

HİPERTANSİF TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA LOSARTANIN KAN BASINCI VE MİKROALBÜMİNÜRİ ÜZERİNE ETKİSİ

EFFECTS OF LOSARTAN ON BLOOD PRESSURE AND MICROALBUMINUREA IN HYPERTENSIVE TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

Meltem Aylı, * Omac Tüfekçioğlu,* Cüneyt Ensari,* Sakine Erbaşı,* Deniz Aylı,* İrfan Sabah

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

* Ankara Acil Yardım ve Travmatoloji, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

ÖZET

Diyabetli hastalarda nefropati ve hipertansiyon önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Renin-angiotensin sisteminin ACE inhibitörleri ile blokajının, diyabetik nefropatinin tedavisinde etkin olduğu bilinmektedir. Angiotensin H'nin blokajı ile de diyabetik nefropatinin progresy onunun yavaşlatılmasında etkili olunacağı düşünülmektedir. Bu çalışmada, tip 2 diyabetli hipertansif hastalarda, angiotensin II reseptör blokleri olan losartanın, kan basıncı ve mikroalbuminüri üzerine olan etkilerini araştırdık. On yedi (7 kadın, 10 erkek, yaş ortalaması 54.8±5.46) tip II diyabetli hipertansif hastaya 50 mg/gün losartan oral olarak verildi ve 12 hafta süresince kan basınçları, mikroalbuminüri ve kan biyokimyasları takip edildi. Tedavi öncesi 51.4±4.3 mg/dL olan mikroalbuminüri, 19.3±2.7mg/dL değerine düştü (p<0.005). Sistolik kan basıncı 156±15.4 mmHg'dan, 132.2±11.4 mmHg'ya (p<0.05), diyastolik kan basıncı da 89.3±12.4 mmHg' dan 70.8±15.2 mmHg'ya (p<0.005) düştü. Açlık kan şekeri, kan lipidleri, üre, kreatinin, kreatinin klerensi, ürik asit üzerine olumsuz etki gözlenmedi. Sonuç olarak, losartanın, hipertansif tip 2 diyabetli hastalarda mikroalbuminüriyi azalttığı, kan basıncını düzenlediği ve diğer kan biyokimya parametrelerini olumsuz etkilemediği anlaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, Losartan, Mikroalbuminüri.

GİRİŞ

Diyabetik hastalarda mikroalbuminüri başlangıç diyabetik nefropatinin en önemli işaretidir. Mikroalbuminüri. diyabetik hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile de direkt ilişkilidir (1,2). Diyabetik nefropatinin gelişmesinde; kötü glisemik

SUMMARY

Diabetic nephropathy and hypertension are the leading causes of mortality and morbidity in diabetes mellitus type 2 patients. Blockage of renin-angiotensin system with ACE inhibitors, retard the progression of diabetic nephropathy. The aim of this study was to determine the antihypertensive and antimicroalbuminuric effects of losartan in type 2 diabetic and hypertensive patients. 17 diabetics (7 female and 10 male, aged 54.8±5.46) with hypertension were treated with 50mg/daily of losartan for 12 weeks and followed for the changes in systemic arterial blood pressure, microalbuminuria and blood biochemistry. Microalbuminuria decreased to 19.3±2.7mg/day from 51.4±4.3mg/day (p<0.005) after treatment. Systolic pressure decreased to 132.2±11.4mmHg from 156±15.4 mmHg (p< 0.05) and diastolic pressure decreased to 70.8±15.2 mmHg from 89.3±12.4 mmHg (p< 0.005). Fasting blood glucose , lipids, urea, creatine, derence of creatine and uric acid were not effected unfavourably. In conclusion, losartan reduces blood pressure and microalbuminurea but does not effect the blood biochemistry in hypertensive type II diabetic patients.

Key Words: Type 2 Diabetes Mellitus, Hypertension, Losartan, Microalbuminurea.

kontrol, cinsiyet, ailevi yatkınlık, mikroalbuminüri ve hipertansiyon rol oynayan en önemli faktörlerdir. Diyabetik nefropatiler, son dönem böbrek yetmezlikli olguların % 29-30'unu oluştururlar. Diyabetik nefropatinin oluşumundaki temel patoloji; intraglomerüler basınç artışı, mezenşial hücre

kontraksiyonu ve proliferasyonu sonucunda ortaya çıkan glomerülosklerozdur (3). Bu süreç glomerüloskleroz oluşmadan önce, incipient nefropati evresinde yakalanarak uygun tedavi ile durdurulursa, kronik böbrek yetmezliği oluşumu önlenebilir veya geciktirilebilir (4).

Anjiyotensin convertting enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri ile kan basıncı regülasyonu yanında artmış anjiyotensin H'nin olumsuz etkilerini önleyerek diyabetik nefropatinin progresyonunu yavaşlatmada başarılı sonuçlar alınmıştır (5).

Çalışmamızda, bir anjiyotensin II blokeri olan losartanın hafif ve orta dereceli hipertansiyonu olan tip 1 diyabetli olgularda mikroalbüminüri, kan basıncı ve renal fonksiyonlar üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Ankara Acil Yardım ve Travmatoloji, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji ve Nefroloji polikliniklerinde takip edilen hafif ve orta hipertansiyonu olan tip II diyabetli olgular çalışmaya kabul edildi. Hastalar çalışmaya alınmadan önce hikaye, fizik muayene, EKG, ekokardiyografi, telekardiyografi, tam kan ve rutin biyokimyasal analizleri yapıldı. Kardiyak ve diğer sistemlere ait ciddi hastalığı olmayan olgular çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya, yaş ortalaması 54.8±5.46 (49-69) yıl olan 17 (7 kadın, 10 erkek) hasta kabul edildi. Ortalama diyabet süresi 7.8±3.4 yıldır. Olguların dördü insülin, on üçü oral antidiyabetikler kullanıyordu. Çalışmaya başlamadan 2 hafta önce antihipertansif ilaçlar kesilip efektif medikal ve diyet tedavisi ile kan şekeri regülasyonu sağlandı. Bu sürenin sonunda hastaların kan basıncı kontrolleri yapılarak, mikroalbüminüri, lipid profilleri, üre, kreatinin, kreatinin klirensi ve ürik asit çalışıldı. Daha sonra hastalara 50mg/gün losartan başlandı. Hastalar dörder hafta aralıklarla kontrollere çağrıldılar. Kontrollerde kan basıncı regülasyonu ve ilaç yan etkisi araştırıldı. Kan basıncı regülasyonu <135/85 mmHg olarak kabul edildi. İlk kontrolde kan basıncı regülasyonunun sağlanamadığı 3 hastaya (%18) 12.5 mg hidrokortiyazid eklenerek tedaviye devam edildi. On iki haftalık takipten sonra bazal ölçümler tekrarlandı.

Kan biyokimyası ile ilgili tetkikler Olimpos marka otoanalizatörle yine aynı marka kitler kullanılarak yapıldı. Mikroalbüminüri Beckmann marka nefalometre ile yine aynı marka kitler kullanılarak ölçüldü.

Sonuçlar, ortalama ± standart sapma olarak bildirildi. İstatistiksel analizler Student's t testi kullanılarak yapıldı ve p<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda çalışma süresince kan şekeri kontrol başarı ile sağlandı. İlk 4 haftanın sonunda 3 hastada (%18) kan basıncı kontrolü başlangıç losartan dozu ile sağlanamadı. Bu hastalara 12.5mg/gün hidrokortiyazid eklenmesi ile kombine tedavi ile 8. Haftanın sonunda başarılı kan basıncı kontrolü sağlandı.

Hastaların tedavi süresi ve 12 haftalık tedavi sonrasında biyokimyasal tetkikleri karşılaştırıldı. Tüm sonuçlar **Tablo 1**'de özetlenmiştir. Açlık kan şekeri, üre, kreatinin, kreatinin klirensi, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, ürik asit, sodyum, potasyum değerlerini karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Tedavi sonrasında sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı değerleri öncesine göre istatistiksel anlamlı düşüş gözlenmiştir. Tedavi sonrasında mikroalbüminüri 51.4±4.3 mg/gün değerinden 19.3±2.7 mg/gün değerine düştü (p<0.005) (**Tablo 2**).

Tablo 1: Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Ölçümleri

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Açlık kan şekeri mg/dL	129.4±30.4	127.2*21.2	FA
Üre mg/dL	31.8±6.4	30.4±6.1	FA
Kreatinin mg/dL	1.18±0.74	1.23*0.9	FA
Kreatinin klirensi ml/dk	81.2±7	79.7±9.4	FA
Total kolesterol mg/dL	210.4±24.2	207+30.4	FA
HDL mg/dL	49.4±8.4	47.3±9.1	FA
LDL mg/dL	108.6±20.4	106±12.4	FA
VLDL mg/dL	37.2±6.1	36.5±4.2	FA
Ürik asit mmol/L	0.34±0.03	0.3±0.04	FA
N mmol/L	141.4±4.4	139±3.1	FA
K mmol/L	4.18±0.6	4.42±0.7	FA

FA: istatistiksel olarak fark anlamsızdır

Tablo 2. Tedavi Öncesinde ve Sonrasında Kan Basıncı ve Mikroalbüminüri Değerleri.

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
Sistolik Kan Basıncı mmHg	156±15.4	132.2±11.4	<0.05
Diyastolik Kan Basıncı mmHg	89.3±12.4	70.8±15.2	<0.005
Ortalama Kan Basıncı mmHg	110±14.6	92.3±12.5	<0.001
Mikroalbüminüri mg/gün	51.4±4.3	19.3±2.7	<0.005

TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan pek çok çalışmada diyabetik nefropatinin erken döneminde mikroalbuminürinin önemli bir prognostik belirleyici olduğu gözlenmiştir (1, 2, 6). Mogansen ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmada, mikroalbuminürik olan ve olmayan diyabetik hastaların 7-14 yıllık takiplerinde, mikroalbuminürik grubun tamamına yakınında nefropati geliştiği, mikroalbuminürik olmayanlarda ise proteinürinin ortaya çıkmadığı gözlemlendi.

Diyabetik nefropatinin oluşumunda glisemik kontrol, hiperlipidemi, yaş, cinsiyet, hipertansiyon, sigara içiciliği, ailevi yatkınlık önemli risk faktörleridir. Özellikle diyetle protein kısıtlamasının, kan basıncı ve gliseminin iyi regülasyonu ile mikroalbuminüride belirgin azalma olduğu tespit edilmiştir (89).

Mathiensen ve arkadaşları (15) normotansif mikroalbuminürik diyabetli hastalarda kaptoprille üriner albumin atılımında ve fraksiyonel albumin klerensinde anlamlı azalma ve bu olguların hiçbirinde belirgin nefropatinin olmadığını gözlemlediler.

Kalsiyum kanal blokerleriyle, β -blokerlerin karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda, sonuçlar çelişkili olmakla birlikte, kan basıncı regülasyonunun iyi sağlandığında proteinürinin belirgin olarak azaldığı yönündedir. Ancak ACE inhibitörleri ile bu etkinin özellikle hem normotansif hem de hipertansif olgularda daha iyi olduğu yönündedir (16,17).

Anjiotensin convertin enzim inhibitörlerinin olası renal protektif etkileri kan basıncını düşürmeleri, intraglomerüler basıncı azaltmaları, glomerüler permabilitiyi ve hipertrofiyi düzeltmeleri, tübülointestisiyel dokuda makrofaj infiltrasyonunu azaltması, platelet growth faktör, growth faktör B gibi büyüme faktörlerinin ekspresyonunu azaltarak ortaya çıktığı belirtilmektedir (11,18,19). Son zamanlarda, bu amaçla ACE inhibitörlerine göre daha az yan etkisi olan anjiotensin II reseptör blokerleri ile de benzer sonuçlar elde edilmiştir (20,21).

Bizim yaptığımız çalışmada, losartanın Tip 2 diyabetlilerde, kan basıncı regülasyonu yanında mikroalbuminüride de anlamlı düzelmenin olduğu gözlemlendi. On iki haftalık kullanımda klinik ve metabolik yan etki gözlenmemesi nedeniyle bu tür olgularda uygun bir tedavi seçeneği olduğu anlaşıldı.

KAYNAKLAR

1. Magens CE. Microalbuminurea predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. N Eng J Med 1984;310:356-60.
2. Mattock MB, Morrish NJ, Viberti JC, et al. Prospective study of microalbuminurea, a predictor of mortality in NIDDM. Diabetes 1992;41:736-41
3. Magens CE, Schmitz O. Diabetic kidney. Med Clin North Am 1988;7:465-92
4. Viberti GC, Walker JD: Diabetic nephropathy, Aetiology and prevention. Diab Met Rev 1998;4:147-82
5. Sans T, Kawamura T, Matsumae H, et al. Effects of long term enapril treatment on persistent Microalbuminurea in well controlled hypertensive and normotensive NIDDM patients. Diabetes care 1994;17:420-424.
6. Magens CE. Microalbuminurea as a predictor of clinical diabetic nephropathy. Kidney Int 1987;31:673-89.
7. Magens CE, Christensen CK. Predicting diabetic glomerulopathy, hemodynamic considerations. Diab Met Rev 1988;4:89-93.
8. Rasmussen BF, Mathiensen ER, Deckert T. Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in IDDM. Lancet 1986; 11:1300-4.
9. Zeller K, Whittaker L, Sullivan P. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with IDDM. N Eng J Med 1991 ;324:78-84.
10. Kanauchi M, Inghihare K, et al. Glomerular lesion in patients with NIDDM and microalbuminurea. Int Med 1993;32:753-7.
11. Ersöz Ö, Özdoğan O, Ercan N. Diyabetik nefropatinin Mikroalbuminüri döneminde enapril meilat tedavisinin etkinliği. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 1992; 1:76-82.
12. Sonbrier F, Corval P. Clinical implications of the molecular biology of the renin-angiotensin system. Euro heart J 1990;sup D:3-10.
13. Adder G, Nogat C, Artigheugy A. Diabetic nephropathy. Pathogenesis and treatment. 1993;44:313-19.
14. Kueneke C, Yacull R, Metzger R. The role of tissue renin-angiotensin systems in hypertension and effects. Euro Heart J 1990;sup D:1-16.
15. Mathiensen ER, Hammel E, Giese L et al. Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotansive IDDM patients with microalbuminurea. BMJ 1990;303:81-7.
16. Zucchelli P, Zuccola A, Barghi M , et al. Long term comparison between caproptil and nifidipine in progression of renal insufficiency. Kidney Int 1992;42:452-8.
17. Schneider M Lerch M Papuri M. Metabolic neutrality of combined verapamil-trandolapri treatment in contrast to beta-blocker-low dose chlortolidone treatment in hypertensive type II diabetes. Journal of Hypertension 1996;14:669-77.

18. Hasslacher C, Kampe HP, Bastedt A. ACE inhibitors and diabetic nephropathy. *Clinical investigator* 1993;11:20-4.
19. Bjorck S, Nyberg G, Mulec H. Beneficial effect of caproptil on heavy proteinuria in azotemic diabetes. *NEngJ Med* 1995;313:1617-20.
20. Poblas PL, Mortinez FJ. Effects of losartan and diltiazem on blood pressure, insulin sensitivity, lipid profile and microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients. *Clin Drug Invest* 1998; 16(9): 61-70.
21. Chan JC, Critchley JA, Tamlison B, et al. Antihypertensive and anti-albuminuric effects of losartan potassium and felodipine in Chinese elderly hypertensive patients with or without non insulin dependent diabetes mellitus. *AM j Nephrol* 1997; 17:72-80.