

# TİP 2 DİYABETİK MİROALBUMİNÜRİK HASTALARDA LOSARTAN VE ENALAPRİLİN ÜRİNER ALBÜMİN EKSKRESYONU ÜZERİNE ETKİLERİ

## THE EFFECTS OF LOSARTAN AND ENALAPRIL ON URINARY ALBUMIN EXCRETION (UAE) IN TYPE II DIABETIC - MICRO ALBUMINURIC PATIENTS

İbrahim Güney, Lütfullah Altintepe, Süleyman Türk, H.Zeki Tonbul, Mehdi Yeksan

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Konya

### ÖZET

*Bu çalışmada, tip 2 diyabetik hipertansif hastalarda losartan ve enalaprilin mikroalbuminüri üzerine etkileri araştırıldı.*

*Persistan mikroalbuminürisi olan hafif- orta derecede hipertansif tip 2 diyabetik 32 hasta (21 K, 11 E; yaş ortalaması 54±8 yıl) çalışmaya alındı. Hastaların en az 5 yıldır tip 2 diyabeti mevcuttu ve tüm hastalar oral antidiyabetik kullanmaktaydı. Son 1 ay içerisinde antihipertansif kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar 2 gruba ayrıldı. Birinci gruba 50 mg/gün losartan, 2. gruba ise 10 mg/gün enalapril 6 ay süreyle verildi. Başlangıçta 2 grup arasında yaş, vücut ağırlığı, üriner albumin atılımı (UAE) ve kan basıncı düzeyleri yönünden farklılık yoktu.*

*HbA1C, serum kreatinin, serum ürik asit, ve potasyum düzeylerinde tedavi süresince değişiklik görülmedi.*

*Her iki ilacında hem kan basıncını anlamlı düzeyde düşürdüğü hem de UAE'yi önemli derecede azalttığı tespit edildi. Enalapril grubunda başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında UAE'de %60 azalma varken, losartan grubunda bu oran %71 idi. UAE değerleri her iki grupta hastaların yarısından fazlasında normoalbuminürik düzeylere düştü. Ama her iki grup arasında bu etkiler bakımından anlamlı fark saptanmadı.*

*Kan basıncı tüm hastalarda her iki grupta monoterapi ile normotansif düzeylere indi. Ama iki ilaç arasında kan basıncına ve UAE'na etki bakımından herhangi bir farklılık tespit edilemedi.*

**Anahtar kelimeler:** mikroalbuminüri, diyabetik nefropati, losartan, enalapril

### SUMMARY

*Type II diabetic 32 patients (21 F, 11 M; aged 54±8 years) with mild-moderate hypertensive and persistent microalbuminuric were enrolled to the study. The diagnosis of diabetes had been done at least 5 years ago and the all patients were taking oral antidiabetic drugs. The patients using antihypertensive drugs during the last month were excluded from the study.*

*The patients were fallen into two groups matched with age and weight. Losartan (50 mg/day) as an angiotensin receptor antagonist was given to the first group and enalapril (10 mg/day) was given to the second group with a duration of 6 months. UAE and BP levels were similar in both groups at the beginning. There were no significant changes in HbA1C, serum creatinine, uric acid and potassium levels during the treatment period.*

*It was found that not only both drugs decreased blood pressure effectively, but they also decreased UAE significantly, while there was 60% decrease in UAE compared to the beginning values in the enalapril group, the rate of decrease in losartan group was 71 (%). UAE values decreased to the normoalbuminuric levels in more than half of the patient in both groups. But, we couldn't find any significant differences between two drugs interms of these effects.*

**Key words:** microalbuminuria, diabetic nephropathy, losartan, enalapril.

## GİRİŞ

Tip 2 diabetik hastalarda mikroalbuminüri klinik protenüri yanında artmış kardiyovasküler morbidite ve mortaliteninde bir habercisidir. Tip 2 diabetiklerde hipertansiyon (HT) sık olup mikroalbuminüri gelişimi için de önemli bir risk faktörüdür (1,2).

Mikroalbuminürisi olan veya olmayan hipertansif Tip 2 diabetik hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda, angiotensin converting enzim (ACE) inhibitörlerinin kan basıncını düşürdüğü, albuminüriyi azalttığı ve glomerüler filtrasyon hızındaki azalmayı yavaşlattığı gösterilmiştir (3,5).

Hipertansiyon tedavisinde selektif angiotensin II (AT<sub>1</sub>) reseptör blokerlerinin kullanımı son günlerde giderek artmaktadır. Bu ilaçların hipertansif böbrek hastalarında proteüriyi azaltma ve GFR'yi korumada ACE inhibitörleri kadar etkili olduğu bildirilmektedir (6).

Başlangıç nefropatisi (persistant mikroalbuminürisi) olan hipertansif Tip 2 diabetli hastalarda ACE inhibitörleri ile AT<sub>1</sub> antagonistlerinin UAE üzerine etkilerini karşılaştıran az sayıda çalışma mevcuttur.

Bu çalışmada başlangıç nefropatisi olan Tip 2

2. gruba ise losartan 50 mg/gün başlandı ve 6 ay süreyle uygulandı. Dört haftalık tedavi sonrasında kan basıncı kontrol altına alınamayan (>140/90 mmHg) hastalarda tedaviye 12.5mg/gün hidroklorotiazid eklendi. Tüm hastalara tedavi süresince düşük sodyumlu (<100 mmol/gün) diabet diyeti uygulandı.

Hastalardan 15 günlük ara ile 2 kez 24 saatlik idrar örnekleri toplandı. UAE'ları immünoturbidometrik yöntemle (Olympus, Cat. No: OSR 6167) tayin edildi. Her iki numunede de mikroalbuminüri varlığı persistan mikroalbuminüri olarak kabul edildi ve iki değer ortalama alındı.

UAE, HbA<sub>1c</sub> serumu potasyum, ürik asit ve kreatinin düzeyleri başlangıçta ve 6 aylık tedavinin sonunda yeniden tayin edildi. Her bir parametre için değerler ortalama±SD olarak ifade edildi. İstatistiksel değerlendirmelerde Mann-Whitney ve Wilcoxon testleri kullanıldı.

## SONUÇLAR

Enalapril ve losartan grupları arasında yaş, diabet süresi ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından fark yoktu (**Tablo 1**),

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan basıncı, UAE

**Tablo 1:** Demografik özellikler

	Enalapril (n=16; 9 E, 7 K)	Losartan (n=16; 7E, 9K)	P=
Yaş (yıl)	53.5 ±5.4	55.1 ±10.8	0.66
Diyabetes mellitus süresi (yıl)	8.8±2.6	8.1 ±2	0.53
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27.3 ±1.8	27.2 ±1.7	0.75

diabetik hipertansif hastalarda bir ACE inhibitörü olan enalapril ile AT<sub>1</sub> reseptör blokeri olan losartanın kan basıncı, UAE ve renal fonksiyonlar üzerine olan etkileri karşılaştırıldı.

## HASTALAR VE METOD

Çalışmaya hafif-orta derecede HT'u ve mikroalbuminürisi (UAE: 30-300 mg/gün) olan Tip 2 diabetli 32 hasta (21 K, 11 E) alındı. Hastaların yaş ortalaması 54±8 yıl idi. Hastaların bilinen diabet süreleri 5 yıldan uzundu ve hepsi oral antidiyabetik ilaç kullanmaktaydı. Şiddetli HT'u olan hastalar (TA>180/110), son 1 ay içerisinde antihipertansif ilaç kullananlar, konjestif kalp yetmezliği olan veya üriner enfeksiyonu bulunan hastalar ile serum kreatinin düzeyi 1.5 mg/dl'nin üzerinde, serum potasyumu düzeyi 5.5 mEq/L'nin üzerinde olan hastalar çalışmaya alınmadı.

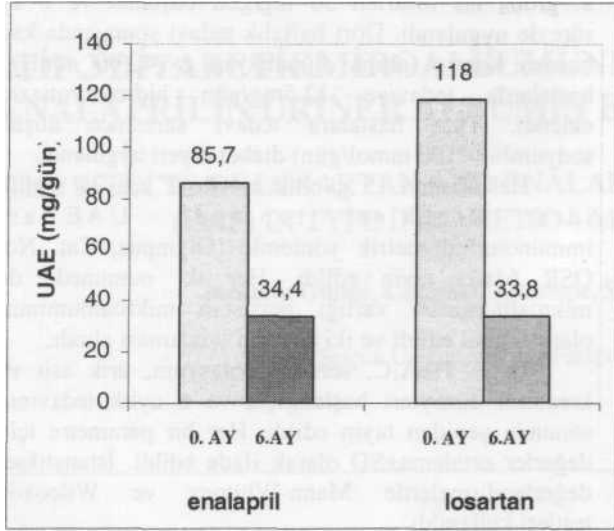
Hastalar yaş ve vücut ağırlığı yönünden benzer olan 2 gruba ayrıldı. Birinci gruba enalapril 10 mg/gün,

ve metabolik parametreler **tablo 2**'de gösterilmiştir.

Tedavi öncesi UAE ve kan basıncı düzeyleri her iki grupta da benzerdi (p >0.05). Her iki ilacında hem kan basıncını önemli ölçüde düşürdüğü, hem de UAE'nu anlamlı düzeyde azalttığı tespit edildi. Tedavi süresince, enalapril grubundaki hastaların %37.5'ine, losartan grubundakilerin ise %50'sine diüretik eklenmesinden sonra bütün hastalarda kan basıncı kontrol altına alındı (<140/90mmHg).

Enalapril grubunda UAE başlangıç düzeylerine göre %60 azalırken, bu oran losartan grubunda %71 bulundu (**Şekil 1**). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Altı aylık tedavi döneminin sonunda, enalapril grubundaki 9 (%56) hastada, losartan grubunda ise 10 (%62) hastada UAE değerleri normoalbuminürik düzeylere düştü. Tedavi süresince HbA<sub>1c</sub>, serum kreatinin, ürik asit ve potasyum değerlerinde önemli bir değişiklik gözlenmedi. Çalışmamızda, enalapril ile tedavi edilen 2 hastada (%12) öksürük görülürken,



Şekil 1: Başlangıç ve 6. ay UAE düzeyleri.

losartan grubunda hiçbir hastada öksürük oluşmamıştır. Öksürük dışında başka herhangi bir yan etki gözlenmedi.

#### TARTIŞMA

Tablo2:Tedavi öncesi ve sonrası değerler

	Enalapril (n=16)	Enalapril (n=16)	Losartan (N=16)	Losartan (N=16)
	Önce	Sonra	Önce	Sonra
SKB (mmHg)	157±5.7	139±6.8*	154 ±10.7	135+7.2*
DKB(mm/Hg)	94±4.9	84±3.7 *	95±5.4	84±3.2
UAE (mg/gün)	85.7±51	34.4±21	<b>118±108</b>	33.8±29
HbA,C(%)	<b>6.8±1.5</b>	6.3±1.1	<b>6.9±1.5</b>	<b>6.4±1.2</b>
Kreatinin (mg/dl)	0.8±0.2	0.8±0.1	0.8±0.2	0.7±0.1
Potasyum (mEq/L)	4.4±0.3	4.3±0.2	4.2+1.0	4.2±0.2
Ürik asit (mg/dl)	<b>5.8±1.0</b>	<b>5.9±1.1</b>	5.4±1.2	5.0±1.2

\*:P <0.001 (tedavi öncesine göre)

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı.

Çalışmamızda, enalapril ve losartan monoterapi veya gerektiğinde hidroklorotiyazid ile kombinasyonu ile tüm hastalarda hedef kan basıncı düzeylerine ulaşıldı. Diüretik kombinasyonu gereken hasta oranı yönünden iki ilaç grubu arasında önemli bir farklılık tespit edilemedi. Her iki tedavi ile de UAE düzeyleri önemli derecede azaldı. Her iki grupta da hastaların yarıdan fazlasında UAE değerleri normoalbuminürik

düzelere düştü. Antihipertansif ve antialbuminürik etkinlik açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Bu çalışmada gözlenen losartanın antialbuminürik etkisi (AT) antagonistlerinin proteüniyi azalttığını bildiren çalışmaların sonuçlarıyla örtüşmektedir (6-7).

Mikroalbuminüri olan hipertansif Tip 2 diabetik hastalarda 1 yıl süre ile losartan ve enalapril tedavilerinin karşılaştırıldığı çok merkezli yeni bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde her iki tedavi ile de UAE'nunda önemli azalma tespit edilmiştir (8).

Diğer bir çalışmada, erken nefropatisi olan hipertansif Tip 2 diabetik hastalarda 6 aylık losartan tedavisi ile aynı şekilde kan basıncının önemli derecede düştüğü, UAE'nun azaldığı ve metabolik parametrelerin anlamlı şekilde düzeldiği bildirilmektedir (9).

ATı antagonistlerinin renoprotektif etkileriyle ilgili son olarak 3 büyük çalışmanın sonuçları yayınlanmıştır (10-12).

Mikroalbuminüri olan Tip 2 diabetli hastalarda irbesartan diabetik nefropati gelişimine etkisini araştıran, iki yıl süreli çok merkezli bir çalışmada (IRMA 2); kan basıncında aynı derecede azalma

sağlanmasına rağmen irbesartan kontrol grubuna göre verilen doza bağlı olarak mikroalbuminüriden klinik proteinüriye geçişi %70'e varan oranlarda (p=0.0004) azalttığı gösterilmiştir. UAE'da başlangıç düzeyine göre 150 mg/gün irbesartan kullanan grupta %26, 300 mg/gün irbesartan kullanan grupta ise %38'lik bir azalma (sırasıyla p <0.001 ve p<0.001) tespit edilmiştir. UAE mikroalbuminürik düzeye düşen hasta

oranı kontrol grubunda %21 iken, irbesartan 300 mg/gün kullanan grupta %34 (p=0.006), irbesartan 150 mg/gün kullanan grupta ise %24 olarak bulunmuştur (10). Çalışmamızda da 50 mg/gün losartan kullanımı ile UAE'da başlangıç düzeyine göre %71 azalma olduğu ve 6 aylık takip sonrasında losartan grubundaki hastaların %62'sinde UAE değerleri normoalbuminürik düzeylere düştüğü tespit edildi.

MARVAL çalışmasında mikroalbuminüri olan, hipertansif veya normotansif tip 2 diabetli 342 hasta; 24 hafta süreyle 80 mg/gün valsartan veya 5 mg/gün amlodipin olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Altı aylık takip sonunda UAE'da valsartan grubunda %44'lük, amlodipin grubunda ise %8'lik bir azalma olduğu tespit edilmiştir (p <0.001). Normoalbuminürik düzeye ulaşan hasta oranı valsartan grubunda %30 iken, amlodipin grubunda %14.5 (p=0.01) idi. Her iki grupta da KB'daki düşme oranı benzerdi. Sonuç olarak, KB'da aynı düzeyde azalma sağlanmasına rağmen losartanın amlodipine göre UAE'nunu daha fazla azalttığı gösterilmiştir (11). Benzer olarak, çalışmamızda da 50 mg/gün losartan kullanımı ile UAE'da başlangıç düzeyine göre %71 azalma olduğu, hastaların %62'sinde ise UAE değerlerinin normoalbuminürik düzeylere düştüğünü tespit ettik.

Valsartan ve kaptoprilin Tip 2 Diabetes Mellitustaki mikroalbuminüriyi azaltıcı etkilerinin değerlendirildiği diğer çok merkezli çift kör bir çalışmada; UAE üzerine 80 mg (n=31)ve 160 mg (n=31) valsartan ve 75 mg kaptoprilin (n=29) plasebo ile karşılaştırılmış ve klinik proteinüriye gidış değerlendirilmiştir. Valsartan 80 mg ile %28, valsartan 160 mg ile %21 ve kaptopril ile %27 başlangıç düzeyine göre azalttığı tespit edilmiştir (12). Valsartan tedavisinin UAE'daki ilerleyici artışı yavaşlattığı ve bu bakımdan kaptoprile yakın etkinliğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda hem losartan (%71) hem de enalapril (%60) ile UAE'da önemli derecede azalma tespit ettik.

Çalışmamızda, enalapril ile tedavi edilen 2 hastada (%12) öksürük görülürken, losartan grubunda hiçbir hastada öksürük oluşmamıştır. Bu durum da önceki çalışmalarla uyumludur (8, 13).

Sonuç olarak, başlangıç nefropatisi olan hipertansif tip 2 diabetik hastalarda 6 ay süre ile uygulanan enalapril veya losartan tedavilerinin kan basıncı düzeyleri ve UAE değerlerinde benzer ve önemli azalmaya yol açtığı, serumu kreatinin ve potasyum düzeylerini ise olumsuz etkilemediği tespit edilmiştir. Çalışmamızda AT<sub>1</sub> reseptör blokleri olan losartanında UAE'nu azaltmada enalapril kadar etkin olduğunu tespit ettik. Ancak bu yönden birbirlerine üstünlüğü olup olmadığı konusunda bir yargıya varmak için iki grubu karşılaştıran, vaka sayısı fazla çok merkezli çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Eng J Med* 1984; 310:356-360.
2. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997; 157:1413-1418.
3. Selveti A, Mattei P, Sudano I. Renal protection and antihypertensive drugs. *Drugs* 1999; 57:665-693.
4. Lacourciere Y, Nadeau A, Poirier L, Tonere G: Captopril or conventional therapy in hypertensive type 2 diabetics: three year analysis. *Hypertension* 1993; 21:786-794.
5. Cooper ME. Renal protection and angiotensin converting enzyme inhibition in microalbuminuric type I and type II diabetic patients. *J Hypertens* 1996; 14 (suppl G) :11-14.
6. 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* 1994;12:37-42.
7. Nielsen S, Dollerup J, Nielsen B, Jensen HAE, Mogensen CE. Losartan reduces albuminuria in patients with essential hypertension: An enalapril controlled 3 months study. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12 (suppl 2):19-23.
8. Lacourciere Y, Belanger A, Godin C, et al Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. *Kidney Int* 2000;58:762-769.
9. Lazano JV, Llisteri JL, Aznar J, Redon J. Losartan reduces microalbuminuria in hypertensive microalbuminuric type 2 diabetics. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (suppl 1): 85-89.
10. Parving HH, Lehnart H, Brochner The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2001 ;345(12):870-8.
11. Viberti G, Wheeldon NM; Microalbuminuria Reduction with VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure independent effect. *Circulation* 2002;106(6):672-8.
12. Muirhead N, Feagan BF, Mahon J et al. The effects of valsartan and captopril on reducing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: a placebo-controlled trial. *Curr therapeutic Res* 2000;60::650-60.
13. Lacourciere Y, Brunner A, Irwin R et al. The losartan cough study group. Effects of the modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough. *J Hypertens* 1994; 12:1387-1397.