

## Η ροσιγλιταζόνη βελτιώνει τα επίπεδα της 24ωρης αρτηριακής πίεσης ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και αρτηριακή υπέρταση\*

Π.Α. Σαραφίδης<sup>1</sup>  
Α.Ν. Λαζαρίδης<sup>1</sup>  
Ε.Μ. Πάγκαλος<sup>2</sup>  
Α.Δ. Χίτογλου-Μακέδου<sup>3</sup>  
Χ.Ι. Πλιάκος<sup>1</sup>  
Κ.Α. Καζάκος<sup>1</sup>  
Ι.Γ. Γιώβος<sup>1</sup>  
Π.Ε. Ζεμπεκάκης<sup>1</sup>  
Ι.Μ. Τζιόλας<sup>1</sup>  
Α.Α. Τουρκαντώνης<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη  
<sup>2</sup> Α' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη  
<sup>3</sup> Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Β' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός. Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η συνοδός υπερινσουλιναιμία συνδέονται μέσω διαφόρων πιθανών μηχανισμών με την αύξηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ). Οι θειαζολιδινεδιόνες αποτελούν μια νέα κατηγορία αντιδιαβητικών σκευασμάτων που δρουν μέσω μείωσης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (ΕΙ) και φαίνεται ότι παρουσιάζουν ευεργετικά αποτελέσματα για το καρδιαγγειακό σύστημα, πέραν της βελτίωσης του γλυκαιμικού ελέγχου. Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίδραση της θειαζολιδινεδιόνης, ροσιγλιταζόνης στα επίπεδα ΑΠ και ΕΙ σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2 και αρτηριακή υπέρταση. Υλικό και Μέθοδοι. Σε 20 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που βρίσκονταν ήδη σε 15 mg γλιβενκλαμίδης ημερησίως, χωρίς όμως πλήρη ρύθμιση, προστέθηκαν 4 mg ροσιγλιταζόνης ημερησίως για 26 εβδομάδες. Οι μισοί από τους ασθενείς είχαν γνωστή υπέρταση, χωρίς έλεγχο υπό αντιυπερτασική αγωγή, και οι υπόλοιποι νεοδιαγνωσμένη ήπια υπέρταση για την οποία δεν ελάμβαναν αντιυπερτασική θεραπεία. Στην έναρξη και τη λήξη της περιόδου παρακολούθησης οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή της ΑΠ, προσδιορισμό της ΕΙ με τη μέθοδο του ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναιμικού clamp και μέτρηση των συνήθων εργαστηριακών παραμέτρων. Αποτελέσματα. Στο τέλος της μελέτης, η ΕΙ όπως προσδιορίστηκε με το clamp αυξήθηκε σημαντικά σε σχέση με την έναρξη (π.χ. ο δείκτης  $M_{b,w}/I$  αυξήθηκε από  $33,9 \pm 2,6$  σε  $41,9 \pm 3,2 \mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{nmol}^{-1} \cdot \text{L}$ ,  $p < 0,001$ ) και ο δείκτης HOMA-IR παρουσίασε αντίστοιχη πτώση (από  $6,34 \pm 0,39$  σε  $4,40 \pm 0,33$ ,  $p < 0,001$ ). Η ΑΠ παρουσίασε μικρές αλλά σημαντικές πτώσεις στο σύνολο του 24ώρου (από  $135,3 \pm 1,8$  σε  $129,9 \pm 1,7$  mmHg,  $p < 0,001$  η ΣΑΠ και από  $76,0 \pm 1,6$  σε  $71,9 \pm 1,6$  mmHg,  $p < 0,001$  η ΔΑΠ) και τα διαστήματα της ημέρας (από  $137,2 \pm 1,9$  σε  $131,5 \pm 1,8$  mmHg,  $p < 0,001$  και από  $77,6 \pm 1,7$  σε  $73,3 \pm 1,8$  mmHg,  $p < 0,001$ ) και της νύχτας (από  $124,3 \pm 2,0$  σε  $120,5 \pm 2,2$  mmHg,  $p < 0,01$  και από  $66,9 \pm 1,6$  σε  $64,4 \pm 1,7$  mmHg,  $p < 0,01$ ). Οι μεταβολές της 24ωρης ΣΑΠ και ΔΑΠ παρουσίασαν σημαντικές συσχετίσεις με τις μεταβολές της ΕΙ ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,01$  και  $r = 0,68$ ,  $p < 0,01$  αντίστοιχα). Συμπεράσματα. Η προσθήκη ροσιγλιταζόνης σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και αρτηριακή υπέρταση συνδέθηκε με σημαντική αύξηση της ΕΙ και πτώση των επιπέδων της ΑΠ, αλλαγές που παρουσίασαν μεταξύ τους ισχυρές συσχετίσεις. Πιθανώς, παράλληλα με την υπογλυκαιμική της δράση, η ροσιγλιταζόνη να προκαλεί μικρή βελτίωση της ΑΠ.

\* Μέρος των αποτελεσμάτων της εργασίας ανακοινώθηκε στο 9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης, 17-19 Μαρτίου 2005, Αθήνα.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) και ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι δύο από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου<sup>1,2</sup>. Η συνύπαρξη της ΑΥ, του ΣΔ τύπου 2, της κεντρικής παχυσαρκίας, της δυσλιπιδαιμίας και άλλων διαταραχών στα πλαίσια του επονομαζόμενου Μεταβολικού Συνδρόμου ή Συνδρόμου Αντίστασης στην Ινσουλίνη, φαίνεται ότι συνδέεται με μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο από αυτόν που αναμένεται από το άθροισμα των παραγόντων αυτών<sup>3,4</sup>. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη (ΑΙ), και η συνοδός υπερινσουλιναμία συνδέονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ανεξάρτητα από τις υπόλοιπες διαταραχές του συνδρόμου<sup>5,6</sup>.

Από τις αρχικές περιγραφές του μεταβολικού συνδρόμου, η ΑΙ θεωρήθηκε ως η πρωτοπαθής παθολογική διαταραχή και όλες οι υπόλοιπες δευτερεύουσες σε αυτή<sup>7,8</sup>. Παρόλο που μια ανεξάρτητη σχέση μεταξύ ΑΙ και ΑΥ έχει από παλιότερα τεκμηριωθεί<sup>9,10</sup>, η παθολογική σύνδεση μεταξύ των δύο αυτών διαταραχών ήταν πολύ λιγότερο εμφανής από αυτή π.χ. μεταξύ ΑΙ και ΣΔ τύπου 2. Στην πορεία περιγράφηκαν μια σειρά παθολογικών μηχανισμών που πιθανώς συνδέουν την ΑΙ και τη συνοδό υπερινσουλιναμία με άνοδο της ΑΠ, όπως η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η αύξηση της νεφρικής κατακράτησης νατρίου ή η διαταραχή της προκαλούμενης από την ινσουλίνη αγγειοδιαστολής λόγω δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου<sup>11-16</sup>. Τα περισσότερα δεδομένα βέβαια προέρχονται από μικρής διάρκειας μελέτες και εμφανίζουν απλά την ΑΙ και την υπερινσουλιναμία να έχουν «υπερτασιογόνες» δράσεις, ενώ η τελική «καθαρή» επίδραση των διαταραχών αυτών στην ανάπτυξη ή όχι της ΑΥ δεν μπορεί να υπολογισθεί με ακρίβεια, λόγω της συχνής συνύπαρξης και πολλών άλλων επιβαρυντικών παραγόντων<sup>17</sup>.

Οι θειαζολιδινεδιόνες ή γλιταζόνες αποτελούν μια νέα κατηγορία ουσιών για την αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου 2, που βελτιώνουν τη δράση της ινσουλίνης στους μυς, το λιπώδη ιστό και το ήπαρ μέσω της ενεργοποίησης ενός είδους ενδοπυρηνικών υποδοχέων, των PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), οι οποίοι εμπλέκονται στη ρύθμιση γονιδίων που ελέγχουν το μεταβολισμό γλυκόζης και λιπιδίων<sup>18,19</sup>. Μειώνοντας την ΑΙ και τις απαιτήσεις σε ινσουλίνη οι παράγο-

ντες αυτοί βελτιώνουν το γλυκαιμικό έλεγχο και ενδεχομένως προστατεύουν τη λειτουργία των β-κυττάρων και γι' αυτό το λόγο χρησιμοποιούνται εδώ και λίγα χρόνια στην αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου 2<sup>18,20-22</sup>. Νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι τα φάρμακα αυτά πιθανώς έχουν ευεργετικά αποτελέσματα για το καρδιαγγειακό σύστημα πέραν της βελτίωσης του γλυκαιμικού ελέγχου, όπως μείωση των τριγλυκεριδίων, αύξηση της HDL-χοληστερόλης, αύξηση του μεγέθους των σωματιδίων της LDL-χοληστερόλης, ανακατανομή του λίπους από το σπλαχνικό στο υποδόριο διαμέρισμα, μείωση των επιπέδων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και της δραστηριότητας του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (PAI-1) και άλλες<sup>18,22</sup>.

Όσον αφορά στην ΑΠ, έως ότου σχεδιάστηκε αυτή η μελέτη υπήρχαν στοιχεία από μελέτες σε ζωικά μοντέλα του μεταβολικού συνδρόμου ενδεικτικά μιας ευνοϊκής επίδρασης για όλες τις θειαζολιδινεδιόνες<sup>23-26</sup> και από μελέτες σε ανθρώπους για την τρογλιταζόνη, την πρώτη γλιταζόνη που χρησιμοποιήθηκε στην κλινική πράξη<sup>27,28</sup>, η οποία όμως στη συνέχεια αποσύρθηκε λόγω ηπατοτοξικότητας. Κατά συνέπεια, ο βασικός σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίδραση της θειαζολιδινεδιόνης ροσιγλιταζόνης στα επίπεδα της 24ωρης ΑΠ και της ΑΙ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και ΑΥ και να εξεταστεί αν οι αλλαγές στις παραμέτρους αυτές θα συσχετιζόνταν μεταξύ τους. Επιπλέον, αυτή η μελέτη στόχευε να εξετάσει την επίδραση του ροσιγλιταζόνης στο γλυκαιμικό έλεγχο, το λιπιδαιμικό προφίλ και τους παράγοντες ασφαλείας των ασθενών αυτών.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

### Πληθυσμός της μελέτης

Στην έναρξη της μελέτης αξιολογήθηκαν 24 ασθενείς, 12 εκ των οποίων ήταν άνδρες και 12 γυναίκες. Όλοι είχαν ΣΔ τύπου 2, που βρισκόταν ήδη σε 15 mg γλιβενκλαμίδης ημερησίως, με φτωχό όμως γλυκαιμικό έλεγχο. Ανάμεσα τους, οι 12 είχαν προηγούμενη διάγνωση ιδιοπαθούς ΑΥ και ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή, χωρίς όμως πλήρη ρύθμιση. Οι υπόλοιποι είχαν πρόσφατη διάγνωση ήπιας ιδιοπαθούς ΑΥ και δεν ελάμβαναν θεραπεία. Όλες οι εξετάσεις διεξήχθησαν σε συμφωνία με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και οι ασθενείς συμμετείχαν εθελοντικά στη μελέτη παρέχοντας τη συγκατάθεση τους μετά από αντίστοιχη

ενημέρωση. Δύο από τους ασθενείς αρνήθηκαν να υποβληθούν στη δεύτερη εξέταση με τη μέθοδο του clamp και ένας δε μπόρεσε να υποβληθεί σε αυτή λόγω δυσκολίας στην τοποθέτηση των ενδοφλεβίων γραμμών. Ένας ασθενής δε θέλησε να υποβληθεί στη δεύτερη 24ωρη καταγραφή της ΑΠ. Επομένως, στην τελική ομάδα της μελέτης περιλήφθηκαν 20 ασθενείς (9 άνδρες και 11 γυναίκες) με πλήρες σύνολο δεδομένων.

### Πρωτόκολλο μελέτης

Για να επιβεβαιωθεί είτε η ανεπαρκής ρύθμιση υπό αντιυπερτασική θεραπεία μιας παλαιότερα διαγνωσθείσας ΑΥ, είτε η πρόσφατη διάγνωση ήπιας ΑΥ, οι ασθενείς αξιολογήθηκαν αρχικά στο Εξωτερικό Ιατρείο Αρτηριακής Υπέρτασης της κλινικής μας σε τρεις χωριστές επισκέψεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον μιας εβδομάδας, με χρήση του ορίου των 140/90 mmHg, σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες<sup>29</sup>. Στην αρχική επίσκεψη οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση και εργαστηριακό έλεγχο για να αποκλειστούν ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσο, νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική νόσο ή ιστορικό κακοήθειας.

Οι συμμετέχοντες προσέρχονταν στο Εργαστήριο Κλινικών Δοκιμασιών της κλινικής μας όπου στις 07:00 π.μ. (1<sup>η</sup> ημέρα) μετά από 12ωρη νηστεία και χωρίς λήψη πρωινών φαρμάκων λαμβάνονταν δείγματα αίματος για τον προσδιορισμό των επιπέδων γλυκόζης και/η ινσουλίνης νηστείας, γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA<sub>1c</sub>), λιπιδίων, δεικτών ηπατικής λειτουργίας και λοιπών εργαστηριακών παραμέτρων ρουτίνας. Οι ασθενείς υποβάλλονταν στη συνέχεια σε μέτρηση του βάρους και του ύψους, από τα οποία υπολογιζόταν ο δείκτης μάζας σώματος (body mass index, BMI) και της αναλογίας της περιμέτρου της μέσης προς την περίμετρο των ισχίων (waist to hip ratio, WHR). Επιπρόσθετα γινόταν υπολογισμός της σωματικής σύστασης των ασθενών με τη μέθοδο της ανάλυσης της βιοηλεκτρικής αντίστασης (bioelectrical impedance analysis, BIA)<sup>30</sup>. Αυτήν την ημέρα ελάμβανε χώρα η περιπατητική καταγραφή της ΑΠ, όπως περιγράφεται παρακάτω. Το επόμενο πρωί (2<sup>η</sup> ημέρα), οι ασθενείς επέστρεφαν στο εργαστήριο για τον προσδιορισμό της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (EI) με τη μέθοδο του ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναϊκού clamp.

Μετά από αυτές τις εξετάσεις προστέθηκαν 4

mg ροσιγλιταζόνης μία φορά την ημέρα (κάθε μεσημέρι) στην αγωγή των ασθενών. Απολύτως καμία αλλαγή δεν έγινε στα προϋπάρχοντα φάρμακα (σουλφονυλουρία και πιθανή αντιυπερτασική αγωγή) καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Στους ασθενείς συστήθηκε ακόμη, εκτός από την προϋπάρχουσα αγωγή, να κρατήσουν αυστηρά αμετάβλητες τις συνήθειες τους σε ότι αφορά τη σωματική δραστηριότητα και τη διατροφή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Οι συμμετέχοντες επισκέπτονταν το Εξωτερικό Ιατρείο κάθε δύο μήνες για κλινική εξέταση, εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας και έλεγχο της συμμόρφωσης τους στις οδηγίες. Μετά από 26 εβδομάδες (6 μήνες) παρακολούθησης όλες οι ανωτέρω δοκιμασίες επαναλήφθηκαν. Για να αποφευχθεί η εποχιακή διακύμανση της ΑΠ που θα μπορούσε πιθανώς να επηρεάσει τα αποτελέσματα, όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν εντός μιας δίμηνης περιόδου, την άνοιξη και το φθινόπωρο αντίστοιχα με παρόμοιες καιρικές συνθήκες.

### Εργαστηριακές μέθοδοι

#### Μετρήσεις ινσουλινοαισθησίας

Η EI υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την τεχνική του ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναϊκού clamp, όπως έχει περιγραφεί αλλού<sup>31,32</sup>. Συνοπτικά, μετά από 12ωρη νηστεία και χωρίς πρωινή λήψη φαρμάκων τοποθετήθηκαν δύο ενδοφλέβιες γραμμές, μία σε μια φλέβα της άκρας χειρός ή του καρπού με παλίνδρομη φορά για τις συχνές αιμοληψίες και άλλη μία σε μια φλέβα του αντιβραχίου για την έγχυση ινσουλίνης και γλυκόζης. Για να ελαχιστοποιηθεί η αρτηριοφλεβική διαφορά στη συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος και να ληφθούν φλεβικές τιμές γλυκόζης όσο το δυνατόν πλησιέστερες στις αντίστοιχες αρτηριακές, η άκρα χείρα παρέμεινε θερμαινόμενη στους 65°C με χρήση ειδικής συσκευής καθ' όλη τη μέτρηση<sup>32,33</sup>. Μετά από μια αρχική έγχυση διάρκειας 10 min, η έγχυση ινσουλίνης διατηρήθηκε σταθερή στα 100 mU\*m<sup>-2</sup>\*min<sup>-1</sup> για άλλα 110 min. Η συγκέντρωση γλυκόζης αίματος μετρούνταν κάθε 5 min με σκοπό να διατηρηθεί στο ευγλυκαιμικό επίπεδο (90 mg/dl) μέσω μεταβαλλόμενης έγχυσης υδατικού διαλύματος δεξτρόζης 20%. Η μέση τιμή του ρυθμού έγχυσης γλυκόζης κατά τη διάρκεια των τελικών 40 min της μελέτης (δείκτης M) αντιπροσώπευσε την IE και ομαλοποιήθηκε περαιτέρω με το σωματικό βάρος (M<sub>bw</sub>) και την άλι-

πο μάζα ( $M_{\text{fm}}$ ). Μέσος όρος τριών μετρήσεων ινσουλίνης στα 80, 100, και 120 min αντιπροσώπευε την ινσουλίνη σταθερής κατάστασης που χρησιμοποιήθηκε για περαιτέρω τυποποίηση των παραπάνω δεικτών, για λόγους σύγκρισης με άλλες μελέτες. Ο ρυθμός μεταβολικής κάθαρσης (Metabolic Clearance Rate, MCR) υπολογίστηκε διαιρώντας τους αντίστοιχους δείκτες  $M$  με τη μέση συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος σταθερής κατάστασης<sup>31,32</sup>.

Επιπλέον, προσδιορίστηκε η AI με τη μέθοδο του προτύπου ομοιόστασης (Homeostasis Model assessment, HOMA), σύμφωνα με τον τύπο:  $[\text{γλυκόζη νηστείας (mmol/l)} * \text{ινσουλίνη νηστείας (}\mu\text{U/ml)}] / 22,5$ , όπως έχει περιγραφεί αλλού<sup>34</sup>. Ο δείκτης HOMA-IR έχει δείχθει σε διάφορες μελέτες να παρουσιάζει ισχυρές αρνητικές συσχετίσεις με τις τιμές της IE που προκύπτουν από το clamp και θεωρείται ένας απλός και αξιόπιστος δείκτης μέτρησης της AI σε περιπτώσεις που πιο απαιτητικές μέθοδοι δεν μπορούν να εφαρμοστούν<sup>34-36</sup>. Μία μέση τιμή για το δείκτη αυτό υπολογίστηκε από τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας την 1<sup>η</sup> και τη 2<sup>η</sup> ημέρα της αξιολόγησης στην έναρξη και τη λήξη της μελέτης.

#### Περιπατητική καταγραφή της ΑΠ

Η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ πραγματοποιήθηκε με συσκευή Spacelabs 90207<sup>37</sup> την 1<sup>η</sup> ημέρα στην έναρξη και τη λήξη της μελέτης. Συνοπτικά, μια από τις εργάσιμες ημέρες της εβδομάδας μετά από τη λήψη των δειγμάτων αίματος, οι ασθενείς έλαβαν την πρωινή αντιυπερτασική αγωγή τους (αν βρισκόνταν υπό θεραπεία), και αμέσως μετά (08:00 π.μ.) η συσκευή μέτρησης και μια περιχειρίδα κατάλληλου μεγέθους τοποθετήθηκαν και άρχισαν οι μετρήσεις της ΑΠ. Κάθε καταγραφή της περιπατητικής ΑΠ διήρκεσε 25 ώρες κατά τη διάρκεια των οποίων οι ασθενείς εκτελούσαν τις συνήθειες τους δραστηριότητες. Τα στοιχεία της πρώτης ώρας δεν περιλήφθηκαν στην ανάλυση, και αυτή η περίοδος χρησιμοποιήθηκε για να μπορέσουν οι ασθενείς να αισθανθούν άνετα με τον εξοπλισμό και να μην επηρεαστεί η αντικειμενικότητα των μετρήσεων. Οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της 24ωρης καταγραφής έλαβαν την πλήρη αντιυπερτασική τους αγωγή (εάν υπήρχε) και τη γλιβενκλαμίδα ως συνήθως.

Η συσκευή κατέγραφε την ΑΠ τρεις φορές ανά ώρα από τις 08:00 έως τις 24:00 (διάστημα ημέρας) και ανά μία ώρα από τις 24:00 έως τις

08:00 της επομένης ημέρας (διάστημα νύχτας). Οι καταγραφές θεωρούνταν έγκυρες μόνο εάν  $\geq 80\%$  των προγραμματισμένων μετρήσεων είχαν πραγματοποιηθεί, χωρίς περισσότερες από 2 μη-διαδοχικές ώρες ημέρας (08:00-24:00) με λιγότερες από 2 έγκυρες μετρήσεις και μια ώρα νύχτας (24:00-08:00) χωρίς μέτρηση. Οι τιμές των 140/90 mmHg και 125/75 mmHg χρησιμοποιήθηκαν ως κατώτατα όρια υπέρτασης για την ημέρα και τη νύχτα αντίστοιχα<sup>38</sup>. Από την ανάλυση της καταγραφής στον ηλεκτρονικό υπολογιστή προέκυψαν μέσες τιμές για τη συστολική, τη διαστολική και τη μέση αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ, ΔΑΠ και ΜΑΠ αντίστοιχα), καθώς επίσης για την πίεση παλμού (ΠΠ), τον καρδιακό ρυθμό και το ποσοστό των μετρήσεων της ΣΑΠ και ΔΑΠ που υπερέβησαν τα προαναφερθέντα όρια (συστολικό και διαστολικό φορτίο) για τις περιόδους της ημέρας, της νύχτας και ολόκληρου του 24ώρου.

#### Βιοχημικές αναλύσεις

Όλες οι βιοχημικές παράμετροι μετρήθηκαν με τον αυτόματο αναλυτή Roche/Hitachi 912 (Roche Diagnostics, Basel, Ελβετία) και οι αιματολογικές παράμετροι με τον αναλυτή Coulter MicroDiff II (Coulter Corporation, Miami, Florida, U.S.A.). Οι μετρήσεις γλυκόζης κατά τη διάρκεια του clamp έγιναν με τον αναλυτή HemoCue B-Glucose (HemoCue AB, Ängelholm, Σουηδία), που έχει βρεθεί προηγουμένως να είναι ακριβής σε σύγκριση με τις τυποποιημένες εργαστηριακές μεθόδους<sup>39,40</sup>, και δεύτερη μέτρηση έγινε στον αυτόματο αναλυτή Roche/Hitachi 912. Στην παρούσα μελέτη η συσκευή HemoCue B-Glucose παρουσίασε συντελεστή συσχέτισης  $r=0,980$  με τις τιμές του εργαστηρίου και συντελεστές μεταβλητότητας εντός και μεταξύ των μετρήσεων κάτω από 1,5% και 4% αντίστοιχα. Η  $\text{HbA}_{1c}$  μετρήθηκε με υψηλής απόδοσης υγρή χρωματογραφία (Menarini Diagnostics, Florence, Ιταλία) με τιμές αναφοράς 4,2-6,2%. Οι τιμές ινσουλίνης πλάσματος προσδιορίστηκαν με ραδιοανοσολογική μέθοδο (DiaSorin, Saluggia, Ιταλία). Οι τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης πλάσματος νηστείας για κάθε ασθενή αποτελούν το μέσο όρο δύο πρωινών τιμών νηστείας την 1<sup>η</sup> και τη 2<sup>η</sup> ημέρα της αξιολόγησης.

#### Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική δύναμη καθορίστηκε χρησιμοποιώντας μια μεταβολή στην IE με την τεχνική

του clamp και μια μεταβολή στην 24ωρη ΣΑΠ και ΔΑΠ ως βασικά τελικά σημεία. Η ανάλυση εκτελέστηκε χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 11 (SPSS PC Inc, Chicago, Illinois, ΗΠΑ). Τα βασικά δημογραφικά στοιχεία εκφράζονται ως μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση ( $m \pm SD$ ) και όλα τα υπόλοιπα στοιχεία ως μέσος όρος  $\pm$  τυπικό σφάλμα ( $m \pm SEM$ ). Για τη σύγκριση ανάμεσα στην έναρξη και τη λήξη της μελέτης χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t του Student για συζευγμένα δείγματα ή δοκιμασία signed-ranks του Wilcoxon ανάλογα με το αν η κατανομή ήταν ή όχι κανονική. Ο προσδιορισμός του βαθμού συσχέτισης μεταξύ δύο μεταβλητών έγινε με χρήση του συντελεστή συσχέτισης (r) του Pearson. Επίπεδο σημαντικότητας  $p < 0,05$  θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα βασικά δημογραφικά στοιχεία για το σύνολο των ασθενών, στρωματοποιημένα ανά φύλο και τη λήψη ή όχι αντιυπερτασικής θεραπείας, παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Στο τέλος της μελέτης η ΕΙ μετρούμενη με τη μέθοδο του clamp αυξήθηκε σημαντικά (ο δείκτης  $M_{bw}/I$  αυξήθηκε από  $33,9 \pm 2,6$  σε  $41,9 \pm 3,2$   $\mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{nmol}^{-1} \cdot \text{L}$ ,  $p < 0,001$ ) και ο δείκτης HOMA-IR παρουσίασε αντίστοιχη πτώση (από  $6,34 \pm 0,39$  σε  $4,40 \pm 0,33$ ,  $p < 0,001$ ) σε σχέση με την έναρξη, όπως φαίνεται στον πίνακα 2. Σημαντικές μειώσεις παρατηρήθηκαν επίσης στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (από  $169,1 \pm 7,3$  σε  $135,8 \pm 5,6$  mg/dL,  $p < 0,001$ ), ινσουλίνης νηστείας (από  $15,7 \pm 1,2$  σε  $13,2 \pm 0,9$   $\mu\text{U}/\text{mL}$ ,  $p < 0,01$ ) και  $\text{HbA}_{1c}$  (από  $8,15 \pm 0,24$  σε  $7,24 \pm 0,19$  %,  $p < 0,001$ ) (Πίν. 2).

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών ( $m \pm SD$ )

N	Σύνολο 20	Άντρες 9	Γυναίκες 11	Ασθενείς χωρίς ΑΘ 10	Ασθενείς υπό ΑΘ 10
Ηλικία (έτη)	63,8 $\pm$ 6,4	64,7 $\pm$ 7,0	63,1 $\pm$ 6,0	62,8 $\pm$ 5,6	64,9 $\pm$ 7,2
Διάρκεια ΣΔ (έτη)	9,8 $\pm$ 6,4	13,0 $\pm$ 7,0	7,3 $\pm$ 4,7	11,0 $\pm$ 7,7	8,7 $\pm$ 5,1
Βάρος (kg)	74,7 $\pm$ 9,1	77,6 $\pm$ 9,1	72,4 $\pm$ 8,8	72,5 $\pm$ 6,4	76,9 $\pm$ 11,1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,4 $\pm$ 2,9	25,7 $\pm$ 1,8	28,8 $\pm$ 3,0	26,6 $\pm$ 2,3	28,2 $\pm$ 3,3
WHR	0,93 $\pm$ 0,07	0,95 $\pm$ 0,06	0,91 $\pm$ 0,08	0,94 $\pm$ 0,07	0,92 $\pm$ 0,08

ΑΘ, υποκείμενη αντιυπερτασική θεραπεία. BMI, δείκτης μάζας σώματος. WHR, αναλογία περιμέτρου μέσης-ισχίων

**Πίνακας 2.** Επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας,  $\text{HbA}_{1c}$ , δείκτες του clamp και δείκτης HOMA-IR πριν και μετά τη χορήγηση ροσιγλιταζόνης ( $m \pm SEM$ )

	Έναρξη	26η εβδομάδα	p
Γλυκόζη νηστείας (mg/dL)	169,1 $\pm$ 7,3	135,8 $\pm$ 5,6	<0,001
Ινσουλίνη νηστείας ( $\mu\text{U}/\text{mL}$ )	15,7 $\pm$ 1,2	13,2 $\pm$ 0,9	<0,01
$\text{HbA}_{1c}$ (%)	8,15 $\pm$ 0,24	7,24 $\pm$ 0,19	<0,001
M ( $\text{mmol} \cdot \text{min}^{-1}$ )	2,49 $\pm$ 0,17	3,09 $\pm$ 0,18	<0,001
$M_{bw}$ ( $\mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	33,2 $\pm$ 2,1	40,8 $\pm$ 2,3	<0,001
$M_{ffm}$ ( $\mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	51,3 $\pm$ 3,2	62,8 $\pm$ 3,6	<0,001
M/I ( $\text{mmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{nmol}^{-1} \cdot \text{L}$ )	2,51 $\pm$ 0,17	3,14 $\pm$ 0,20	<0,001
$M_{bw}/I$ ( $\mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{nmol}^{-1} \cdot \text{L}$ )	33,9 $\pm$ 2,6	41,9 $\pm$ 3,2	<0,001
$M_{ffm}/I$ ( $\mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{nmol}^{-1} \cdot \text{L}$ )	52,4 $\pm$ 3,8	65,7 $\pm$ 6,6	<0,01
MCR ( $\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ )	0,50 $\pm$ 0,34	0,62 $\pm$ 0,03	<0,001
$\text{MCR}_{bw}$ ( $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	6,66 $\pm$ 0,42	8,19 $\pm$ 0,46	<0,001
$\text{MCR}_{ffm}$ ( $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	10,3 $\pm$ 0,6	12,6 $\pm$ 0,7	<0,001
HOMA-IR	6,34 $\pm$ 0,39	4,40 $\pm$ 0,33	<0,001

M,  $M_{bw}$ , και  $M_{ffm}$ , συνολικός σωματικός μεταβολισμός γλυκόζης σε απόλυτες τιμές και ομαλοποιημένος με το σωματικό βάρος και την άλλοπο μάζα αντίστοιχα. M/I,  $M_{bw}/I$ , και  $M_{ffm}/I$ , οι ίδιοι δείκτες διαρραμμένοι με τη συγκέντρωση ινσουλίνης σταθερής κατάστασης. MCR,  $\text{MCR}_{bw}$ ,  $\text{MCR}_{ffm}$ , μεταβολικοί ρυθμοί καθαρούς, που προκύπτουν με διαίρεση των αντίστοιχων M-δεικτών με τη μέση συγκέντρωση γλυκόζης σταθερής κατάστασης.

**Πίνακας 3.** Επίπεδα 24ωρης αρτηριακής πίεσης και καρδιακού ρυθμού στο σύνολο των ασθενών πριν και μετά τη χορήγηση ροσιγλιταζόνης ( $m \pm SEM$ )

	Έναρξη	26η εβδομάδα	p
Σύνολο 24ώρου			
ΣΑΠ (mmHg)	135,3 $\pm$ 1,8	129,9 $\pm$ 1,7	<0,001
ΔΑΠ (mmHg)	76,0 $\pm$ 1,6	71,9 $\pm$ 1,6	<0,001
ΜΑΠ (mmHg)	97,1 $\pm$ 1,5	92,6 $\pm$ 1,5	<0,001
ΠΠ (mmHg)	59,3 $\pm$ 1,6	58,0 $\pm$ 1,3	<0,05
Συστολικό φορτίο (%)	40,0 $\pm$ 4,8	22,9 $\pm$ 3,4	<0,001
Διαστολικό φορτίο (%)	12,2 $\pm$ 2,9	7,6 $\pm$ 3,1	<0,01
Καρδιακός ρυθμός (σφύξεις/min)	73,2 $\pm$ 1,7	72,1 $\pm$ 1,4	0,225
Ημέρα (08:00-24:00)			
ΣΑΠ (mmHg)	137,2 $\pm$ 1,9	131,5 $\pm$ 1,8	<0,001
ΔΑΠ (mmHg)	77,6 $\pm$ 1,7	73,3 $\pm$ 1,8	<0,001
ΜΑΠ (mmHg)	98,4 $\pm$ 1,6	93,6 $\pm$ 1,7	<0,001
ΠΠ (mmHg)	59,6 $\pm$ 1,6	58,1 $\pm$ 1,4	<0,05
Συστολικό φορτίο (%)	38,6 $\pm$ 4,8	21,1 $\pm$ 3,6	<0,001
Διαστολικό φορτίο (%)	13,3 $\pm$ 3,4	7,9 $\pm$ 3,6	<0,01
Καρδιακός ρυθμός (σφύξεις/min)	74,5 $\pm$ 1,8	73,2 $\pm$ 1,5	0,130
Νύχτα (00:00-08:00)			
ΣΑΠ (mmHg)	124,3 $\pm$ 2,0	120,5 $\pm$ 2,2	<0,01
ΔΑΠ (mmHg)	66,9 $\pm$ 1,6	64,4 $\pm$ 1,7	<0,01
ΜΑΠ (mmHg)	87,2 $\pm$ 1,5	84,8 $\pm$ 1,7	<0,01
ΠΠ (mmHg)	57,4 $\pm$ 1,7	56,1 $\pm$ 1,5	0,203
Συστολικό φορτίο (%)	56,3 $\pm$ 7,9	48,7 $\pm$ 6,9	0,143
Διαστολικό φορτίο (%)	13,6 $\pm$ 4,4	12,7 $\pm$ 4,8	0,772
Καρδιακός ρυθμός (σφύξεις/min)	63,5 $\pm$ 1,7	64,3 $\pm$ 1,5	0,395

ΣΑΠ, συστολική αρτηριακή πίεση. ΔΑΠ, διαστολική αρτηριακή πίεση. ΜΑΠ, μέση αρτηριακή πίεση. ΠΠ, πίεση παλμού

Παράλληλα, μεταξύ έναρξης και λήξης της μελέτης παρατηρήθηκαν για το σύνολο του 24ώρου σημαντικές μειώσεις της ΣΑΠ (από 135,3 $\pm$ 1,8 σε 129,9 $\pm$ 1,7 mmHg,  $P < 0,001$ ), της ΔΑΠ (από 76,0 $\pm$ 1,6 σε 71,9 $\pm$ 1,6 mmHg,  $P < 0,001$ ), της ΜΑΠ (από 97,1 $\pm$ 1,5 σε 92,6 $\pm$ 1,5 mmHg,  $P < 0,001$ ), της ΠΠ (από 59,3 $\pm$ 1,6 σε 58,0 $\pm$ 1,3 mmHg,  $P < 0,05$ ), καθώς επίσης και του συστολικού (από 40,0 $\pm$ 4,8 σε 22,9 $\pm$ 3,4 %,  $p < 0,001$ ) και του διαστολικού φορτίου (από 12,2 $\pm$ 2,9 σε 7,6 $\pm$ 3,1 %,  $p < 0,01$ ), όπως φαίνεται στον πίνακα 3. Σημαντικές μειώσεις παρουσιάστηκαν επίσης στα επίπεδα όλων των παραπάνω παραμέτρων που καταγράφηκαν κατά το διάστημα της ημέρας, ενώ για το διάστημα της νύχτας οι μειώσεις ήταν σημαντικές μόνο για τη ΣΑΠ, τη ΔΑΠ και τη ΜΑΠ (Πίν. 3). Ο καρδιακός ρυθμός των ασθενών δεν εμφάνισε πρακτικά καμία μεταβολή από την έναρξη στη λήξη της μελέτης (από 73,2 $\pm$ 1,7 σε 72,1 $\pm$ 1,4 σφύξεις/min,  $p = 0,225$ ).

Αν το σύνολο των ασθενών διαιρεθεί σε ομάδες ανδρών, γυναικών, ασθενών χωρίς αντιυπερτασική θεραπεία και ασθενών υπό αντιυπερτασική θεραπεία, εμφανίζονται επίσης σημαντική βελτίωση στους δείκτες ΙΕ και σημαντικές μειώσεις της ΣΑΠ και της ΔΑΠ 24ώρου, όπως φαίνεται στον πίνακα 4.

Επιπρόσθετα στα παραπάνω, οι μεταβολές της 24ωρης ΑΠ παρουσίασαν ισχυρές και σημαντικές συσχετίσεις με τις μεταβολές της ΙΕ (Σχ. 1). Για παράδειγμα ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ των μεταβολών του δείκτη  $M_{bw}/I$  και της 24ωρης ΣΑΠ ήταν  $r = -0,778$ ,  $p < 0,001$  και μεταξύ μεταβολών  $M_{bw}/I$  και 24ωρης ΔΑΠ ήταν  $r = -0,683$ ,  $p < 0,01$ . Αντίστοιχα, οι συσχετίσεις μεταξύ των μεταβολών δείκτη HOMA-IR και 24ωρης ΣΑΠ ήταν  $r = 0,440$ ,  $p < 0,05$  και μεταξύ μεταβολών δείκτη HOMA-IR και 24ωρης ΔΑΠ ήταν  $r = 0,448$ ,  $p < 0,05$ . Όλες οι συσχετίσεις μεταξύ των μεταβολών της 24ωρης ΣΑΠ και ΔΑΠ και των δεικτών ΕΙ και ΑΙ διατηρούνται στατιστικά σημαντικές και μετά τη διαίρεση του συνόλου των ασθενών στις παραπάνω υποομάδες. Τέλος, παρότι δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των μεταβολών της ΑΠ και των μεταβολών γλυκόζης ή  $HbA_{1c}$ , παρουσιάστηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των μεταβολών της ΑΠ και των αντίστοιχων μεταβολών της συγκέντρωσης ινσουλίνης νηστείας ( $r = 0,483$ ,  $p < 0,05$  για τη ΣΑΠ και  $r = 0,463$ ,  $p < 0,05$  για τη ΔΑΠ).

Στο σύνολο των ασθενών τόσο η ολική χοληστερόλη όσο και η LDL-χοληστερόλη παρουσίασαν μια αύξηση της τάξεως του 6-8% από την

**Πίνακας 4.** Δείκτες ινσουλινοαισθησίας και επίπεδα 24ωρης αρτηριακής πίεσης πριν και μετά τη χορήγηση ροσιγλιταζόνης στις υποομάδες (m±SEM)

	Άνδρες (n=9)			Γυναίκες (n=11)			Ασθενείς χωρίς ΑΘ (n=10)			Ασθενείς υπό ΑΘ (n=10)		
	έναρξη	26η εβδομάδα	p	έναρξη	26η εβδομάδα	p	έναρξη	26η εβδομάδα	p	έναρξη	26η εβδομάδα	p
Mbw/I ( $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{nmol}^{-1}\cdot\text{L}$ )	36,0±5,3	44,8±6,7	<0,01	32,2±2,0	39,6±2,1	<0,001	35,7±4,5	44,6±5,7	<0,001	32,1±2,5	39,3±3,0	<0,01
HOMA-IR	6,33±0,74	4,14±0,56	<0,01	6,36±0,42	4,61±0,39	<0,01	6,18±0,73	4,18±0,51	<0,01	6,51±0,34	4,62±0,42	<0,01
ΣΑΠ (mmHg)	139,0±2,1	131,9±1,9	<0,01	132,4±2,5	128,3±2,6	<0,05	133,9±2,2	128,5±1,9	<0,01	136,8±2,9	131,3±2,8	<0,05
ΔΑΠ (mmHg)	77,9±1,7	72,6±1,8	<0,01	74,5±2,5	71,4±2,7	<0,01	74,3±1,8	70,4±1,9	<0,01	77,8±2,6	73,4±2,7	<0,05

ΑΘ, υποζείμενη αντιυπερτασική θεραπεία

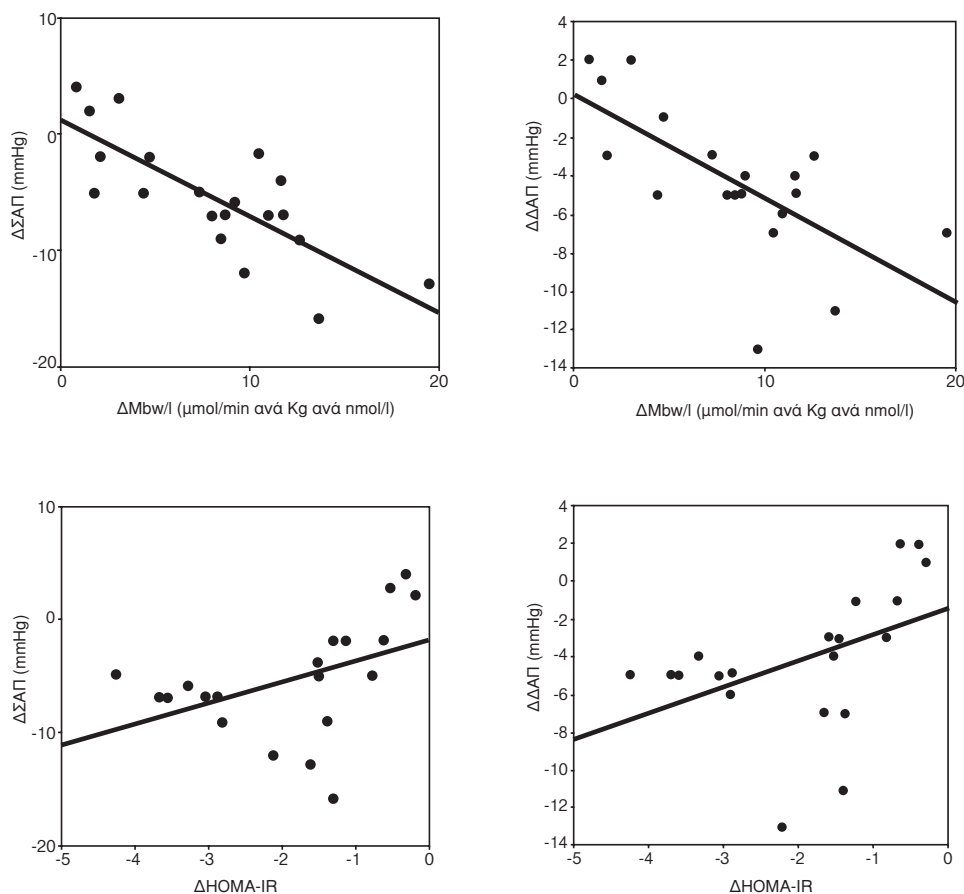
έναρξη στη λήξη της μελέτης, η οποία ήταν σχεδόν σημαντική, όπως φαίνεται στον πίνακα 5. Αντίθετα, πρακτικά αμετάβλητα παρέμειναν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και της HDL-χοληστερόλης.

Το βάρος και ο BMI παρουσίασαν σημαντική αύξηση, αλλά η WHR δε μεταβλήθηκε (Πίν. 5). Σε ότι αφορά τις υπόλοιπες παραμέτρους που εξετάστηκαν, παρατηρήθηκε μικρή αλλά σημαντική πτώση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης (από  $13,5\pm 0,3$  σε  $12,9\pm 0,3$  g/dL,  $p<0,01$ ), χωρίς σημαντική μεταβολή του αιματοκρίτη (από  $40,4\pm 0,8$  σε  $39,7\pm 1,0$  %,  $p=0,373$ ). Κανένας από τους δείκτες ηπατικής λειτουργίας που εξετάστηκαν (SGOT, SGPT, ALP,  $\gamma$ -GT, ολική και άμεση χολερυθρίνη, ολικά λευκώματα, λευκωματίνη και σφαιρίνες ορού) δε παρουσίασε σημαντική μεταβολή με εξαίρεση την LDH που εμφάνισε μικρή αύξηση (από  $301\pm 15$  σε  $354\pm 18$  U/L,  $p<0,001$ ). Καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης δεν υπήρξε κανένα κλινικό ή εργαστηριακό εύρημα αναιμίας και κανένας ασθενής δεν εμφάνισε ανύψωση κάποιου ηπατικού ενζύμου πάνω από το φυσιολογικό ή διπλασιασμό των βασικών τιμών του. Επίσης, κανείς ασθενής δεν εμφάνισε συμπτώματα οιδημάτων κάτω άκρων ή καρδιακής ανεπάρκειας.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αυτή η μελέτη είχε ως βασικό σκοπό να αξιολογήσει την επίδραση της προσθήκης της θειαζολιδινεδιόνης ροσιγλιταζόνης στην αντίσταση στην ινσουλίνη και την αρτηριακή πίεση ασθενών με αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ένας δεύτερος στόχος ήταν να διερευνηθεί αν η πιθανή μεταβολή της ΑΠ στο τέλος της μελέτης θα συσχετιζόταν με τη μεταβολή της ΙΕ. Το κύριο εύρημα της ήταν ότι η προσθήκη της ροσιγλιταζόνης συνδέθηκε με σημαντική μείωση των επιπέδων της ΣΑΠ και της ΔΑΠ για το σύνολο του 24ώρου και τα διαστήματα ημέρας και νύχτας. Αυτές οι μειώσεις παρουσίασαν ισχυρές συσχετίσεις με τη βελτίωση της ΙΕ, είτε αυτή μετρήθηκε με τη μέθοδο του ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναιμικού clamp είτε υπολογίστηκε με βάση το μοντέλο HOMA, όπως επίσης και με τη μεταβολή της ινσουλίνης νηστείας. Παράλληλα, η ροσιγλιταζόνη μείωσε σημαντικά τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας και την  $\text{HbA}_{1c}$ .

Παρότι κατεβλήθη προσπάθεια να χρησιμοποιηθούν οι πλέον αξιόπιστες μέθοδοι για τη μέτρηση των παραπάνω παραμέτρων, (π.χ. η τεχνική



Σχ. 1. Γραφικές αναπαραστάσεις των συσχετίσεων μεταξύ  $\Delta\Sigma\text{ΑΠ}$  και  $\Delta\text{Μbw/I}$  ( $r=-0,778$ ,  $p<0,01$ ),  $\Delta\Delta\text{ΑΠ}$  και  $\Delta\text{Μbw/I}$  ( $r=-0,683$ ,  $p<0,01$ ),  $\Delta\Sigma\text{ΑΠ}$  και  $\Delta\text{ΗΟΜΑ-ΙR}$  ( $r=0,440$ ,  $p<0,05$ ), και  $\Delta\Delta\text{ΑΠ}$  και  $\Delta\text{ΗΟΜΑ-ΙR}$  ( $r=0,448$ ,  $p<0,05$ ).

Πίνακας 5. Επίπεδα ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, HDL- και LDL-χοληστερόλης, βάρους, BMI και WHR στο σύνολο των ασθενών πριν και μετά τη χορήγηση ροσιγλιταζόνης ( $m \pm \text{SEM}$ )

	Έναρξη	26η εβδομάδα	p
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	224,5±6,9	238,8±8,7	0,058
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	137,9±13,1	138,4±11,3	0,961
HDL-χοληστερόλη (mg/dL)	54,9±3,2	55,7±3,4	0,718
LDL-χοληστερόλη (mg/dL)	142,3±5,2	154,1±7,7	0,065
Βάρος (kg)	74,7±2,0	76,3±2,0	<0,001
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	27,4±0,6	28,0±0,7	<0,001
WHR	0,931±0,016	0,920±0,013	0,243

BMI, δείκτης μάζας σώματος. WHR, αναλογία περιμέτρου μέσης ισχίων

του ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναιμικού clamp, η περιπατητική καταγραφή της ΑΠ) η μελέτη αυτή είχε και ορισμένους περιορισμούς που πρέπει να αναφερθούν. Κατά βάση ήταν μια πιλοτική, μη-τυχαιοποιημένη μελέτη παρατήρησης, διάρκειας έξι μηνών. Η μέθοδος του clamp, αν και επί του παρόντος αποτελεί το χρυσό-πρότυπο (golden standard) για τον προσδιορισμό της ΙΕ, βρέθηκε σε ορισμέ-

νες μελέτες να εμφανίζει ένα σχετικά υψηλό συντελεστή μεταβλητότητας, μέχρι 15%, μεταξύ των πειραμάτων στον ίδιο ασθενή<sup>41</sup>. Τέλος, ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και επομένως είχε έναν σχετικά υψηλό βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη και είναι άγνωστο αν μια περισσότερο ινσουλινοευαίσθητη ομάδα θα ανταποκρινόταν με τον ίδιο τρόπο στη χο-



ρήγηση ροσιγλιταζόνης.

Κατά την τελευταία δεκαετία δημοσιεύτηκαν αρκετές μελέτες ενδεικτικές μιας πρωτικής επίδρασης της τρογλιταζόνης στην ΑΠ σε ζωικά μοντέλα του μεταβολικού συνδρόμου<sup>24,42</sup>. Η πρώτη μελέτη που ερευνήσε τη δράση της τρογλιταζόνης στην ΑΠ στους ανθρώπους ήταν αυτή των Nolan και συν, στην οποία παρουσιάστηκε σημαντική μείωση 5/4 mmHg στην 24ωρη ΑΠ σε 18 παχύσαρκα άτομα χωρίς ΣΔ ή ΑΥ μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας<sup>27</sup>. Σε μια άλλη μελέτη σε 18 υπερτασικούς ασθενείς με ήπιο ΣΔ η τρογλιταζόνη μείωσε σημαντικά την ΑΠ ιατρείου κατά 18/12 mmHg μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας<sup>28</sup>. Σε μια πολυκεντρική μελέτη σε 154 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 διάρκειας 48 εβδομάδων η τρογλιταζόνη οδήγησε σε σημαντική μείωση της ΔΑΠ ιατρείου σε σχέση με τη γλυβουρίδη<sup>43</sup> και σε μια άλλη σε 22 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 η τρογλιταζόνη ελάττωσε την ΑΠ ιατρείου κατά 9/6 mmHg σε σχέση με την έναρξη<sup>44</sup>. Οι Kawano και συν. δεν επιβεβαίωσαν αυτά τα ευρήματα, καθώς στη μελέτη τους η τρογλιταζόνη δεν προκάλεσε σημαντική μεταβολή στην 24ωρη ΑΠ<sup>45</sup>, η διάρκεια όμως της προσθήκης του φαρμάκου ήταν μάλλον μικρή (8 εβδομάδες). Τα πολλά υποσχόμενα αυτά αποτελέσματα δεν έγινε δυνατόν να ελεγχθούν από μεγαλύτερες μελέτες, καθώς η τρογλιταζόνη συνδέθηκε με ηπατοτοξικότητα και περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας και αποσύρθηκε από την κλινική πράξη στις Ηνωμένες Πολιτείες στις αρχές του 2000.

Μείωση της ΑΠ σε πειραματόζωα με ΑΙ ή/και ΑΥ έχει επίσης αναφερθεί με χρήση της σιγλιταζόνης, της πρώτης θειαζολιδινεδιόνης<sup>23</sup>, της ροσιγλιταζόνης<sup>25</sup> και της πιογλιταζόνης<sup>26</sup>, ενώ σε μια πρόσφατη μελέτη η ροσιγλιταζόνη ελάττωσε την ΑΠ σε φυσιολογικούς επίμους<sup>46</sup>. Ωστόσο, μέχρι την έναρξη της παρούσας μελέτης δεν υπήρχαν καθόλου δεδομένα αναφορικά με την επίδραση των νεότερων θειαζολιδινεδιονών στην ΑΠ σε ανθρώπους.

Η πρώτη μελέτη που περιείχε δεδομένα για την ΑΠ είχε ως βασικούς στόχους την αξιολόγηση της επίδρασης της ροσιγλιταζόνης στο γλυκαιμικό έλεγχο και την καρδιακή λειτουργία ασθενών με ΣΔ τύπου 2. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 4 mg ροσιγλιταζόνης δις ημερησίως ή γλυβουρίδη και παρακολούθηθηκαν για 52 εβδομάδες<sup>47</sup>. Στο τέλος της παρακολούθησης στην ομάδα της ροσιγλιταζόνης η μέση 24ωρη ΔΑΠ παρουσίασε σημαντική πτώση 2,3 mmHg σε σχέση με την έναρξη, και μεταξύ των δύο ομάδων υπήρξε διαφορά στα

επίπεδα της ΑΠ της τάξης των 3,5/2,7 mmHg υπέρ της ροσιγλιταζόνης. Δεν έγινε όμως μέτρηση της ΙΕ για να υπολογιστούν συσχετίσεις μεταξύ των μεταβολών ΙΕ και ΑΠ, ενώ ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από υπερτασικούς και μη υπερτασικούς διαβητικούς ασθενείς με διαφορετική αναλογία στις δύο ομάδες. Στην πρώτη χρονικά μελέτη που είχε κύριο στόχο την αξιολόγηση της επίδρασης μιας θειαζολιδινεδιόνης στην ΑΠ, οι Raji και συν. προσέθεσαν 4 mg ροσιγλιταζόνης δις ημερησίως σε 24 υπερτασικούς αλλά μη-διαβητικούς ασθενείς για 16 εβδομάδες<sup>48</sup>. Παράλληλα με μια αύξηση της ΙΕ κατά 15% και μια πτώση της ινσουλίνης νηστείας κατά 20%, στο τέλος της μελέτης παρατηρήθηκε σημαντική πτώση της 24ωρης ΑΠ κατά 4/5 mmHg σε σχέση με την έναρξη. Επιπρόσθετα, η παρατηρούμενη πτώση της μέσης 24ωρης ΣΑΠ παρουσίασε σημαντική συσχέτιση με την αύξηση της ΙΕ ( $r=0,59$ ,  $p<0,05$ ), ενώ και η αντίστοιχη συσχέτιση για τη ΔΑΠ παρουσίασε μια τάση προς τη σημαντικότητα. ( $r=0,36$ ,  $p<0,10$ ). Οι Honisett και συν.<sup>49</sup> συνέκριναν την προσθήκη στην υποκείμενη αντιδιαβητική αγωγή 4 mg ροσιγλιταζόνης με την προσθήκη placebo σε 31 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΔ τύπου 2, αλλά χωρίς ΑΥ, για 12 εβδομάδες. Στην ομάδα της ροσιγλιταζόνης εμφανίστηκε σημαντική πτώση της ΑΠ κατά 12/6 mmHg μεταξύ έναρξης και λήξης της μελέτης αλλά και πάλι δεν πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις της ΙΕ και περιπατητική καταγραφή της ΑΠ.

Αντίστοιχα, κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων ετών, δημοσιεύτηκαν μελέτες που εξέτασαν την επίδραση της πιογλιταζόνης στην ΑΠ σε ανθρώπους. Στην πρώτη από αυτές 48 υπερτασικοί αλλά μη-διαβητικοί ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε πιογλιταζόνη ή placebo για 12 εβδομάδες<sup>50</sup>. Η πιογλιταζόνη προκάλεσε σε σχέση με το placebo μεγαλύτερη αύξηση της ΙΕ ( $1,2\pm 1,7$  έναντι  $0,4\pm 1,4$   $\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,  $p<0,05$ ). Η μέση ΣΑΠ παρουσίασε πτώση κατά  $6,7\pm 15,6$  (μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση) mmHg στην ομάδα της πιογλιταζόνης και κατά  $3,1\pm 16,4$  στην ομάδα ελέγχου, η διαφορά όμως μεταξύ τους δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Αντίθετα, η ΔΑΠ παρουσίασε σημαντικά μεγαλύτερη πτώση με την πιογλιταζόνη σε σχέση με το placebo ( $7,9\pm 8,0$  έναντι  $1,8\pm 8,7$  mmHg,  $p<0,05$ ). Φαίνεται ότι η απουσία στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ των ομάδων για τη ΣΑΠ οφείλεται στις σχετικά μεγάλες τυπικές αποκλίσεις των μέσων όρων, κάτι που θα μπορούσε ίσως να είχε αποφευ-

χθεί αν είχε εκτελεστεί μια πιο ευαίσθητη μέτρηση της ΑΠ, δηλαδή περιπατητική καταγραφή, αντί της μέτρησης στο ιατρείο. Οι Gerber και συν.<sup>51</sup> χορήγησαν επιπρόσθετα στην προηγούμενη αντιδιαβητική αγωγή ασθενών με ΣΔ τύπου 2 τρία διαφορετικά δοσολογικά σχήματα πιογλιταζόνης. Στους υπερτασικούς ασθενείς των τριών ομάδων παρατηρήθηκε σημαντική πτώση της ΑΠ κατά 10/8 mmHg σε σχέση με την έναρξη, αλλά και πάλι δεν πραγματοποιήθηκε 24ωρη καταγραφή της ΑΠ ή μέτρηση της ΙΕ.

Η παρούσα μελέτη είχε ως στόχο την εξέταση της δράσης της ροσιγλιταζόνης αφενός σε ασθενείς για τους οποίους χρησιμοποιείται το φάρμακο στην κλινική πράξη (κατά το σχεδιασμό και την εξέλιξη της μελέτης οι θειαζολιδινεδιόνες είχαν κλινική ένδειξη μόνο σε συνδυασμό με σουλφονουλουρία ή μετοφομίνη) αφετέρου σε ασθενείς με ανάγκη για μείωση των επιπέδων της ΑΠ. Έτσι, η μελέτη αυτή παραμένει η πρώτη χρονικά που μελετά την επίδραση μιας νεότερης θειαζολιδινεδιόνης σε πληθυσμό που αποτελείται αμιγώς από ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και ΑΥ, σε ασθενείς δηλαδή οι οποίοι θα είχαν και το μεγαλύτερο όφελος από μια πιθανή ευνοϊκή επίδραση στην ΑΠ. Το δεύτερο σημαντικό στοιχείο της μελέτης μας ήταν η επικέντρωση της στην επίδραση της ροσιγλιταζόνης στην ΑΠ και η προσπάθεια ελέγχου πιθανής αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ των μεταβολών ΑΠ και ΙΕ. Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκαν ταυτόχρονα οι μέθοδοι της περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ και του ενγλυκαιμικού υπερινσουλιναιμικού clamp, κάτι που συνέβη μόνο στη μελέτη των Raji και συν.<sup>48</sup>. Τέλος, στην παρούσα μελέτη η χρονική διάρκεια της παρέμβασης ήταν η δεύτερη μεγαλύτερη μετά τη μελέτη των Sutton και συν.<sup>47</sup>, γεγονός αρκετά σημαντικό αν ληφθεί υπόψη το σχετικά μεγάλο διάστημα που χρειάζονται οι θειαζολιδινεδιόνες για να επιτύχουν την πλήρη δράση τους. Η μικρή αλλά στατιστικά σημαντική πτώση της 24ωρης ΣΑΠ και ΔΑΠ με την προσθήκη της ροσιγλιταζόνης στους ασθενείς μας, είναι συγκρίσιμη με τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών και ταυτίζεται σχεδόν με αυτά των Raji και συν.<sup>48</sup>, η οποία έχει και τις περισσότερες ομοιότητες με τη μελέτη μας σε ότι αφορά το σχεδιασμό. Η χρήση της περιπατητικής καταγραφής στην παρούσα μελέτη επέτρεψε την εξαγωγή συμπερασμάτων και για άλλους παράγοντες, οι οποίοι δεν είχαν ερευνηθεί σε άλλη περίπτωση, όπως είναι η πίεση παλμού, καθώς και το συστολικό και το δια-

στολικό φορτίο που επίσης εμφάνισαν σημαντική πτώση. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι μειώσεις αυτές της 24ωρης ΣΑΠ και ΔΑΠ ήταν τόσο ομοιογενείς που παρέμειναν σημαντικές και μετά τη διαίρεση των ασθενών στις ομάδες των ανδρών, των γυναικών, των ασθενών χωρίς αντιυπερτασική θεραπεία και των ασθενών υπό αντιυπερτασική θεραπεία, παρότι τη μείωση του μεγέθους του δείγματος στις υποομάδες περίπου στο μισό. Η χρήση της περιπατητικής καταγραφής επέτρεψε ακόμη την αξιολόγηση της συμπεριφοράς της ΑΠ κατά τα διαστήματα της ημέρας και της νύχτας, όπου παρουσιάστηκε μια σχετικά ομοιόμορφη επίδραση της ροσιγλιταζόνης στην ΑΠ, όπως στη μελέτη των Raji και συν.<sup>48</sup>.

Στην παρούσα μελέτη η ροσιγλιταζόνη ελάττωσε σημαντικά τη γλυκόζη νηστείας κατά 35 περίπου mg/dL και τη HbA<sub>1c</sub> κατά 0,9%, επίδραση παρόμοια με αυτή των παραπάνω μελετών με ροσιγλιταζόνη που περιείχαν ασθενείς με ΣΔ τύπου<sup>47,49</sup>. Συγκρίσιμες βελτιώσεις του γλυκαιμικού ελέγχου έχουν αναφερθεί σε άλλες μελέτες με ροσιγλιταζόνη ή πιογλιταζόνη<sup>20,21,51,52</sup>. Παράλληλα, η ροσιγλιταζόνη συνδέθηκε με οριακά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της ολικής και της LDL-χοληστερόλης, πιθανότατα λόγω του ότι το μέγεθος του δείγματος δεν είχε σχεδιαστεί για να προσδώσει σημαντικότητα και σε αυτές τις παραμέτρους, ενώ τα τριγλυκερίδια και η HDL-χοληστερόλη παρέμειναν αμετάβλητα. Οι Raji και συν, αναφέρουν σημαντικές μειώσεις της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων και αύξηση της HDL<sup>48</sup>, ενώ σε μια αναδρομική μελέτη η ροσιγλιταζόνη βρέθηκε να έχει ευνοϊκή επίδραση μόνο στα τριγλυκερίδια<sup>52</sup>. Ελάττωση της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων και αύξηση της HDL-χοληστερόλης έχουν αναφερθεί σε διάφορες μελέτες με τις άλλες θειαζολιδινεδιόνες<sup>50-53</sup>. Παράλληλα, τα φάρμακα αυτά έχουν βρεθεί να αυξάνουν το μέγεθος και να μειώνουν την πυκνότητα των σωματιδίων της LDL, κάτι που τα κάνει λιγότερο αθηρογόνα, συνοδεύεται όμως με μικρή αύξηση της συγκέντρωσης της LDL-χοληστερόλης<sup>18,22</sup>. Τα περισσότερα δεδομένα είναι ενδεικτικά μιας ευνοϊκής δράσης των θειαζολιδινεδιονών στο λιπιδαιμικό προφίλ, αλλά μεγαλύτερες μελέτες είναι απαραίτητες για να φωτιστούν οι λεπτομέρειες της δράσης αυτής καθώς και αν είναι χαρακτηριστική όλης της ομάδας ή μόνο κάποιων μελών.

Σε ότι αφορά το σωματικό βάρος, η ροσιγλι-

ταζόνη προκάλεσε σημαντική αύξηση κατά 1,6 περίπου kg, με παράλληλη αντίστοιχη αύξηση του BMI. Η αύξηση του βάρους είναι γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια όλων των θειαζολιδινεδιονών και έχει αποδοθεί κυρίως σε κατακράτηση ύδατος, αλλά και σε διάφορους άλλους παράγοντες, όπως ο αποτελεσματικότερος γλυκαιμικός έλεγχος που έχει αναβολικά αποτελέσματα, η μειωμένη γλυκοζουρία και άλλοι<sup>18,48,51,54</sup>. Ωστόσο, η WHR παρέμεινε αμετάβλητη, όπως και σε άλλες μελέτες<sup>22,51,55</sup>, εύρημα ενδεικτικό ότι η άνοδος αυτή του σωματικού βάρους δε συνοδεύεται πιθανότατα από αύξηση του σπλαγχνικού λίπους, η οποία συνεπάγεται αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Πτώση της ΑΠ παρά τη σημαντική αύξηση του βάρους έχει παρατηρηθεί και σε άλλες μελέτες επί του θέματος<sup>48,51</sup>, επομένως είναι πιθανό η μείωση της ΑΙ και της συνοδού υπερινσουλιναϊμίας να συνδέονται με πτώση της ΑΠ, η οποία ξεπερνά την πιθανή αυξητική επίδραση στην ΑΠ της προκαλούμενης από τις θειαζολιδινεδιόνες κατακράτησης ύδατος. Από τις υπόλοιπες παραμέτρους που εξετάστηκαν, παρατηρήθηκε μικρή πτώση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης, κάτι επίσης αναμενόμενο λόγω της κατακράτησης ύδατος<sup>54</sup>, αλλά κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα αναιμίας δεν παρουσιάστηκαν σε κανένα ασθενή. Με εξαίρεση την LDH καμιά άλλη ηπατική εξέταση δεν επηρεάστηκε. Παρόλο που το εύρημα αυτό πρέπει να ελεγχθεί από μεγαλύτερες μελέτες, η LDH δεν θεωρείται ειδικό ηπατικό ένζυμο και κανένας ασθενής δεν εμφάνισε αύξηση της πάνω από το φυσιολογικό ή διπλασιασμό των βασικών τιμών της, ευρήματα μάλλον συμβατά με το ασφαλές ηπατικό προφίλ του φαρμάκου<sup>54</sup>.

Συμπερασματικά, αυτή η μελέτη έδειξε ότι η προσθήκη ροσιγλιταζόνης σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και ΑΥ οδήγησε σε σημαντική μείωση των επιπέδων της 24ωρης ΑΠ, η οποία εμφάνισε ισχυρές συσχετίσεις με τη βελτίωση της ΙΕ. Η ευνοϊκή αυτή επίδραση των θειαζολιδινεδιονών στην ΑΠ, αλλά και σε άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου επιβάλλεται ωστόσο να επιβεβαιωθεί από μεγάλες και μακρόχρονες προοπτικές μελέτες. Μεγάλης κλίμακας τρέχουσες κλινικές μελέτες με θειαζολιδινεδιόνες, όπως η ADOPT, η DREAM και άλλες<sup>56,57</sup> αναμένεται να φωτίσουν περισσότερο το θέμα της επίδρασης των φαρμάκων αυτών στις καρδιαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ τύπου 2.

## SUMMARY

**Sarafidis PA, Lasaridis AN, Pagkalos E, Hitoglou-Makedou A, Pliakos C, Kazakos K, Yovos J, Zebekakis P, Tziolas I, Tourkantonis A. Rosiglitazone improves ambulatory blood pressure levels in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Arterial Hypertension* 2004; 13: 116 - 128.**

Objective Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia are connected to blood pressure (BP) elevation through various potential mechanisms. Thiazolidinediones constitute a new class of antidiabetic agents that act through improvement of insulin sensitivity (IS) and seem to present beneficial effects for the cardiovascular system beyond glycemic control. The aim of this study was to determine the effect of the thiazolidinedione rosiglitazone on BP and IS in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and hypertension. Methods On 20 subjects (9 men and 11 women) with type 2 DM already on treatment with 15 mg of glibenclamide daily but in poor glycemic control rosiglitazone 4 mg daily was added for 26 weeks. Half of the subjects had established hypertension, poorly controlled under antihypertensive treatment and the rest recently diagnosed mild hypertension, for which they did not receive medication. At baseline and the end of the treatment patients underwent an ambulatory blood pressure monitoring and IS determination with the euglycemic hyperinsulinemic clamp technique and gave blood samples for the measurement of routine laboratory parameters. Results At the end of the study IS estimated with the clamp was significantly increased (Mbw/I index changed from  $33.93 \pm 2.57$  to  $41.93 \pm 3.19$   $\mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{nmol}^{-1}$ ,  $p < 0.001$ ) and HOMA-IR index significantly decreased (from  $6.34 \pm 0.39$  to  $4.40 \pm 0.33$ ,  $p < 0.001$ ) versus baseline. Ambulatory BP presented small but significant reductions for the total 24-h period ( $135.3 \pm 1.8$  vs  $129.9 \pm 1.7$  mmHg,  $p < 0.001$  for SBP and  $76.0 \pm 1.6$  vs  $71.9 \pm 1.6$  mmHg,  $p < 0.001$  for DBP), daytime ( $137.2 \pm 1.9$  vs  $131.5 \pm 1.8$  mmHg,  $p < 0.001$  and  $77.6 \pm 1.7$  vs  $73.3 \pm 1.8$  mmHg,  $p < 0.001$ ) and nighttime ( $124.3 \pm 2.0$  vs  $120.5 \pm 2.2$  mmHg,  $p < 0.01$  and  $66.9 \pm 1.6$  vs  $64.4 \pm 1.7$  mmHg,  $p < 0.01$ ). The changes in ambulatory SBP and DBP presented significant correlations with the changes in IS ( $r = -0.78$ ,  $p < 0.01$  and  $r = -0.68$ ,  $p < 0.01$  respectively). Conclusions. The addition of rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetic hypertensive patients was associated with a significant increase in IS and a significant reduction in ambulatory BP and these changes were strongly correlated. It is therefore possible that rosiglitazone, in parallel to its hypoglycemic action, produces a small improvement in BP levels.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, part I: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. For the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444.
3. Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 1997; 46: 1594-1600.
4. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-2716.
5. Pyorala M, Mietinnen H, Laakso M, Pyorala K. Plasma insulin and all-cause cardiovascular, and noncardiovascular mortality. The 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1097-1102.
6. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1135-1141.
7. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
8. 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.
9. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-357.
10. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990; 39: 167-174.
11. 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.
12. Rocchini AP, Katch V, Kveselis D, et al. Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. *Hypertension* 1989; 14: 367-374.
13. 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 (Lond)* 1993; 85: 327-335.
14. Sartori C, Scherrer U. Insulin, nitric oxide and the sympathetic nervous system: at the crossroads of metabolic and cardiovascular regulation. *J Hypertens* 1999; 17: 1517-1525.
15. Anderson EA, Mark AL. The vasodilator action of insulin: implications for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 136-141.
16. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97: 2601-2610.
17. Ramos F, Baglivo HP, Ramirez AJ, Sanchez R. The metabolic syndrome and related cardiovascular risk. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 100-106.
18. Lebovitz HE. Rationale for and role of thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90(suppl): 34G-41G.
19. Wilson TM, Lambert MH, Kliewer SA. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  and metabolic disease. *Ann Rev Biochem* 2001; 70: 341-367.
20. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Fried MI for the Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 280-288.
21. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. The Pioglitazone 001 study group. *Diabetes Care* 2000; 23: 1605-1611.
22. Zimmet P. Addressing the insulin resistance syndrome: a role for the thiazolidinediones. *Trends Cardiovasc Med* 2002; 12: 354-362.
23. Pershad Singh HA, Szollosi J, Benson S, Hyun WC, Feuerstein BG, Kurtz TW. Effects of ciglitazone on blood pressure and intracellular calcium metabolism. *Hypertension* 1993; 21: 1020-1023.
24. Chen S, Noguchi Y, Izumida T, Tatebe J, Katayama S. A comparison of the hypotensive and hypoglycaemic actions of an angiotensin converting enzyme inhibitor, an AT1a antagonist and troglitazone. *J Hypertens* 1996; 14: 1325-1330.
25. Walker AB, Chattington PD, Buchingham 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: 1448-1453.
26. Kotchen TA, Reddy S, Zhang HY. Increasing insulin sensitivity lowers blood pressure in the fructose-fed rat. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1020-1026.
27. Nolan JJ, Ludvik B, Beerdsen P, Joyce M, Olefsky J. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med* 1994; 331: 1188-1193.
28. Ogihara T, Rakugi H, Ikegami H, Mikami H, Masuo K. Enhancement of insulin sensitivity by troglitazone lowers blood pressure in diabetic hypertensives. *Am J Hypertens* 1995; 8: 316-320.
29. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guide-

- lines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
30. *Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Howell WH.* Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. *Am J Clin Nutr* 1996; 64(3 Suppl): 436S-448S.
  31. *De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R.* Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214-E223.
  32. *Ferrannini E, Mari A.* How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens* 1998; 16: 895-904.
  33. *Mc Guire EA, Helderman JH, Tobin JD, Andres R, Berman M.* Effects of arterial versus venous sampling on analysis of glucose kinetics in man. *J Appl Physiol* 1976; 41: 565-573.
  34. *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.
  35. *Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Furuta M, Araki-Sasaki R, 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. *O'Brien E, Atkins N, Staessen J.* State of the market. A review of ambulatory blood pressure monitoring devices. *Hypertension* 1995; 26: 835-842.
  38. *Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien ET, Fagard R.* What is a normal blood pressure on ambulatory monitoring? *Nephrol Dial Transpl* 1996; 11: 241-245.
  39. *Voss EM, Cembrowski GS.* Performance characteristics of the HemoCue B-Glucose analyser using whole-blood samples. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 711-713.
  40. *Karcher RE, Ingram RL, Kiechle FL, Sykes E.* Comparison of the HemoCue beta-glucose photometer and reflotron for open heart surgery. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 130-134.
  41. *Bokemark L, Froden A, Attvall S, Wikstrand J, Fagerberg B.* The euglycemic hyperinsulinemic clamp examination: variability and reproducibility. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60: 27-36.
  42. *Saku K, Zhang B, Ohta T, Arakawa K.* Troglitazone lowers blood pressure and enhances insulin sensitivity in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1027-1033.
  43. *Ghazzi MN, Perez JE, Antonucci TK, et al.* Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM. The Troglitazone Study Group. *Diabetes* 1997; 46: 433-439.
  44. *Sung BH, Izzo JL Jr, Dandona P, Wilson MF.* Vasodilatory effects of troglitazone improve blood pressure at rest and during mental stress in type 2 diabetes mellitus. *Hypertension* 1999; 34: 83-88.
  45. *Kawano Y, Okuda N, Minami J, Takishita S, Omae T.* Effects of a low-energy diet and an insulin sensitizing agent on ambulatory blood pressure in overweight hypertensive patients. *J Hypertens* 2000; 18: 1451-1455.
  46. *Song J, Knepper MA, Hu X, Verbalis JG, Ecelbarger CA.* Rosiglitazone activates renal sodium- and water-reabsorptive pathways and lowers blood pressure in normal rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 426-433.
  47. *St John Sutton M, Rendell M, Dandona P, et al.* A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2058-2064.
  48. *Raji A, Seely EW, Bekins SA, Williams GH, Simonson DC.* Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 172-178.
  49. *Honisett SY, Stojanovska L, Sudhir K, Kingwell BA, Dawood T, Komesaroff PA.* Rosiglitazone lowers blood pressure and increases arterial compliance in postmenopausal women with type 2 diabetes [Letter]. *Diabetes Care* 2003; 11: 3194-3195.
  50. *Fullert S, Schneider F, Haak E, Rau H, Badenhop K, Lubben G, et al.* Effects of pioglitazone in nondiabetic patients with arterial hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5503-5506.
  51. *Gerber P, Lubben G, Heusler S, Dodo A.* Effects of pioglitazone on metabolic control and blood pressure: a randomised study in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 532-539.
  52. *Boyle PJ, King AB, Olansky L, et al.* Effects of pioglitazone and rosiglitazone on blood lipid levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective review of randomly selected medical records. *Clin Ther* 2002; 24: 378-396.
  53. *Gomez-Perez FJ, Aguilar-Salinas CA, Vazquez-Chavez C, Fanghanel-Salmon G, Gallegos-Martinez J, Gomez-Diaz RA, et al.* Further insight on the hypoglycemic and nonhypoglycemic effects of troglitazone 400 or 600 mg/d: effects on the very-low-density and high-density lipoprotein particle distribution. *Metabolism* 2002; 51: 44-51.
  54. *Lebovitz HE.* Differentiating members of the thiazolidinedione class: a focus on safety. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: S23-S29.
  55. *Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A.* Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1695-1702.
  56. *Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman WH, Zinman BZ, Holman RR, et al.* A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). An international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, gluburide and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1737-1743.
  57. *The DREAM trial investigators.* Rationale, design and recruitment characteristics of a large, simple international trial of diabetes prevention: the DREAM trial. *Diabetologia* 2004; 47: 1519-1527.