

# Hipertansiyonlu Kişilerde Nitrendipin'in Glikoz Metabolizmasına Etkileri

Prof. Dr. Sezer Müniboğlu KARCIER, Uz. Dr. Metin CANER, Prof. Dr. Gülden CANDAN,  
Dr. Gülçin GÜLDAMLA

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

## ÖZET

Hafif ve orta derecede esansiyel hipertansiyonlu yaşları 38-70 arasında ( $54.4 \pm 10.6$ ) vücu kitle indeksi ortalama  $27.7 \pm 7.9$  olan hastada nitrendipin'in 2 (NT) 3 glikoz metabolizmasına etkileri araştırıldı. 15 günlük ilaçsız bir devreden sonra 1 hafta süreyle placebo, bilahare günde 20 mg NT verildi. NT'den önce ve sonra 75 gr glikozla 4 saatlik OGTT yapıldı. Açlık ve OGTT'nin 1. ve 3. saatlerinde insülin ve C peptide, açlık ve OGTT'nin 1. saatinde eritrosit Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> düzeyleri ölçüldü.

NT'den önce ve sonra yapılan OGTT esnasında serum glikoz düzeyleri arasında anlamlı bir değişiklik olmadı. NT'den önce açlık, 1. ve 3. saat insülin düzeyleri sırayla  $12.4 \pm 5.8$   $\mu$ U/ml,  $88.6 \pm 51.3$   $\mu$ U/ml ve  $15 \pm 9.5$   $\mu$ U/ml, NT'den sonra ise  $15.9 \pm 15.4$   $\mu$ U/ml,  $87.2 \pm 48.1$   $\mu$ U/ml ve  $18.2 \pm 12.9$   $\mu$ U/ml bulundu.

Yine NT'den önce açlık, 1. ve 3. saat C peptide düzeyleri sırayla  $2.8 \pm 0.8$  ng/ml,  $6.7 \pm 1.7$  ng/ml,  $4.4 \pm 2$  ng/ml, ng/ml NT'den sonra ise  $2.6 \pm 1$  ng/ml,  $4.9 \pm 2.2$  ng/ml olarak saptandı. İnsülin ve C peptid düzeylerinde NT tedavisiyle anlamlı bir değişiklik olmadı.

NT'den önce ve sonra serum sodyum ve potasyum düzeyleri normal sınırlarda bulundu. NT'den önce açlık ve OGTT'nin 1 saatindeki eritrosit Na<sup>+</sup> düzeyleri (mg Na<sup>+</sup>/mgHb) sırayla  $2.7 \pm 1$  ve  $2.8 \pm 0.9$ , eritrosit K<sup>+</sup> düzeyleri (mgK<sup>+</sup>/mgHb) ise  $13.7 \pm 2$  ve  $14 \pm 1.8$  iken NT'den sonra eritrosit Na<sup>+</sup>  $3 \pm 1.2$  ve  $3.4 \pm 2$  eritrosit K<sup>+</sup> ise  $13.7 \pm 1.9$  ve  $13.98 \pm 1.8$  bulundu.

NT tedavisiyle açlık ve OGTT esnasında ölçülen eritrosit Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü. Sonuç olarak, hipertansif hastalarda bir kalsiyum antagonisti olan NT'nin glikoz metabolizmasını anlamlı olarak değiştirmedığı kanısına varıldı.

**Anahtar kelimeler:** glikoz metabolizması, hipertansiyon, nitrendipin

İnsülin sekresyonu hücre içine kalsiyum girişiyle düzenlendiğinden kalsiyum antagonistleri insülin cevabını dolayısıyla glisemi kontrolünü bozabilirler. Kalsiyum antagonistleriyle insülin sekresyonunun inhibisyonu invitro çalışmalarla (1) ve bazı kişilerde (2,3) gösterilmiş. Buna karşılık bazı çalışmalarda kalsiyum antagonistlerinin insülin sekresyonunu inhibe etmediği bildirilmiştir (4,5). Kalsiyum antagonistlerinin insülin salınımının 2. fazını etkilediği ileri sürülmektedir (6).

İnsanlarda insülin perfüzyonuyla potasyumun karaciğer ve iskelet adalesi hücresine girişiyle plazma potasyumu konsantrasyonunun azaldığı bildirilmektedir (7). Yine insülinin distal tubulustan sodyum reabsorpsiyonunu arttırdığı kanıtlanmıştır. Ayrıca K<sup>+</sup> insülin salınımında önemlidir (7). Periferik kanada dolaşan insülin pankreatik sekresyondan ziyade posthepatik dağılımı gösterir. C peptid ise endojen insülin sekresyonunun bir indikatörüdür. Biyolojik olarak aktif değildir. Fizyolojik fonksiyonu yoktur (8).

Nitrendipin antihipertansif olarak kullanılan bir kalsiyum antagonistidir. Yapılan çeşitli çalışmalarda hipertansiflerde kullanıldığı zaman glikoz metabolizmasını etkilemediği bildirilmiştir (9-14). Görüldüğü gibi kalsiyum antagonistleriyle glikoz metabolizması ilişkisi tartışmalıdır. Bu çalışma nitrendipin'in glikoz metabolizmasına, hücre içi Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> düzeylerine etkisini araştırmak için planlanmıştır.

## MATERYEL ve METOD

Çalışma yaşları 38-70 arasında ortalama  $54.4 \pm 10.6$  ve vücut kitle indeksi  $27.7 \pm 7.4$  (ağırlık[kg]/boy<sup>2</sup> [m]) olan, komplikasyonsuz ve ilave hastalığı olmayan hafif ve orta derecede esansiyel hipertansiyonlu 15 kişide yapıldı. Çalı-

10-13 Eylül 1991 Trabzon Kardiyoloji Toplantısı'nda bildiri olarak sunulmuştur.

Alındığı tarih: 19 Kasım 1992

Yazışma adresi: Prof. Dr. Sezer Müniboğlu Karcier, Otlukbeli Sok. 42 D.4 Florya-İstanbul

ışmadan 15 gün önce hastaların aldıkları bütün ilaçlar kesildi. Daha önce uyguladıkları diyetle devam etmeleri söylendi.

1 hafta süreyle plasebo verildi. 3 günlük karbonhidrattan zengin diyet önerildi ve bilahare 12 saatlik açlığı takiben sabah plazma insülin, C peptid, glikoz ve eritrosit Na+, K+ düzeyi ölçümleri için venöz kan örnekleri alındı. Bilahere 75 gr glikozla 4 saatlik OGTT yapıldı. OGTT'nin 1. ve 3. saatlerinde plazma insülin ve C peptid, 1. saatinde eritrosit Na+K+ ve her saat plazma glikoz düzeyi ölçümü tekrarlandı. OGTT'den sonra 15 gün süreyle 20 mg/gün Nitrendipin oral olarak verildi. 15 gün sonra aynı ölçümler tekrarlandı. İnsülin ve C peptid radioimmunoassay, Na+, K+ ölçümlerin atomik absorpsiyon ile yapıldı.

İstatistiki hesaplar eşleştirilmiş t testi ile yapıldı; sonuçlar ortalama  $\pm$  SD olarak değerlendirildi.  $P < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Nitrendipin tedavisiyle bazal ve OGTT esnasında plazma glikoz düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadı (Tablo 1).

Açlık ve OGTT'nin 1. ve 3. saat insülin düzeyleri sırayla  $12.4 \pm 5.8$   $\mu$ U/ml,  $88.6 \pm 51.3$   $\mu$ U/ml ve  $15 \pm 9.5$   $\mu$ U/ml iken, 15 günlük nitrendipin tedavisinden sonra  $15.9 \pm 15.4$   $\mu$ U/ml,  $87.2 \pm 48.1$   $\mu$ U/ml ve  $18.2 \pm 12.9$   $\mu$ U/ml bulundu. Yine açlık, 1. ve 3. saat C peptid düzeyleri sırayla  $2.8 \pm 0.8$  ng/ml,  $6.7 \pm 1.7$  ng/ml,  $4.4 \pm 2$  ng/ml iken tedaviden sonra  $2.6 \pm 1$  ng/ml,  $6.9 \pm 2.9$  ng/ml  $4.9 \pm 2.2$  ng/ml olarak saptandı. Görüldüğü gibi nitrendipin tedavisiyle insülin ve C peptid düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır (Tablo 2).

Tedaviden önce açlık ve OGTT'nin 1. saatinde eritrosit Na+ düzeyleri (mgNa/ mgHb) sırayla  $2.7 \pm 1$  ve  $2.8 \pm 0.9$ , eritrosit K+ düzeyleri (mgK+/mgHb)  $13.7 \pm 1.9$  ve  $13.3 \pm 1.7$  bulundu. Nitrendipin verilmesinden

Tablo 1. Nitrendipin tedavisinden önce ve sonra OGTT glikoz değerleri

Zaman (saat)	Tedaviden önce (% mg)	Tedaviden sonra (% mg)
Aç	72.66 $\pm$ 13.07	73 $\pm$ 15.33
1 saat	141.00 $\pm$ 32.19	146.33 $\pm$ 36.8
2 saat	106 $\pm$ 30.3	107.33 $\pm$ 22.02
3 saat	63.66 $\pm$ 17.87	66.33 $\pm$ 14.33
4 saat	58.33 $\pm$ 16.1	62.33 $\pm$ 1.23

Tablo 2. Nitrendipin tedavisinden önce ve sonra insülin, C peptid ve eritrosit sodyum, potasyum değerleri

	Zaman (saat)	Tedaviden önce	Tedaviden sonra
İnsülin ( $\mu$ U/ml)	Aç	12.4 $\pm$ 5.82	15.96 $\pm$ 15.41
	1 saat	88.66 $\pm$ 51.27	87.2 $\pm$ 48.08
	3 saat	15.04 $\pm$ 9.5	18.22 $\pm$ 12.88
C peptid (ng/ml)	Aç	2.84 $\pm$ 0.86	2.57 $\pm$ 1.03
	1 saat	6.72 $\pm$ 1.67	6.94 $\pm$ 2.88
	3 saat	4.4 $\pm$ 2.0	4.96 $\pm$ 2.19
Eritrosit sodyum (mgNa/mgHb)	Aç	2.7 $\pm$ 1	3.07 $\pm$ 1.2
	1 saat	2.79 $\pm$ 0.94	3.42 $\pm$ 1.98
Eritrosit potasyum (mgK/mgHb)	Aç	13.76 $\pm$ 2.05	13.7 $\pm$ 1.9
	1 saat	13.98 $\pm$ 1.84	13.26 $\pm$ 1.75
Serum sodyum (mEq/L)	Aç	137.9 $\pm$ 3.1	138.5 $\pm$ 2.8
Serum potasyum (mEq/L)	Aç	4.3 $\pm$ 0.3	4.4 $\pm$ 0.3

sonra eritrosit Na+ ve K+ düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadı (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Çalışmada diyabetik olmayan hipertansiflerde bir kalsiyum antagonisti olan nitrendipin (20 mg/gün) tedavisiyle glikoz metabolizmasında ve hücre içi Na+, K+ düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadıği görüldü.

Tedaviden önceki pik insülin düzeyleri tedaviden sonra da aynı sınırlarda kalmış açlık ve 3. saat insülin düzeylerinde anlamlı olmayan hafif yükselmeler görülmüştür. İnsülin sekresyonu kalsiyum kanalları yoluyla hücre içinde kalsiyum toplanmasına bağlıdır. Hayvan çalışmaları bu ajanların insülin salınımını azalttığı göstermesine rağmen (15,16) insanda yapılan çeşitli çalışmalar tedavi dozlarında kalsiyum antagonistlerinin açlık veya tokluk glikoz seviyelerine anlamlı bir etki yapmadığını göstermiştir (4,17).

C peptid endojen insülin sekresyonunu göstermektedir. Nitrendipin verilmesiyle C peptid düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmaması, nitrendipin'in bu dozajda pankreasın B hücrelerinde inhibisyon yapmadığını göstermektedir.

Şimdiye kadar diyabetik olmayanlarda nitrendipin ile yapılan çeşitli çalışmalarda 20 mg/gün nitrendipin'in insülin ve C peptid düzeylerinde anlamlı değişiklik yapmadığı gösterilmiştir (10,14).

Potasyum iyonu insülin salınımında önemlidir. Pankreatik insülin salınımına direkt etki eder. Hipopotasemili kişilerde potasyum verilmesinden sonra azalmış olan insülin salınımının düzeldiği görülmüştür (18). Çalışmamızda açlık ve zirve insülin salınımında eritrosit K<sup>+</sup> düzeylerinin benzer seviyelerde olduğu tedaviyle değişmediği görülmüştür. Bu bulguya göre hücrede fizyolojik miktarlardaki K<sup>+</sup>'un glikoz seviyesine göre insülin salınımını ayarlayabildiği düşünülmektedir.

Sonuç olarak 20 mg/gün nitrendipin tedavisi hafif ve orta derecede esansiyel hipertansiyonlu kişilerde glikoz metabolizmasını bozmadan kan basıncını düşürmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Massie BM, Hirsch AT, Inouye IK, Tabau IF: Calcium channel blockers as antihypertensive agents. *Am J Med* 77(Suppl 4A):135, 1984
2. Giugliano D, Torella R, Cacciopuoti F, Gentile S, Verza M, Varricchio M: Impairment of insulin secretion in man by nifedipine. *Eur J Clin Pharmacol* 18:395, 1980
3. Rojdmork S, Andersson DEH, Hed R, Sundblad L: Effect of verapamil on glucose response to intravenous injection of glucagon and insulin in healthy subjects. *Horm Metab Res* 12:285, 1980
4. Donnelly T, Horrower ADB: Effect of nifedipine on glucose tolerance and insulin secretion in diabetic and non diabetic patients. *Curr Med Res Opin* 6:690, 1980
5. Andersson DEH, Rojmark S, Hed R, Sundblad L: Improvement of glucose tolerance by verapamil in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 210:27, 1981
6. Grodsky GM, Bennett LL: Cation Requirements for insulin secretion in the isolated perfused pancreas. *Diabetes* 15:910, 1966
7. Andres R, Baltzan AM, Cader G, Zierler KL: Effect of insulin on carbohydrate metabolism and on potassium in the forearm of man. *J Clin Invest* 41:108, 1962
8. Steiner DF, Bell GI, Tager HS: Chemistry and biosynthesis of pancreatic protein hormones. LJ De Groot et al (eds). *Endocrinology*. Philadelphia WB. Saunders Company 1989. p. 1263
9. Francischelli EA, Oigman W, Faundes VGA, Sanjulian AF, Cunha MC: Long-term therapy with nitrendipine; evaluation of its antihypertensive and metabolic effects. *J Cardiovasc Pharmacol* 9(Suppl 4): 107, 1987
10. Vlachakis ND, Vanov SK, Taylor RJ Jr, Pun EFG: Controlled comparison of nitrendipine and placebo in the treatment of hypertension. In nitrendipine edited by Scriabine A, Vanovs, Deck K, Baltimore: Urban and Schwarzenberg. 1984. p. 443-449
11. Black HR, Vlachakis N: Once and twice daily nitrendipine therapy in essential hypertension. In nitrendipine edited by Seriabine A, Vanou S, Deck K, Baltimore: Urban and Schwarzenberg 1984. p. 509
12. Johnson BF, Romero L, Marwaha R: Hemodynamic and metabolic effects of the calcium channel blocking agent nitrendipine. *Clin Pharmacol Ther* 39:389, 1986
13. Stornello M, Volvo EV, Scapellato L, Nazzari M: Humoral and hemodynamic effects of nitrendipine versus clonidine in patients with essential hypertension. *Clin Ther* 8:510, 1986
14. Fagan TC, Nelson EB, Lasseter KC, Crook J, Morledge J, Conrad KA: Once and Twice-daily nitrendipine in patients with hypertension and non insulin-dependent diabetes. *Pharmacotherapy* 6:128, 1986
15. Dominiz JA, Milles RE, Anderson J, et al: Pharmacology of verapamil II. Impairment of glucose tolerance by verapamil in the conscious dog. *Pharmacology* 20:196, 1980
16. De Martinis LD and Barbarino A: Calcium antagonists and hormone release. I. Effects of verapamil on insulin release in normal subjects and patients with islet cell tumor. *Metabolism* 29:599, 1980
17. Trost N, Weidmon P, Beretta-Piccoli C: Antihypertensive therapy in diabetic patients. *Hypertension* 7(Suppl 2):102, 1985
18. Conn JW: Hypertension the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *New Eng J Med* 273:12, 1965