

Primer Hipertansiyonda Trandolapril ve Losartan Tedavisinin Vasküler ve Metabolik Etkileri

Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ (1), Dr. Saniye ŞEN (1), Dr. Bora DEMİRKAN (1),
Dr. Muharrem ÇOŞKUN (2), Dr. Mevlüt TÜRE (3),

ÖZET

Primer Hipertansiyon (HT) daki hedef organ hasarları ateroskleroza bağlı gelişir. Renin-anjiotensin sistemi (RAS) hem kan basıncı regülasyonu hem de metabolik bozukluklar ve ateroskleroz patogenezinde önemli rol oynar. Çalışmamızda, HT'lularda fonksiyonel bozuklukların gelişmediği erken dönemde, vasküler ve metabolik göstergeleri inceleyerek, altı aylık losartan ve trandolapril tedavisinin etkilerini araştırmayı amaçladık. Organ komplikasyonları saptanmayan, ortalama sistolik kan basıncı (SKB) 158.9 ± 11.4 mm Hg, diyastolik kan basıncı (DKB) 99.7 ± 6.9 mmHg, bilinen HT süreleri 31.6 ± 38.5 ay olan 27'si kadın (K), 36'sı erkek (E) toplam 63 HT lu ve 17'si K, 24'ü E toplam 41 sağlıklı birey çalışmaya alındı.

Hipertansif grupta kontrole göre, von Willebrand Faktör (vWF) aktivitesi (P=0.022), fibrinojen (P=0.027), trombosit sayısı (P=0.024), ürik asit (ÜA, P=0.041), insülin (P=0.011), insülin direnci (İD, P=0.005), total kolesterol (TK, P=0.020), trigliserid (TG, P=0.003), düzeylerinde anlamlı yükseklik ve % 71 oranındaki hipertansif retinopatiyle belirgin sistemik vasküler etkilenme ve metabolik bozukluk saptandı. Altı aylık tedavi sonunda, her iki ilaçla kan basıncı benzer derecede azaldı. Trandolapril tedavisi ile vWF aktivitesi (P=0.003), trombosit sayısı (P=0.044), insülin (P=0.005) ve İD (P=0.005), losartan tedavisi ile trombosit sayısı (P=0.006), insülin (P=0.012), İD (P=0.011), ÜA (P=0.000), TK (P=0.011) ve TG (P=0.033) başlangıç değerlerine göre anlamlı azaldı.

Bulgularımız, bilinen hipertansiyon süresi kısa, % 84'ü hafif-orta hipertansiflerden oluşan hasta grubumuzda, belirgin vasküler etkilenme ve metabolik bozukluk oluştuğunu göstermektedir. Trandolapril ve losartan tedavileriyle hedef kan basıncı değerlerine ulaşılmış, trandolapril grubunda sistemik vasküler, losartan grubunda metabolik olumlu etkiler daha belirgin bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Primer Hipertansiyon, Trandolapril, Losartan, Anjiotensin II

SUMMARY

Effects of Trandolapril and Losartan on Vascular and Metabolic Parameters in Primary Hypertension
In primary hypertension (HT), targeted organs damaged by atherosclerosis. The renin-angiotensin system (RAS) play an important role, not only in the regulation of blood pressure, but also metabolic disturbances, and pathogenesis of atherosclerosis. The aim of our study was to investigate the vascular and metabolic parameters in HT patients in an early period where no functional disorders were noticed, and then to evaluate the effects of six months trandolapril and losartan therapy. 63 (27 F, 36 M) HT patients (mean systolic blood pressure 158.9 ± 11.4 mmHg, mean diastolic blood pressure 99.7 ± 6.9 mmHg, duration of HT 31.6 ± 38.5 months) who did not developed organ complications, and 41 healthy subjects (17 F, 24 M) were enrolled the study. In patients group; von Willebrand Factor (vWF) activity (P=0.022), fibrinogen (P=0.027), platelet count (P=0.024), uric acid (UA, P=0.041), insulin (P=0.011), insulin resistance (IR, P=0.005), total cholesterol (TC, P=0.020), triglycerides (TG, P=0.003) were significantly higher than the control group's. Hypertensive retinopathy were recognized in 71% of HT patients. After six months of treatment, both drugs reduced blood pressure to a comparable degree. Trandolapril therapy led to a significant decrease in platelet count (P=0.006), vWF (P=0.003), insulin (P=0.005), and IR (P=0.005). Platelet count (P=0.006), uric acid (P=0.000), insulin (P=0.011), IR (P=0.012), TC (P=0.011), TG (P=0.033) levels were seen to be significantly decreased with losartan treatment.

Our results show that; in the patients group with short hypertension period and whom 84 % were mild to moderately hypertensive, a significant vascular interaction and metabolic disturbances were found. Positive vascular effect and positive metabolic effect were much more significant in trandolapril and losartan respectively.

Key Words: Primary Hypertension, Trandolapril, Losartan, Angiotensin II

GİRİŞ

Primer Hipertansiyon erişkin popülasyonun önemli bölümünü etkileyen inme, konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp, periferik damar ve son dönem böbrek hastalığı gelişiminde, çok önemli yer alan değiştirilebilir risk faktörüdür (1). Kontrolsüz kan basıncı artışının en önemli komplikasyonu olan ateroskleroz, hipertansif organ hasarlarının başlıca sorumlusudur (2). RAS aktivasyonu HT patogenezinin yanı sıra ateroskleroz gelişiminde de önemli rol oynamaktadır (2,3). Anjiyotensin (Ang) II AT1 reseptör aktivasyonu ile kan basıncı artışına yol açan güçlü vazokonstriksiyona ek olarak, ateroskleroz gelişiminde rol alan trombosit (4) ve monosit aktivasyonu (5), plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) salınım artışı (6), vasküler düz kas hücrelerinin (VDKH) proliferasyonu ve migrasyonu (7), reaktif oksijen metabolit oluşumu (3), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) nin damar duvarında birikim ve oksidasyon (8) artışını içeren bir seri değişiklik oluşmaktadır. Vasküler bozulmayı hızlandıran glukoz, insulin ve lipid metabolizma bozuklukları, HT'na sıklıkla eşlik etmektedir (9). RAS aktivasyonu, insüline direncini artırarak metabolik bozulmaya katkıda bulunmaktadır (10). HT daki metabolik bozuklukların, antihipertansiflerle kan basıncı artışı kontrol altına alındığında dahi devam edebildiği ve bazı antihipertansiflerin kullanılmasıyla ağırlaştığı bildirilmektedir (11). Yükselmiş kan basıncının düzenlenmesiyle HT na bağlı inme riskinin büyük ölçüde azaltılabilesine karşın iskemik kalp hastalığı riskinin beklenen ölçüde azaltılamaması eşlik eden metabolik bozukluklara bağlanmaktadır (12). Bu nedenle, güncel antihipertansif tedavide, KB'nı hedef değerlerde tutma ve HT'na bağlı semptomları ortadan kaldırmadaki etkinlik yanında, ateroskleroz mekanizması ve eşlik eden metabolik bozukluklara olumlu etkili ilaçların kullanılmasıyla hedef organ hasarlarının azaltılması amaçlanmaktadır.

Çalışmamızda, hedef organ hasarı saptanmayan hastalarımızda vasküler fonksiyon göstergeleri ve metabolik yapıyı inceleyerek, sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırmayı, HT gelişiminde rol alan Ang II üzerine etkili, güncel antihipertansif ilaçlar anjiyotensin konverting enzim inhibitörü (ACEi) trandolapril ve Ang II AT1 reseptör blokleri (ARB) losartan ile altı aylık tedavinin kan basıncı, vasküler ve metabolik bozukluklara etkisini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Klinik-Hipertansiyon polikliniğinde, yeni tanı konulan, daha önce tanı almış ancak tedavi görmeyen/tedaviyi bırakmış HT'lular ve sağlıklı bireyleri içeren kontrol grubunda uygulandı. Her iki gruptaki bireylerde sorgulama, fizik muayene, biyokimyasal kan idrar incelemesi, telekardiografi, elektrokardiografi ile ayrıntılı ön inceleme yapıldı. HT'lularda göz dibi ve gerekli görülenlerde abdominal ultrasonografi, renal

radüyonüklid inceleme ile organ komplikasyonları araştırıldı. Her iki grupta yaş > 65 yıl, VKİ < 18.5 ve > 35 kg/m² olanlar, herhangi bir sebeple ilaç kullanmayanlar, günde 20 nin üzerinde sigara içenler, gebe ve emzirenler, göz dibi incelemesinde Keith-Wagener sınıflamasına göre III. derece ve üzerinde hipertansif retinopati (HRp) si olanlar, organ komplikasyonları gelişmiş olanlar veya sistemik hastalığı bulunanlar çalışma dışı bırakıldı. Son 48 saat alkol, on saat sigara içmemeleri önerilen tüm bireyler 12 saatlik açlığı izleyen sabah çalışmaya çağrılarak, en az beşer dakika dinlendirildikten sonra, oturur pozisyonda her iki koldan kan basıncı ölçülerek, yüksek olan kolun son iki ölçüm aritmetik ortalaması alındı, boy ve kiloları ölçülerek kg/m² olarak vücut kitle indeksi (VKİ) değeri kaydedildi. Açlık kanları alınarak, tam kan örneklerinden hemoglobin (Hb) ölçüldü, trombosit sayımı yapıldı. - 70 C° derin dondurucuda toplanan serum örneklerinde, kreatinin (sKr), sodyum (Na⁺), ürik asit, açlık glukozu (AKŞ), insulin (İns), TK, TG, düşük dansiteli lipoprotein (HDL) ölçüldü. TK- (TG/5 + HDL) formülünden LDL kolesterol, HOMA (Homeostasis Model Assessment) yöntemiyle [AKŞ (mg/dl) X insulin (uIU/ml) X 0.05551 / 22.5] insülin Direnci (İD) hesaplandı.

İlaçla tedaviden önce gerekli görülen hastalar iki hafta tuzdan kısıtlı diyet önerilerek izlendi. Bu sürenin sonunda kan basıncı değerleri 140/90 mmHg altına düşen dört ölçü çalışma dışı bırakıldı. KB değerleri 140/90 mmHg üzerinde kalan, yaşları 26-65 yıl, bilinen HT süreleri 1-126 ay, SKB 140-181 mmHg, DKB 89-112 mmHg, VKİ 21.8-34.3 kg/m² arasında olan 63 (27 K, 36 E) HT'lu çalışmaya alındı. Hiçbir yakınma ve hastalığı, madde bağımlılığı olmayan, ilaç kullanmayan, yaşları 22-65 yıl, SKB 100-129, DKB 66-84 mmHg, VKİ 20.1-33.9 kg/m² arasında olan 41 (17 K, 24 E) sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturdu.

Hasta grubu yaş, HT süresi ve cins dağılımına dikkat edilerek iki gruba ayrıldı; trandolapril veya losartan başlanarak altı ay boyunca tedaviye devam edildi. İlk ay 15 günde bir daha sonra aylık kontrollerle ilaçların etkinlik ve yan etkileri araştırıldı.

Trandolapril Grubu (T Grubu); yaşları 26-63 yıl, bilinen HT süreleri 1- 216 ay, SKB 144-180 mmHg, DKB 90-112 mmHg, VKİ 23,1-34,8 kg/m² arasında değişen 31 (12 K, 19 E) hastadan oluştu. DSÖ sınıflamasına göre hastaların 12'si I., 14'ü II., 5'i III. derece HT'lu idi. Trandolapril tüm olgulara 2 mg/gün sabah tek doz olarak verildi. Hedef KB değerlerine ulaşabilmek için 2 olguda dozun 4 mg'a yükseltilmesi gerekli görüldü.

Losartan Grubu (L Grubu); yaşları 29-65 yıl, bilinen HT süreleri 2-120 ay, SKB 140-181 mmHg, DKB 89 -111 mmHg, VKİ 21.8-34.3 kg/m² arasında değişen 32 (15 K, 17 E) hastadan oluştu. DSÖ sınıflamasına göre hastaların 14'ü I., 13'ü II., 5'i III. derece HT'lu idi. Losartan tüm olgulara 50 mg/gün sabah tek doz olarak verildi. Hedef KB değerlerine ulaşabilmek için 3 olguda dozun 100 mg'a yükseltilmesi gerekli görüldü.

Her iki grupta da tedavinin değiştirilmesini gerektiren yan etki gözlenmedi, tedaviye ikinci bir antihi-

pertansif eklenmesi gerekmedi. Altı aylık tedavi sonrası (TS) nda, başlangıçta gerçekleştirilen sistemik muayene ve laboratuvar incelemeleri tekrarlandı.

İstatistik Yöntemi: Veriler SPSS 8.0 programına yüklenerek aritmetik ortalama ve standart sapmaları (ort ± SD) hesaplandı. Kontrol grubu ile toplam hasta grubunun parametrik verileri ve tedavi gruplarının tedavi sonu parametrik veri değişim farklılığı Independent Samples T Testi, ilaç gruplarında TÖ/TS verileri arasında farklılık Paired Samples T Testi kullanılarak karşılaştırıldı. Grupların nonparametrik verileri arasında farklılığın araştırılmasında Chi-Square Testi, kontrol ve hasta grubunun TÖ parametrik-nonparametrik verileri, tedavi gruplarında parametrik verilerin TS değişimleri arasında çoklu ilişki araştırılmasında Pearson-Spearman Korelasyon Testleri kullanıldı. P< 0.05 olan değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yaş, cins, VKİ, alkol ve sigara kullanımı açısından kontrol grubundan farklı olan HT grubun ailede HT öyküsü (% 70), kontrol gruptan (% 34) yüksek ($X^2=6.874$, $P=0.005$) bulundu. Keith-Wagener sınıflamasına göre hastaların 30'unda (% 47.6) I, 15'inde (% 23.8) II. Derecede olmak üzere toplam % 71.4 oranında HRp tespit edildi. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre olguların 26'sı (% 41.2) hafif, 27'si (42.9) orta, 10'u

(% 15.9) ağır HT'lu idi. Hastalarda, kontrol gruba göre vWF aktivitesi, fibrinojen, trombosit sayısı, ürik asit, insülin, İD, TK ve TG anlamlı yüksek diğer parametreler farksızdı (Tablo-I).

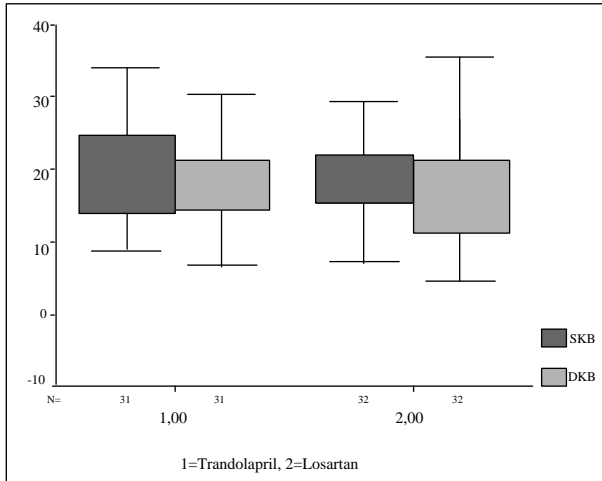
Bazal veriler arası çoklu ilişki incelemesinde; kontrol grubunda, VKİ ile fibrinojen ($r=0.383$, $P=0.049$), ürik asit ($r=0.500$, $P=0.008$), TK ($r=0.404$, $P=0.037$); SKB ile hasta yaşı ($r=0.663$, $P=0.000$), DKB ($r=0.452$, $P=0.001$); DKB ile hasta yaşı ($r=0.534$, $P=0.004$); ürik asit ile sKr ($r=0.632$, $P=0.000$); insülin ile Na+ ($r=0.459$, $P=0.016$), TK ($r=0.432$, $P=0.007$), LDL ($r=0.503$, $P=0.007$); TK ile sKr ($r=0.491$, $P=0.009$), HDL ($r=0.559$, $P=0.002$), LDL ($r=0.907$, $P=0.000$); HDL ile LDL ($r=0.535$, $P=0.004$) pozitif doğrusal ilişkili bulundu. HT'lularda, VKİ ile SKB ($r=0.261$, $P=0.004$), TG ($r=0.291$, $P=0.021$); SKB ile hasta yaşı ($r=0.272$, $P=0.031$), HRp ($r=0.375$, $P=0.030$), DKB ($r=0.598$, $P=0.000$), DKB ile Hb ($r=0.249$, $P=0.049$), TG ($r=0.283$, $P=0.024$); vWF ile ürik asit ($r=0.286$, $P=0.023$), insülin ($r=0.329$, $P=0.016$), İD ($r=0.303$, $P=0.027$); fibrinojen ile HT süresi ($r=0.251$, $P=0.047$), ürik asit ($r=0.516$, $P=0.000$); ürik asit ile sKr ($r=0.409$, $P=0.004$), Hb ($r=0.268$, $P=0.033$), TG ($r=0.355$, $P=0.004$); TK ile hasta yaşı ($r=0.266$, $P=0.035$), TG ($r=0.397$, $P=0.001$), LDL ($r=0.911$, $P=0.000$); LDL ile hasta yaşı ($r=0.276$, $P=0.029$) pozitif, ayrıca HDL ile HT süresi ($r=0.312$, $P=0.017$), VKİ ($r=0.250$, $P=0.048$), insülin ($r=0.336$, $P=0.014$), TG ($r=0.631$, $P=0.000$) negatif doğrusal ilişkili bulundu.

	Kontrol G. (n=41)	P	Hasta G. (n=63)	Kontrol G. (n=41)	P	Hasta G. (n=63)
Yaş (Yıl)	44.5 ± 9.4	.380	46.3 ± 9.9	45.6 ± 9.6	.599	49.9 ± 10.3
Cins (K / E)	17 / 24	.648	27 / 36	12 / 19	.255	17 / 15
Aile Öyküsü (+ / -)	14 / 27	.005	44 / 19	20 / 11	.369	24 / 8
Alkol (+ / -)	10 / 31	.555	18 / 45	9 / 22	.937	9 / 23
Sigara (+ / -)	15 / 26	.547	27 / 36	14 / 17	.715	13 / 19
VKİ (kg/m2)	27.1 ± 3.9	.633	27.4 ± 3.4	28.1 ± 3.6	.129	± 3.1
SKB (mmHg)	119 ± 7	.000	159 ± 11	161 ± 11	.178	157 ± 12
DKB (mmHg)	78 ± 5	.000	100 ± 7	101 ± 7	.192	99 ± 7
sKr (mg/dl)	0.9 ± 0.2	.079	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2	.727	1.0 ± 0.2
Hb (gr/dl)	13.8 ± 1.5	.096	14.2 ± 1.3	14.4 ± 1.4	.158	14.2 ± 1.2
Na+ (mEq/L)	143 ± 4	.186	143 ± 4	142 ± 4	.480	143 ± 3
vWF (%)	63 ± 39	.022	81 ± 40	86 ± 39	.385	77 ± 41
Fibrinojen (mg/dl)	289 ± 59	.027	322 ± 81	317 ± 87	.390	326 ± 75
Trombosit x10 ³ /m ³	253 ± 48	.044	278 ± 52	276 ± 63	.755	272 ± 38
ÜA (mg/dl)	4.8 ± 1.2	.041	5.4 ± 1.7	5.4 ± 1.7	.892	5.4 ± 1.7
AKŞ (mg/dl)	90 ± 19	.091	93 ± 12.0	93 ± 10	.718	94 ± 14
İnsülin (mIU/ml)	7.3 ± 2.8	.011	10.2 ± 7.0	9.8 ± 6.4	.685	10.8 ± 8.03
İD	1.6 ± 0.8	.005	2.4 ± 1.8	2.3 ± 1.66	.484	2.6 ± 2.2
TG (mg/dl)	124 ± 63	.003	181 ± 94	173 ± 90	.631	188 ± 99
TK (mg/dl)	201 ± 51	.020	223 ± 44	215 ± 40	.173	231 ± 47
HDL (mg/dl)	45.7 ± 8.9	.428	44.3 ± 8.4	44.8 ± 8.8	.691	43.9 ± 8.2
LDL (mg/dl)	130 ± 45	.107	144 ± 38.4	136 ± 35	.127	151 ± 41

Tablo-1 Kontrol ve HT grubunun tedavi öncesi veri karşılaştırılması.

	T GRUBU (n=31)			L GRUBU (n=32)		
	TÖ	P	TS	TÖ	P	TS
VKİ	28.1 ± 3.6	.086	27.8 ± 3.6	26.8 ± 3.2	.672	26.8 ± 3.1
SKB	161 ± 11	.000	129 ± 6	157 ± 12	.000	127 ± 7
DKB	101 ± 7	.000	83 ± 4	99 ± 7	.000	82 ± 5
Hb	14.4 ± 1.4	.787	14.2 ± 1.5	14.1 ± 1.2	.147	13.8 ± 2.5
Na+	142 ± 4	.900	143 ± 5	143 ± 3	.075	142 ± 3
vWF	86 ± 39	.003	68 ± 36	77 ± 41	.117	64 ± 28
Fibrinojen	317 ± 87	.138	307 ± 71	326 ± 75	.388	320 ± 68
Tr. Sayısı	276 ± 63	.064	261 ± 56	272 ± 38	.006	260 ± 44
ÜA	5.4 ± 1.7	.097	5.2 ± 1.6	5.4 ± 1.7	.000	4.5 ± 1.4
AKŞ	93 ± 10	.499	91 ± 9	94 ± 14	.248	90 ± 13
İnsulin	9.8 ± 6.4	.005	7.5 ± 3.4	10.8 ± 8.03	.012	7.3 ± 5.0
İD	2.3 ± 1.66	.005	1.7 ± 0.7	2.6 ± 2.2	.011	1.6 ± 0.9
TG	173 ± 90	.629	165 ± 111	188 ± 99	.033	169 ± 99
TK	216 ± 40	.590	213 ± 50	231 ± 47	.011	214 ± 37
HDL	44.8 ± 8.8	.763	45.1 ± 9.3	43.9 ± 8.2	.249	45.4 ± 7.7
LDL	136 ± 35	.834	136 ± 42	151 ± 41	.547	146 ± 32

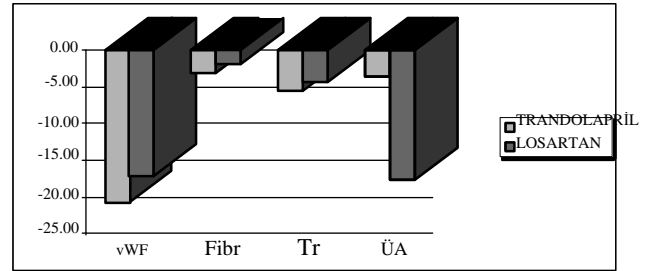
Tablo-2 Her iki ilaç grubunun TÖ/TS verilerinin karşılaştırılması.



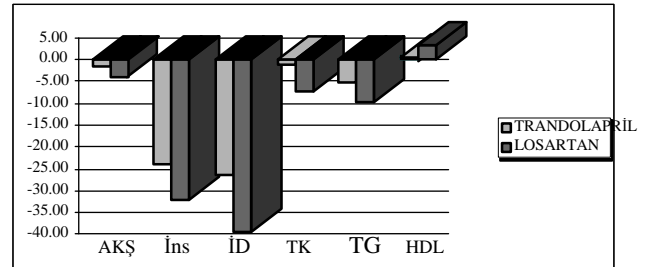
Grafik-1: Her iki ilaçla tedavi sonrası SKB ve DKB'nin % değişimi.

İlaç gruplarının başlangıç veri karşılaştırmasında yaş, cins ve diğer demografik veriler, kan basıncı değerleri, laboratuvar veriler arasında istatistiksel fark olmadığı gözlemlendi (Tablo-I). Her iki ilaçla tedavide SKB ve DKB (P=0.000) düştü (Grafik-1). Trandolapril grubunda trombosit sayısı (P=0.044), vWF aktivitesi (P=0.003), insulin (P=0.005), İD (P=0.005); losartan grubunda trombosit sayısı (P=0.006), ÜA (P=0.000), insulin (P=0.012), İD (P=0.011), TK (P=0.011), TG (P=0.033) azaldı (Tablo-II, Grafik 2, 3).

Tedavi öncesi-sonrası göstergelerin değişimleri arasında çoklu ilişki incelemesinde trandolapril grubunda vWF aktivitesindeki azalmayla, fibrinojen düzeyindeki azalma (r=0.374, P=0.038), losartan grubunda SKB daki azalma (r=0.479,



Grafik-2: Vasküler hasar göstergeleri ve ürik asitin tedavi sonrası % değişimi.



Grafik-3: Metabolik göstergelerinin tedavi sonrası % değişimi.

P=0.006), potasyumdaki (r=0.443, P= 0.011) artma; vWF deki azalmayla TK (r=0.381, P=0.031) ve LDL deki azalma (r=0.460, P=0.008), fibrinojendeki azalmayla TK (r=0.395, P=0.025) ve LDL deki azalma (r=0.376, P=0.034) pozitif doğrusal ilişkili bulundu. İki ilaçla tedavi sonrası gös-tergelerin değişim farkları karşılaştırıldığında, tedavi öncesine göre anlamlı değişmemekle birlikte VKİ nin trandolapril grubunda (P=0.046), ürik asitin losartan grubunda (P=0.040) daha belirgin azaldığı gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, yaş, cins dağılımı, VKİ, alkol ve sigara içme oranı kontrol grubuna benzer, bilinen HT süresi 32 ay gibi kısa ve % 84'ü hafif-orta HT'lu hastalarımızda vWF, fibrinojen, trombosit sayısında artış ve % 71 oranındaki HRp ile belirgin vasküler etkilenme geliştiği gözlenmiştir. HT ve aterosklerozda endotelial hasar göstergesi olarak kabul edilen vWF'nün trombositler ve subendotelium arasında bağlantıyı sağlayarak vasküler hasarda rol alabileceğini düşünülmektedir (13). Hipertansiflerde endotel fonksiyon bozukluğu sonucu fibrinojen düzeylerinin de yükseldiği bildirilmiştir (14). Çalışmamızda da fibrinojen düzeyi hasta grubunda yüksek, ayrıca vWF ve ürik asit düzeyleri ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Fibrinojen düzeyindeki artış, fonksiyonu bozulan endotelde yıkımının azalmış olmasına bağlanmış ve hastalarımızdaki vasküler bozukluğun göstergesi olarak kabul edilmiştir. Kan basıncı artışı ile dolaşımda artan epinefrinin, trombosit sayı ve aktivite artışına yol açtığı, aktif trombositlerden salınan vazoaaktif aminlerin vazokonstriksiyonu artırdığı, peroksidasyon ürünlerinin lipid oksidasyon artışıyla aterosklerozu hızlandırdığı bildirilmiştir (15). Hastalarımızda ki artmış trombosit sayısı vasküler etkilenmenin bir diğer göstergesi olarak değerlendirilmiştir (16).

Hastalarımızda erken vasküler etkilenmenin yanında insülin, TK, TG ve ürik asit düzeylerinde anlamlı artışla metabolik bozukluğun da geliştiği saptanmıştır. HT da genetik yatkınlıkla ilişkili glukoz, insülin, lipoprotein metabolizması anormalliklerine sık rastlanmaktadır (9). İlk kez Reaven tarafından (17) Metabolik Sendrom olarak tanımlanan, çoğu kez hipertirsemi ve tuz duyarlılığının da eklendiği bu birliktelikte insülin direncinin major patofizyolojik faktör olduğu öne sürülmüştür (18). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi de bir yandan sempatik sinir sistemi aktivite artışı, renal sodyum ve su emiliminin artışı, damar düz kas hücre proliferasyonu, membran iyon anormallikleri, vazodilatör prostoglandin sentez inhibisyonuyla ile kan basıncını yükseltmekte, diğer yandan lipoproteinlerin hepatik salınımı artmakta, endotel bağımlı lipoprotein lipaz inhibisyonuyla lipoproteinlerin yıkımının da azalmasıyla serbest yağ asidi, çok düşük yoğunluklu lipoprotein, TG ve LDL de artış, HDL de azalma ile karakterize aterosjenik lipid dağılımı ortaya çıkmaktadır (9, 18). HT'lu hastalarımızda vWF'nün ürik asit, insülin ve insülin direnci ile fibrinojenin ürik asit ile pozitif doğrusal ilişkili bulunması hastalarımızdaki vasküler etkilenmede metabolik bozukluğun önemli katkısı olduğunu düşündürmektedir.

Renin-angiotensin sistem aktivasyonunun metabolik bozukluk gelişimini hızlandırmasının yanı sıra hiperinsülinemi (19) ve hiperkolesteroleminin (20) Ang II AT1 reseptör upregülasyonuna, damar duvarına lipid birikiminin ise lokal RAS aktivasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (21) RAS aktivasyonunun metabolik bozukluk-ateroskleroz ilişkisinde anahtar rol aldığı, RAS blokajının organ hasarlarının engellenmesinde, kan basıncını düşürücü etkinin ötesinde yararlı olabileceğini

düşündürmüştür. Ağır olarak sistemik RAS etkilerini baskılayan ACEİ'nin, özellikle diyabetik nefropatide olmak üzere organ hasarları oluşumunu yavaşlattığına yönelik önemli kanıtlar vardır (22). Ancak, ACEİ, kinin-kallikrein sistemine etki ile bradikinin yıkımını azaltarak öksürük, nadiren anjio-ödem gibi yaşamı tehdit eden yan etkilere yol açabilmektedir. Bu etkilerin yanı sıra, ACEİ grubu ilaçların anjotensin dönüştürücü enzim dışındaki yollardan Ang II oluşumunu engellemedeki yetersizlikleri nedeniyle ARB grubu antihipertansifler kullanım alanı bulmaya başlamış, ilgi iki grup arasındaki olası etki farklarına yönelmiştir (23). Çalışmamızda, hedef organ bozukluğu saptanmayan HT'lularda, sistemik ve lokal RAS'nin etkilerini baskılayan trandolapril ve losartanın kan basıncını düşürücü etkilerinin yanı sıra vasküler etkilenme ve metabolik yapıya etkileri incelenerek karşılaştırılmıştır. Trandolapril ve losartan tedavisi uygulanan olgularımızın demografik ve laboratuvar parametrelerinin istatistiksel olarak farksız bulunmuş olması karşılaştırmanın sağlıklı yapılmasına olanak sağlamıştır.

Yüksek lipofilik özelliğiyle doku penetrasyonu birçok ACEİ'den yüksek bulunan trandolaprilin (24), 2 mg/gün dozda kan basıncını etkin şekilde düzenlediği bildirilmiştir (25). Oral etkili ilk nonpeptid Ang II AT1 reseptör antagonisti losartanın, 50 mg/gün uygulamayla diğer ARB'leri ve farklı grup antihipertansiflerle benzer kan basıncı düzenlemesi sağladığı bildirilmiştir (6, 26, 27). Çalışmamızda da literatüre uygun şekilde, trandolapril tedavisiyle SKB'nda % 19.7, DKB'nda % 17.4'ye, losartan tedavisiyle SKB'nda % 19.2, DKB'nda % 16.6 mmHg ya ulaşan anlamlı düşme gözlenmiştir. İki ilaçta, tedaviyi kesecek yan etki gelişmemesi önerilen dozlarda güvenle kullanılacaklarını göstermiştir.

Trandolapril tedavisi sonrasında vWF aktivitesinde % 21 ve trombosit sayısında % 5.6 oranında anlamlı, losartan tedavisi sonrasında trombosit sayısında % 4.3 oranında anlamlı, vWF aktivitesinde % 17 oranında belirgin azalma saptanmıştır. İlaçların çalışmamızda incelenen vasküler göstergeler üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak, Trandolapril tedavisiyle PAI-1 düzeylerinin azaldığı (27), losartan tedavisi ile PAI-1 değişmezken (6, 27), doku plazminojen aktivatör (tPA) düzeyinin azaldığı bildirilmiştir (6). ACEİ ve ARB lerin fibrinolitik denge üzerindeki bu etki farkı, ARB tedavisiyle kanda artan Ang II nin metaboliti Ang IV ün, özgün reseptörleri aracılığıyla PAI-1 salgılanmasını direkt arttırmasına bağlanmıştır (6, 27). Ancak, ARB tedavisinin de kanda artan Ang II nin yol açacağı AT2 reseptör aktivasyonu sonucu nitrik oksit (NO) artırıcı etkisiyle endotel fonksiyon bozukluğunu gidermede ek yarar sağlayacağı düşünülebilir (28). Schiffrin ve ark. (29) atenolol ile karşılaştırmalı çalışmada, losartan grubunda rezistans arterlerde duvar kalınlığı/lümen çapı oranının anlamlı azaldığını, endotel bağımlı relaksasyonun düzeldiğini, ancak atenolol tedavisi ile anılan parametrelerde anlamlı değişiklik gelişmediğini bildirmişlerdir. Losartanın trombosit agregasyonunu da tromboksan A2 sentezini indükleyerek engellediği gösteril-

miştir (4). Altı aylık tedavi sonrasında trandolapril grubunda daha belirgin olmak üzere vasküler göstergelerde izlenen olumlu değişimler, iki ilacın da bilinen HT süresi kısa olan hastalarımızdaki, vasküler fonksiyon bozukluklarını olumlu yönde etkilediğinin göstergesidir.

Metabolik gösterge olmasının yanı sıra bağımsız kardio-vaskülo-renal risk faktörü olarak kabul edilen ürik asit düzeyleri (30) hasta grubumuzda anlamlı yüksek, bunun yanı sıra vasküler hasar göstergeleri olan vWF ve fibrinojen düzeyleri ile pozitif doğrusal ilişkili bulunmuştur. Voltaj bağımlı anyon değişimli taşıyım sistemi ile proksimal tübülden sekrete edilip bir bölümü geri emilen ürik asidin kan düzeyinin HT da arttığı, ayrıca ürik asit düzeyindeki artışın da HT gelişim riski ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir. (30, 31). Ancak, hiperürisemi-hipertansiyon arasındaki neden sonuç ilişkisi tam açıklanamamıştır. Hipertansiyon-mide ki kan basıncı artışında, Macula Densa nitrik oksit sentaz-1 azalması ile gelişen renal vasküler direnç, juxtaglomerüler renin sekresyon artışı ile proksimal tübül sodyum emilim artışı yanında RAS aktivasyonu ile ilişkili medial hipertrofinin etkili olduğu öne sürülmektedir (31). Bunun yanı sıra, HT'lularda tübüler taşıma sisteminin inhibisyonu ve HT un renal mikrovasküler sistemde yol açtığı vazokonstriksiyon ile ürik asit düzeyleri artmakta, etkin antihipertansif tedaviyle ürik asit düzeyleri gerilemektedir (30). Mekanizması tam açıklanamamış olmakla birlikte losartan tedavisi ile diğer antihipertansifler ve ARB lerinden daha yüksek oranda ürik asit azaltıcı etki gözlenmiştir (32). Losartan tedavisi ile kısa süre sonra ortaya çıkan ve doz bağımlı olarak devam eden bu etkinin kardio-vaskülo-renal korumada daha ileri bir yarar sağlayabileceği düşünülebilir (30, 32). Çalışmamızda da literatür bulgularına uygun şekilde losartan uygulanan grupta ürik asit düzeyinin anlamlı azaldığı gözlenmiştir.

Çalışmamızda, trandolapril grubunda, insülin ve İD nde anlamlı, ürik asit, AKŞ, TG, düzeylerinde belirgin; losartan grubunda, ürik asit, insülin, İD, TK, TG düzeylerinde anlamlı, AKŞ de belirgin azalma, HDL belirgin yükselme gözlenmiştir. ACEi lerinin İD ve metabolik değişikliklere olumlu ve nötr etkilerinin gözlemediği çok sayıda çalışma bulunmaktadır (33-35). Trandolaprilin insülin direnci ve metabolik parametrelere etkisinin inceleyen sınırlı sayıda çalışmalarda, Galletti ve ark. (36) obez HT'lularda, Fogari ve ark (27) postmenopozal kadın HT'lularda insülin duyarlılığında artma bildirmişlerdir. Gökcel ve ark (37) tarafından gerçekleştirilen çalışmada insülin duyarlılığı değişmezken, LDL kolesterolde anlamlı düşme saptanmıştır. Ancak Petrie (35) ve ark tarafından tarafından gerçekleştirilen çalışmada trandolaprilin metabolik parametreler üzerine plaseboyla benzer etkiler sergilediği gözlenmiştir. Losartan tedavisinin metabolik parametrelere etkilerini inceleyen çalışmalar yetersiz sayıda olup insülin direnci, glukoz toleransı ve lipid metabolizması üzerine nötr (26) ve olumlu (38) etkileri bildirilmiştir. RAS blokajının insülin

duyarlılığını artırıcı etkilerinde, Ang II nin fosfatidilinositol 3-kinaz aktivitesini baskılayan insülin reseptör substrat-1 fosforilasyonunu uyarıcı, glukoz transporter-4 (GLUT-4) ekspresyonunu baskılayıcı, oksidatif stres uyarıcı etkilerinin baskılanması yanında NO ve prostaglandin sentezinin uyarılması ve özellikle ACEi leri için bradikinin yıkımının azalmasının rolü olduğu bildirilmiştir (10, 27, 36). Hasta grubunda vWF nin ürik asit, insülin ve İD, fibrinojenin ürik asitle, losartan grubunda tedavi sonunda vWF ve fibrinojende izlenen azalmanın, TK ve LDL deki azalmayla pozitif doğrusal ilişkili bulunması, hastalarımızdaki vasküler etkilenmede metabolik bozukluğun önemli etkisi olduğunu düşündürmüştür.

Sonuç olarak; hipertansiyonun erken evrede vasküler etkilenmeye yol açtığı, metabolik bozuklukların buna eşlik ettiği, trandolapril ve losartanın kan basıncını benzer şekilde hedeflenen düzeye düşürdüğü, trandolapril tedavisi ile sistemik vasküler, losartan tedavisi ile metabolik düzelmenin daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Bulgularımız, hipertansiyon ve hedef organ etkilenmelerinin erken evrede belirlenerek önlem alınmasının toplumun genel sağlığı ve ülke ekonomisi için sağlayacağı yararlarını ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Lewington S, Clarke R, Qizilbash S, Peto R, Collins R. (Prospective studies collaboration). Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-1913
- 2- Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2002; 89 (suppl): 3A-10A
- 3- Nickening G, Harrison DG. The AT1-Type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis. Part I: Oxidatif stres and atherogenesis. *Circulation* 2002; 105: 393-396
- 4- Lopez-Farre A, de Miguel LS, Monton M, et al. Angiotensin II AT1 receptor antagonists and platelet activation. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (suppl. 1): 45-49
- 5- Kim JA, Berliner JA, Nadler JL. Angiotensin II increases monocyte binding to endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 27: 58-63
- 6- Brown NJ, Agirbasli M, Vaughan DE. Comparative effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on plasma fibrinolytic balance in humans. *Hypertension* 1999; 34: 285-290
- 7- Kuba A, Fukuda N, Soma M, Izumi Y, Kanmatsuse K. Inhibitory effect of an angiotensin type I receptor antagonist on growth of vascular

- smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27: 58-63
- 8- Keidar S, Kaplan M, Aviram M. Angiotensin II modified LDL is taken up by macrophages via the scavenger receptor, leading to cellular cholesterol accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 97-105
- 9- Ali SS, Lester MA, Sowers JR. Metabolic abnormalities in hypertension. In Oparil S, Weber MA, Eds. *Hypertension*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. pp. 110-116
- 10- Ogihara T, Tomoichiro A, Ando K, et al. Angiotensin II-induced insulin resistance is associated with enhanced insulin signaling. *Hypertension* 2002; 40: 872-879
- 11- Lithell HOL. Effects of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991; 14: 203-209
- 12- Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. *Lancet* 1990; 335: 827-832
- 13- Spencer CG, Gurney D, Blann AD, Beevers DG, Lip GYH. Von Willebrand factor, soluble P-selectin, and target organ damage in hypertension: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Hypertension* 2002; 40: 61-66
- 14- Allikments K, Parik T, Teesalu R. Fibrinogen and albumin-globulin ratio in essential hypertension: relations to plasma renin system activity. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 105-109
- 15- Nityanand S, Pande I, Bajpai VK, et al. Platelets in essential hypertension. *Thrombosis Research* 1993; 72: 447-54
- 16- Kjeldsen SE, Weder AB, Egan B, Neubig R, Zweifler AJ, Julius S. Effect of circulating epinephrine on platelet function and hematocrit. *Hypertension* 1995; 25: 1096-1105.
- 17- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607
- 18- Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990; 39: 350-357
- 19- Nickening G, Röling J, Strehlow K, Schnabel P, Böhm M. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation* 1998; 98: 2453-2460
- 20- Nickening G, Sachanidis A, Michaelsen F, Böhm M, Seewald S, Vetter H. Upregulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by low-density lipoprotein in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1997; 95: 473-478
- 21- Sing BM, Mehda JL. Interactions, between the renin-angiotensin system and dyslipidemia. *Arch Inter Med* 2003; 163: 1296-1304
- 22- Brenner BM, Cooper M, Zeeuw DD, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type II diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869
- 23- Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Egido J. ACE inhibitors and AT1 receptor antagonists-beyond the haemodynamic effects. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 561-565
- 24- Gaillard CA, Leeuw PW. Clinical experiences with trandolapril. *Am Heart J* 1993; 125: 1542-1546
- 25- Guay DRP. Trandolapril: A newer angiotensin converting enzyme inhibitor. *Clin Ther* 2003; 25: 713-775
- 26- Laakso M, Karjalainen L, Lempiainen-Kuosa P. Effects of losartan on insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Hypertension* 1996; 28: 392-396
- 27- Fogari R, Zoppi A, Preti P, Fogari A, Malamani G, Mugellini A. Differential effects of ACE-inhibition and angiotensin II antagonism on fibrinolysis and insulin sensitivity in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2001; 14: 921-926
- 28- Ferrario CM. Use of angiotensin II receptor blockers in animal model atherosclerosis. *Am J Hypertens* 2002; 5: 9S-13S
- 29- Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 2000; 101: 1653-1659
- 30- Culleton BF. Uric acid and cardiovascular disease: a renal-cardiac relationship. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 371-375
- 31- Mazzali M, Kanellis J, Han L. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol* 2002; 282: F991-F997
- 32- Sica DA, Schoolwert AC. Uric acid and losartan. *Curr Opin Nephrol* 2002; 11: 475-482
- 33- Paolisso G, Balbi V, Gambardella A, et al. Lisinopril improves insulin action in aged patients with hypertension. 1995; 9: 541-546
- 34- Wiggam IM, Hunter SJ, Atkinson BA. Captopril does not improve insulin action in essential hypertension. A double-blind placebo-controlled study. *J Hypertens* 1998; 16: 103-109
- 35- Petrie J, Morris AD, Ueda S, Small M, Donnelly R, Connell JMC, HL Elliott. Trandolapril does not improve insulin sensitivity in patients with hypertension and type 2 diabetes: A double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1882-1889
- 36- Galletti F, Strazzullo P, Capaldo B, et al. Controlled study of the effect of angiotensin converting enzyme inhibition versus calcium-entry blockade on insulin sensitivity in overweight hypertensive patients: Trandolapril Italian Study (TRIS). *J Hypertens* 1999; 17: 439-445

- 37- Gokcel A, Ozer T, Aliustaoglu M, Unat T, Yıldırım MY. Effects of trandolapril on insulin concentrations and other metabolic variables in hypertensive patients. *Current therapeutic Research* 1997; 58: 894-902
- 38- Justiniani FR, Meserli FH. Losartan improves insulin sensitivity. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1041
- 39- Henriksen EJ, Jacop S, Kinnick TR, Teachey MK, Krekler M. Selective angiotensin II receptor antagonism reduces insulin resistance in obese zucker rats. *Hypertension* 2001; 38: 884-890
-