

Tip II Diabetes Mellitus ve Esansiyel Hipertansif Hastalarda Losartan Potasyum'un Mikroalbuminüri Üzerine Etkisi

Dr. Ahmet KÖRCEĞİZ (1), Dr. Hayri POLAT (1), Dr. Meltem SELAM (1), Dr. Naim KESKİN (2)

ÖZET

Tip II diyabet ve Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda üriner albümin atılımında Tip II diyabet ve Esansiyel hipertansiyon süresi ile anlamlı bir artış olmaktadır. Antihipertansif ajanlar (özellikle ACE inhibitörleri intraglomeruler basıncı azaltarak) bu süreci yavaşlatmaktadır. Biz çalışmamızda Losartan potasyum isimli angiotensin reseptör blokajı yapan bir ürünü kullandık. Temmuz 1997- Aralık 1997 tarihleri arasında SSK İstanbul Hastanesi dahiliye polikliniklerinde ayaktan takip edilen 51 hasta çalışmaya alındı. Bunlardan 30'u bayan, 21'i erkek hasta idi. Çalışmaya alınan hastalar üriner albumin atılımına göre, normoalbuminurik ve makroalbuminurik olarak ayrılıp ayrılıp normoalbuminurik ve makroalbuminurik olarak çalışma dışında bırakıldılar. Sekonder hipertansiyonlu hastalar çalışma dışı bırakıldılar. Malign hipertansif olanlar ve daha önce belirtilen koşullara uymayanlar çalışma dışı bırakıldılar. Çalışmaya alınan hastalardan hastaneye gelmeden 24 saat önce idrarlarını toplamaları istendi. 12 saatlik açlıktan sonra tüm hastaların supine pozisyonunda sistolik ve diastolik arter basınçları ölçüldü ve kaydedildi. Total kolesterol, trigliserid, üre, kreatin, sodyum, potasyum, glukoz, serum aldosteron seviyeleri tam kan sayımı bakıldı. Bu işlemler birer ay ara ile üç kez tekrar edildi. Ayrıca diabet süresi, cinsiyet, yaş, hipertansiyon süresi kaydedildi.

Tip II diabet ve Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda Losartan potasyum etkin bir antihipertansif (özellikle diastolik kan basıncında düşme) olduğu ve üriner albumin atılımını etkin bir şekilde azalttığı sonucuna varılırken kayda değer bir yan etki profiline rastlanmadı.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus Tip II, Esansiyel hipertansiyon mikroalbuminuri, losartan potasyum

SUMMARY

Effects of losartan potassium on microalbuminuria in patients with noninsulin dependent diabetes mellitus and essential hypertension.

In patients diabetes mellitus type II and essential hypertension excretion of urinary albumin increases as the period of disease increases. Antihypertensive agents slow down this period. In our study we used a product Losartan potassium which blocks the angiotensin receptors. 51 patients were admitted to our study. 30 of them were female 21 were male. We randomised the patients into three groups according to excretion of urinary albumin as microalbuminuria, normoalbuminuria and macro albuminuria patients with macro and norm albuminuria, secondary hypertension, malignant hypertension and those who didn't have the appropriate conditions for the study were eliminated.

Patients collected their urine 24 hours before they come to hospital. We analyzed their total cholesterol triglycerides, urea, creatinine, sodium, potassium, glucose, serum aldosterone, albuminuria, hemogram for three times, once in a month. We also recorded the period of diabet and hypertension; age and sex of the patients.

In patients with diabetes mellitus type II and essential hypertension we found that losartan potassium decreased hypertension and excretion of urinary albumin and had no specific side effect.

Key Words: Non insulin dependent diabetes mellitus, essential hypertension, microalbuminuria, losartan potassium

GİRİŞ ve AMAÇ

DM gerek prevalansı, gerekse ortaya çıkardığı, klinik tablolarla zaman zaman yaşamı tehdit etmekte ve komplikasyonları ile psikolojik ve ekonomik yıkımlara neden olmaktadır. Erken tanı konması,

yeterli tedavisi, iyi takibi ile komplikasyonlar en azından geciktirilebilmektedir.

Tip II diyabet (non insülin dependent diabetes mellitus = (NIDDM) ve esansiyel hipertansiyonlu hastalarda nefropati gelişmesi sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bu hastaların izlemlerinde önceleri mikroalbuminuri görülmektedir. Kullanımda olan bir takım ilaçlarla kontrol altına alınan hipertansiyon (anjiotensin konverting enzim inhibitörleri, kalsiyum kanal blokeleri, v.s) sayesinde nefropati gelişimi geciktirilmektedir.

Bizim yaptığımız çalışmamızda anjiotensin II reseptör blokleri olan Losartan potassium'un Tip II Diyabetes (NIDDM) ve Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda mikroalbuminuri üzerine olan etkilerinin araştırılması planlanmıştır.

MATERYEL ve METOD

Bu çalışma, Temmuz 1997 - Aralık 1997 tarihleri arasında SSK İstanbul Hastanesi dahiliye polikliniklerinde takip edilen 51 NIDDM ve Esansiyel Hiper tensiyonlu hastada yapılmıştır.

Hastalardan alınan anamnez ve sistem muayenelerine göre: yaşı 75'den büyük; sekonder hipertansiyona yol açan hastalıklar; son 6 ayda geçirilmiş serebral hemoraji; son 6 ayda geçirilmiş stroke veya geçici iskemikata; son 6 ayda geçirilmiş myokard infarktüsü; unstabl angina pectoinis, ağır kalp yetmezliği NYHA (3-4); mitral valf stenozu; aort stenozu veya hipertrojik kardiomyofati; tanısı konmuş kollojenoz veya otoimmun hastalıklar; herediter anjionorotik ödem; böbrek transplantasyonu; KC fonksiyon bozukluğu; böbrek fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin \geq 1,5 milimollik; hiperpotasemi (5,5 milimol/l T1), ciddi hiponatremi (BO milimol/H den düşük); lökopeni; hamilelik, süt verme veya etkin kontrasepsiyon sağlanmadan çocuk doğurma potansiyeline sahip kişiler; şu ilaçlar eş zamanlı tedavi enzim indükleyici ajanlar, diğer antihirpetansifler, lityum. Allopurinol, simetidine, ranitidine, immuno supresif ve antineoplastik ajanlar, kr NSAI tedavisi, kronik glukokortikoid tedavisi, dijital türevler); ACE inhibitörlerine hipersensitivite hikayesi, kooperasyonun bozuk olması durumlarında: hafif orta HT, malign hipertansiyeler; normo albuminurik ve makroalbuminurik hastalarda çalışma dışında bıkarıldılar. Daha önce antihipertansij kullananlar 1 hafta washout periyodundan geçirdiler.

Mikroalbuminurisi olan tip II diyabet ve hipertansiyonu mevcut olan 51 hastaya Los artan potasyum günde tek doz 50 mg uygulandı.

Hastalar başlangıçta 1. Ayda 2. Ayda olmak üzere toplam üç kez polikliniğe çağrıldılar. 12 saatlik açlık

dönemini takiben tam kan sayımı serum potasyum, sodyum, glukoz. Total kolesterol ve trigliserid düzeyleri aldosteron düzeyleri bakıldı.

Hastaların diyabet ve hipertansiyon süreleri, yaşları kullandıkları ilaçlar kaydedilerek. Sistolik ve diastolik kan basınçları, 5-10 dakikalık dinlenme döneminden sonra ölçüldü ve kaydedildi.

Hastaların albuminuri düzeyleri de 3 kez incelendi. Hastalar 24 saatlik idrarlarını biriktirdiler. Albuminun düzeyleri-20 derecede ortalama 6-8 hafta saklanan idrarlar 2500 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra Technicon RA-XT marka otoanalizörlerle immuno turbidimetrik yöntemle ölçüldü. Bunun için urinpak immunokiti kullanıldı. Avrupa konsensus konferansında belirttiği gibi normoalbuminene 30 mg/24 saate çıkarılan albümin miktarı, mikroalbuminuri 31-299 mg/24 saat, 300 mg/dl üzerindeki değerler ise makroalbuminuri olarak alındı.

BULGULAR

Materyel ve metotta bahsedilen parametreler incelenerek üç grup oluşturuldu.

- 1- Başlangıç değerleri
- 2- Tedavinin 1. Ayı
- 3- Tedavinin 2. Ayı

Tablo 1'de görüldüğü gibi hastaların 30'u (%58,8) kadın, 21'i (%41,2) erkekti.

	Sayı	Yüzde
Erkek	21	41,2
Kadın	30	58,8

Tablo 1

Hastaların toplam yaş ortalamaları 54,86 idi. (standart sapma 6,93) (Tablo 2). Ortalama diyabet süreleri 4,67 ortalama hipertansiyon süreleri 2,86 idi.

	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	54,86	6,93
DM Süresi	4,67	2,54
HT Süresi	2,86	2,22

Tablo 2

K+, Na+; sistolik, diastolik kan basıncı; mikroalbuminü; serum aldosteronu, trigliserid, glikoz, kolesterol ölçülüp kaydedildi. Başlangıçta, tedavinin 1. ve 2. ayda olmak üzere 3 kez tespit edildiler. Başlangıçta, tedavinin 1. ve 2. ayda olmak üzere 3 kez tespit edildiler. Sonuçlar istatistiksel olarak ki-kare yöntemi ile değerlendirildiler (Tablo 3).

	Başlangıçta		1 Ayda		2 Ayda		KT kare	P değer
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS		
K+	4,08	0,38	4,14	0,37	4,16	0,40	1,26	0,53
Na+	142,67	2,61	140,73	2,50	140,88	3,00	14,91	0,0006
Sistolik Kan Basıncı	156,57	11,81	143,53	11,76	137,94	10,45	66,77	0,0000
Diastolik Kan Basıncı	94,41	4,76	87,94	4,26	83,04	3,75	70,18	0,0000
Mikroalbumi noni	96,08	31,29	87,37	28,50	88,22	55,37	7,68	0,021
Serum aldosteronu	234,18	107,09	142,78	85,54	88,69	56,82	48,06	0,0000
Trigliserial	194,29	49,95	149,53	42,15	128,78	30,39	48,50	0,0000
Glukoz	197,43	36,37	167,37	27,01	147,27	29,94	43,17	0,0000
Kolesterol	230,71	47,61	216,88	33,19	202,71	30,25	12,82	0,0016

Tablo 3

1- Her üç dönem arasında potasyum değerleri istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir.

2- Sodyum değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede tedavi öncesinde yüksektir.

3- Sistolik kan basınçları istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştür.

4- Diastolik kan basınçları istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştür.

5- Mikroalbuminun tedavi öncesinde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir.

6- Serum aldosteron değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştür.

7- Triglisend düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştür.

8- Glukoz düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştür.

9- Kolesterol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştür.

TARTIŞMA

Harry Keen ve Mogenson tarafından bildirilen mikroalbuminüri; diabetik nefropati, retinopati ve artmış kardiovasküler hastalık riskinin bir belirtisidir (1).

Nieslen ve arkadaşları 60 NIDDM'lu hastada GFR düşmesi ve uriner albümin atılımının artışı 4 yıl boyunca izlemişlerdir. Erken dönemde normoalbuminurik, mikroalbuminurik ve makroalbuminurik hastalar uriner albümin atılımına göre sınıflanmış ve sonuçta glomeruler filtrasyon hızının mikroalbuminurik ve makroalbuminurik hastalarda belirgin olarak azaldığını, normoalbuminurik hastalarda ise oldukça sabit kaldığını tespit etmişlerdir (2, 3).

Kanauchi ve arkadaşları NIDDM'da böbrek yapısal değişimini değerlendirmek için 75 hastada renal histolojik bulgular ve uriner albumin atılımını çalışmışlardır. Uriner albümin atılımına göre hastalar normoalbuminurik ve mikroalbuminurik olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. Gruplar arasında GFR farklı tespit edilmiştir, sonuçta NIDDM da Mikroalbuminürinin glomeruler lezyonlardaki erken morfolojik değişiklikleri gösterdiği ispatlanmıştır (4).

Yapılan bazı çalışmalarda ise mikroalbuminurik ve makroalbuminurik NIDDM'lu hastalarla karşılaştırıldığında diyabet hikayesinin makroalbuminurik hastalarda daha uzun olduğu tespit edilmiştir (5, 6).

Losartanla yapılan bir çalışmada (7) esansiyel hipertansiyonlu hastalarda Los artanın albuminüriyi azaltıcı etki gösterdiği saptanmıştır. Söz konusu olan

çalışma 3 ay süreyle Enalapril kontrollü yapılmıştır. Sonuçta esansiyel hipertansiyonlu hastalarda 20mg Enalapril ve 50 mg Los artan günde tek doz kan basıncını eşit oranda azaltmaktadır. Glikoz ve lipil profillerinde hiçbir ters etki gösterilmemiştir. Losartan tedavisi en azından enalapril kadar etkili şekilde albuminüriyi azalttığı yapılan bu çalışmada gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda Losartan 50 mg ile (günde tek doz) kan basıncı etkili olarak üsürülmüştür. Lipil ve glikoz profili üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. (2 ay boyunca toplam 3 kez kan glikoz ve lipit seviyelerine bakılan hastaların kullanılan oral antidiabetikler, uygun diet ve Losartan 50 mg ile bu sonuca ulaşılmıştır).

Ayrıca Losartanın söz konusu olan 50 mg dozunda üriner albumin atılımını anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir.

Yapılan bir başka çalışmada ise Losartan tedavisi altındaki esansiyel hipertansiyonlu hastalarda renal fonksiyonlarda herhangi bir bozulma gözlenmemiştir (8). Yine bu çalışmada Losartanın antialbuminürik etkisi gösterilmiş ve bunu yaparken Losartanın glomeruler filtrasyon hızında bir değişiklik yapmadığı da gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda da Losartan renal fonksiyonlar üzerine olumsuz bir etki göstermemiştir.

Losartan potasyum ve felodipinin antihipertansif ve antialbuminurik etkilerinin Tip I ve Tip II diabette incelenmesini konu alan bir başka çalışmada özet olarak kan basıncındaki bu düşüşün karşılaştırılabilir olmasına rağmen Losartan potasyum ile üriner albumin atılımında daha fazla bir düşme sağlandığı gösterilmiştir (9). Bunun yanında Losartan'ın bu antiproteinurik etkilerinin renoproteksiyon açısından kullanılabilmesi için daha uzun dönem çalışmalar gerekmektedir.

Bizim çalışmamızda da 51 hasta üzerinde (Tip II DM ve hipertansif) Losartan potasyum antiproteinurik etki gösterdiği istatistiksel olarak gösterilmiştir.

Esansiyel hipertansiyonda renin-anjiotensin-aldosteron ekseninde Losartan potasyumun etkilerini araştıran bir çalışmada özetçe Losartan potasyumun plazma renin aldosteron ve Anjiotensin II değerlerinde depresyon yaptığı gözlenmiştir (10).

Bizim çalışmamızda birer ay ara ile toplam üç kez aldosteron seviyesine bakılmıştır (bu arada hastalar günde tek doz 50 mg Losartan potasyum kullanmışlardı) ve bunun sonucunda Losartan potasyum ile bir düşme olduğu kaydedilmiştir.

Yine bir grup müellifin yaptığı bir başka çalışmada Losartan'ın insanlarda Anjiotensin II reseptör blokajı ile aldosteron seviyesini azalttığı gösterilmiştir. Anjiotensin II aldosteron salınımını uyarıcı etkiye sahiptir (11).

Bizim çalışmamızda da yukarıda bahsedildiği gibi Losartan potasyum ile aldosteron seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş sağlanmıştır.

Bir başka çalışmada ise Losartanın insanlarda aldosteron ve Anjiotensin II ye karşı verilen renal vasküler cevapları bloke ettiği gösterilmiştir (12).

Yine Losartan konulu plasebo kontrollü başka bir çalışmada ise (13). Losartan hipertansiyon üzerine olumlu etkileri saptanmış olup ayrıca insulün duyarlılığı, glikoz metabolizması ve serum lipitleri üzerine etkisi nötr al kalmıştır.

Bizim yaptığımız çalışmada da Losartanın sistolik ve diastolik kan basıncını anlamlı derecede düşürdüğü gösterilmiştir. Ayrıca bizim yaptığımız çalışmada Losartanın glikoz ve lipit profili üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.

Yapılan bir başka çalışmada Losartan ACE inhibitörleri ile karşılaştırılmıştır. Plasebo kontrollü çalışmada 50mg Losartan ve 5 mg ramipril ile yapılmıştır. Özetle her iki ilaçla hastalarda arter yel basınç anlamlı şekilde düşerken üriner albumin atılımının da azaldığı gözlenmiştir. Bu arada her iki ilaç grubunda da renal hemodinamikler üzerine (glomeruler filtrasyon hızı PAH klerensi) olumsuz etkiler gözlenmemiştir (14). Ayrıca bu çalışmada üriner albumin atılımının azalma hızının kan basıncının azalması ile korale olduğu gösterilmiştir.

SONUÇ

Diabetes mellitusun mikro ve makrovasküler komplikasyonların önlenmesi tedavideki ana hedeftir. Bu amaç için komplikasyonların gelişmesi ile ilgili güvenilir markerlara ihtiyaç vardır. Mikroalbuminüri; renal hasarın en erken belirtilerinden biri olması yanında uzun süreli mortalitenin önemli bir etkeni olan kardiovasküler hastalık içinde güvenilir bir marker olduğuna dair kanıtlar vardır.

Kullanımda olan çeşitli antihipertansif ajanlar (anjiotensin konverting enzim blokeleri, kalsiyum kanal blokeleri v.s) intraglomeruler basıncı azaltarak nefropati gelişimini geciktirmektedirler. Bu ilaçları kullanan hastalarda mikroalbuminüri düzeyinde belirgin düşme olmuş veya mikroalbuminüri'nin makroalbuminüriye dönüşümü geciktirmiştir.

Bizim çalışmamızda da anjiotensin reseptör blokleri olan Losartan potassium antihipertansif ilaç olarak hipertansif ve Tip II diabetli (NIDDM) hastalarda 50 mg dozunda günde tek doz kullanıldı. Yapılan ölçümler sonucu mikroalbuminuri düzeyinde gerileme saptanmıştır. Ayrıca aynı dozda etkin bir antihipertansif olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- **C.E Mogenson.** Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropaty. *Kidney International* 1987; 31: 673-689.
 - 2- **Judkin J.S;** Microalbuminuria in vasculer disease. In Mogenson C.E, (ed.). *Microalbuminuria a marker for organ damage.* British Library Cataloguing Pub Data, London, 1993; p: 69-90.
 - 3- **Nielsen S, et al;** sistolic blood pressure relates to the rate of decline of glomerular filtration rate in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1993; 7: 112-115.
 - 4- **M. Kanauchi, K. Ishihara, H. Nishioka, K. Hishiura and K. Dohi;** Glomerular lesion in patients with non insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria; *Internal Medicine* 1993; 32: 753-757.
 - 5- **M. A. Gall, P. Rossing, P. Skott P. Damsbo, A. Vag, K. Bech A, Dejgaard, M. Lauritzen, H.H. Parving;** Prevalence of micro and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in european type II (non-insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, 1991; 34: 655-661.
 - 6- **Stehouwer C.D., Fisher H.R, Van Kujik A.W et al;** Endotelial dysfunction precedes development of microalbuminuria NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 561-564.
 - 7- **Nielsen, S. Dollerup J, Nielsen B, Jensen H. A, Mogensen C.E,** Losartan reduces albuminuria in patients with essential hypertension. An enapril controlled 3 months study; *Nephrol Dial Transplant* 1997; 2: 19-23.
 - 8- **Fauvel J.P. Velon S.; Berra N., Pozet N. Laville M;** Effecets of Losartan on renal function in patients with essential hypertension; *J. Cardiovascu Pharmacol*, 1996; 28: 259-63.
 - 9- **Chan J. C, Critchley J. A, Tomlinson B, Chan T. Y., Cockram C. S;** Antihipertansive and anti-albuminuric effects of losartan potanssium and felodipine in chinese elderly hyperdive patients with or without noninsulindependent diabets mellitus. *Am J Nefrol* 1997; 17: 72-80.
 - 10- **Bauer, A.H. Reams G.P, Wu Z., Lau-Sieckman A;** Effects of losartan on the renin - anjiotensin - aldosteron axis in essantial hypertension *J. Hum Hypertension* 1995; 9: 237-243.
 - 11- **Mentzel S., Assman K. J, Dikman H. B., de Jong A.S, van Son j. P. Wetzels J. F., Koene F. A.;** İnhibition of aminopeptidase a active causes an acute albuminuria in mice an anjiotensin 2 mediated effect. *Nefhrol Dial Transplan* 1996; 11: 2163-9.
 - 12- **Gandhi S.K, Ryder D.H, Brown N, J;** Losartan block aldosterone and renal vascular reseponses to anjiotensin II in human. *Hypertension* 1998; 28: 961-6.
 - 13- **Moan, A, Hoiggen A, Seljeflot I., Risanger T, Armesen H, Hjelösen S. E;** The effect of anti-jotensin II reseptör antagonism with losartan on glucose metabolism and insulin sensitvity; *J. Hypertension*, 1996; 14: 1093-7.
 - 14- **Erley C. M, Bader B, Risler T;** Renal hemodynamics in essential hypertensive treated with losartan; *Clin Nephrol*, 1995; 43: 8-11.
-