	33	6	170	100	100
16	NK	45	E	34	3	190	100	119
17	AK	42	K	36	3	150	90	120
18	NT	41	E	37	2	160	90	149
19	HC	67	E	34	5	150	90	118
20	MF	49	E	35	6	165	95	132
21	İC	50	K	35	8	160	110	213
22	ZK	55	E	37	7	170	90	110
23	Tİ	62	K	35	10	170	100	83
24	SE	60	E	34	6	160	80	178
25	KG	63	K	33	5	150	105	176
26	MA	47	E	33	4	160	105	112
27	RO	52	E	35	6	150	100	135
28	SC	60	K	34	2	160	95	183

Tablo 6 : Hastaların Tedavi Öncesi OGTT'inde Glikoz ( n=28 ) ve ET-1 ( n=22 ) Düzeyleri

Hasta (No)	İsim	Glikoz(0') (mg / dl)	Glikoz(30') (mg / dl)	Glikoz(60') (mg / dl)	Glikoz(90') (mg / dl)	Glikoz(120') (mg / dl)	ET-1 (0') pg / ml	ET-1 (30') pg / ml
1	ZK	103	210	164	109	160	9.1	9.7
2	ZD	85	143	203	144	145	9.2	9.8
3	MT	81	161	150	145	180	8.9	9.5
4	NÖ	91	178	178	158	148	8.8	14.2
5	SG	110	230	241	181	141	8.2	9.2
6	NÖ	110	140	158	145	102	8.8	14.2
7	BE	106	200	191	150	145	-	-
8	FS	94	176	184	179	163	8.1	7.1
9	MI	117	126	130	84.0	144	6.5	6.8
10	FY	128	291	280	210	180	9.1	9.5
11	YU	118	121	140	150	145	6.2	7.5
12	MÖ	98	122	123	200	158	-	-
13	AA	96	149	158	159	144	9.4	17.3
14	MA	115	154	160	160	105	8.7	9.9
15	KY	106	149	228	187	138	9.4	9.2
16	NK	98	203	181	130	123	8.5	9.8
17	AK	94	161	151	110	171	9.1	10.9
18	NT	119	161	210	137	105	-	-
19	HC	101	146	128	109	147	-	-
20	MF	80	125	132	88.0	145	7.1	8.1
21	İC	87	116	210	108	155	-	-
22	ZK	81	137	166	134	178	8.7	10.1
23	Tİ	82	205	131	127	159	9.4	10.8
24	SE	90	158	220	96.0	142	9.8	14.2
25	KG	102	162	221	178	170	8.5	9.9
26	MA	93	175	208	162	135	7.4	10.8
27	RO	84	174	205	110	152	7.2	8.3
28	SC	95	137	184	136	179	-	-



Tablo 7 : Hastaların Tedavi Öncesi OGTT'de İnsülin ve C Peptid Düzeyleri ( n= 28).

Hasta ( No )	İsim	İnsülin(0')	İnsülin(30')	İnsülin(60')	İnsülin(90')	İnsülin(120')	Cpep(0')	Cpep(30')
		uU / ml	uU / ml	uU / ml	uU / ml	uU / ml	pmol/ml	pmol/ml
1	ZK	12.2	85.7	94.5	41.1	19.7	2.3	11.6
2	ZD	5.60	41.7	54.8	43.5	47.5	1.8	5.3
3	MT	12.4	79.4	84.9	43.8	15.4	5	9.6
4	NÖ	7.80	43.1	41.1	46.3	21.7	1.3	1.7
5	SG	9.30	39.2	51.7	45.3	24.3	2.2	5.2
6	NÖ	9.80	40.8	47.5	42.3	27.2	1.0	2.5
7	BE	9.30	57.1	83.1	56.6	59.3	1.6	5.1
8	FS	8.60	46.7	45.5	59.2	60.2	1.6	3.7
9	Mİ	18.8	81.3	66.9	17.8	14.5	1.6	7.1
10	FY	30.0	72.8	65.3	56.5	47.0	2.4	2.1
11	YU	4.60	93.9	60.0	29.5	36.0	2.2	2.8
12	MÖ	15.0	36.4	50.3	40.3	28.0	1.26	4.0
13	AA	22.0	98.1	158.6	90.7	57.5	5.1	12.8
14	MA	6.30	50.9	57.4	52.2	19.2	2.6	8.0
15	KY	14.8	45.0	107.5	122.8	47.5	4.5	8.1
16	NK	27.9	93.9	90.0	85.9	98.7	5.4	14
17	AK	11.7	61.0	72.9	42.3	76.0	3.1	6.7
18	NT	22.5	37.5	179.3	156.3	98.3	4.9	3.6
19	HÇ	16.2	92.5	89.7	180.5	202	3.5	11.1
20	MF	5.70	36.0	14.8	14.5	19.7	1.8	72
21	İC	11.4	36.3	29.2	10.9	12.7	2.0	4.2
22	ZK	10.0	76.7	80.6	96.6	93.0	8.5	11.5
23	Tİ	24.2	130	150	115.7	46.2	5.3	14
24	SE	11.1	67.4	72.4	46.6	39.9	4.4	9.6
25	KG	12.2	39.0	75.4	80.0	54.6	1.8	4.1
26	MA	6.80	54.3	91.5	63.5	65.0	10.4	3.4
27	RO	4.70	48.3	31.2	13.6	4.10	2.9	9.3
28	SC	35.0	126	254	231	44.0	3.0	12

Tablo 8 : Hastaların Tedavi Öncesi C Peptid ve Hücre İçi Kalsiyum Değerleri ( n=28).

Hasta ( No )	İsim	C pep(60')	Cpep(90')	C pep(120')	Ca <sup>2+</sup> ( 0' )	Ca <sup>2+</sup> (30' )	Ca <sup>2+</sup> (120' )
		pmol/ml	pmol/ml	pmol/ml	( pg / dl )	( pg / dl )	( pg / dl )
1	ZK	9.0	7.4	5.4	0.61	0.62	0.50
2	ZD	7.5	9.9	12	0.66	0.72	0.89
3	MT	11	8.7	7.0	0.69	0.72	0.73
4	NÖ	4.2	2.7	3.1	0.65	0.61	0.78
5	SG	6.9	6.9	5.2	0.70	0.68	1.10
6	NÖ	5.1	5.5	5.0	0.80	0.75	1.10
7	BE	6.9	6.1	7.6	0.73	0.74	1.02
8	FS	2.7	2.9	3.7	0.77	0.96	1.08
9	Mİ	5.4	4.0	2.7	0.68	0.75	1.19
10	FY	5.9	2.2	6.0	0.70	0.98	0.55
11	YU	10.5	3.1	5.1	0.76	0.76	0.78
12	MÖ	15	10	12	0.76	0.76	1.05
13	AA	14	13.4	10.2	0.63	0.73	0.88
14	MA	10	9.3	7.1	0.58	0.63	0.98
15	KY	11.7	14	11.4	0.75	0.92	1.07
16	NK	14	14	12.8	0.68	0.67	1.15
17	AK	9.1	7.0	9.6	0.68	0.70	0.75
18	NT	14	14	13	0.80	0.75	0.53
19	HÇ	14	14	14	0.65	0.71	0.77
20	MF	5.8	5.6	5.9	0.76	0.76	1.03
21	İC	5.0	4.8	3.3	0.59	0.67	0.58
22	ZK	12.1	12.7	4.2	0.90	1.04	1.18
23	Tİ	14.0	14	9.1	0.69	0.69	0.75
24	SE	11.3	10.8	13	0.69	0.70	0.78
25	KG	10.2	13	9.1	0.55	0.75	0.58
26	MA	12.8	15	10.6	0.77	0.64	1.08
27	RO	10.1	8.3	4.2	0.90	1.30	1.02
28	SC	14.0	14	8.1	0.71	0.78	1.02

**Tablo 9** : Hastaların Tedavi Sonrası Sistolik, Diastolik Kan Basıncıları ve OGTT'nde Glikoz Değerleri (n=28)

Hasta (No)	İsim	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)	İdrar Na (mEq/L)	Glikoz(0') (mg/dl)	Glikoz(30') (mg/dl)
1	ZK	35	150	90	165	107	187
2	ZD	35	160	90	100	90	158
3	MT	33	130	90	90	98	120
4	NÖ	34	140	80	75	99	185
5	SG	37	120	80	165	113	177
6	NÖ	35	120	80	150	90	120
7	BE	34	130	80	60	87	130
8	FS	33	140	85	103	98	152
9	MI	35	160	80	150	100	138
10	FY	33	140	80	210	98	187
11	YU	32	140	80	190	87	140
12	MÖ	35	140	95	184	100	170
13	AA	33	120	80	80	76	160
14	MA	37	150	90	97	89	143
15	KY	33	140	85	105	99	137
16	NK	34	160	90	110	104	152
17	AK	36	110	80	125	89	190
18	NT	37	150	80	140	95	159
19	HÇ	34	130	80	124	83	152
20	MF	35	130	80	136	64	110
21	IC	35	180	100	209	90	132
22	ZK	37	145	100	112	86	155
23	TI	35	160	95	86	92	181
24	SE	34	120	80	180	95	197
25	KG	33	140	90	170	95	176
26	MA	33	140	85	120	99	137
27	RO	35	140	80	138	84	182
28	SC	34	120	80	185	95	195

**Tablo 10** : Hastaların Tedavi Sonrası OGTT'nde Glikoz ve Hücre İçi Kalsiyum Düzeyleri (n=28)

Hasta (No)	İsim	Glikoz(60') (mg/dl)	Glikoz(90') (mg/dl)	Glikoz(120') (mg/dl)	Ca <sup>2+</sup> (0') (pg/dl)	Ca <sup>2+</sup> (30') (pg/dl)	Ca <sup>2+</sup> (120') (pg/dl)
1	ZK	137	115	78.0	0.69	0.74	0.93
2	ZD	110	96.0	98.0	0.58	0.68	0.72
3	MT	124	107	110	0.66	0.66	0.69
4	NÖ	170	193	135	0.63	0.62	0.65
5	SG	130	182	129	0.69	0.70	0.85
6	NÖ	110	92.0	68	0.65	0.68	0.75
7	BE	125	107	97.0	0.55	0.70	1.00
8	FS	154	99.0	113	0.73	0.80	1.43
9	MI	177	120	130	0.62	0.64	0.69
10	FY	156	136	125	0.68	0.68	0.69
11	YU	170	123	95.0	0.67	0.68	0.71
12	MÖ	180	103	98.0	0.55	0.66	0.89
13	AA	165	95.0	80.0	0.65	0.62	0.71
14	MA	155	149	139	0.61	0.59	0.63
15	KY	187	184	135	0.59	0.61	0.90
16	NK	140	141	130	0.62	0.63	0.66
17	AK	176	130	115	0.58	0.60	0.66
18	NT	146	125	108	0.60	0.58	0.74
19	HÇ	106	101	59.0	0.54	0.59	0.59
20	MF	91.0	107	95.0	0.66	0.69	0.72
21	IC	110	129	75.0	0.54	0.61	0.56
22	ZK	190	143	137	0.56	0.59	0.70
23	TI	94.0	90.0	80.0	0.65	0.66	0.69
24	SE	191	190	138	0.64	0.63	0.96
25	KG	186	165	123	0.59	0.56	0.75
26	MA	230	184	150	0.52	0.54	0.87
27	RO	143	104	82.0	0.67	0.69	0.72
28	SC	176	157	80.0	0.57	0.60	0.65

Tablo 11 : Hastaların Tedavi Sonrası İnsülin ve C Peptid değerleri ( n=28)

Hasta (No)	İsim	İnsülin(0')	İnsülin(30')	İnsülin(60')	İnsülin(90')	İnsülin(120')	Cpep(0')
		uU / ml	uU / ml	uU / ml	uU / ml	uU / ml	pmol/ml
1	ZK	5.60	55.1	44.8	34.2	11.1	1.9
2	ZD	11.0	68.0	72.0	46.0	39.0	4.4
3	MT	5.00	10.0	12.0	10.8	13.2	5.2
4	NÖ	14.3	31.5	63.6	99.5	78.5	4.0
5	SG	10.7	89.5	94.2	75.8	28.8	3.4
6	NÖ	11.4	36.0	20.0	11.0	13.0	2.0
7	BE	8.30	41.0	35.0	7.00	16.0	9.6
8	FS	9.10	62.0	41.0	9.90	30.0	3.1
9	MI	18.3	67.0	50.0	13.4	10.0	5.2
10	FY	25.3	115.9	73.0	158.4	172.4	4.7
11	YU	4.70	78.0	55.0	17.5	23.0	2.0
12	MÖ	12.0	27.0	36.0	23.0	12.0	3.0
13	AA	17.0	77.0	83.0	76.0	35.0	2.4
14	MA	7.10	75.1	67.6	50.2	30.7	2.8
15	KY	10.0	33.0	48.0	23.0	26.0	4.4
16	NK	25.7	87.2	80.0	76.2	92.1	5.5
17	AK	7.30	48.0	65.0	30.4	48.4	2.1
18	NT	21.2	132.7	163	130	85.0	4.2
19	HC	48.1	75.7	65.9	156	38.6	5.2
20	MF	3.30	53.4	21.5	26.3	13.0	1.3
21	İC	11.1	53.0	48.0	35.0	6.30	2.8
22	ZK	8.70	67.0	58.9	70.4	69.0	7.0
23	TI	23.3	198	6.40	102.9	56.4	7.7
24	SE	8.20	59.5	194	68.0	73.7	4.0
25	KG	15.8	73.0	95.5	84.7	43.8	3.9
26	MA	10.4	33.0	48.0	23.0	26.0	4.4
27	RO	5.60	37.1	28.0	8.20	5.20	2.9
28	ŞÇ	12.1	113	195	184	27.4	2.8

Tablo 12 : Hastaların Tedavi Sonrası C Peptid (n=28) ve ET-1 düzeyleri (n=22).

Hasta (No)	İsim	Cpep(30')	C pep(60')	Cpep(90')	C pep(120')	ET-1 (0')	ET-1 (30')
		pmol/ml	pmol/ml	pmol/ml	pmol/ml	pg / ml	pg / ml
1	ZK	6.7	8.0	7.4	4.6	4.2	5.3
2	ZD	9.6	11.3	10.8	13	3.7	4.9
3	MT	9.2	13	10	15	4.1	4.6
4	NÖ	15	20	10.4	9.4	5.8	5.1
5	SG	10.3	12.5	11.9	7.0	9.2	4.9
6	NÖ	4.2	4.5	5.0	3.2	4.2	5.5
7	BE	40	55.9	66.7	42.3	-	-
8	FS	8.0	7.9	10.3	6.9	6.0	4.4
9	MI	18	7.4	5.0	3.0	4.2	4.8
10	FY	10.8	12.6	13.7	14	4.2	5.8
11	YU	3.0	12	2.5	4.0	2.8	5.2
12	MÖ	4.2	8.0	6.0	3.0	-	-
13	AA	8.9	7.0	5.0	2.0	4.2	4.4
14	MA	9.2	9.9	10.2	10.5	6.4	6.2
15	KY	7.3	9.7	9.1	9.5	3.9	9.8
16	NK	11	15	10.2	13.4	3.8	4.6
17	AK	5.3	6.7	4.0	7.0	3.8	4.7
18	NT	11	12.8	11.0	10	-	-
19	HC	12.8	12.2	11.2	5.9	-	-
20	MF	7.9	5.7	6.9	4.9	4.2	5.4
21	İC	6.7	6.6	6.0	4.5	-	-
22	ZK	9.3	10	11.3	3.2	4.6	5.8
23	TI	14	14	14	11.5	4.9	5.2
24	SE	9.8	11.6	12	14	4.2	6.7
25	KG	8.6	9.7	8.4	8.4	3.5	3.9
26	MA	7.3	9.7	9.1	9.5	3.9	4.3
27	RO	7.7	7.2	5.5	3.9	3.9	4.4
28	ŞÇ	10.3	13.5	14	6.5	-	-

## TARTIŞMA

Biz çalışmamızda IGT bulunan, obez ve hedef organ hasarı olmayan EHT'lu 28 hastamıza gliclazid (sülfonilüre grubu oral antidiabetik=Diamicon, [Servier]) 80 mg/ gün 8 hafta süreyle verdik ve bu ilacın kan basıncına, plazma ET-1 , eritrosit içi sitozolik  $Ca^{+2}$  ( $[Ca^{+2}]_i$ ) , insülin, C peptid ve glikoz değerleri üzerine olan etkilerini araştırdık ve bu parametrelerin kan basıncıyla olan ilişkilerini inceledik.

Bu amaçla kullandığımız gliclazid sülfonilüre grubu oral antidiabetiktir. İnsülin salınımındaki bozuk olan erken piki düzeltir (101,102). İnsülinin etkisini iyileştirir ve IR'nı azaltır (103,104,105,106). İnsülinin kaslardaki etkisini de artırır (104,105,106,107).

Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği kullanılarak gliclazidin glikoz uptake'ini ve kaslarda kullanımını önemli ölçüde arttırdığı ve hepatik glikoz üretimini düşürdüğü gözlenmiştir (103,104,105). Periferik dokularda insülinin etkisinin normalleşmesine yönelik bu eğilim, gliclazidin global metabolik etki mekanizmasının bir parçasıdır. Yapılan çalışmalar gliclazid ile gözlenen IR' ndaki azalmanın glikoz transportunun ve kas glikojen sentetazının aktivitesini anlamlı ölçüde arttırdığını göstermiştir (106). Yine son zamanlarda gliclazidin glikoz oksidasyonunda anahtar enzim olarak bilinen piruvat dehidrogenaz aktivitesini düzelttiği gösterilmiştir (107).

Obezite, EHT ve IR arasında yakın bir ilişki olduğu bilinmektedir. Sowers obez ve IR olan ratlarda insülinin sarkolemmada voltaja bağlı kalsiyum kanallarında  $Ca^{+2}$  'un hücre içine girişini arttırdığını ve  $Ca^{+2}$ -ATPaz pompa aktivitesini azalttığını göstermiştir (28). Ganrot ise kaslardaki mikrosirkülasyondaki damarsal ve dolaşımsal bozuklukların IR oluşumuna neden olduğunu saptamıştır (109).

1989'da yapılan İNTERSALT çalışmasında 10079 EHT'lu hastada BMI ile kan basıncı arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Obez olmayan EHT'lularda %14, obez EHT'lularda ise %39 oranında IR'nda azalma olduğu saptanmıştır (110). Biz çalışmamızda OGTT ile 152 obez EHT olan hastanın 48'inde (%31.6) glikoz intoleransı olduğunu gösterdik. Bu oran İNTERSALT çalışmasında bulunan değere yakındır.

Obez bireylerde kilo vermeye birlikte hipertansiyonda ve kalp-damar hastalıklarında belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir (111). Ancak bizim hastalarımızın tedavi sonrası BMI'lerinde değişme olmaksızın kan basınçlarının azalması, obezitenin bilinmeyen başka mekanizmalarla da kan basıncını etkilediğini düşündürmektedir.

Çalışmamızı tamamlayan 28 hastanın tamamında gliclazid tedavisi ile sistolik ve diastolik kan basınçlarında anlamlı bir düşme olduğunu gösterdik. OKB'nda %10 düşme esas alındığında ise hastalarımızın 21'inde OKB'nın düştüğünü (A grubu), 7'sinde ise düşmediğini (B grubu) gördük. Bu grupların karşılaştırılmasında ise BMI hariç diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. BMI ise B grubunda anlamlı olarak yüksekti.

IR, hiperinsülinemi ve EHT patogenezinde adı geçen faktörlerden biri de ET-1 dir. ET-1 ilk olarak 1988'de saptanmış olan oldukça güçlü vazokonstriktör bir ajandır (57). Haak ve arkadaşları diabetik ve hipertansif hastaların %60'ında plazma ET-1 seviyelerinde artış saptamış ve bu durumun atrial natriüretik peptid seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (112). ET-1 endotel hücrelerinden çeşitli stimuluslarla (trombin, adrenalin, damar zedelenmesi, hipoksi vb.) sekrete edilir. Etkilerini spesifik membran reseptörlerine bağlanarak ve dolaylı yollarla hücre

içinde serbest iyonize kalsiyum konsantrasyonunu arttırarak meydana getirmektedir (58).

Bizim çalışmamızda da gliclazid tedavisi sonrasında A grubunda kan basınçlarının düşmesiyle birlikte insülin değerlerinin eğri altında kalan alanlarının da azaldığı saptandı ve tedavi öncesi ET-1 düzeyleri ile bazal insülin değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulundu ( $p= 0.013$ ,  $r=0.4479$ ). Obez hipertansiflerde öglisemik hiperinsülinemik klemp metoduyla hiperglisemi yaratıldığında hiperinsülinemiyle birlikte ET-1 seviyelerinde artış saptanmıştır. Bizim çalışmamızın sonuçları da hiperinsülineminin ET-1 artışına yol açarak HT'a yol açtığını düşündürmektedir. Ancak ET-1 seviyeleri ile kan basıncı arasında anlamlı bir korelasyon saptamadık. Benzer bir çalışmada obez EHT'lularda bazal ET-1 ve insülin seviyelerinin arasında önemli derecede korelasyon olduğu, ancak BMI'inde ve buna paralel olarak kan basıncındaki azalmanın ise ET-1 düşüşü ile korele olmadığı gösterilmiştir (73). Metsarine ve arkadaşları ise invitro ortamda hiperinsülineminin ET-1 salınımını arttırdığını ancak bu etkinin invivo olarak gerçekleşmediğini bildirmişlerdir (113).

Biz çalışmamızda insülin düzeyleri ile sistolik ve diastolik kan basınçları arasında bir korelasyon saptamadık. 2873 EHT'u olan hasta üzerinde yapılan benzer bir çalışmada da 2033 hastada açlık insülin düzeyleri ile kan basınçları arasında korelasyon saptanmamıştır (114).

Çalışmamızda A grubunda  $[Ca^{+2}]_i$  değerlerinin B grubuyla farklılık göstermediğini, ancak A grubunda tedavi sonrasında bazal, 30. dakika ve 120. dakika  $[Ca^{+2}]_i$  değerlerinde ve insülin değerlerinde anlamlı bir düşme olduğunu saptadık. B grubunda ise hem  $[Ca^{+2}]_i$  hem de insülin değerlerinde tedaviyle bir azalma olmadığı görüldü. Bu iki grup arasındaki farklılığın nedeni B grubunda tedaviyle IR'nı düzeltemememiz olabilir.

İnsülinemi ve  $[Ca^{+2}]_i$  arasında yakın bir ilişki olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. İnsülin, membran  $Ca^{+2}$ -ATP az enziminin  $Ca^{+2}$  'a olan afinitesini artırır. Glikoz ise bu enzimin aktivitesini azaltmaktadır (90). Sowers, genetik olarak obez, IR olan Zucker ratlarındaki IR'nda insülinin sarkolemmada voltaja bağlı  $Ca^{+2}$  kanallarından  $Ca^{+2}$ 'un hücre içine girişini arttırdığını ve  $Ca^{+2}$ -ATPaz pompa aktivitesini azaltarak  $[Ca^{+2}]_i$  miktarını arttırdığını göstermiştir (28).

Çalışmamızda, tedavi sonrasında hastaların kümülatif değerlendirilmesinde hücre içi  $[Ca^{+2}]_i$  ve ET-1 'in düştüğünü gösterilmiş olmakla birlikte hücre içi  $[Ca^{+2}]_i$  ve ET-1 arasında korelasyon saptanmamıştır. ET-1 ve hücre içi  $Ca^{+2}$  ilişkisi son yıllarda hayli üzerinde durulmakta olan bir konudur. ET-1 vasküler düz kasta  $Ca^{+2}$  homeostazisinde değişikliklere yol açar. ET-1'e maruz kalan hücrelerde hücre içindeki  $[Ca^{+2}]_i$  da artışa neden olur. Bu etki konsantrasyona bağımlıdır ve bu etki voltaja bağlı  $Ca^{+2}$  kanallarının aktivasyonu ile gerçekleştirilir (115). ET-1 hücre içinde depolardan sitozole  $Ca^{+2}$  salınımını artırır ve sitozolik  $Ca^{+2}$  da kontraktıl proteinleri harekete getirir (116). Suzuki ve arkadaşları damar düz kas hücre kültüründe ortama ET-1 eklenmesiyle hücre içi  $[Ca^{+2}]_i$  seviyelerinde belirgin bir artış olduğunu ve yine aynı şekilde ortama kalsiyum kanal blokeri (diltiazem) eklenmesiyle  $Ca^{+2}$  miktarında azalma olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu etkinin hücrenin siklusuna bağlı olduğu, hücre siklusu mitoz evresinde durdurulduğunda ET-1'e cevabın yüksek, diğer hücre sikluslarında ise ET-1'e hiç yanıt olmadığını belirtmişlerdir(117). Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarımız, hipertansiyonun hedef organ hasarının olmadığı ve teorik olarak endotel hasarının ve dolayısıyla hücre proliferasyonunun minimal düzeyde olduğu hasta grubudur. Belki de bu nedenle ET-1 ve hücre içi  $[Ca^{+2}]_i$  seviyeleri arasında korelasyon saptayamamış olabiliriz. Korelasyon olsun ya da olmasın

ET-1'in HT patogenezinde önemli bir anlam taşıdığı açıktır. Spesifik antagonistlerinin ve sentez inhibitörlerinin geliştirilmesiyle EHT tedavisinde önemli ilerlemeler olacağına inanıyoruz.

Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrasında glikoz değerleri A ve B grubunda farklılık göstermedi. A grubunda glikoz değerlerinin eğri altında kalan alanlarında ise farklı olarak gliclazid tedavisiyle anlamlı bir azalma olduğu izlendi. Ancak glikoz düzeyleri ile ET-1 veya hücre içi  $[Ca^{+2}]_i$  seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon saptamadık. Frank ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ET-1 düzeyleri ve ETA reseptör sentezinin insülinle stimüle edildiğini, fakat glikozun böyle bir etkisinin olmadığını *invivo* ve *invitro* olarak göstermişlerdir (108). Ancak bu konuda oldukça çelişkili yayınlar vardır. Hattari ve arkadaşları ise glikozun ET-1 salınımını azalttığını, insülinin ve IGF 1'in ise bu sekresyonu arttırdığını göstermişlerdir (118).

Çalışmamızda A grubundaki hastalarımızda tedaviyle sistolik ve diastolik kan basınçlarının ve insülin seviyelerinin anlamlı olarak düştüğünü göstermiş olmakla birlikte kan basıncı ve insülin seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon saptamadık. Bunun nedeni IGT oranının hastalar arasında heterojenite göstermesi olabilir. Hiperinsülinemi ve EHT arasında yakın bir ilişki olmasına karşın korelasyon bulunamayışı birçok *invivo* ve *invitro* çalışmada da mevcuttur. Hatta EHT ve IR bulunan kişilerin çoğunda normotansif hale gelseler bile IR'nın devam etmekte olduğu gösterilmiştir. Bunun sebebinin belki de almakta oldukları glikoz intoleransı yaratacak ilaçlar olabileceği yorumu yapılmıştır (119). Ancak bizim çalışmamızda hastalarımızın hiçbiri çalışma başlangıcından en az 4 hafta öncesinden başlayarak herhangi bir ilaç almamışlardır. Hall ve arkadaşları obez köpeklerde kronik hiperinsülinemi yaratarak yapmış oldukları çalışmalarında; hiperinsülineminin plazma renin aktivitesi, plazma aldosteronu ve anjiyotensin II'nin etkilerinde bir artışa



neden olmadığını, bu nedenle obezitede hiperinsülinemi dışında başka bazı faktörlerin EHT'a neden olduğu sonucuna varmışlardır (120). Biz de çalışmamızda; EHT patogenezi multifaktöriyel olduğu için, ayrıca obezite, IR ve hiperinsülinemi dışında ölçemediğimiz başka faktörler de bulunduğundan bu parametreler arasında korelasyon bulamadığımızı düşündük.

İnsülin düzeyleri ile kan basıncı arasında korelasyon olmayışının bir diğer nedeni de kullandığımız metoda bağlı olarak beklenenden düşük insülin seviyelerinin saptanmış olması olabilir. Reaven ve arkadaşları yaptıkları çalışmada IGT olanlarda ve NIDDM'li obez kişilerde plazma insülinin konvansiyonel RIA metoduyla ölçülenden çok fazla olduğunu göstermişlerdir. Farklılığın nedeni bu yöntemle proinsülinin ölçülemediği olması olabilir. Hatta bu yazarlar NIDDM'li hastaların hipoinsülinemik değil, normal hatta normalden yüksek insülin seviyelerine sahip olduklarını, patolojinin nedeninin ise primer veya sekonder gelişen glikotoksositeye bağlı olduğunu savunmaktadırlar (121).

#### **Sonuç olarak çalışmamızda:**

1. Gliclazid kullanımının kan basıncını, ET-1 ve eritrosit içi sitozolik  $Ca^{+2}$  düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğünü bulduk. Ortalama kan basıncında %10 azalma saptadığımız A grubu hastalarımızda bazal ET-1 ile bazal insülin salınımı arasında ve ayrıca bazal insülin değerleri ile eritrosit içi sitozolik  $Ca^{+2}$  değerleri arasında korelasyon olduğunu gösterdik.

2. A grubundaki hastalarımızda glikoz ve insülin düzeylerinin eğri altında kalan alanlarına bakıldığında gliclazid tedavisiyle anlamlı bir düşme olduğu görülmüştür. Bu sonuç daha çok glikoz kullanımı için daha az insülin gerektiğini gösterir. Bu da gliclazidin IR'nı periferde düzelttiğini düşündürmektedir.

3. Gliclazid tedavisi ile IGT ve hiperinsülineminin düzeltilmesi ile kan basınçlarında anlamlı düşüğe katkıda bulunduğumuzu düşünmekteyiz. Ancak yaptığımız korelasyon analizinde insülin değerlerinin düşmesi ile kan basınçlarının düşmesi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bu da EHT oluşumunda ve ilerlemesinde tek faktörün IR veya hiperinsülinemi olmadığını düşündürmektedir. Yine de EHT tedavisi planlanırken bu parametreleri de düzelterek, en azından arttırmayacak ilaçların seçilmesi doğru bir yaklaşım olacaktır.

## ÖZET

Obez hastaların önemli bir kısmında bozulmuş glikoz toleransı (IGT) veya insülin rezistansı (IR) olduğu ve bunun da esansiyel hipertansiyon (EHT) patogeneğinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Klinikte EHT'lu obez kişilerin kalori kısıtlayıcı diyet verilerek zayıflatılmaları halinde EHT tedavisinde başarı oranı yükselmektedir. EHT'da endotel tarafından salgılanan vazokonstriktör maddelerin salınımı artmış, buna karşılık vazodilatatör maddelerin salınımı ise azalmıştır. Endotelin 1 (ET-1) endotel hücrelerinden salgılanan güçlü bir vazokonstriktör polipeptiddir ve serum düzeylerinin IR veya IGT olan kişilerde sağlıklı popülasyona göre önemli oranda yüksek olduğu bildirilmiştir. EHT'lu obez veya IGT ya da IR olan hastaların hücre içi sitozolik serbest kalsiyum ( $[Ca^{+2}]_i$ ) seviyelerinde de artış olduğu ve kan basıncının normalizasyonu ile birlikte bu düzeylerde azalma olduğu bildirilmiştir.

Bu gerçeklerden yola çıkılarak bu çalışmada IR veya IGT bulunan obez hipertansif hastalarda bazal ve OGTT esnasında stimüle ET-1 ve hücre içi  $[Ca^{+2}]_i$  seviyelerinin ölçümü ve kalori kısıtlaması yapılmaksızın verilen gliclazid (sülfonilüre grubu oral antidiabetik) tedavisinin kan basıncı, IR, IGT, plazma ET-1 ve hücre içi  $[Ca^{+2}]_i$  düzeylerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya EHT 'lu , obez ( $BMI > 32 \text{ kg/m}^2$ ) , antihipertansif tedavi almayan , hafif veya orta derecede EHT'lu ancak hedef organ hasarı olmayan 152 hastaya OGTT yapılarak başlandı. IGT bulunan 48 hastadan çalışmaya katılmayı kabul eden 28'inde OGTT tekrarlandı. Ayrıca 0., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda insülin, glikoz, C peptid için; 0., 30. ve 120. dakikalarda eritrosit içi sitozolik serbest  $[Ca^{+2}]_i$

için; 0. ve 30. dakikalarda ET-1 ölçümü için venöz kan örnekleri ile günlük oral tuz alımlarını saptamak amacıyla idrarları  $\text{Na}^+$  ölçümü için alınmıştır. Daha sonra hastaların tamamına 8 hafta süreyle gliclazid 80 mg/gün kullanıldı. Hastaların kan basınçları düzenli olarak takip edilerek kaydedildi. Tedavi bitiminde hastalarda aynı test ve ölçümler tekrarlandı.

Çalışmanın başlangıcındaki obez ve EHT'lu hasta grubunda % 31.6 gibi yüksek bir oranda IGT bulduk. Hastaların tamamı gözönüne alınarak tedavi öncesi ve sonrası bu parametreler karşılaştırıldığında tedavi sonrasında BMI ve idrar  $\text{Na}^+$ 'larında anlamlı bir değişme yokken ( $p=0.7413, p=0.463; p>0.05$ ), sistolik ve diastolik kan basınçlarında anlamlı bir azalma saptandı ( $p<0.0001, p<0.0001; p<0.05$ ). Açlık kan glikozu, C peptid ve insülin değerlerinde anlamlı bir azalma izlenmedi ( $p>0.05$ ). Fakat glikoz değerlerinin eğri altında kalan alanları karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma bulundu ( $p<0.0001; p<0.05$ ). Bazal ve 30. dakikadaki plazma ET-1 düzeylerinde tedavi sonrasında anlamlı bir azalma izlendi ( $n=22, p<0.001, p<0.0001; p<0.05$ ). 0., 30. ve 120. dakikalarda eritrosit içi sitozolik serbest  $[\text{Ca}^{+2}]_i$  değerlerinde de düşme saptandı ( $p=0.0001, p<0.0001, p=0.0163; <0.05$ ).

Daha sonra ortalama kan basınçlarında (OKB) %10 düşme olan (A,  $n=21$ ) ve olmayan (B,  $n=7$ ) olmak üzere hastalarımızı iki gruba ayırdık. Bu grupların tedavi öncesi ve sonrası tüm parametreleri karşılaştırıldı. BMI'nin B grubunda anlamlı olarak yüksek olduğunu saptandı ( $p=0.0164; <0.05$ ). Kan basınçları hariç diğer parametrelerde ise anlamlı bir fark saptanmadı. A grubunda tedaviyle hem glikoz hem de insülin değerlerinin eğri altında kalan alanlarının anlamlı olarak azaldığı ancak B grubunda ise anlamlı bir azalma olmadığı görüldü. Bunun nedeni IGT oranının hastalar arasında heterojenite göstermesi veya B grubundaki hastaların IGT'lerinin tedaviyle anlamlı olarak azalmaması olabilir. A grubunda glikoz ve

insülinlerdeki azalma daha çok glikoz kullanımı için daha az insülin gerektirdiğini yani gliclazid'in IR'nı periferde düzelttiğini düşündürdü. Bu gruptaki hastalarımızda insülin ile bazal ET-1 ve eritrosit içi  $[Ca^{+2}]_i$  değerleri arasında korelasyon olduğunu gösterdik.

Gliclazid tedavisi sonucu IGT ve hiperinsülineminin düzeltilmesi ile EHT tedavisine anlamlı bir katkıda bulunduğumuzu düşünüyoruz. Ancak serum insülin düzeyleri ile kan basıncı arasında anlamlı bir korelasyon bulamadık. Bu da EHT oluşumunda ve ilerlemesinde tek faktörün IR ve hiperinsülinemi olmadığını, yine de EHT tedavisi planlanırken bu parametrelerin dikkate alınması gerektiğini düşündürmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Ferranini E., Natoli A. Essential hypertension. Metabolic disorders and insulin resistance. *Am Heart J* 1991;121: 1274-82.
2. Weidmann P., Courter M., Boechlen L., Shaw S. The pathogenesis of hypertension in obese subjects. *Drugs* 1993; 46 (supp 2): 197-209.
3. Welborn TA., Brekenridge A., Rubinstein AH., et al. Serum insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* 1996;1: 1336-37.
4. De-Fronzo RA., Tabin JB., Andrea R. Glucose clamp technique, a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Phys* 1979; 237: E214-33.
5. Istfan NW, Plaisted CS, Bistran BR, et al: Insulin resistance versus insulin secretion in the hypertension of obesity. *Hypertension* 1992;19:385-92.
6. Kissebah AH, Peiris AN. Biology of regional body fat distribution relationship to non insulin dependent diabetes mellitus. *Diab Metab Rev* 1989; 5:83-89.
7. Ferranini E, Buzzigoli G, Giorico MA, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N.Eng J Med* 1987;317:350-57.
8. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metab* 1990;39:167-74(abst)
9. Shen DC., Shieh SM., Fuh MT., et al. Resistance to insulin stimulated glucose uptake in patients with hypertension. *J Clin End Metab* 1988;66: 580-83.
10. Facchini F., Chen YD., Clinkingbeard C., et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in non-obese individuals with a family history of hypertension. *Am J Hypertens* 1992;5: 694-99.
11. Ferrari P., Weidmann P., Shaw SG., et al. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med* 1991; 91: 589-96.
12. Natali A., Santaro D., Palombo C., et al. Impaired insulin action on skeletal muscle metabolism in essential hypertension. *Hypertension* 1991;17: 170-78.
13. Resnick LM., Gupta RK., Bhargava KK., et al. Cellular ions in hypertension, diabetes and obesity: A nuclear magnetic resonance spectroscopic study. *Hypertension* 1991; 17:951-7.
14. Levy J, Zemel MB, Sowers JR. Role of cellular calcium metabolism in abnormal glucose metabolism and diabetic hypertension. *Am J Med* 1989; 87(suppl 6A): 7S-16S.

15. Julius S., Gudrabrandson T., Jamerson K., et al. The interconnection between sympathetics, microcirculation, and insulin resistance in hypertension. *Blood Pressure* 1992;1:9-19, (abst)
16. Laakso M, Edelman SV, Baron AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. *J Clin Invest* 1990;85:1844-52.
17. Sasaoka T., Kabayashi M., Takata Y., et al. Classification of signaling pathways mediated by insulin and insulin like growth factor I receptors in fibroblasts from patients with specific defects in insulin receptors. *Diabetes* 1988; 37: 1515-23
18. Garvey WT., Huecksteadt P., Matthaei S., et al. Role of glucose transporters in the cellular insulin resistance of type II non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1988; 81: 1528-96.
19. Lucas CP., Estigarriba JA., Darga LL., Resyen GM. Insulin and blood pressure in obesity: *Hypertension* 1985;7:792.
20. De-Fronzo RA., Ferranini E. Insulin resistance, a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94.
21. Nasadini R., Fioretto P., Trevison R., Crepaldi G. Insulin dependent diabetes mellitus and hypertension. *Diabetes Care* 1991;14: 210-19.
22. Weidmann P., Ferrari P. Central role of sodium in hypertension in diabetic subjects. *Diabetes Care* 1991; 14: 220-32.
23. Doly PA., Landsberg L. Hypertension in obesity and NIDDM: role of insulin and sympathetic nervous system. *Diabetes Care* 1991;14: 240-48.
24. Gupta AL., Clark RV., Kirchen KA. Effect of insulin on renal sodium excretion. *Hypertension* 1992; 19 (supp.11):178-182.
25. Abouchacra S., Baines AD., Zinman B., skorecki KL., et al. Insulin blunts the natriuretic action of atrial natriuretic peptide in hypertension. *Hypertension* 1994; 23 (6 pt 2): 1054-58.
26. Mechan WP., Buchannon TA., et al. Chronic insulin administration elevates blood pressure in rats. *Hypertension* 1994;23 (pt 2): 1012-17.
27. Levy J., Zemel MB., Sowers JR. Role of cellular calcium metabolism in abnormal glucose metabolism and diabetic hypertension. *Am J Med* 87(supp6A): 6A-7S.
28. Sowers JR. At the cutting edge insulin resistance and hypertension. *Molecul Cel End* 1990; 74:C87-C89.
29. Touyz E., Schifferin L. Insulin induced calcium transport is altered in vascular smooth muscle cells of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1994; 23 (pt 2): 931-35.

30. Troisi RJ., Weiss ST., Parker DR., Sparrow D., et al. Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. *Hypertension* 1991; 17: 669-71.
31. Jung RT., Shetty PS., Barnard MA., et al. Role of catecholamins in hypotensive response to dieting. *Br Med J* 1979; 1: 12-13.
32. Messerli FH. Cardiovascular effects of obesity and hypertension. *Lancet* 1982 ; 1: 1165-68.
33. Weinsier RL., James LD., Darnel BE., et al. Obesity-related hypertension: evaluation of the separate effects of energy restriction and weight reduction on hemodynamic and neuroendocrine status. *Am J Med* 1992; 90: 460-68.
34. Reaven GM., Lithell H. Hypertension and associated metabolic abnormalities, the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Eng J Med* 1996; 334: 374-81.
35. Sowers JR. Relation between hypertension and subtle and overt abnormalities of carbohydrate metabolism. *J Am Soc Neph* 1990; 1 : 539-47.
36. Sowers JR., Nyby M., Stern N., et al. Blood pressure and hormone changes associated with weight reduction in the obese. *Hypertension* 1982; 4: 686-91.
37. Sowers JR., Whitfield LA., Beck FW., et al. Role of enhanced sympathetic nervous system activity and reduced Na-K dependent adenosine triphosphatase activity in maintenance of elevated blood in obesity: effects of weight loss. *Clin Sci* 1982; 63: 1214-15.
38. Sowers JR., Whitfield LA., Catania et al. Role of the sympathetic nervous system in blood pressure maintenance in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1181-86.
39. Troisi RJ., Weiss ST., Segal MR., et al. The relationship of body fat distribution to blood pressure in normotensive men. The normotensive aging study. *Int J Obesity* 1990; 14: 515-25 (abst).
40. Weidman P., Bohlen LM., de Courten M. Insulin resistance, hyperinsulinemia and hypertension. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 1992; 134: 782-86 (abst).
41. Resnick LM., Gupta RK., Bhargava KK., et al. Cellular ions in hypertension, diabetes and obesity. A nuclear magnetic resonance spectroscopic study. *Hypertension* 1991; 17: 951-57.
42. Weidman P., Bereotta-Piceoli C., Ziegler WH., et al. Age versus urinary sodium for judging renin, aldosterone and catecholamine levels: studies in normal subjects and patients with essential hypertension. *Kidney Inter* 1978; 14 :619-28.
43. Rocchini AP., Katch VL., Grekin R et al. Role for aldosterone in blood pressure regulation of obese adolescents. *Am J Cardiol* 1986; 57 : 613-38.



44. Weinsier RL, James LD, Darnell BE, et al. Obesity-related hypertension: evaluation of the separate effects of energy restriction and weight reduction on hemodynamic and neuroendocrine status. *Am J Med* 1991; 90: 460-8.
45. Carretta R, Fabris B, Fischetti F, et al. Reduction of blood pressure in obese hyperinsulinemic hypertensive patients during somatostatin infusion. *J Hypertens* 1989; 7: S196-97.
46. Giugliano D, Quatraro A, Consoli G, et al. Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 107-12.
47. Landin K, Tengborn L, Smith U. Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors. *J Clin Invest* 1990; 85: 1844-52.
48. Reaven GM, Ho H, Hoffman BB. Somatostatin inhibition of fructose-induced hypertension. *Hypertension* 1989; 14: 117-20.
49. Sharma AM, Scharr U, Distler A. Insulin resistance in young salt-sensitive normotensive subjects. *Hypertension* 1993; 21: 273-9.
50. Rocchini AP, Key J, Bandie D, et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med* 1989; 321: 580-5.
51. Sharma AM, Ruland K, Spies KP, et al. Salt sensitivity in young normotensive subjects is associated with a hyperinsulinemic response to oral glucose. *J Hypertens* 1991; 9: 329-35.
52. Izzo JL, Swislocki AL. Workshop III- insulin resistance: Is it truly the link? *Am J Med* 1991; 90(suppl 2A): 26-31.
53. Erne P, Balli P, Burgisser E, Buhler FR. Correlation of platelet calcium with blood pressure. Effect of antihypertensive therapy. *N Engl J Med* 1984; 310: 1084-88.
54. Broun EL. The metabolic effects of catecholamines. *Am J Hypertens* 1989; 2: 339-44.
55. Resnick LM, Altura BT, Gupta RK, Laragh JH, et al. Intracellular and extracellular magnesium depletion in type II (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 767-70.
56. Jacobs DB, Sowers JR, Hmeidon A, et al. Effects of weight reduction on cellular cation metabolism and vascular resistance. *Hypertension* 1993; 21: 308-14.
57. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomabe Y, Kobayashi M, Mitsui Y. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-15.

58. Cacaub P., Carayon A., Dorent R., Nataf P. Endothelin: the vasoconstrictor of the 1990's ? *Rev Med Interne* 1993; 14: 229-32.
59. Davies MG., Hagen PO. The vascular endothelium: A new horizon. *Ann Surg* 1993; 5: 593-609.
60. Luscher TF. Imbalance of endothelium derived relaxing factors and contracting factors: a new concept in hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3: 317-30.
61. Ponza JA., Quyyumi AA., Brush JE., Epstein SE. Abnormal endothelium dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Eng J Med* 1990; 323: 22-7.
62. Vallance P., Calver A., Collier J. Vascular endothelium in diabetes and hypertension. *J Hypertens* 1992; 10 (supp 1): 525-29.
63. Colwell JA., Halushka PV., Sarji KE., et al. Vascular disease in diabetes: pathophysiological mechanisms and therapy. *Arch Intern Med* 1979; 139: 225-30.
64. Masaki T., Kimura S., Yanagisawa M., Goto K. Molecular and cellular mechanisms of endothelin regulation. *Circulation* 1991; 84: 1457-68.
65. Foster V., Badimon J., Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery diseases and the acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 1992; 326: 242-50.
66. Kassel N., Drake C. Timing of aneurysm surgery. *Neurosurgery* 1982; 10: 514-19.
67. Lerman A., Edwards BS., Hallet JW., Heublein DM., Sandberg SM., Burnett JC. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Eng J Med* 1991; 325: 997-1001.
68. Hay DW., Henry PJ., Goldie RG. Is endothelin a mediator in asthma ? *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154: 1594-97.
69. Koyama H., Nishizawa Y., Morii H., Tabato T. Plasma endothelin levels in patients with uremia. *Lancet* 1989; 6: 991-2.
70. Warren AN., Cassidy MJ., Takahashi K., Ghoti MA. Endothelin in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 418-22.
71. Frank HJ., Levin ER., Hu RM., Pedram A. Insulin stimulates endothelin binding and action on cultured vascular smooth muscle cells. *Endocrinology*, 1993; 133: 1092-97.
72. Hu RM., Levin ER., Pedram A., Frank HJ. Insulin stimulates production and secretion of endothelin from bovine endothelial cells. *Diabetes* 1993; 42: 351-358.

73. Ferri C., Bellini C., Desideri G., Francesco L. Plasma endothelin-1 levels in obese hypertensive and normotensive men. *Diabetes* 1995; 44: 431-36.
74. Kabayashi M., Yesugi S., Byari R. The role of hypertension as a risk factor of atherosclerosis. 1995;43 (2): 104-10 (abst).
75. Ferri C., Pittoni V., Piccoli A., Laurenti O., Cassone MR., et al. Insulin stimulates endothelin-1 secretion from human endothelial cells and modulates its circulating levels in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 829-835 (abst).
76. Simonson MS., Wann S., Mere P., Dubyak GR., Kester M., Nakazoto Y., Sendoe JR., Dunn MJ. Endothelin stimulates phospholipase C, Na/H exchange, c-fos expression and mitogenesis in rat mesangial cells. *J Clin Invest* 1989; 83: 708-12.
77. Bobik A., Grooms A., Millar JA., Mitchell A., Grinpukel S. Growth factor activity of endothelin on vascular smooth muscle. *Am J Phys* 1990; 258: C408-15.
78. Lopez JA., Armstrong ML., Piegors DJ., Heistad DD. Vascular responses to endothelin-1 in atherosclerotic primates. *Atherosclerosis* 1990; 10: 1113-18.
79. Chester AH., O'Neil G., Moncada S., Tadjkarim S., Yacoub MH. Low basal and stimulated release of nitric oxide in atherosclerotic epicardial coronary arteries. *Lancet* 1990; 2: 897-90.
80. Naber SP., McDaniel ML., Lacy PE. The effect of glucose on the acute uptake of efflux of calcium-45 in isolated rat islets. *Endocrinology* 1977; 101: 686-93.
81. Wolheim CB., Kikuchi M., Renold AE., Sharp GW. The roles of intracellular and extracellular calcium in glucose-stimulated biphasic insulin release by rat islets. *J Clin Invest* 1978; 62: 451-58.
82. David FB., David PJ., Nat G., et al. The effect of in vivo glucose administration on human erythrocyte Ca<sup>2+</sup>-ATPase activity and on enzyme responsiveness in vitro to thyroid hormone and calmodulin. *Diabetes* 1985; 34: 639-46.
83. Perschod Singh HA., McDaniel ML., Landt M., Bry CG., Lacy PE. Activated ATPase and ATP dependent calmodulin-stimulated calcium transport in islet cell plasma membrane. *Nature* 1980; 288: 492-95.
84. Vydelingum N., Kissebach AH., Wyn V. The role of calcium in insulin action. Importance of cyclic guanosine 3' 5' monophosphate and calcium ions in insulin stimulation of lipoprotein lipase activity and protein synthesis in adipose tissue. *Horm Met Res* 1978; 10: 38-46.
85. Werve V. Calcium, a newly discovered regulatory of liver microsomal glucose 6-phosphatase activity. *Diabetes* 1989; 38 (supp 2): 42A.

86. Draznin B., Kao M., Susman KE. Insulin and glyburide increase cytosolic free-Ca<sup>2+</sup> concentration in isolated rat adipocytes. *Diabetes* 1989; 38 (supp 2); 175A. (abst)
87. Baker MZ., Fugate RD., Gavin JR. Acute effects of glucose and insulin on cytosolic calcium in insulin resistance. *Diabetes* 1989; (supp 2) : 175A. (abst)
88. Erkiş AB., Isbir M., Özdem S., Ögütman Ç. The influence of blood pressure on intracellular Ca<sup>2+</sup> content in erythrocytes: effects of cadmium chloride and nifedipine. *Clin and Exper Hypertension* 1996; 18 (1):77-86.
89. Oshima T., Young EW., Hermsmeyer K., Mc Cannon DA. Modification of platelet and lymphocyte calcium handling and blood pressure by dietary sodium and calcium in genetically hypertensive rats. *J Lab Clin Med* 1992; 119: 151-8.
90. Levy J., Zemel MB., Sowers JR. Role of cellular calcium metabolism in abnormal glucose metabolism and diabetic hypertension. *Am J Med* 1989; 87(supp 6A): 7A-16S.
91. Zemel MB., Sowers JR. Salt sensitivity and systemic hypertension in the elderly. *Am J Cardiol* 1988; 61: 7H-12H.
92. Zemel MB., Kraniak J., Standly PR., Sowers JR. Erythrocyte cation metabolism in salt-sensitive blacks as affected by dietary sodium and calcium. *Am J Hypertens* 1988; 1: 386-392.
93. Postnov YV., Orlov SN., Reznikova MB., Rjazhsky GG., Prodkin. Calmodulin distribution and Ca<sup>2+</sup> transport in the erythrocytes of patient with essential hypertension. *Clin Scie* 1984; 66: 459-63.
94. Resnick TJ., Tkachuk VA., Erne P., Buhler FR. Platelet membrane calmodulin-stimulated calcium-adenosine triphosphatase. Altered activity in essential hypertension. *Hypertension* 1986; 8: 159-66.
95. Levy J., Gavin JR., Hammerman MR., Aviali LV. (Ca<sup>+2</sup> - Mg<sup>+2</sup>)-ATP ase activity in kidney basolateral membrane in non-insulin dependent diabetic rats. Effects of insulin. *Diabetes* 1986; 35: 899-905.
96. Levy J., Gavin JR., Marimato S., Hammerman MR. Hormonal regulation of (Ca<sup>+2</sup> - Mg<sup>+2</sup>)-ATP ase activity in canine renal basolateral membrane. *Endocrinology* 1986; 119: 2405-10.
97. Sharma AM., Schar U., Distler A. Insulin resistance in young salt sensitive normotensive subjects. *Hypertension* 1993; 21: 273-9.
98. Draznin B., Susman KE., Eckel RH., Kao M., Yast T., Sherman N. The existence of an optimal range of cytosolic free calcium for insulin-stimulated glucose transport in rat adipocytes. *J Bio Chem* 1987; 262: 14385-8.

99. Levy J., Rempinski D. A hormone specific defect in insulin regulation of the membrane ( $\text{Ca}^{+2}$ - $\text{Mg}^{+2}$ -) ATPase in obesity. Clin Res 1989; 37: 455A.
100. Dufilho MD., Garestier TM., Devynck MA. Fluorescence measurements of free  $\text{Ca}^{+2}$  concentration in human erythrocytes using the  $\text{Ca}^{+2}$  indicator fura 2. Cell Calcium. 1988; 9: 167-79.
101. Brogard JM., Pinget M., Dorner M. Effect of middle-term gliclazide treatment on insulin treatment on non-insulin dependent diabetics. Curr Med Res Opin. 1984; 9: 56-63. (abst)
102. Matthews DR., Hosker JP., et al. The physiological action of gliclazide: B cell function and insulin resistance. Diab Res and Clin Prac 1991; 14 (suppl.2): S53-60.
103. Ward G., Harrison LC., Proietto J., Aitken P., Nankervis A. Gliclazide therapy is associated with potentiation of postbinding insulin action in obese, non-insulin dependent diabetic subjects. Diabetes 1985 ; 24: 241-245.
104. Wajchenberg BL , Malerbi DAC., et all. Effect of gliclazide on non-insulin dependent diabetes mellitus. Adv Experi Med Biol .1988; 246: 313-319. (abst)
105. Rifkin H. Current status of non-insulin dependent diabetes mellitus (Type II): Management with gliclazide. Am J Med 1991; 90 (6A) : 3-7.
106. Couturier E . Gliclazide on longterm therapy increased insulin response to glucose of type II Diabetics. Diab Res Clin Prac 1986 ; 1 : 343-347. (abst)
107. Bak JF, Schmitz O, Schwartz S., et al. Postreceptor effects of sulphonylurea on skeletal muscle glycogen synthase activity in type II diabetic patients. Diabetes 1989; 38: 1343-1350.
108. Frank HJL., Levin ER., Hu RM., Pedram A. Insulin stimulates endothelin binding action on cultured vascular smooth muscle cells. Endocrinology 1992; 133 (3): 1092-97.
109. Ganrot PO. Insulin resistance syndrome: possible key role of blood flow in resting muscle. Diabetologia 1993; 36 : 876-79.
110. Dyer AD., Elliot P., On behalf of the intersalt co-operative research group. The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. J Hum Hyper 1989; 3: 299-308.
111. Reisin E., Frohlich ED., Messerli FH., et all. Cardiovascular changes after weight reduction in obesity hypertension. Ann Intern Med 1983; 98: 315-19.
112. Haak T., Jungman E., Hilmann U., Felber A., Usadel KH. Significance of increased endothelin level for development of sequale of diabetes mellitus. Med Klin 1993; 88: 291-96 (abst)

113. Metsarinne K., Saijonmaa O., Yki-Jarvinen H., Fyhrquist F. Insulin increase the release of endothelin in endothelial cell cultures in vitro but not in vivo. *Metab* 1994; 43: 878-82.
114. Saad M F., Knowler WC., Pettit DJ., Nelson RG., Matt DM., et al. Insulin and Hypertension: Relationship to obesity and glucose intolerance in Pima Indians. *Diabetes* 1990; 39: 1430-35.
115. King AJ., Marsden PA., Brenner BM. Endothelin; A potent vasoactive peptide of endothelial origin. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management, Ed. Laragh JH, Brenner, Reaven press, Ltd., New York. 1990.
116. Miasiro N., Yamamoto H., Kanaide H., Nakamura M. Does endothelin mobilize calcium from intracellular store sites in rat aortic vascular smooth muscle cells in primary culture? *Bio and Biophys Res Com* 1988; 156: 1: 312-17.
117. Suzuki T., Toyooka T., Shin WS, Sugimoto T. Cell growth-dependent expression of endothelin-1 provokable  $Ca^{+2}$  channels in cloned vascular smooth muscle cells. *J Cardiovas Pharmacol* 1991; 17 (supp7): S187-9.
118. Hattari Y., Kasai K., Nakamura T., Emato T., Schimadu S. Effect of glucose and insulin on immunoreactive endothelin-1 release from cultured porcine aortic endothelial cells. *Metabolism* 1991;40: 165-9 (abst)
119. Davidson MB. Clinical implications of insulin resistance syndromes. *Am J Med* 1995; 99: 420-5.
120. Hall JE., Coleman TG., Mizelle L., Smith MJ. Chronic hyperinsulinemia and blood pressure regulation. *Am J Phys* 1990: F722-F731.
121. Reaven GM., Chen YD., Hollenbeck CB., Sheu WH., Ostrega D., et al. Plasma insulin, C-peptide and proinsulin concentrations in obese and nonobese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 44-8.