

## DERLEME

## Diabetes Mellitus ve Hipertansiyon

*Diabetes Mellitus and Hypertension*

Armağan TUĞRUL

Hipertansiyon tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Diyabetlilerde hipertansiyon sıklığı, diyabetli olmayanlardan 1.5-2 kat yüksektir. Tip 1 diyabette gelişen hipertansiyon patogenezinin diyabetik nefropati sorumludur. Tip 2 diyabette ise hipertansiyon patogenezi multifaktöriyeldir. Diyabetlilerde hipertansiyon tedavisi için çeşitli olumlu etkileri nedeniyle ilk seçenek olarak, ACE inhibitörleri önerilmektedir. Bu yazıda, diyabet ve hipertansiyon ilişkisi, diyabetlilerdeki hipertansiyonun epidemiyolojisi, patogenezi ve tedavi konularındaki bilgiler gözden geçirildi.

*Anahtar Sözcükler:* Antihipertansif ajanlar; diabetes mellitus/komplikasyon/ilaç tedavisi; hipertansiyon; komplikasyon/ilaç tedavisi; risk faktörleri.

Hypertension is a major worldwide health problem. Its prevalence is 1.5-2 times higher in diabetic population than that in non-diabetic individuals. Its pathogenesis depends on diabetic nephropathy in type 1, whereas may be multifactorial in type 2 diabetes mellitus. In diabetics, angiotensin converting enzyme inhibitors are most widely preferred in the treatment of hypertension because of their numerous desirable effects. In this article, the most recent data are presented on the relationship between diabetes mellitus and hypertension, and on the epidemiology, pathogenesis, and treatments of hypertension in diabetic patients.

*Key Words:* Antihypertensive agents; diabetes mellitus/complications/drug therapy; hypertension/complications/drug therapy; risk factors.

## DİYABETTE HİPERTANSİYONUN EPİDEMİYOLOJİSİ

Hipertansiyon tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) belirlediği normal tansiyon sınırı olan 140/90 mmHg'nin üzerine çıkan değerler hipertansiyon olarak değerlendirilmektedir. Kişi, WHO/ISH kılavuzu ve JNC-VI raporları kapsamında hangi grup içinde yer alırsa alsın, diabetes mellitus (DM) ana risk faktörlerindedir; yüksek-normal grupta (130-139/85-89 mmHg) bile olsa, ilaç tedavisine başlanması için DM varlığı belirleyici rol oynamaktadır.<sup>[1]</sup>

Diyabetlilerde hipertansiyon (HT) sıklığı, diyabetli olmayan gruptan 1.5-2 kat daha yüksektir. Batı toplumunda tip 1 diyabette %10-30, tip 2 diyabette %30-50 oranlarında HT vardır.<sup>[2]</sup>

Tip 1 diyabette nefropati gelişenlerin %40'ında HT belirlenmiştir. Nefropatinin önemli bir göstergesi olan mikroalbuminüri varlığı, bu nedenle HT gelişmesinin belirleyicisi olarak da önemlidir. Hipertansiyon sıklığı, tip 1 diyabette nefropatisi olmayanlarda normal nüfustan farklı değildir.<sup>[3]</sup> Tip 1 diyabetli çocuklarda gün boyunca bakılan kan basıncı değerleri, aynı yaş grubundaki diyabetli olmayan sağlıklı çocukla-

(Prof. Dr.) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı.

İletişim adresi: Dr. Armağan Tuğrul, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı, 22030 Edirne.

Tel: 0284 - 235 76 42 Faks: 0284 - 235 80 40 e-posta: atugrul@trakya.edu.tr

rın değerlerinden daha yüksek bulunmuştur.<sup>[4]</sup> Hipertansiyon sıklığı, tip 2 diyabetlilerin çoğunda bulunan obezite ve buna bağlı insülin direncinin katkısı ile, diyabetli olmayan obezlerden daha fazladır.<sup>[3]</sup> Tip 2 diyabet tanısı konduğu anda, hastaların %80'inde albüminürinin varlığı ile yakından ilişkili olarak, HT veya anormal sirkadiyen kan basıncı profili vardır.<sup>[5]</sup> Ayrıca, sirkadiyen ritmi bozulmuş tip 2 diyabette, HT ve DM komplikasyonlarının sıklığı da daha fazla bulunmuştur.<sup>[6]</sup>

Hipertansiyonun glikoz intoleranslı (IGT) kişilerdeki sıklığı %20-40 arasında değişmektedir; intoleransın ciddiyeti ile HT sıklığı arasında çok yakın ilişki bulunmaktadır. Öte yandan, esansiyel HT'li kişilerde de IGT ve tip 2 DM sıklığı %20-30 arasında değişmekte ve artış göstermektedir.<sup>[2]</sup> Hipertansiyonlu olgularda, normotansiflere oranla 2.5 kat fazla tip 2 DM gelişme riski olduğu bildirilmiştir.<sup>[7]</sup>

Osaka Health Survey çalışmasında, kan basıncı yüksekliğinin özellikle erkeklerde tip 2 DM gelişmesi için risk faktörü olduğu ve bozulmuş açlık glikozunun da, gene erkeklerde HT için risk faktörü olduğu bildirilmiştir.<sup>[8]</sup>

Tip 2 DM'de 160/90 mmHg düzeyi dikkate alırsa, erkeklerde %35, kadınlarda %46 oranında HT saptanmaktadır. Bu değerlerin WHO'nun ölçütü olan 140/90 mmHg olması halinde, oranlar %50'lerin üzerine çıkmaktadır.<sup>[9]</sup>

Ülkemizde diyabet komplikasyon istatistiklerinde 1990-1999 arasında bildirilen sonuçlara göre HT sıklığı tip 1 DM'de %14, tip 2 DM'de %88, HT+DM oranı ise %41-42 olarak bildirilmiştir.<sup>[10]</sup> Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin araştırmasına göre, HT sıklığı tip 1 DM'de %11.1, tip 2 DM'de %45.5; Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin araştırmasına göre Tip 2 DM'de %48.7, mikroalbuminüri olanlarda %12.5 olarak bildirilmiştir.<sup>[11,12]</sup>

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Diyabet Polikliniği sonuçlarına göre, HT sıklığı tip 1 DM'de %10.6, tip 2 DM'de ise %60.6 bulundu. Hipertansiyon Polikliniği sonuçlarına göre, hipertansiyonlu olgularda tip 2 DM sıklığı %3.8

olarak belirlenirken; oral glukoz tolerans testi yapılan HT'lilerde IGT sıklığı %23.4 bulundu.

Framingham çalışmasında, 16 yıl sonunda DM'li grupta diyabetli olmayan gruba göre iki kat fazla strok, üç kat fazla periferik damar hastalığı ve kalp yetersizliği, iki kat fazla koroner damar hastalığı geliştiği bildirilmiştir.<sup>[3]</sup> Diabetes mellitus ve HT'nin birlikte görüldüğü olgularda, bu olayların sıklığı artmaktadır. Ayrıca HT, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür.

## DİYABETTE HİPERTANSİYONUN PATOGENEZİ

Tip 1 DM'de görülen HT, diyabetik nefropati ile yakından ilişkilidir ve mikroalbuminürinin başladığı erken dönemde (3. dönem) ortaya çıkar.<sup>[2]</sup> Bu nedenle, diyabetik nefropati oluşma mekanizmalarının hipertansiyon için de önemi vardır.

1. Hipergliseminin neden olduğu mikrovasküler değişiklikler:

a. Glikozillenme son ürünlerine (AGE'ler) bağlı olarak nitrik oksit (NO) inaktivasyonu, eritrositlerde gelişen Na-Li transport bozukluğu ve iskekiye yol açan oksidatif stres ürünlerinin artışı.

b. Poliol yolu aktivasyonu ile osmoregülasyonun bozulması.

c. Glikotoksisite.

Protein kinaz C aktivasyonunun artışı ile hücre proliferasyonunda ve vasküler geçirgenlikte artış gelişmesi.<sup>[13]</sup>

2. Tip 1 DM'lerin sadece %40'ında diyabetik nefropati gelişmesi, genetik faktörlerin nefropati ve HT gelişmesinde önemli olduğunu düşündürmektedir.<sup>[14]</sup> Glomerüler hiperfiltrasyon ve mikroalbuminüri, diyabetik nefropati ve sonuçta HT gelişiminde önemli risk faktörleridir.<sup>[14,15]</sup> Na-Li pompa sistemi ve Na-H antiport sistemi bozuklukları ile HT arasında ilişki olduğu saptanmıştır.<sup>[14]</sup> Hücre içinde çoğalan Na, yine hücre içindeki Ca düzeyinin yükselmesine ve vasküler düz kas kontraktilite artışı ile gelişen periferik vasküler direnç artışı sonucunda HT'ye neden olabilmektedir.<sup>[2]</sup>

3. Tip 1 DM'de renin-angiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivitesinin azalmasının, renal vasodilatasyonla diyabetik nefropatiye neden olabileceği bildirilmiştir.<sup>[2]</sup> Deneysel çalışmalar renin salgılanması üzerine insülinin basıklayıcı etkisi olduğunu göstermektedir. Ancak, HT ve tuz retansiyonu ile RAAS etkisi baskılanabilir.<sup>[2]</sup>

4. Tip 1 DM'de, endoteldeki NO'ya bağlı olarak vasodilatatör yanıt bozulması saptanmıştır. Özellikle mikroalbüminürililerde bu bozulma daha belirgindir.<sup>[16]</sup> Ayrıca, tip 1 DM'de mikroalbüminürinin varlığı, kardiyovasküler hastalıkları (KVH) ve koroner arter hastalıkları (KAH) için de risk faktörü olarak bildirilmiştir.<sup>[15]</sup> Mikroalbüminürinin ve sessiz iskeminin birlikteliği gösterilmiştir.<sup>[17]</sup>

Tip 2 DM'de ise HT mekanizması multifaktöriyeldir. Volüm ve periferik direnç artışları HT'ye neden olur. Özellikle büyük önemi olan damar direnç artışı, diyabette sık gelişen hızlanmış ateroskleroza bağlıdır.<sup>[2]</sup>

Endotelyum, damar duvar homeostazisinde anahtar rol oynar. Sentez ettiği maddelerle vasküler tonüsü ayarlar, tromboz ve fibrinoliz arasındaki dengeyi sağlar, geçirgenliği ayarlar ve düz kas gelişimi ve ekstraselüler matriks yapısını etkiler.<sup>[18]</sup> Ağırlığı 1.5 kg olan ve 1013 hücreden oluşan endotel, trombosit ve diğer kan hücrelerinin adhezyon ve agregasyonunun inhibe edilmesi, akışkanlığın sürdürülebilmesi ve en önemlisi, kan damarlarının dilate tutulabilmesi için çok önemli bir madde olan NO'yu salgılar. Yaşlanma, hiperkolesterolemi, diyabet, sigara kullanımı ve fiziksel hareketsizlik NO'nun salınmasını bozmaktadır.<sup>[19]</sup>

Hiperglisemi endotel kökenli vasodilatasyonu tek başına inhibe eder ve damar düz kas hücreleri üzerine etkide bulunan büyüme faktörlerini ve bunun için çalışan gen transkripsiyonunu uyarır.<sup>[3]</sup> Hiperglisemi sonucu gelişen endotel fonksiyon bozukluğu, ateroskleroza neden olur (Şekil 1).<sup>[20]</sup>

Diyabette ateroskleroz, primer endotel hasarı ile başlar; subendotelial alana lipid yüklü monositlerin migrasyonu ile devam eder. Bölge-

ye gelen makrofajlar bu lipidleri alarak köpük hücresine döner. Gerek makrofajlardan salınan sitokinler ve büyüme faktörleri, gerekse hasarlı endotelden salınan çeşitli faktörlerle düz kas hücre çoğalması ve trombosit adhezyonu gelişir. Glikozillenme son ürünlerinin arter duvarında birikmesi arteriyel sertliği artırır, NO inaktivasyonuna neden olur. Trombositlerden yapılan tromboksan salınımı artar; endotelden salgılanması gereken NO, endotel hasarı nedeniyle azalır. Trombomodülin von Willebrand faktör konsantrasyonu artar. Hasarlı endotelden çıkan doku tromboplastini ile koagülasyon mekanizması aktive olur. Fibrinojen, glikoze LDL, immün kompleksler ve diğer plazma proteinleriyle trombositler ilişkiye girer. Trombüs büyür, damar endoteli daha çok bozulur ve lümen küçülmeye başlar.<sup>[18,20-22]</sup>

Diabetes mellitusun iki türünde de, erken dönemde endotel fonksiyon bozukluğu ve endotele bağlı olarak vasodilatasyonda zayıflama olduğu bildirilmiştir.<sup>[18]</sup> Özellikle, vasodilatatör NO azalmasının önemli olduğu bildirilmiş; NO sentezi için gereken L-arginin verilmesinin, HT ve hiperkolesterolemide faydalı olduğu gösterilmiş; ancak diyabette etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Diyabette oluşan NO inaktivasyonuna, AGE'lerin ve oksijen radikallerinin neden olduğu düşünülmektedir.<sup>[18]</sup>

Endotel fonksiyon markerleri diyabette değişmektedir. Von Willebrand faktörü, doku plasminojen aktivatörü, doku faktörü, adhezyon molekülleri p-selektin, interselüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adhezyon molekülü-1, endotelin 1, oksijen, trombosit büyüme faktörü artar; heparan sulfat, trombomodülin, plasminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), NO, prostoglandin I2 azalır.<sup>[20,23-25]</sup> Birçok epidemiyolojik çalışmanın sonucu, ateroskleroz sürecinin IGT döneminde başladığını destekler niteliktedir.<sup>[21]</sup> Glikoz intoleranslı hipertansif hastaların kanındaki adhezyon moleküllerinin erken dönemde arttığı bildirilmiştir.<sup>[24]</sup> Okside LDL'ler sitotoksiktir ve adhezyon moleküllerinin endotelden çıkmasını sağlar.<sup>[26]</sup>

Ateroskleroz, insülin direnci sendromu (obezite, hipertrigliseridemi, hiperinsülinemi, HDL-

kolesterol azlığı, IGT/DM, HT) olan kişilerde daha çok artar. İnsülin direnci sendromunun, tip 2 DM'de tanı öncesi dönemde, büyük oranda görüldüğü düşünülmektedir.<sup>[21]</sup> İnsülin direncine, dislipidemi (yüksek trigliserid, düşük HDL kolesterol), trombojenik mekanizma PAI-1 artışı, hiperfibrinojenemi, rheolojik bozukluklar ve hiperürisemi eşlik edebilir ve bu grupta KVH riski artmıştır.<sup>[2]</sup>

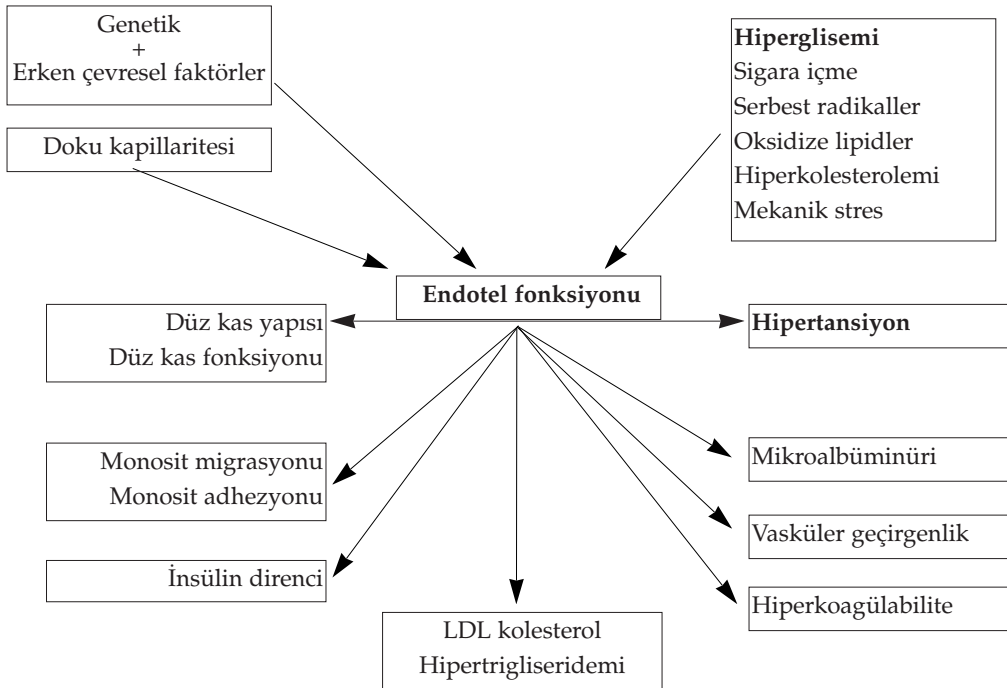
Endotel disfonksiyonu, insülin direncinin de patogenezinde önemli bir faktördür. Normalde endotele etki ederek vasodilatatör olarak davranan insülin, doku kan akımını artırarak dokuda insülin duyarlılığını sağlar. Arteriollerde insüline verilen vasodilatatör yanıtta oluşan bozulma sonucunda, doku kan akımı azalır ve insülin direnci gelişir. Endotelin, dokulara insülin verilmesinde ve insülinin etkisini gösterdiği hedef organ olması nedeniyle önemi vardır. Endotelde zedelenme, yüzey alanının azalması ve disfonksiyonunun gelişmesi, insülin direncine önemli katkı sağlar. Sigara ve hiperkolesterolemi de, endotelde bozukluk oluşturarak insülin direnci yapar; endotel vasodilatasyonunu bozar ve ateroskleroza yol açar.<sup>[20]</sup>

İnsülin direncinin ve/veya hiperinsülinemisinin etkileri şöyle sıralanabilir:

- Damar düz kas hücrelerinin hipertrofisi.
- Nedeni çok iyi bilinmemekle birlikte, sempatik sistemin uyarılması.
- Distal renal tubulusları doğrudan etkileyerek ve Na-K-ATPaze'yi uyararak, hücre içi Na ve buna bağlı Ca düzeyini yükseltmesi; böylece periferik direncin artışı.
- Endotel vasodilatasyon bozukluğu ile kan basıncının yükselmesi.<sup>[2]</sup>

Genetik faktörlerin insülin direncinin gelişiminde rolü vardır. Hipertansiyonlu ebeveynlerin normotansif çocuklarında insülin direnci bulunmuş ve insülin düzeyi ile kan basıncı arasında pozitif ilişki belirlenmiştir.<sup>[19]</sup> Diyabeti olmayan yüksek genetik risk taşıyanlarda (aile öyküsü olanlarda), aile öyküsü olmayanlara göre daha yüksek oranda HT ve insülin direnci saptanmıştır.<sup>[5]</sup>

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, obezite-IGT-HT-hipertrigliseridemi ilişkisi, başta Reaven olmak üzere birçok yazar tarafından meta-



Şekil 1. Hiperglisemi, endotel fonksiyonu ve hipertansiyon ilişkisi.<sup>[20]</sup>

bolik sendrom X olarak tanımlanmıştır. Bazı çalışmalarda, IGT ve obeziteden bağımsız olarak, sadece HT ile insülin direnci birlikte görülmüştür.<sup>[3,19,27]</sup> Öglisemik insülin klamp tekniği ile, obez olmayan HT'lilerin insülin duyarlılığında %40 azalma olduğu bildirilmiştir.<sup>[19]</sup>

Hiperinsülineminin HT'nin gelişeceğini gösteren bir risk faktörü olduğu, Gothenburg ve San Antonio çalışmalarında belirlenmiştir.<sup>[19]</sup> Kadınlarda ve erkeklerde obeziteden bağımsız olarak hiperinsülinemi ile HT sıklığında artış görüldüğü, İsveç çalışmasında da saptanmıştır.<sup>[27]</sup> Hiperinsülinemik erkeklerde iki kat fazla HT ve dislipidemi belirlenmiştir. Ancak, insülin direnci bulunanların tümü HT'li olmadığı gibi, bütün HT'lilerde de insülin direnci bulunmamaktadır.<sup>[19]</sup>

Metabolik X sendromunun primer bozukluğu olarak kabul edilen insülin direnci, KVH riskinin de artmasına neden olur.<sup>[2,10,28]</sup> İnsülin direnci ve ilişkili olarak, DM ve/veya HT'lilerde daha fazla KAH ve KVH görülme olasılığı vardır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde bütün ölümlerin %40'ı KVH'lilerde görülmekte; bunların da %80'i diyabetli yaşlı hastalardan oluşmaktadır. Ölüm nedenleri arasında miyokard infarktüsü (Mİ), ani ölüm, konjestif kalp yetersizliği, serebrovasküler ve periferik damar hastalıkları bulunmaktadır.<sup>[29]</sup>

Diyabetli olmayan gruplarla karşılaştırıldığında, KVH'ye bağlı ölümün DM'li erkeklerde 2-3 kat, kadınlarda 3-5 kat fazla olduğu görülmektedir. Benzer şekilde, KAH aynı yaş grubundaki DM'lilerde %45, diyabetli olmayanlarda ise %25 oranında belirlenmiştir.<sup>[30]</sup> Tip 2 DM tanısı konan olguların %10-20'sinde klinik periferik vasküler veya KAH belirlenmekte ve %20'sinde saptanan retinopati, rahatsızlığın en az beş yıldır sürdüğünü düşündürmektedir.<sup>[21]</sup>

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Diyabet Polikliniği'ne başvuran tip 2 DM'li olguların %2.4'ünde geçirilmiş Mİ, %11.8'inde KAH, %1.5'inde kalp yetersizliği saptanmıştır.

Hiperinsülineminin, diyabet obezite ve HT olmadan da KAH için bağımsız risk faktörü ola-

bileceği; HT ile hipertrigliserideminin eklenmesi ile bu riskin artabileceği düşünülmektedir.<sup>[22]</sup> Normal kilolu, normotansif, diyabetli olmayan, sağlıklı bireylerde insülin direnci araştırılmış; hiperinsülinemi sıklığı %13 bulunmuş; KAH riskinin, hipertrigliseridemi ve HDL kolesterol düşüklüğü ile arttığı bildirilmiştir.<sup>[31]</sup> Paris Prospektif Study'de bu oran %20 olarak bulunmuş; sigara, HT, hiperkolesterolemiden bağımsız olarak, KAH riskinin 1.6 kat arttığı saptanmıştır. Joslin Kliniği'nde yapılan çalışmada, tip 1 DM'de KAH'ye bağlı ölümün, 55 yaşa gelindiğinde %35 olduğu bildirilmiştir.<sup>[22]</sup>

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) araştırmasında, strok riski artışının HT ve sistolik kan basıncı yüksekliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Strok riski diyabetlilerde 2-3 kez daha yüksektir ve kadınlar, erkeklere göre daha fazla risk altındadır.<sup>[29]</sup>

Dislipidemi, DM ve HT ile birliktelik gösterir. HDL kolesterol düşük, trigliserid ve lipoprotein(a) yüksek bulunur; oksidize LDL'lerin arttığı görülür. Akselere ateroskleroz durumunda, dislipidemi ile beraber trombosit agregasyonu-aktivasyonu ve endotel disfonksiyonu artar; KVH riski yükselir. Hiperlipidemi, obezite ve insülin direnci arasında belirgin bir ilişki vardır. Quebec Cardiovascular Study'de açlık hiperinsülinemisi, artmış apolipoprotein B ve visceral obezite ile KAH arasında belirgin ilişki olduğu gösterilmiştir.<sup>[29]</sup>

İnsülin direnci mikroalbuminüri, HT ve aterosklerik lipoprotein değişiklikleri ile de beraber bulunur. Mikroalbuminüri, yaygın endotelial disfonksiyonun bir sonucudur. Son zamanlarda, mikroalbuminüri belirlenmiş tip 1 ve tip 2 DM'lilerde insülin direnci görülmüştür.<sup>[18]</sup>

Mikroalbuminüri tip 2 DM'lilerde KVH riski yüksektir. Insulin Resistance Atherosclerosis Study'de, diyabetli olmayanlarda da insülin direnci ile beraber mikroalbuminüri görüldüğü ve KVH riskinin arttığı bildirilmiştir.<sup>[32]</sup>

Mikroalbuminüri, tip 1 DM'de görülen ilerleyici renal hastalık ve KVS'ye bağlı ölüm için iyi bir gösterge; tip 2 DM'de görülen KAH, KVH ve ölüm riski için bağımsız ve güçlü bir

risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Ancak, KAH için yaş, cinsiyet, sigara, hiperlipidemi, HT gibi risk faktörleri de önemli kabul edilmektedir.<sup>[17]</sup> Albüminürililerin damarlarında heparan sülfat azalması olduğu, tip 2 DM'de fibrinolitik etkinin azaldığı ve koroner arterlerinin %50 oranında daraldığı bildirilmiştir.<sup>[25]</sup>

Fibrinolitik faktörlerdeki dengesizliğin, özellikle PAI-1 artışının hiperinsülinemi ve obezite ile ilişkisi olduğu görünmektedir. Fibrinolitik proteinlerdeki bu dengesizlik, damar duvarında vasküler zedelenmeden sonra remodelingde rol oynayan kollajen ve diğer glikoproteinlerin birikmesinde engelleyici rol oynayan plasminojen etkisini azaltarak, ateroskleroza ve sonuçta KAH'ye yol açmaktadır.<sup>[29]</sup>

## DIYABETTE HİPERTANSİYONUN TEDAVİSİ

Diyabetlilerde ölümcül veya ölümlü sonuçlanmayabilecek stroke ve Mİ riski yüksek olduğu için HT tedavisinin büyük önemi vardır. Ayrıca, başarılı bir tedavi diyabetik retinopati ve nefropati prognozunu da iyileştirecektir. Kan basıncının düşürülmesi ile renal fonksiyonlardaki kötüleşme hızı azalacaktır.

Hypertension Optimal Treatment (HOT) çalışmasında, diyastolik kan basıncı 80 mmHg'nin altında olan DM'lilerde, 90 mmHg olan gruba oranla önemli kardiyovasküler olaylarda %51'lik gerileme saptanmış ve ölüm oranının azaldığı görülmüştür.<sup>[33]</sup> Tip 2 DM'de sistolik kan basıncında 10 mmHg'lik artış ile kardiyovasküler olayların görülme riski %20 artmaktadır.<sup>[34]</sup>

Üç çalışmanın metaanalizinin değerlendirilmesinde (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes, ABCD; Captopril Prevention Project, CAPPP; Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial, FACET), kan basıncının düşürülmesi ile akut miyokard infarktüsünde %63, kardiyovasküler olaylarda %51 ve bütün ölümlerde %62 oranında azalma görülmüştür.<sup>[35]</sup> UK Prospective Diabetes Study'de de, kan basıncının orta derecede düşürülmesi ile kardiyovasküler olayların kısmen, renal olayların belirgin derecede azaldığı gösterilmiştir.<sup>[5]</sup>

Diabetes mellitus ve HT'de baroreseptör duyarlılığı azaldığı için daha labil kan basıncı ve postural hipotansiyona daha fazla eğilim vardır.<sup>[29]</sup> Özellikle DM'li ve HT'li yaşlılarda, renal ve serebral iskemiye neden olacağı için bu ani kan basıncı düşmelerinden sakınılması gerekmektedir.

National Kidney Foundation, diyabetik nefropatili olgularda hedef kan basıncını 125/75 mmHg olarak önermiştir.<sup>[5]</sup> Bunun dışındaki hedef değerler 130/85 mmHg, proteinüri varsa 130/80 mmHg olarak belirlenmiştir.<sup>[9,29]</sup>

### A- Nonfarmakolojik tedavi

*Optimal glikoz kontrolü:* Endotel fonksiyon bozukluğunu başlatan hiperglisemi mutlaka kontrol edilmelidir. Glisemi kontrolü ile kardiyovasküler risk arasında doğrusal ilişki olduğu gösterilmiştir.<sup>[36]</sup> Endotel disfonksiyonunu gösteren ICAM-1 konsantrasyonu, oral glikoz alımının ardından artar. Akut hipergliseminin ateroskleroz patogenezinin katkısı ve ateroskleroz gelişme riski olanlarda adhezyon reseptörlerinin artması nedeniyle, glisemi kontrolü iyi yapılmalıdır.<sup>[24]</sup> Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasında, yoğun insülin tedavisi gören grupta kardiyovasküler olaylarda %41'lik azalma olduğu bildirilmiştir.<sup>[36]</sup>

*Obezitenin azaltılması:* İnsülin direncinin ve HT'nin önemli bir nedeni olan obezite, özellikle diyabetli kadınlarda daha önemli bir sorundur.<sup>[9]</sup> Diyet olarak, fiber ve sebze bakımından zengin, kompleks şekerleri içeren besinler uygundur.

*Tuz alımı:* Tuz alımının HT ve diyabetik nefropati patogenezindeki önemi büyüktür. Hipertansiyonsuz ve nefropatisiz tip 1 DM'de Na atılımının bozulduğu saptanmıştır. Diyet nedeniyle Na'da oluşan artışa karşılık kan basıncının yükselmesine, "tuz duyarlılığı" adı verilmektedir. Tip 1 DM'lilerde tuz duyarlılığı sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Mikroalbumürininin katkısı ile, tuz duyarlılığı daha da artmaktadır. Genetik zemini olan bu tür olaylarda tuz kısıtlamasının önemi vardır.<sup>[37]</sup> DASH diyeti (Dietary Approaches to Stop Hypertension) uygulanan

HT'lilerde orta derecede (2.5 gr) tuz kısıtlaması ile 11.5 mmHg, HT'siz olgularda ise 7.1 mmHg'lik sistolik tansiyon azalması saptanmıştır.<sup>[38]</sup>

*Sigara kullanımı:* Tip 1 DM'de, sigara içenlerin kan basıncı daha yüksek bulunmuştur. Tip 2 DM için bilgiler yetersiz olmakla beraber, endoteli bozucu etkisi nedeniyle sigaranın bırakılması zorunludur.<sup>[9]</sup>

*Fiziksel aktivite:* Hergün 15 dakikalık koşunun veya 30 dakikalık tempolu yürüyüşün ya da haftada 3-5 kez, 30 dakikalık hafif-orta egzersizin oldukça yararı bulunmaktadır. Egzersiz insülin duyarlılığını artırdığı, zayıflamaya yardımcı olduğu, karaciğer hücrelerine glikoz ulaşımını artırdığı bilinmektedir.<sup>[9]</sup>

## B- Medikal tedavi

*Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri* (anjiotensin converting enzyme inhibitors-ACEI), günümüzde DM ve HT tedavisinde kullanılan en uygun ilaçlardır.

- Tuz duyarlığında etkilidirler.<sup>[37]</sup>

- Antiproteinürik etkileri vardır.<sup>[15]</sup> Mikroalbuminüri erken vasküler hasarın, nefropatinin ve kardiyovasküler komplikasyonların belirleyicisidir.<sup>[16]</sup> Küçük dozlarda alınan ACEI'nin kan basıncını düşürmeden albuminüriyi azalttığı,<sup>[15]</sup> bu azalmanın ilk altı ay içinde %52 oranında gerçekleştiği gösterilmiştir.<sup>[39]</sup> Diğer antihipertansiflerle karşılaştırıldığında hem kan basıncını, hem de proteinüriyi düşürmede daha etkili olduğu bulunmuştur.<sup>[5]</sup> EURODIAB çalışmasında mikroalbuminüri ile IDDM'lilerde ACEI kullanımı ile, mikroalbuminüri başlangıç noktasının da altına indiği gösterilmiştir.<sup>[9]</sup>

- Düz kas hücresinde ve kalp kasındaki hipertrofiyi ve mezengial-bazal membran hücre çoğalmasını azaltırlar; böbrekleri koruyup nefropatiyi önleyebilirler.<sup>[15,30,40]</sup> Nefropatili tip 1 ve tip 2 DM'de hem normotansif, hem HT'li olgularda son dönem böbrek hastalığı riskini azalttığı ve proteinüri ilerleyişini geciktirdiği veya önlediği gösterilmiştir.<sup>[40]</sup>

- Endotele bağlı vasodilatasyonu iyileştirirler ve antioksidandırlar. Bu defekt, AGE'lere veya

oksidatif stres ürünlerinin (superoksit anyonlarının) artmasına bağlanmaktadır. Her iki durumda da NO'nun biyolojik aktivitesi azalmaktadır.<sup>[16,36]</sup>

- Kardiyovasküler olayları azaltırlar.

HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) çalışmasında, kardiyovasküler risk faktörü olan ve önceden geçirilmiş KVS hastalığı olan HT'li DM'lilerde ACEI kullanımı ile, beş yılda MI'de %9.9, strokta %3.4, KVS nedenli ölümden %6.1, kalp yetersizliğinde %9 oranında, plasebo grubuna göre anlamlı azalma saptanmıştır.<sup>[41]</sup> MICRO-HOPE (Microalbuminuria Cardiovascular and Renal Outcomes in the HOPE) çalışmasında ise kardiyovasküler riski ve önceden geçirilmiş KVS olayı olmayan HT'li DM'lilerde ACEI kullanımı ile sistolik kan basıncında 2.4 mmHg, diyastolik kan basıncında 2 mmHg, MI'de %20, strokta %33, kardiyovasküler nedenli ölümlerde %37, nefropatide %24 azalma olduğu görülmüş; ACEI'nin KVS üzerine olan bu yararlı etkilerinin kan basıncını düşürücü etkisinden bağımsız olduğu bildirilmiştir.<sup>[30]</sup>

ABCD çalışmasında da, HT'li tip 2 DM'lerde ACEI kullanımı ile MI riskinin azaldığı gösterilmiştir.<sup>[42]</sup>

Ayrıca, ACEI'nin DM'lilerde MI sonrası kalp yetersizliği ve ejeksiyon fraksiyonunu iyileştirici etkisi olduğu bildirilmektedir.<sup>[31]</sup> Üç çalışmanın metaanalizinde düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda ACEI tedavisi ile MI riskinin %23 oranında azaldığı bildirilmiştir.<sup>[41]</sup>

- Hipertansiyonlularda diyabet gelişme riskini azaltmaktadırlar. Diyabet önleyici bu etkiyi hem iskelet kasında kan akımının artmasıyla mikrodolaşımı iyileştirerek, hem de bradikininleri artırarak hücre seviyesinde insüline bağlı glikoz ulaşımını kolaylaştırarak yaptıkları düşülmektedir.<sup>[43,44]</sup>

CAPP çalışmasında, kaptopril alan diyabet-siz olgularda yeni diyabet gelişme riski, konvansiyonel tedavi gören gruba göre %20 daha az bulunmuştur.<sup>[34]</sup>

HOPE çalışmasında, ACEI kullanan grupta kilo artışı olduğu halde diyabet gelişiminin %30 daha az olduğu görülmüştür.<sup>[43]</sup>

- Diyabetli grupta kan şekeri regülasyonunu bozmazlar, hatta iyileştirirler. Bu etki de bradikinine bağlanmaktadır.<sup>[44]</sup> Tip 1 ve tip 2 DM'de insülin duyarlılığının artması sonucunda hipoglisemi geliştiği bildirilmiştir.<sup>[2]</sup>

- Hipertansiyonu olan tip 1 ve tip 2 DM'de artmış olarak bulunan ateroskleroz patogenezinde rol oynayan adhezyon moleküllerinin azalmasını, kan basıncını düşürücü etkisinden bağımsız olarak sağlarlar.<sup>[24]</sup>

- Hipertansiyonun olmadığı durumlarda (145-150/85-86 mmHg) bile diyabet komplikasyonlarının %70 oranında önlenildiği gösterilmiştir.<sup>[9]</sup>

- Yan etki olarak öksürüğün görülmesi, erken dönemde reversibl kreatinin yükselmesi ve hiperpotasemi etkileri, dikkat edilmesi gereken durumlardır.<sup>[2,44]</sup>

*Anjiotensin II antagonistleri*, birçok yönden ACEI'ye benzer. Antihipertansif, antiproteinürik, glomerüler filtrasyon hızında azalma yapmayan, adhezyon moleküllerini azaltan etkilere sahiptirler.<sup>[24,45]</sup> Bu ilaçların böbrek koruyucu etkileri ve KVH morbidite-mortalitesi üzerine daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.<sup>[5]</sup> Öksürük yan etkisinin olmaması tercih nedenidir. İnsülin duyarlılığına etkileri yoktur.<sup>[44]</sup>

*Kalsiyum kanal blokerleri (CaKB)* metabolik kontrolü bozmayan, faydalı vasodilatör ilaçlardır. Çok nadir olgularda dihidropiridin grubunun kullanımından sonra, Ca inhibisyonundan dolayı insülin sekresyonunda ve glikoz toleransında azalma olduğu bildirilmiştir.<sup>[2]</sup>

- Tarnow ve ark.nun<sup>[39]</sup> çalışmasında, HT ve nefropatisi olan tip 1 DM'lilerde ACEI'nin erken dönemde (ilk altı ay) albüminüriyi %50 oranında azaltmasına karşın, CaKB'nin etkili olmadığı; uzun dönemde (dört yıl) ise diyabetik nefropati gelişimi açısından benzer etkileri olduğu halde, ACEI'nin albüminüriyi azaltma konusunda daha üstün olduğu bildirilmiştir.

- Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europa Trial) çalışmasında, nitrendipin ile yaşlı kişilerde genel strok sıklığında %73, KVH'ye bağlı ölümden %76 oranında azalma saptanmıştır.<sup>[29]</sup>

- SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) çalışmasında dihidropiridin grubunun, izole sistolik hipertansiyonu olan diyabetlilerde ölümlerle sonuçlanmayan strok ve MI olaylarını azalttığı bildirilmiştir.<sup>[46]</sup> Uzun etkili CaKB ile kardiyovasküler korunmanın daha iyi sağlandığı bildirilmekte, HOT çalışması da bunu desteklemektedir.<sup>[46]</sup>

- Thiazid diüretik ile birlikte kullanıldığı zaman, IGT grubunda ölümlerle sonuçlanmayan KVH olaylarında %34 azalma belirlenmiş; DM'lilerdeki riskin ise iki kat daha az olduğu bildirilmiştir.<sup>[29]</sup>

- FACET çalışmasında, sistolik kan basıncını düşürmede CaKB'nin erken dönemde daha etkili olduğu görülmüş; üç yıllık takip sonunda ACEI kullananlarda strok, AMİ, angina gelişmesi açısından %51 oranında daha az risk saptanmıştır.<sup>[29]</sup>

Genel kanı, ACEI'nin yetmediği durumlarda CaKB kombinasyonu ile en iyi sonucun alınabileceği yönündedir.

*Beta blokerler (BB)*: Tip 2 DM'de glisemi kontrolü ile makrovasküler aterosklerotik komplikasyonlarda istenen başarı kazanılmayınca, primer korunma önem kazanmıştır. Obezite, fiziksel aktivite, insülin direnci gibi güçlü risk faktörlerine yönelik alınan tedbirlerin yanında, glikoz toleransının da bozulması önemli bir risk faktörüdür. Hiperglisemiyi tetiklemesi açısından VI. JNC (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) ve WHO/ISH raporlarında BB'lere ve thiazid diüretiklere dikkat edilmesi önerilmiştir.<sup>[11]</sup>

- Hipertansiyon tedavisinde etkin olmalarına ve kardiyovasküler nedenli ölüm riskini azaltmalarına karşın, BB kullananların %28'inin diyabet gelişme riski taşıdığı saptanmış;<sup>[7]</sup> bu nedenle de, BB daha az tercih edilmeye başlamıştır.<sup>[2,8,9,43]</sup>

- Lipid profilini olumsuz etkilemesi, insülin direncini artırması ve impotansa neden olması BB'nin diğer olumsuz yönleridir.<sup>[9,27]</sup>

- Glomerüler filtrasyon hızı ve albüminüri üzerine olan etkileri, ACEI'nin oldukça gerisin-



de kaldığını göstermektedir.<sup>[39]</sup> Ritz ve Orth<sup>[5]</sup> yaptıkları çalışmada, BB ve diüretiklerin nefropati gelişimini tip 1 DM'de artırdığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, tip 2 DM'li bir hastada da nefropati geliştiği gösterilmiştir.<sup>[5]</sup>

- Beta blokerler, Mİ sonrasında görülen yararları ve ölüm oranını azaltan etkileri nedeniyle, kullanılabilir ilaçlar olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca UKPDS çalışmasında, mikro ve makrovasküler hastalık sonuçları açısından ACEI'ye yakın yararlar sağladıkları da gösterilmiştir.<sup>[1]</sup>

*Diüretikler:* Düşük dozlarda kullanılan tiazid diüretiklerin, diyabetli ve diyabetli olmayan olgularda ve özellikle yaşlı, sistolik HT'li olgularda yararlı olduğu; ancak yüksek dozlarda kullanıldığında ölüm oranını artırdığı saptanmıştır.<sup>[9]</sup>

- Beta blokerlerle birlikte veya tek başına kullanımının hiperglisemiye artırdığı belirtilmiş de;<sup>[9]</sup> Gress ve ark.nın<sup>[7]</sup> çalışmasında, diyabet gelişme riskinin BB'lerle arttığı halde, tiazid alanlarda böyle bir risk olmadığı bildirilmiştir.

- Diüretik kullanımının insülin duyarlılığını azalttığı ve lipid profilini olumsuz etkilediği bildirilmiştir.<sup>[1,5]</sup>

- Diüretik tedavilerin, HT'li diyabetlilerde kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiştir.<sup>[1]</sup>

- Sodyum yükü, diyabetlilerde ACEI'nin antiproteinürik ve böbrek koruyucu etkisini azaltır. Bu nedenle, verilecek küçük doz diüretiklerin yararı vardır.<sup>[1]</sup> Böbrek yetersizliği gelişmeden önce tiazid ve potasyum koruyucu diüretiklerin, böbrek yetersizliği geliştikten sonra ise loop diüretiklerin kullanılması uygun olur.<sup>[5]</sup>

*Alfa blokerler:* İnsülin duyarlılığını artırıcı ve lipid profilini iyileştirici etkileri vardır.<sup>[15,27]</sup> Diyabetliler üzerinde büyük çalışma yapılmamıştır.

Çeşitli riskler taşıyan diyabetlilerde saptanan HT'ye, küçük dozlarda kombine ilaç tedavisinin uygulanması önerilmektedir. UKPDS'de, yoğun tedavi gören diyabetlilerin

1/3'ünün antihipertansif olarak üç ilaç kullandığı bildirilmiştir.<sup>[34]</sup>

Birçok olumlu etkisinden dolayı, ACEI öncelikle tercih edilmelidir. Kombinasyonda, özellikle UKPDS çalışmasında, ACEI ile kombine kullanılan BB'nin kardiyovasküler kaynaklı ölümü %32 oranında azaltması nedeniyle kardiyoselektif BB'nin, düşük doz diüretiklerin ve CaKB'nin kullanılması önerilmiştir.<sup>[1,9,34]</sup>

## KAYNAKLAR

1. WHO/ISH1999. Hipertansiyon tedavi kılavuzu. Klinik Değerlendirme Grubu. Hipertansiyon ve Ateroskleroz Derneği; 1999. s. 16-39, 44-6.
2. Pick Up J, Williams G. Hypertension and diabetes mellitus. In: Pick Up J, Williams G, editors. Textbook of diabetes. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 1997. p. 56.1-56.19.
3. Kaplan NM. Birincil hipertansiyon: doğal seyir, özel hasta toplulukları ve değerlendirme. In: Klinik hipertansiyon. 7. basım. Çeviren: Canbek E. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 1998. s. 101-32.
4. Holl RW, Pavlovic M, Heinze E, Thon A. Circadian blood pressure during the early course of type 1 diabetes. Analysis of 1,011 ambulatory blood pressure recordings in 354 adolescents and young adults. Diabetes Care 1999;22:1151-7.
5. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 1999;341: 1127-33.
6. Nakano S, Fukuda M, Hotta F, Ito T, Ishii T, Kitazawa M, et al. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrences of both fatal and nonfatal vascular events in NIDDM subjects. Diabetes 1998; 47:1501-6.
7. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. N Engl J Med 2000;342: 905-12.
8. Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, Endo G, Fujii S, Okada K. High normal blood pressure, hypertension, and the risk of type 2 diabetes in Japanese men. The Osaka Health Survey. Diabetes Care 1999;22: 1683-7.
9. Opie LH. What is the most effective management of hypertension in diabetes. Dialogues in Cardiovascular Medicine 2000;5:23-9.
10. Hatemi H. Diabet komplikasyon istatistikleri. Servis Araştırma Grubu: Format Matbaacılık; 1998.
11. Mahsereci E, Erbasan F, Öztürk F, Çakır M, Altunbaş H, Uykaç A ve ark. Diabet polikliniğimizde izlenen hastaların retrospektif değerlendirilmesi. In: XXXVI. Ulusal Diabet Kongresi Özet Kitapçığı; 14-19 Mayıs 2000; Gaziantep, Türkiye. Türk Diabet Cemiyeti ve Türkiye Tedavi ve Eğitim Vakfı; s. 84.
12. Araz M, Okan V, Sezer A. Tip 2 diyabetik hastalarda hipertansiyon sıklığı ve mikrovasküler komplikasyon-

- onlarla ilişkisi. In: XXXVI. Ulusal Diabet Kongresi Özet Kitapçığı; 14-19 Mayıs 2000; Gaziantep, Türkiye. Türk Diabet Cemiyeti ve Türkiye Tedavi ve Eğitim Vakfı; s. 146.
13. Pick Up J, Williams G. Pathogenesis of diabetic nephropathy. In: Pick Up J, Williams G, editors. Textbook of diabetes. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 1997. p. 52.1- 52.21.
  14. Caramori ML, Gross JL, Pecis M, de Azevedo MJ. Glomerular filtration rate, urinary albumin excretion rate, and blood pressure changes in normoalbuminuric normotensive type 1 diabetic patients: an 8-year follow-up study. *Diabetes Care* 1999;22: 1512-6.
  15. O'Hare P, Bilbous R, Mitchell T, O' Callaghan CJ, Viberti GC; Ace-Inhibitor Trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin-Dependent Subjects Study Group. Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2000;23:1823-9.
  16. Arcaro G, Zenere BM, Saggiani F, Zenti MG, Monauni T, Lechi A, et al. ACE inhibitors improve endothelial function in type 1 diabetic patients with normal arterial pressure and microalbuminuria. *Diabetes Care* 1999;22:1536-42.
  17. Mattock MB, Barnes DJ, Viberti G, Keen H, Burt D, Hughes JM, et al. Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM: an incidence study. *Diabetes* 1998;47:1786-92.
  18. Hayoz D, Ziegler T, Brunner HR, Ruiz J. Diabetes mellitus and vascular lesions. *Metabolism* 1998; 47(12 Suppl 1):16-9.
  19. Kaplan NM. Primer hipertansiyon: Patogenez. In: Klinik hipertansiyon. 7. basım. Çeviren: Canbek E. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 1998. s. 41-99.
  20. Pinkney JH, Stehouwer CD, Coppack SW, Yudkin JS. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 1997;46 Suppl 2:S9-13.
  21. Colwell JA. Pharmacological strategies to prevent macrovascular disease in NIDDM. *Diabetes* 1997;46 Suppl 2:S131-4.
  22. Tuğrul A. Diabetes mellitus ve aterosklerotik komplikasyonlar. *Trakya Üniv Tıp Fak Dergisi* 1994;11: 305-11.
  23. Schror K. Blood vessel wall interactions in diabetes. *Diabetes* 1997;46 Suppl 2:S115-8.
  24. Ferri C, Desideri G, Baldoncini R, Bellini C, De Angelis C, Mazzocchi C, et al. Early activation of vascular endothelium in nonobese, nondiabetic essential hypertensive patients with multiple metabolic abnormalities. *Diabetes* 1998;47:660-7.
  25. Jensen T. Pathogenesis of diabetic vascular disease: evidence for the role of reduced heparan sulfate proteoglycan. *Diabetes* 1997;46 Suppl 2:S98-100.
  26. Witztum JL. Role of modified lipoproteins in diabetic macroangiopathy. *Diabetes* 1997;46 Suppl 2: S112-4.
  27. Salonen JT, Lakka TA, Lakka HM, Valkonen VP, Everson SA, Kaplan GA. Hyperinsulinemia is associated with the incidence of hypertension and dyslipidemia in middle-aged men. *Diabetes* 1998;47: 270-5.
  28. Walker AB, Chattington PD, Buckingham RE, Williams G. The thiazolidinedione rosiglitazone (BRL-49653) lowers blood pressure and protects against impairment of endothelial function in Zucker fatty rats. *Diabetes* 1999;48:1448-53.
  29. Sowers JR. Diabetes and hypertension: an update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1999;6:245-50.
  30. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
  31. Yüksel H, Sipahioğlu F, Ersanlı M, Hacıbekiroğlu M, Korugan Ü, Demiroğlu C. Normotansif ve normal kilolu hastalarda arter hastalığı, hiperinsülinemi ilişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1993; 21:190-2.
  32. Mykkanen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, Robbins DC, Gabriel M, Haffner SM. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 1998;47:793-800.
  33. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood- pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351: 1755-62.
  34. Ryden L, Malmberg KA. Reducing the impact of the diabetic heart's increased vulnerability to cardiovascular disease. *Dialogues in Cardiovascular Medicine* 2000;5:5-20.
  35. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Furberg CD. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:888-92.
  36. Hanssen KF. Blood glucose control and microvascular and macrovascular complications in diabetes. *Diabetes* 1997;46 Suppl 2:S101-3.
  37. Trevisan R, Bruttomesso D, Vedovato M, Brocco S, Pianta A, Mazzon C, et al. Enhanced responsiveness of blood pressure to sodium intake and to angiotensin II is associated with insulin resistance in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes* 1998; 47:1347-53.
  38. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
  39. Tarnow L, Rossing P, Jensen C, Hansen BV, Parving HH. Long-term renoprotective effect of nisoldipine and lisinopril in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2000;23:1725-30.
  40. Nankervis A, Nicholls K, Kilmartin G, Allen P, Ratnaik S, Martin FI. Effects of perindopril on renal histomorphometry in diabetic subjects with microalbuminuria: a 3-year placebo-controlled biopsy study.

- Metabolism 1998;47(12 Suppl 1):12-5.
41. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
  42. Schrier RW, Estacio RO. Additional follow-up from the ABCD trial in patients with type 2 diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 2000;343:1969.
  43. Sowers JR, Bakris GL. Antihypertensive therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:969-70.
  44. Weinsaft JW. Effect of ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;343:64.
  45. Gansevoort RT, de Zeeuw D, Shahinfar S, Redfield A, de Jong PE. Effects of the angiotensin II antagonist losartan in hypertensive patients with renal disease. *J Hypertens Suppl* 1994;12:S37-42.
  46. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:677-84.