

## Η επίδραση της τελμισαρτάνης και της της λερκανιδιπίνης στην αρτηριακή πίεση και την αντίσταση στην ινσουλίνη υπερτασικών ασθενών

Π. Σαραφίδης  
Λ. Χατζησταυρή  
Α. Λαζαρίδης  
Π. Ζεμπεκάκης  
Ι. Τζιόλας

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αντίσταση στην ινσουλίνη (AI) και υπερινσουλιναίμια ανευρίσκονται σε μεγάλο ποσοστό υπερτασικών ασθενών και πιθανολογείται ότι συμβάλλουν στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) στα πλαίσια του μεταβολικού συνδρόμου. Τα αντιυπερτασικά φάρμακα πρέπει να εμφανίζουν ευνοϊκή ή τουλάχιστον ουδέτερη επίδραση στην ινσουλινοευαισθησία. Σκοπός της μελέτης ήταν να ερευνηθεί η επίδραση της Τελμισαρτάνης (Τ) και της Λερκανιδιπίνης (Λ) στην ΑΠ και την AI υπερτασικών ασθενών. Σε 20 ασθενείς (10 άντρες και 10 γυναίκες) ηλικίας  $52,8 \pm 8,7$  ετών ( $m \pm SD$ ) με ήπια-μέτρια ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση χορηγήθηκε τυχαία μονοθεραπεία με 80 mg Τ ή 10 mg Λ ημερησίως. Μετά δίμηνη θεραπεία εφόσον η ΑΠ ήταν  $>140/90$  mmHg στο ένα φάρμακο προσθέτονταν το άλλο για άλλους δύο μήνες. Η ΑΠ μετριόταν στο εξωτερικό ιατρείο ανά μήνα. Η αντίσταση στην ινσουλίνη προσδιορίστηκε στην έναρξη της αγωγής, στους 2 και τους 4 μήνες με τη μέθοδο HOMA και με ένα δείκτη ινσουλινοευαισθησίας (ISI) που προκύπτει μέσω της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης από το στόμα. Η ΑΠ (ΣΑΠ/ ΔΑΠ) μειώθηκε σημαντικά στους δύο μήνες τόσο στο σύνολο (από  $165,3 \pm 10,4/102,7 \pm 6,1$  σε  $151,7 \pm 8,0/96,1 \pm 6,2$  mmHg,  $p < 0,001$  για ΣΑΠ και ΔΑΠ) όσο και στα δύο φάρμακα (από  $166,1 \pm 7,9/103,0 \pm 5,4$  σε  $152,0 \pm 7,8/95,7 \pm 4,2$  mmHg,  $p < 0,001$  για την Τ και από  $164,5 \pm 8,2/102,4 \pm 2,1$  σε  $151,3 \pm 8,5/96,5 \pm 3,6$ ,  $p < 0,001$  για την Λ. Η αντίσταση στην ινσουλίνη παρουσίασε ελαφρά μείωση που δεν ήταν στατιστικά σημαντική τόσο στο σύνολο (από  $3,15 \pm 1,41$  σε  $2,61 \pm 1,72$ ,  $p = 0,23$  με HOMA και από  $0,076 \pm 0,037$  σε  $0,091 \pm 0,045$ ,  $p = 0,28$  με ISI) όσο και στις δύο ομάδες φαρμάκων. Μόνο δύο ασθενείς από κάθε ομάδα πέτυχαν ρύθμιση της ΑΠ, ενώ στους υπολοίπους προστέθηκε το δεύτερο φάρμακο. Στο τετράμηνο η ΑΠ είχε ρυθμιστεί σε όλους τους ασθενείς ( $129,5 \pm 7,2/81,9 \pm 5,2$  mmHg στο σύνολο) και εμφάνισε σημαντική πτώση ( $p < 0,001$ ) σε σχέση με την έναρξη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη επίσης ελαττώθηκε σημαντικά σε σχέση με την έναρξη, τόσο στο σύνολο ( $2,28 \pm 1,35$  με HOMA και  $0,103 \pm 0,038$  με ISI,  $p < 0,05$ ), όσο και στις δύο ομάδες ασθενών. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην πτώση της ΑΠ ή της AI μεταξύ των δύο ομάδων. Συμπερασματικά, τα δύο φάρμακα οδήγησαν σε σημαντική πτώση της ΑΠ στους δύο μήνες χωρίς διαφορές μεταξύ τους, ενώ στους 4 μήνες η ΑΠ ελαττώθηκε περαιτέρω. Η επίδραση των δύο φαρμάκων στην AI στους 2 μήνες ήταν ευνοϊκή αλλά μη σημαντική, ενώ η συνδυασμένη χορήγηση τους οδήγησε σε σημαντική πτώση της AI στο τετράμηνο. Πιθανώς η AI χρειαζόταν περισσότερο χρόνο και καλύτερη ρύθμιση της ΑΠ για να ελαττωθεί με τη μονοθεραπεία.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παρότι κατά τη διάρκεια των τελευταίων 50 ετών πολλοί ερευνητές περιέγραψαν την επιδημιολογική συνύπαρξη του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), της δυσλιπιδαιμίας, της παχυσαρκίας και της αρτηριακής υπέρτασης<sup>1</sup>, το ενδιαφέρον γύρω από την πιθανή ύπαρξη ενός «μεταβολικού συνδρόμου» αναζωπυρώθηκε το έτος 1988 όταν ο G.M. Reaven διατύπωσε την υπόθεση ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι κοινός αιτιολογικός παράγων διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη (impaired glucose tolerance, IGT), υπερινσουλιναιμίας, υψηλής συγκέντρωσης VLDL-τριγλυκεριδίων, χαμηλής συγκέντρωσης HDL-χοληστερόλης και αρτηριακής υπέρτασης. Το σύνολο των διαταραχών αυτών ονομάστηκε από τον Reaven «Σύνδρομο X» και συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης<sup>2</sup>. Ένα χρόνο αργότερα ο Kaplan συνόψισε τα βασικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου σε τέσσερα, χαρακτηρίζοντάς τα «θανατηφόρα τετράδα» (deadly quartet): κεντρικού τύπου παχυσαρκία, διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, υπερτριγλυκεριδαιμία και υπέρταση<sup>3</sup>. Οι De Fronzo, Ferrannini και Haffner χρησιμοποίησαν για το σύνδρομο τον όρο «σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη» για να τονίσουν τον αιτιολογικό ρόλο της παθοφυσιολογικής αυτής διαταραχής<sup>4,5</sup>.

Σήμερα παρότι δεν υπάρχει κοινά αποδεκτός ορισμός για το μεταβολικό σύνδρομο, θεωρείται

δεδομένο ότι τα βασικά του στοιχεία είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη (AI) με ή χωρίς συνοδό υπερινσουλιναιμία, που αντιστοιχεί κλινικά σε IGT ή ΣΔ τύπου 2, η κεντρική παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία (αύξηση των VLDL-τριγλυκεριδίων και ελάττωση της HDL-χοληστερόλης) και η ιδιοπαθής αρτηριακή υπέρταση<sup>1</sup> (Πίν. 1). Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (World Health Organization, WHO) πριν από λίγα χρόνια διατύπωσε έναν ορισμό για το μεταβολικό σύνδρομο που περιλαμβάνει τα παραπάνω στοιχεία<sup>6</sup>, με την προοπτική να βελτιωθεί στο μέλλον (Πίν. 2).

Η παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη και αντισταθμιστικής υπερινσουλιναιμίας στους υπερτασικούς ασθενείς ανεξάρτητα από την ύπαρξη ΣΔ ή παχυσαρκίας έχει επιβεβαιωθεί εδώ και αρκετά χρόνια<sup>7-9</sup>, και σήμερα θεωρείται ότι τουλάχιστον το 50% του συνόλου των υπερτασικών ασθενών έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία<sup>10</sup>. Αντίσταση στην ινσουλίνη διαπιστώνεται επίσης σε νορμοτασικούς συγγενείς πρώτου βαθμού υπερτασικών<sup>11</sup>, ενώ άλλες μελέτες σε νορμοτασικούς ασθενείς έδειξαν ότι ο βαθμός της αντίστασης στην ινσουλίνη συσχετίζεται με το ύψος της αρτηριακής πίεσης<sup>12</sup>.

Οι πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η αντίσταση στην ινσουλίνη και η συνοδός υπερινσουλιναιμία αυξάνουν την αρτηριακή πίεση είναι παρά πολλοί οι σαφέστερα όμως τεκμηριωμένοι επιγραμματικά είναι<sup>7,10,12,13-18</sup>:

α) Η άμεση δράση της ινσουλίνης στο νεφρό, όπου επηρεάζει το ισοζύγιο ύδατος και ηλεκτρολυτών. Η ινσουλίνη δρα κατακρατώντας  $\text{Na}^+$ , μέ-

**Πίνακας 1.** Τα βασικά χαρακτηριστικά και οι επεκτάσεις του μεταβολικού συνδρόμου

### Βασικά χαρακτηριστικά

- αντίσταση στην ινσουλίνη με ή χωρίς συνοδό υπερινσουλιναιμία (αντιστοιχεί κλινικά σε IGT ή ΣΔ τύπου 2)
- παχυσαρκία κεντρικού τύπου
- δυσλιπιδαιμία (αύξηση των VLDL-τριγλυκεριδίων και ελάττωση της HDL-χοληστερόλης)
- αρτηριακή υπέρταση

### Επεκτάσεις του συνδρόμου

- υπερουριχαιμία
- υπερινωδογοναιμία και άλλες διαταραχές πήξης
- μειωμένος PAI-1 και άλλες διαταραχές ινωδολύσης
- μικρολευκωματινουρία
- σχηματισμός μικρών και πυκνών σωματιδίων LDL-χοληστερόλης
- αυξημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα στο αίμα μεταγευματικά
- αντίσταση στη λεπτίνη
- υπερλεπτιναιμία
- αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης (α)

**Πίνακας 2.** Το μεταβολικό σύνδρομο (Π.Ο.Υ. 1999).

- IGT ή ΣΔ τύπου 2 και αντίσταση στην ινσουλίνη (πρόσληψη γλυκόζης κάτω του 1/4 της πρόσληψης του υπό έρευνα γενικού πληθυσμού με υπερινσουλιναιμικό ενγλυκαιμικό clamp) και 2 ή περισσότερα από τα κάτωτι στοιχεία:
- Αρτηριακή πίεση  $\geq 140/90$  mmHg
- Αυξημένα τριγλυκερίδια ( $\geq 150$  mg/dl ή  $\geq 1,7$  mmol/l) ή /και χαμηλή HDL-χοληστερόλη (άνδρες  $< 35$  mg/dl ή 0,9 mmol/l, γυναίκες  $< 39$  mg/dl ή 1,0 mmol/l)
- Κεντρική παχυσαρκία (W/H ratio: άνδρες  $> 0,90$ , γυναίκες  $> 0,85$  ή /και BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>)
- Μικρολευκωματινουρία (ρυθμός απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα  $> 20$   $\mu\text{g}/\text{min}$  ή λόγος λευκωματίνη/κρεατινίνη ούρων  $> 30$  mg/g)
- Διάφορες άλλες διαταραχές (υπερουριχαιμία, διαταραχές πήξης, αυξημένος PAI-1 κ.α) μη απαραίτητες για την αναγνώριση του συνδρόμου

σω και μίας τροποποίησης της νατριοευαισθησίας που προκαλεί.

β) Η επίδραση της ινσουλίνης στις αντλίες ανταλλαγής ιόντων των κυτταρικών μεμβρανών, δηλαδή στην  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ , την  $\text{Ca}^{++}\text{-ATPase}$  και την αντλία ανταλλαγής  $\text{Na}^+\text{-H}^+$ . Σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναϊμίας οι αντλίες τόσο σε επίπεδο ενδοθηλίου όσο και σε επίπεδο νεφρού λειτουργούν προάγοντας την υπέρταση.

γ) Η αύξηση του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος κεντρικά από την ινσουλίνη με όλες τις γνωστές συνέπειες που αυτό έχει στους νεφρούς και το καρδιαγγειακό σύστημα.

δ) Η επίδραση στον αγγειακό τόνο, κυρίως μέσω διαταραχής της παραγωγής από το ενδοθήλιο αγγειοδιασταλτικών ουσιών (όπως το μονοξείδιο του αζώτου) σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη, η οποία οδηγεί σε αυξημένη περιφερική αντίσταση στη ροή του αίματος κυρίως στους σκελετικούς μύες και τέλος

ε) η δράση της ινσουλίνης σε μακροχρόνια βάση ως τροφικός και αυξητικός παράγοντας των λείων μυϊκών ινών των αγγείων με αποτέλεσμα την υπερτροφία και υπερπλασία αυτών.

Μεταξύ των αντιυπερτασικών φαρμάκων, τα θειαζιδικά διουρητικά και οι β-αποκλειστές είναι γνωστό από παλιά ότι αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και επηρεάζουν αρνητικά το γλυκαιμικό έλεγχο<sup>19,20</sup>. Αντίθετα, οι α-αποκλειστές και οι αποκλειστές των υποδοχέων της ιμιδαζολίνης μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>21,22</sup>. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (αΜΕΑ) έχουν βρεθεί σε αρκετές μελέτες να δρουν ευεργετικά στην αντίσταση στην ινσουλίνη των υπερτασικών ασθενών<sup>19,23,24</sup>, άλλες μελέτες όμως δεν κατέληξαν στα ίδια συμπεράσματα<sup>25,26</sup>. Μελέτες που διερεύνησαν τη δράση των ανταγωνιστών του ασβεστίου στην αντίσταση στην ινσουλίνη έδωσαν αντιφατικά αποτελέσματα<sup>27-29</sup>.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η συγκριτική αξιολόγηση της επίδρασης στην αντίσταση στην ινσουλίνη δύο σχετικά νέων αντιυπερτασικών φαρμάκων: του αποκλειστή των  $\text{AT}_1$  υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ( $\text{AT}_1$ -αποκλειστή) τελμισαρτάνη (T) και του ανταγωνιστή ασβεστίου λερακαδιπίνη (Λ), σε συνάρτηση με τις μεταβολές της ΑΠ, του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών και των λιπιδίων του ορού και τις αλλαγές των συνήθων βιοχημικών παραμέτρων.

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη έλαβαν μέρος, μετά από ενημέρωση και γραπτή συγκατάθεσή τους, 20 ασθενείς (10 άντρες και 10 γυναίκες) με ήπια-μέτρια ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση. Οι ασθενείς δηλαδή εμφάνιζαν συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) μεταξύ 140 και 180 mmHg και διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) μεταξύ 90 και 110 mmHg σε τρεις τουλάχιστον μετρήσεις στο εξωτερικό ιατρείο χωρίς αγωγή. Οι ασθενείς προηγούμενα είχαν υποβληθεί σε πλήρη κλινικοεργαστηριακό έλεγχο για τον αποκλεισμό δευτεροπαθούς αρτηριακής υπέρτασης ή είχαν προηγούμενη διάγνωση ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης για την οποία ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή. Οι τελευταίοι διέκοψαν την αγωγή τους για 15 ημέρες πριν την έναρξη της μελέτης.

Στο τέλος του 15ημέρου όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο ο οποίος περιελάμβανε και δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (ΔΑΓ) από το στόμα. Στη μελέτη συμμετείχαν όσοι ασθενείς: α) είχαν ΑΠ πάνω από τα φυσιολογικά όρια (ΣΑΠ >140 και ΔΑΠ >90 mmHg), β) δεν είχαν σακχαρώδη διαβήτη ή διαταραχή ανοχής γλυκόζης σύμφωνα με τα κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας<sup>6</sup> γ) δεν είχαν οξεία ή χρόνια νεφρική, καρδιαγγειακή ή ηπατική νόσο ή παχυσαρκία, δηλαδή δεν εμφάνισαν δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI) >30 kg/m<sup>2</sup>.

Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου της μελέτης υποβλήθηκαν σε μέτρηση της ΑΠ και την επόμενη μέρα (χρόνος: 0) άρχισαν κατά τυχαία σειρά φαρμακευτική αγωγή με 80 mg τελμισαρτάνης (ομάδα T) ή 10 mg λερακαδιπίνης (ομάδα Λ). Εκτός από την ημέρα της τυχαιοποίησης πριν την έναρξη της αγωγής, στους δύο μήνες και στο τέλος της μελέτης (4 μήνες) οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εργαστηριακό έλεγχο και σε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης. Ο έλεγχος περιελάμβανε τις παρακάτω εργαστηριακές εξετάσεις: γλυκόζη και ινσουλίνη νηστείας, λιπίδια ορού (χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL-χοληστερόλη), ηλεκτρολύτες ορού (K, Na, Ca, Mg), ουρία, κρεατινίνη και ουρικό οξύ με τις συνήθεις εργαστηριακές μεθόδους που έχουν δημοσιευθεί και σε προηγούμενες εργασίες του εργαστηρίου μας<sup>30,31</sup>. Επανελέγχος της ΑΠ γινόταν κάθε μήνα, 24 ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου. Αν η ΑΠ στην εξέταση των δύο μηνών ήταν  $\leq 140/90$  mmHg (ΣΑΠ/ΔΑΠ) οι ασθενείς συνέχιζαν με μονοθεραπεία. Αν η ΑΠ ήταν >140/90 mmHg στην εξέταση των δύο μηνών στο πρώτο φάρμακο προσθέτονταν το δεύτερο για άλλους 2 μήνες.

### Προσδιορισμός της αντίστασης στην ινσουλίνη

Ο προσδιορισμός της ινσουλινοαντίστασης έγινε με δύο μεθόδους. Η πρώτη μέθοδος αφορά τον υπολογισμό της ινσουλινοαντίστασης με την εφαρμογή του προτύπου ομοιόστασης (Homeostasis Model Assessment, HOMA). Η αντίσταση στην ινσουλίνη προσδιορίζεται από το γινόμενο της ινσουλίνης νηστείας (σε  $\mu\text{U/ml}$ ) επί την γλυκόζη νηστείας (σε  $\text{mmol/L}$ ) δια ένα σταθερό συντελεστή 22,5. Η μέθοδος αυτή, που πρωτοπεριγράφηκε από τους Matthews και συν το 1985<sup>32</sup>, χρησιμοποιήθηκε τα τελευταία χρόνια σε αρκετές διεθνείς μελέτες, που έγιναν τόσο σε μη διαβητικούς όσο και σε διαβητικούς νορμοτασικούς ή υπερτασικούς και δείχθηκε ότι πλησιάζει σημαντικά την ακρίβεια της εκτίμησης που δίνει η υπερινσουλιναιμική clamp τεχνική, η οποία αποτελεί την πιο ευαίσθητη και ειδική μέθοδο εκτίμησης της ινσουλινοευαισθησίας<sup>33-36</sup>.

Η δεύτερη μέθοδος αφορά τον προσδιορισμό της ινσουλινοευαισθησίας, του αντιστρόφου της ινσουλινοαντίστασης, με διενέργεια της τυπικής ΔΑΓ μετά από χορήγηση από το στόμα 75 gr γλυκόζης<sup>6</sup> και τον προσδιορισμό ανά ημίωρο και για δύο συνολικά ώρες των επιπέδων της γλυκόζης και της ινσουλίνης. Ο προσδιορισμός της ινσουλινοευαισθησίας μέσα από την ΔΑΓ μπορεί να γίνει με διάφορους τύπους, οι οποίοι χρησιμοποιούν τις λαμβανόμενες τιμές ινσουλίνης και γλυκόζης<sup>37-39</sup>. Από όλους αυτούς τους τύπους αυτός που φαίνεται να έχει την καλύτερη συσχέτιση με τις τιμές που προκύπτουν με τη μέθοδο του ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναιμικού clamp και να είναι ο πιο αξιόπιστος είναι ο δείκτης ινσουλινοευαισθησίας (Insulin Sensitivity Index, ISI) που περιγράφηκε από τους Stumvoll και συν προ ολίγων ετών<sup>40-42</sup>. Με αυτό το δείκτη μετρήθηκε η ινσουλινοευαισθησία στη μελέτη μας. Σύμφωνα με τους συγγραφείς ο ISI ισούται με:  $0,226 - 0,0032 \times \text{BMI} - 0,0000645 \times \text{In}_{120} - 0,00375 \times \text{Γλ}_{90}$ , όπου BMI ο δείκτης μάζας σώματος και  $\text{In}_{120}$  και  $\text{Γλ}_{90}$  οι τιμές ινσουλίνης και γλυκόζης στο 120ο και το 90ο λεπτό μίας ΔΑΓ αντίστοιχα.

### Μέτρηση της Αρτηριακής Πίεσης

Η ΑΠ σε κάθε εξέταση μετρήθηκε στο εξωτερικό ιατρείο σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες<sup>43-45</sup>. Χρησιμοποιήθηκε υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο με περιχειρίδα 12 x 35 cm. Ο ασθενής παρέμενε ήρεμος σε καθιστή θέση για τουλάχιστον 5 min.

Στη συνέχεια, η ΑΠ προσδιοριζόταν και στα δύο χέρια με την περιχειρίδα στο ύψος της καρδιάς και αν υπήρχε διαφορά, οι μετρήσεις γινόταν στη συνέχεια στο χέρι με την υψηλότερη πίεση. Για τη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) καταγράφηκε η φάση V (εξαφάνιση) των ήχων Korotkoff. Σε κάθε εξέταση έγιναν δύο ομάδες των τριών μετρήσεων της ΑΠ με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 5 min μεταξύ των ομάδων και ενός min μεταξύ των επιμέρους μετρήσεων. Στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν οι μέσοι όροι των τριών μετρήσεων της δεύτερης ομάδας.

### Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με τη βοήθεια του στατιστικού προγράμματος Statistical Package for Social Sciences 10 (SPSS 10) για Windows 98. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται σαν μέση τιμή  $\pm$  1 σταθερή απόκλιση ( $m \pm SD$ ). Για αμφότερες τις ομάδες έγινε σύγκριση των βασικών τιμών (χρόνος 0) με τις τιμές του μέσου και του τέλους της θεραπείας (2 και 4 μήνες) με το κριτήριο t του Student για εξαρτημένα δείγματα (paired-samples Student's t-test). Για τη σύγκριση των δύο ομάδων μεταξύ τους χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο t του Student για μη κατά ζεύγη δείγματα (independent samples Student's t test). Επίπεδο σημαντικότητας  $p < 0,05$  θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά την τυχαιοποίηση σε κάθε ομάδα φαρμάκου κατανεμήθηκαν 5 άντρες και 5 γυναίκες. Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον πίνακα 3. Για κανένα από τα χαρακτηριστικά αυτά δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας της τελμισαρτάνης και της ομάδας λεοκανιδιπίνης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές του BMI και του καρδιακού ρυθμού στις δύο ομάδες φαρμάκων ή στο σύνολο.

Στους 2 μήνες η αρτηριακή πίεση είχε μεταβληθεί σημαντικά τόσο στο σύνολο (από  $165,3 \pm 10,4/102,7 \pm 6,1$  σε  $151,7 \pm 8,0/96,1 \pm 6,2$  mmHg,  $p < 0,001$  για ΣΑΠ και ΔΑΠ), όσο και στα δύο φάρμακα (από  $166,1 \pm 7,9/103,0 \pm 5,4$  σε  $152,0 \pm 7,8/95,7 \pm 4,2$  mmHg,  $p < 0,001$  για ΣΑΠ και ΔΑΠ για την τελμισαρτάνη και από  $164,5 \pm 8,2/102,4 \pm 2,1$  σε  $151,3 \pm 8,5/96,5 \pm 3,6$ ,  $p < 0,001$  για ΣΑΠ και ΔΑΠ

**Πίνακας 3.** Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης (m±SD)

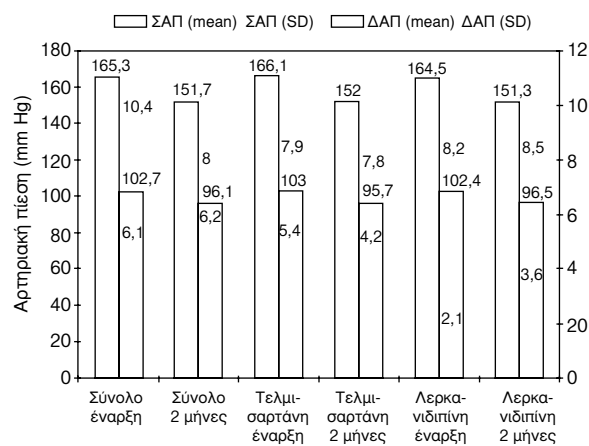
	Σύνολο	Τελμισαρτάνη*	Λερκανιδιπίνη*
Ηλικία	52,8±8,7	53,4±11,6	52,2±5,0
Φύλο (Άνδρες/Γυναίκες)	10/10	5/5	5/5
ΣΑΠ (mmHg)	165,3±10,4	166,1±7,9	164,5±8,2
ΔΑΠ (mmHg)	102,7±6,1	104,0±5,4	101,4±2,1
Καρδιακή συχνότητα (σφύξεις/ανά λεπτό)	75,0±4,2	74,4±5,0	75,6±3,4
Σάκχαρο (mg/dl)	91,5±9,2	94,6±8,8	88,4±10,2
Χοληστερίνη (mg/dl)	224,0±34,4	233,2±3,78	214,8±47,1
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	132,8±46,8	121,6±65,6	144,0±78,4
HDL (mg/dl)	47,0±10,8	54,2±10,2	39,8±15,7
Ουρία (mg/dl)	39,2±4,8	39,8±6,0	38,6±2,5
Κρεατινίνη(mg/dl)	0,99±0,19	1,06±0,22	0,92±12
Ουρικό οξύ (mg/dl)	5,32±0,96	4,96±1,17	5,68±0,51
Na <sup>+</sup> (meq/L)	140,5±2,6	137,8±2,8	142,3±3,6
K <sup>+</sup> (meq/L)	4,42±0,52	4,48±0,43	4,34±0,42
Ca <sup>++</sup> (meq/L)	4,57±0,28	4,68±0,15	4,46±0,34
Mg <sup>++</sup> (meq/L)	1,95±0,22	1,98±0,40	1,93±0,36
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,76±2,42	26,97±2,88	26,22±3,14

\*Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων για καμία παράμετρο

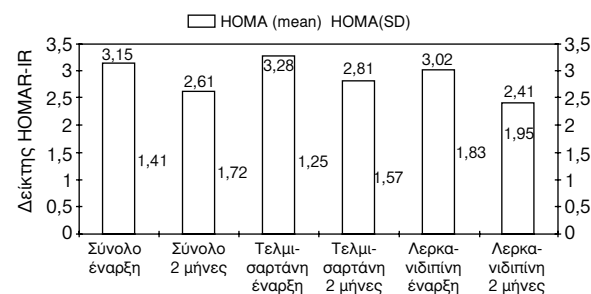
για την λερκανιδιπίνη) (Σχ. 1). Δεν υπήρξαν διαφορές στο μέγεθος της πτώσης της ΑΠ μεταξύ των δύο φαρμάκων (14,1±5,2/7,3±4,8 για την τελμισαρτάνη και 13,2±4,1/5,9±3,8 για την λερκανιδιπίνη, p=0,160 για ΣΑΠ και p=0,108 για ΔΑΠ).

Η αντίσταση στην ινσουλίνη αντίθετα παρουσίασε μη σημαντική μείωση στο σύνολο, είτε εκτιμήθηκε με HOMA (από 3,15±1,41 σε 2,61±1,72, p=0,23) είτε με τον ISI των Stumvoll et al. (από 0,076±0,037 σε 0,091±0,045, p=0,28). Το ίδιο ισχύει για την ομάδα της τελμισαρτάνης (από 3,28±1,25 σε 2,81±1,57, p=0,29 με HOMA και από 0,073±0,019 σε 0,087±0,034 με τον ISI, p=

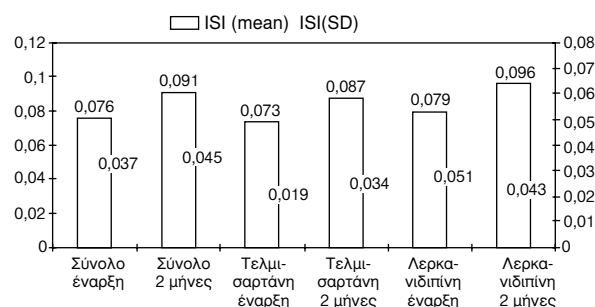
0,110) και της λερκανιδιπίνης (από 3,02±1,83 σε 2,41±1,95, p=0,25 με HOMA και από 0,079±0,051 σε 0,096±0,043 p=0,48 με ISI) (Σχ. 2 και 3). Δεν υπήρξαν διαφορές στο βαθμό πτώσης της ΑΙ μεταξύ των δύο ομάδων φαρμάκων. Επισημαίνε-



**Σχ. 1.** Συστολική και διαστολική πίεση στην έναρξη και τους 2 μήνες της μελέτης.



**Σχ. 2.** Αντίσταση στην ινσουλίνη (δείκτης HOMA-IR) στην έναρξη και τους 2 μήνες της μελέτης.

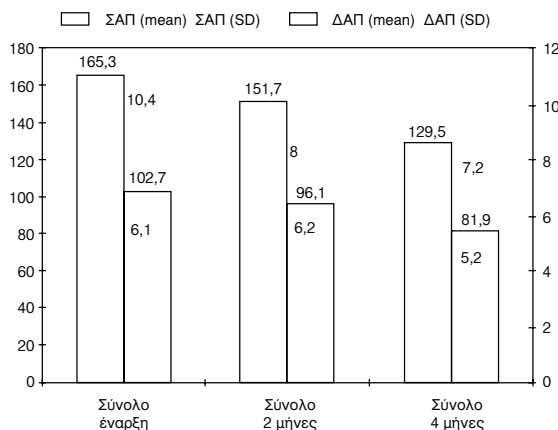


**Σχ. 3.** Ινσουλινοευσαιθησία (δείκτης ISI) στην έναρξη και τους 2 μήνες της μελέτης.

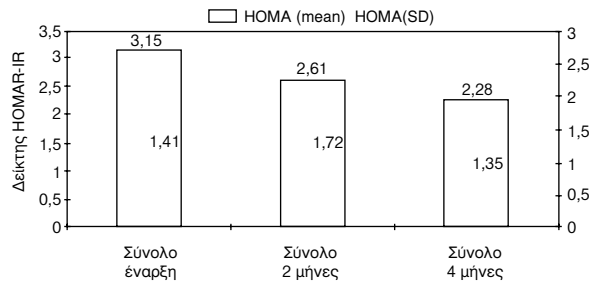
ται ότι οι μεταβολές του ISI κινούνται προς την αντίθετη κατεύθυνση με τις μεταβολές του δείκτη HOMA καθώς ο ISI μετρά ινσουλινοευαισθησία και ο HOMA ινσουλινοαντίσταση που είναι αντίστροφες παθοφυσιολογικές οντότητες.

Από το σύνολο των ασθενών μόνο δύο ασθενείς σε κάθε φάρμακο παρουσίασαν ρύθμιση της ΑΠ (<140/90 mmHg) στους 2 μήνες και συνέχισαν με μονοθεραπεία. Στους υπόλοιπους προστέθηκε στο ένα φάρμακο το άλλο για άλλους δύο μήνες. Στο τετράμηνο η ΑΠ εμφάνισε περαιτέρω πτώση στο σύνολο (Σχ. 4) και στις δύο αρχικές ομάδες και όλοι οι ασθενείς είχαν ρυθμιστεί. Οι νέες τιμές της ΑΠ ( $129,5 \pm 7,2/81,9 \pm 5,2$  για το σύνολο,  $129,9 \pm 6,6/80,1 \pm 5,8$  για τους ασθενείς που ξεκίνησαν με τελμισαρτάνη και  $129,1 \pm 8,0/83,8 \pm 3,9$  mmHg για τους ασθενείς που ξεκίνησαν με λερκανιδιπίνη) διέφεραν σημαντικά από τις τιμές έναρξης ( $p < 0,001$  για κάθε σύγκριση). Δεν υπήρχε διαφορά στο βαθμό πτώσης της ΑΠ μεταξύ αυτών που ξεκίνησαν με τελμισαρτάνη και αυτών που ξεκίνησαν με λερκανιδιπίνη.

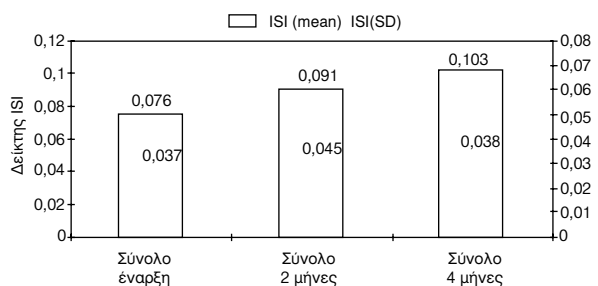
Σε ότι αφορά την αντίσταση στην ινσουλίνη οι τιμές που προέκυψαν μετά τη συνδυασμένη θεραπεία για το σύνολο ( $2,28 \pm 1,35$  με HOMA και  $0,103 \pm 0,038$  με ISI) διέφεραν σημαντικά ( $p < 0,05$ ) από τις τιμές έναρξης (Σχ. 5 και 6). Το ίδιο ισχύει για τους ασθενείς που ξεκίνησαν με τελμισαρτάνη ( $2,37 \pm 1,12$  με HOMA και  $0,099 \pm 0,027$  με ISI) και γι' αυτούς που ξεκίνησαν με λερκανιδιπίνη ( $2,19 \pm 1,54$  με HOMA και  $0,106 \pm 0,040$  με ISI). Δεν υπήρξαν διαφορές στο βαθμό πτώσης της ΑΙ μεταξύ των ασθενών που ξεκίνησαν με τελμισαρτάνη και αυτών που ξεκίνησαν με λερκανιδιπίνη.



Σχ. 4. Συστολική και διαστολική πίεση του συνόλου των ασθενών στην έναρξη, τους 2 και τους 4 μήνες της μελέτης.



Σχ. 5. Αντίσταση στην ινσουλίνη (δείκτης HOMA-IR) του συνόλου των ασθενών στην έναρξη, τους 2 και τους 4 μήνες της μελέτης.



Σχ. 6. Ινσουλινοευαισθησία (δείκτης ISI) του συνόλου των ασθενών στην έναρξη, τους 2 και τους 4 μήνες της μελέτης.

Όλες οι υπόλοιπες παράμετροι που μελετήθηκαν, δηλαδή τα λιπίδια, οι ηλεκτρολύτες του ορού, η ουρία, η κρεατινίνη και το ουρικό οξύ δεν εμφάνισαν σημαντικές μεταβολές στο σύνολο και στις δύο ομάδες, τόσο στους 2, όσο και στους 4 μήνες της μελέτης, όπως φαίνεται στον πίνακα 4.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη μας έδειξε ότι η θεραπευτική παρέμβαση σε ασθενείς με ήπια-μέτρια ιδιοπαθή υπέρταση του ΑΤ<sub>1</sub>-αποκλειστή τελμισαρτάνη και του διυδροπυριδινικού ανταγωνιστή αβεσιτίου λερκανιδιπίνη μείωσε δραστικά την ΑΠ και είχε μη σημαντική ευνοϊκή επίδραση στην αντίσταση στην ινσουλίνη των ασθενών. Δεν υπήρξαν διαφορές μεταξύ των δύο φαρμάκων σε ότι αφορά τις μεταβολές της ΑΠ και της ΑΙ. Μετά τη συγχρόνηση των δύο φαρμάκων η ΑΠ εμφάνισε περαιτέρω σημαντική πτώση χωρίς διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς που ξεκίνησαν με τελμισαρτάνη ή λερκανιδιπίνη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη εμφάνισε επίσης περαιτέρω πτώση με αποτέλεσμα οι τιμές των 4 μηνών να διαφέρουν σημαντικά από τις τιμές έναρξης, ανεξάρτητα από τη μέθοδο μέτρη-

**Πίνακας 4.** Μεταβολές λιπιδίων, ηλεκτρολυτών, ουρίας, κρεατινίνης και ουρικού οξέως

	Έναρξη*			2 μήνες*			4 μήνες*		
	Σύνολο	Τελλμισοαρτόνη	Λεφκανιδιπίνη	Σύνολο	Τελλμισοαρτόνη	Λεφκανιδιπίνη	Σύνολο	Τελλμισοαρτόνη	Λεφκανιδιπίνη
Χοληστερίνη (mg/dl)	224,0±34,4	233,2±3,78	214,8±47,1	226,6±56,9	234,8±28,3	218,4±43,9	220,5±58,1	224,0±33,0	217,2±43,5
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	132,8±46,8	121,6±65,6	144,0±78,4	127,4±38,4	122,0±24,8	132,8±64,2	119,5±36,1	118,6±45,7	120,4±75,8
HDL (mg/dl)	47,0±10,8	54,2±10,2	39,8±15,7	44,0±8,7	48,4±10,4	39,6±13,1	46,6±12,9	53,8±14,5	39,4±14,9
Ουρία (mg/dl)	39,2±4,8	39,8±6,0	8,6±2,5	36,1±5,2	37,6±5,8	34,6±4,3	34,9±4,5	33,0±4,9	36,8±3,4
Κρεατινίνη(mg/dl)	0,99±0,19	1,06±0,22	0,92±12	0,94±0,15	0,95±0,18	0,93±0,12	0,90±0,12	0,88±0,10	0,93±0,12
Ουρικό οξύ (mg/dl)	5,32±0,96	4,96±1,17	5,68±0,51	5,44±1,04	5,30±0,92	5,58±1,18	5,09±0,96	5,02±1,00	5,16±0,97
Na+ (meq/L)	140,5±2,6	137,8±2,8	142,3±3,6	137,7±4,8	136,0±1,4	139,4±6,3	140,5±2,5	139,2±6,0	141,8±2,4
K+ (meq/L)	4,42±0,52	4,48±0,43	4,34±0,42	4,03±0,17	4,10±0,18	3,96±0,14	4,06±0,14	4,10±0,13	4,02±0,14
Ca++ (meq/L)	4,57±0,28	4,68±0,15	4,46±0,34	4,55±0,37	4,80±0,16	4,30±0,35	4,53±0,31	4,57±0,32	4,50±0,28
Mg++ (meq/L)	1,95±0,22	1,98±0,40	,93±0,36	2,44 ±0,32	2,48±0,28	2,40±0,36	2,63±0,42	2,74±0,39	2,52±0,44

\* Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στο σύνολο και τις δύο ομάδες μεταξύ ενόρξεως, 2 και 4 μηνών για καμία παράμετρο

σης της ΑΙ. Επιπρόσθετα, όλες οι υπόλοιπες εργαστηριακές παράμετροι που εξετάστηκαν δεν εμφάνισαν σημαντικές μεταβολές τόσο κατά τη μονοθεραπεία, όσο και κατά τη συγχορήγηση των δύο φαρμάκων.

Σε προηγούμενη μελέτη μας<sup>46</sup> εξετάστηκε συγκριτικά η επίδραση στην ΑΠ και την ινσουλινοευαισθησία ασθενών με ήπια-μέτρια ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση του αΜΕΑ φοσινοπρίλη και του διυδροπυριδινικού ανταγωνιστή ασβεστίου αμλοδιπίνη. Στη μελέτη αυτή, που διήρκεσε 8 εβδομάδες, υπήρξε σημαντική πτώση της ΑΠ στις δύο ομάδες φαρμάκων (μεγαλύτερη στην ομάδα της αμλοδιπίνης από ότι στην ομάδα της φοσινοπρίλης). Σε αντίθεση όμως με την παρούσα μελέτη η ινσουλινοευαισθησία βελτιώθηκε σημαντικά τόσο στο σύνολο όσο και στις δύο ομάδες φαρμάκων με την μονοθεραπεία και μάλιστα χωρίς σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Στην παρούσα μελέτη δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των βασικών επιπέδων της αρτηριακής πίεσης και της ινσουλινοαντίστασης. Παρόμοιο εύρημα υπήρξε στη προαναφερόμενη εργασία μας<sup>46</sup>, αλλά και στην εργασία των Lender και συν<sup>47</sup>, στην οποία συγκρίθηκε η επίδραση της εναλαπρίλης και της αμλοδιπίνης στην ΑΠ και την ΑΙ υπέρτασικών ασθενών. Η πιο πιθανή εξήγηση για το γεγονός αυτό είναι το στενό εύρος τιμών τόσο της ΑΠ όσο και της ΑΙ των ασθενών που επιλέχθηκαν για τη μελέτη. Οι ασθενείς αυτοί ήταν ασθενείς με ήπια-μέτρια αρτηριακή υπέρταση χωρίς ΣΔ ή IGT και έτσι δεν υπήρχε ευρύ φάσμα τιμών ΑΠ και ΑΙ (πχ. άτομα νορμοτασικά και υπέρτασικά με ή χωρίς ΣΔ τύπου 2 και IGT) που θα έδινε ασφαλείς συσχετίσεις μεταξύ των βασικών επιπέδων ΑΠ και ΑΙ.

Οι μηχανισμοί της επίδρασης των αντιυπερτασικών φαρμάκων στην αρτηριακή πίεση, αν και διαφορετικοί για τα διάφορα φάρμακα, είναι πολύ καλά τεκμηριωμένοι τόσο από κλινικές όσο και από πειραματικές μελέτες. Δεν ισχύει όμως το ίδιο για τους μηχανισμούς μέσω των οποίων οι αΜΕΑ, οι ΑΤ<sub>1</sub>-αποκλειστές και οι ανταγωνιστές ασβεστίου επιδρούν στις διάφορες μεταβολικές παραμέτρους του οργανισμού. Οι περισσότεροι μηχανισμοί που περιγράφονται δεν είναι πλήρως γνωστοί και δεν έχει διευκρινιστεί αν εμπλέκονται κοινοί μηχανισμοί που σχετίζονται με το βαθμό πτώσης της ΑΠ ή οι μηχανισμοί είναι διαφορετικοί για κάθε ομάδα ή για κάθε φάρμακο. Αμφότερα τα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη μας ελατ-

τώνουν τις περιφερικές αντιστάσεις μέσω της ελάττωσης του τόνου των λείων μυϊκών ινών των αρτηριολίων. Θεωρητικά, κάθε αύξηση στην περιφερική αιματική ροή που προκαλούν τα φάρμακα αυτά θα μπορούσε να μειώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη καθώς η ινσουλινοευαίσθητη πρόσληψη γλυκόζης, όπως έχει αποδειχθεί με την τεχνική του υπερινσουλιναϊμικού ευγλυκαιμικού clamp, αφορά κατά 80-90% τους σκελετικούς μύες<sup>48</sup> και είναι ανάλογη της αιματικής ροής<sup>49</sup>. Μελέτες όμως της ομάδος του Hall έδειξαν ότι σημαντικές μεταβολές στην μυϊκή αιματική ροή είχαν μικρή μεταβολή στην ινσουλινοευαισθησία *in vivo*<sup>50</sup>.

Παρότι είναι γνωστό από μεγάλες κλινικές μελέτες ότι η χρήση ΑΤ<sub>1</sub>-αποκλειστών έχει παρόμοιες ουδέτερες ή ευνοϊκές επιδράσεις με τους αΜΕΑ στις μεταβολικές παραμέτρους<sup>51-62</sup>, οι ακριβείς μηχανισμοί των επιδράσεων σ' αυτές δεν είναι σίγουρο ότι είναι ταυτόσημοι στις δύο ομάδες φαρμάκων. Ως γνωστό, το ΜΕΑ ταυτίζεται με το ένζυμο κινινάση II που διασπά τη βραδυκινίνη σε ανενεργή κλάσματα<sup>63,64</sup>. Η βραδυκινίνη μπορεί να προκαλέσει αγγειοδιαστολή στους μύες και να βελτιώσει κατά συνέπεια τη δράση της ινσουλίνης<sup>65</sup>. Οι ΑΤ<sub>1</sub>-αποκλειστές αντίθετα δεν αυξάνουν τη βραδυκινίνη. Από την άλλη, δεν μπορεί να αποκλειστεί οι δύο αυτές κατηγορίες φαρμάκων να επιδρούν στις μεταβολικές παραμέτρους με κοινούς μηχανισμούς. Για παράδειγμα, έχει ήδη τεκμηριωθεί ή υπαρκτή ισχιακή συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ) στο πάγκρεας το οποίο πιθανώς συμμετέχει στη ρύθμιση της έκκρισης ορμονών από τα νησίδα<sup>66,67</sup>. Αν αποδειχθεί ότι η αναστολή του ισχιακού αυτού ΣΡΑ έχει ευεργετική επίδραση στο γλυκαιμικό έλεγχο, κάτι που πιθανολογείται, αυτός ο μηχανισμός θα είναι κοινός για τους αΜΕΑ και τους ΑΤ<sub>1</sub>-αποκλειστές.

Σε ότι αφορά τους ανταγωνιστές ασβεστίου, είναι γνωστό ότι η αγγειοδιασταλτική τους δράση οφείλεται στη μείωση του ενδοκυτταρίου ασβεστίου των λείων μυϊκών ινών των αρτηριολίων, μέσω αποκλεισμού της εισόδου του ασβεστίου στον ενδοκυτταρικό χώρο από τους βραδείς διαύλους ασβεστίου. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι και η ινσουλίνη ασκεί αγγειοδιασταλτική δράση στους σκελετικούς μύες<sup>49,50,65,68</sup>, αλλά σε καταστάσεις με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως ο ΣΔ τύπου 2 και η παχυσαρκία, παρατηρείται μία σχετική μείωση της αγγειοδιασταλτικής αυτής ικανότητας<sup>69</sup>. Ακόμη, η ινσουλίνη ασκεί μία πλειάδα δράσεων στις διαμεμβρανικές μετακινήσεις ιόντων να-



τρίου και ασβεστίου. Διεγείρει την  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ΑΤΡάση, την ανταλλαγή  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , και την  $\text{Ca}^{++}$ -ΑΤΡάση των λείων μυϊκών ινών και μειώνει την εξαρτώμενη από το δυναμικό και από ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης είσοδο του ασβεστίου στο κύτταρο. Το τελικό αποτέλεσμα όλων αυτών των δράσεων της ινσουλίνης είναι η μείωση του ενδοκυτταρίου ασβεστίου<sup>70,71</sup>. Σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη παρατηρείται εξασθένιση των παραπάνω δράσεων με αποτέλεσμα μία σχετική αύξηση του ενδοκυτταρίου ασβεστίου με σχετική πτώση του ενδοκυτταρίου μαγνησίου<sup>72</sup>. Η χορήγηση ενός ανταγωνιστή ασβεστίου θα μπορούσε να επαναφέρει τα επίπεδα του ενδοκυτταρίου ασβεστίου στο φυσιολογικό και προκαλώντας αγγειοδιαστολή να αυξήσει τη μυϊκή αιματική ροή και τη χρησιμοποίηση γλυκόζης από τους μύες. Μ' αυτό τον τρόπο ο ανταγωνιστής ασβεστίου, παράλληλα με την πτώση της ΑΠ θα οδηγήσει στη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας, όπως έχει παρατηρηθεί σε άλλες μελέτες<sup>29,46,73</sup>.

Τόσο στο δίμηνο, όσο και στο τετράμηνο δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές με τη χρήση των δύο φαρμάκων της μελέτης μας στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών μας. Η παρατήρηση αυτή έρχεται σε συμφωνία με τα δεδομένα της υπεροχής των νεότερων κατηγοριών φαρμάκων σε σχέση με τα διουρητικά και τους β-αποκλειστές, τόσο τα παλιότερα<sup>19,20</sup>, όσο και αυτά από τις μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες<sup>51-62</sup>.

Συμπερασματικά, η χορήγηση της τελμισαρτάνης και της λερκανιδιπίνης επί δίμηνο στους ασθενείς της μελέτης μας, οδήγησε σε σημαντική και ισότιμη μεταξύ των δύο ομάδων πτώση της ΑΠ με παράλληλη μη σημαντική ευνοϊκή και ισότιμη επίδραση στην ΑΙ. Η συνδυασμένη χορήγηση των δύο φαρμάκων στο 80% των ασθενών για άλλους δύο μήνες προκάλεσε περαιτέρω σημαντική πτώση της ΑΠ, καθώς επίσης και σημαντική μείωση της ΑΙ σε σχέση με την έναρξη της μελέτης. Πιθανώς η ΑΙ να χρειαζόταν περισσότερο χρόνο ή καλύτερη ρύθμιση της ΑΠ για να εμφανίσει σημαντική πτώση με τη μονοθεραπεία. Έχοντας υπόψη ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η αντισταθμιστική υπερινσουλιναμία αποτελούν παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου<sup>74,75</sup>, τα αποτελέσματα της μελέτης μας οδηγούν στην παραδοχή ότι η τελμισαρτάνη και η λερκανιδιπίνη, εφόσον δεν έχουν αρνητική επίδραση στην ΑΙ των υπερτασικών ασθενών υπερέχουν σε σχέση τουλάχιστον με τα διουρητικά και τους β-αποκλειστές, που ως γνωστόν

αυξάνουν την ΑΙ. Η ουδέτερη επίδραση των δύο φαρμάκων της μελέτης μας στις λιπιδαιμικές παραμέτρους ενισχύει την παραπάνω άποψη. Τα στοιχεία αυτά έρχονται να προστεθούν στα υπάρχοντα δεδομένα της υπεροχής των νεότερων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων έναντι των παλαιότερων σε ότι αφορά των επίδρασή τους στις μεταβολικές παραμέτρους.

## SUMMARY

**Sarafidis P, Hatzistavri L, Lasaridis A, Zebekakis P, Tziolas I. The effect of telmisartan and lercanidipine on blood pressure and insulin resistance in hypertensive patients. *Arterial Hypertension* 2003; 12: 47-58.**

Insulin resistance (IR) and hyperinsulinemia are commonly found in hypertensive patients and are considered to contribute in blood pressure (BP) elevation. Antihypertensive drugs should have positive or at least neutral effect on IR. The aim of this study was to examine the effects of telmisartan (T) and lercanidipine (L) on BP and IR in hypertensive patients. Twenty patients (10 male and 10 female), with a mean age of  $52.8 \pm 8.7$  (m $\pm$ SD) years and mild-moderate hypertension were randomized to 80 mg T or 10 mg L daily. After two months of treatment, if BP was  $>140/90$  mmHg the one drug was added to the other for two more months. BP was measured in the clinic every month. IR was measured at baseline, 2 and 4 months of the study with the HOMA-IR index and with insulin sensitivity index (ISI) derived from an oral glucose tolerance test (OGTT). BP (SBP/DBP) was significantly reduced in two months both in total (from  $165.3 \pm 10.4/102.7 \pm 6.1$  to  $151.7 \pm 8.0/96.1 \pm 6.2$  mmHg,  $p < 0.001$  for SBP and DBP) and in the two drug groups ( $166.1 \pm 7.9/103.0 \pm 5.4$  vs  $152.0 \pm 7.8/95.7 \pm 4.2$  mmHg,  $p < 0.001$  for T and  $164.5 \pm 8.2/102.4 \pm 2.1$  vs  $151.3 \pm 8.5/96.5 \pm 3.6$ ,  $p < 0.001$  for L). IR was slightly but not significantly reduced both in total (from  $3.15 \pm 1.41$  to  $2.61 \pm 1.72$ ,  $p = 0.23$  with HOMA and from  $0.076 \pm 0.037$  to  $0.091 \pm 0.045$ ,  $p = 0.28$  with ISI) and in the two groups. Only two patients in every group had controlled BP at the end of 2 months. In the rest the second drug was added. At the end of 4 months BP was controlled in all patients ( $129.5 \pm 7.2/81.9 \pm 5.2$  mmHg in total) and was significantly reduced ( $p < 0.001$ ) versus baseline. IR was also significantly reduced versus baseline both in total ( $2.28 \pm 1.35$  with HOMA and  $0.103 \pm 0.038$  with ISI,  $p < 0.05$ ) and in the two groups. There was no difference in BP or IR reduction between the two groups. In conclusion, the two drugs resulted in significant decrease in BP without difference between

them at 2 months, while in four months BP was furthermore decreased. The effect of the two drugs in IR was favorable but not significant at 2 months but their combination resulted in significant reduction in IR at 4 months. Perhaps IR needed more time and better BP control to be improved with monotherapy.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Σαραφίδης Π, Λαζαρίδης Α, Τουρκαντόνης Α. Το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο του μεταβολικού συνδρόμου: η λειτουργική σύνδεση της αντίστασης στην ινσουλίνη με το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, τη δυσλιπιδαιμία και την κεντρική παχυσαρκία. *Αρτηριακή Υπέρταση* 2000; 9: 101-123.
2. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
3. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-1520.
4. De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance-a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194.
5. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41: 715-722.
6. World Health Organization. Definition Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO, 1999: 31-33.
7. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-357.
8. Laakso M, Sarlund H, Mykkanen L. Essential hypertension and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes. *Eur J Clin Invest* 1989; 19: 518-526.
9. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990; 39: 167-174.
10. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities-the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-381.
11. Facchini F, Chen Y-D, Clinkingbeard C, Jeppesen J, Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in nonobese individuals with a family history of hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5: 694-699.
12. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure. *Hypertension* 1997; 30: 1144-1149.
13. Ζεμπεκάκης Π. Η επίδραση της ενδογενούς ινσουλίνης στην ομοιοστασία των ηλεκτρολυτών στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση. *Διδακτορική διατριβή, ΑΠΘ* (No 923), 1998: σελ. 58-70.
14. Kuroda S, Uzu T. Role of insulin resistance in the genesis of sodium sensitivity in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 257-262.
15. Natali A, Quinones-Galvan A, Santoro D, et al. Relationship between insulin release, antinatriuresis and hypokaliemia after glucose ingestion in normal and hypertensive man. *Clin Sci* 1993; 85: 327-335.
16. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic activation and vasodilatation in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 2246-2252.
17. Hilton PJ. Cellular sodium transport in essential hypertension. *N Engl J Med* 1986; 314: 222-229.
18. Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, Hardin D. Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993; 21: 129-135.
19. Pollare T, Lithell H, Berne B, et al. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321: 868-873.
20. Pollare T, Lithell H, Selinus I, et al. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomized, double blind study on effects on carbohydrate and lipid metabolism in hypertensive patients. *Br Med J* 1989; 298: 1152-1157.
21. Pollare T, Lithell H, Selinus I, et al. Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetologia* 1988; 31: 415-420.
22. Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens* 1999; 17(Suppl 3): S29-S35.
23. Jauch KW, Hartl W, Guenther B, et al. Captopril enhances insulin responsiveness of forearm muscle tissue in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1987; 17: 448-454.
24. Lefkos N, Efthimiadis A, Liatsis I, Boudonas G, Papachristou A, Platoyannis D. Hemodynamic and biochemical changes after chronic administration of cilazapril to hypertensive patients. *Cardiology* 1993; 82: 249-258.
25. Prince MJ, Stuart CA, Padia M, et al. Metabolic effects of hydrochlorothiazide and enalapril during treatment of the hypertensive diabetic patient. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2363-2368.
26. Seghieri G, Yim W, Bosi C, et al. Effects of chronic ACE inhibition on glucose tolerance and insulin sensitivity in hypertensive type 2 diabetic patients. *Diabetic Med* 1992; 9: 732-738.
27. Hirayama J, Nanjo K, Morita H, et al. Effect of calcium antagonist (nicardipine) on glucose utilization. In: Shigeta Y, Lebovitz HE, Gerich JE, Malaisse WJ (eds): *Best Approach to the Ideal Treatment of Diabetes Mellitus*. New York: Elsevier Science, 1987: 293-296.
28. Lopez LM, Thormn AD, Mehta JL. Effects of amlodipine on blood pressure, heart rate, catecholamines and responses to adrenergic stimulus. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1269-1271.
29. Harano Y, Kageyama A, Hirose J, et al. Improvement of insulin sensitivity for glucose metabolism with the long-acting Ca channel blocker amlodipine in essential hy-

- pertensive subjects. *Metabolism* 1995; 44: 315-319.
30. Ζεμπεκάκης Π, Λαζαρίδης Α, Τζιόλας Ι, και συν. Η επίδραση της φροσινοπρίλης στην αρτηριακή πίεση, τη νεφρική αιμοδυναμική και τα ενδοκυττάρια ιόντα ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση - Διπλή τυφλή μελέτη. *Αρτηριακή Υπέρταση* 1994; 3: 287-297.
  31. Ζεμπεκάκης Π, Λαζαρίδης Α, Τζιόλας Ι, και συν. Μεταβολές των ενδοκυττάρων ηλεκτρολυτών μετά απο χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου στην ιδιοπαθή υπέρταση. *Ελληνική Νεφρολογία* 1995; 7: 159-166.
  32. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
  33. Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63.
  34. Ikeda Y, Suehiro T, Nakamura T, Kumon Y, Hashimoto K. Clinical significance of the insulin resistance index as assessed by homeostasis model assessment. *Endocr J* 2001; 48: 81-86.
  35. Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, et al. Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 362-365.
  36. Lansang MC, Williams GH, Carroll JS. Correlation between the glucose clamp technique and the homeostasis model assessment in hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 51-53.
  37. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462-1470.
  38. Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2001; 24: 539-548.
  39. Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G. Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels. *Mol Genet Metab* 1998; 63: 134-141.
  40. Sumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 295-301.
  41. Taniguchi A, Nagasaka S, Fukushima M, et al. Assessment of insulin sensitivity and insulin secretion from the oral glucose tolerance test in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23: 1439-1440.
  42. Albareda M, Rodriguez-Espinosa J, Murugo M, de Leiva A, Corcoy R. Assessment of insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia* 2000; 43: 1507-1511.
  43. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. (JNCVI). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
  44. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
  45. American Society of Hypertension. Recommendations for routine blood pressure measurement by indirect cuff sphygmomanometry. *Am J Hypertens* 1992; 5: 207-209.
  46. Ζεμπεκάκης Π, Κοπράς Α, Λαζαρίδης Α, και συν. Συγκριτική μελέτη επίδρασης της αμιλοδιπίνης και φροσινοπρίλης στην αρτηριακή πίεση και την ινσουλινοαισθησία υπέρτασικών ατόμων. *Αρτηριακή Υπέρταση* 2001; 10: 72-81.
  47. Lender D, Arauz-Pacheco C, Breen L, Mora-Mora P, Ramirez LC, Raskin P. A double blind comparison of the effects of amlodipine and enalapril on insulin sensitivity in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1999; 12: 298-303.
  48. De Fronzo RA, Jacot E, Jequier E, et al. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose: results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterisation. *Diabetes* 1981; 30: 1000-1007.
  49. Edelman SV, Laakso M, Wallace P, et al. Kinetics of insulin mediated and noninsulin-mediated glucose uptake in humans. *Diabetes* 1990; 39: 955-964.
  50. Hall JE, Summers RL, Brands MW, et al. Resistance to metabolic actions of insulin and its role in hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7: 772-778.
  51. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
  52. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
  53. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
  54. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
  55. Lindholm L, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-1010.
  56. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 611-616.
  57. Tati P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of

- the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
58. *The Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators*. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
  59. *Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators*. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
  60. *Hansson L, Lindholm LH, Ekborn T, et al*. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in old patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-1756.
  61. *Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al*. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension. Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
  62. *Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, et al*. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. *J Hypertens* 2001; 19: 1149-1159.
  63. *Skidgel RA, Erdös EG*. Angiotensin I-converting enzyme. In: Izzo JL, Black HR, eds. *Hypertension Primer*, 2nd ed. Baltimore: Lipincott Williams & Wilkins, 1999: 19-20.
  64. *Linz W, Wiemer G, Gohlke P, Unger T, Schölkens BA*. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacol Rev* 1995; 47: 25-49.
  65. *Dietze GJ*. Modulation of the action of insulin in relation to the energy state in skeletal muscle tissue: possible involvement of kinins and prostaglandins. *Mol Cell Endocrinol* 1982; 25: 127-149.
  66. *Tahmasebi M, Puddefoot JR, Inwang ER, Vinson GP*. The tissue renin-angiotensin system in human pancreas. *J Endocrinol* 1999; 161: 317-322.
  67. *Leung PS, Carlsson PO*. Tissue renin-angiotensin system: its expression, localization, regulation and potential role in the pancreas. *J Mol Endocrinol* 2001; 26: 155-164.
  68. *Anderson EA, Mark AL*. The vasodilator action of insulin: implications for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 136-141.
  69. *Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD*. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese men. *J Clin Invest* 1990; 85: 1844-1852.
  70. *Sowers JR, Khoury S, Standley P, et al*. Mechanisms of hypertension in diabetes. *Am J Hypertens* 1991; 4: 177-182
  71. *Standley PR, Bakis HM, Sowers JR*. Vascular insulin abnormalities, hypertension and accelerated atherosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1993; 21(Suppl 3): 39-46.
  72. *Resnick LM*. Cellular ions in hypertension, insulin resistance, obesity and diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: S78-S85.
  73. *Pollare T, Lithell H, Morlin C*. Metabolic effects of diltiazem and atenolol: Results from a randomized, double-blind study with parallel groups. *J Hypertens* 1989; 7: 551-559.
  74. *Haffner SM*. Epidemiology of insulin resistance and its relation to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 84: 11J-14J.
  75. *Despres J-P, Lamarch B, Mauriege P, et al*. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-957.