

Esansiyel Hipertansiyonda ACE İnhibitörlerinin Glomeruler Filtrasyon Hızı, Proteinüri Ve Hiperinsülinemi Üzerindeki Etkileri

Hakan KASAPOĞLU¹, Armağan TUĞRUL²

ÖZET:

Amaç: Günümüzde esansiyel hipertansiyon (EsHT) patogenezinde angiotensin II'nin rolü kanıtlanmış ve angiotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEI) antihipertansif tedavide yerini almıştır. Gerek hipertansiyon sonucu gelişen endotel ve mezangial hücre hipertrofisini, gerekse büyümeye faktör özelliği olan ve EsHT'da yüksek olduğu saptanan insülin düzeylerini düşürücü etkileri vardır.

Gereç ve Yöntem: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Hipertansiyon polikliniklerinde izlenen yaş ortalaması 48.7 ± 9 olan 30 EsHT'lu olguda ACEI'ü kaptoprilin hipertansiyon, böbrek fonksiyonları (kreatinin klirensi, proteinüri/gün) ve plasma insülin düzeylerine etkisi araştırıldı. Yaşı ortalaması 50.9 ± 7.2 olan 30 sağlıklı kontrol grubunun aynı parametreleri ile karşılaştırıldı. İnsülin düzeyi için RIA yöntemi ile Coat-A-Count kit kullanıldı (Normali 0-30 mikroünite/ml). Sonuçlar Wilcoxon testi ve Student-T testi ile değerlendirildi.

Bulgular: EsHT'lu olguların 3 aylık kaptopril tedavisinden sonra sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncı değerleri azaldı ($p=0.00001$), GFR/kreatinin klirensi olarak bakırı arttı ($p=0.095$) ve günlük proteinüri düzeyleri azaldı ($p=0.039$). Hem 5 yıldan kısa ve 5 yıldan uzun süreli EsHT'larda, hem de 50mr/gün'den az ve 50mg/gün'den çok kaptopril kullanımında GFR artışı ve proteinürideki azalmalar anlamsızdır.

EsHT grubunun plasma insülin düzeyi (15.3 ± 25 mikroünite/ml) kontrol grubundan (7.9 ± 11 mikroünite/ml) yüksekti, ama istatistiksel anlamlılık yoktu. ACEI kullanımı ile ortalama plasma insülin düzeyi (12.6 ± 12 mikroünite/ml) düşmesine karşın, bu düşüş anlamlı değildi. EsHT'lu olgular vücut kitle indeksine göre obez ve obez olmayan gruplara ayrıldı. Obez EsHT'lu olguların insülin düzeyi (ort. 20 ± 34 mikroünite/ml), obez olmayan EsHT'lu olguların insülin düzeyinden (9.9 ± 5 mikroünite/ml) yüksek idi, ancak istatistiksel bir anlamlılık bulunmadı. Her iki grupta da tedavi sonrası insülin düzeylerinde saptanan azalmalar anlamsızdı.

Tartışma: EsHT'da kullanılan ACEI'lerinin hipertansiyon süresine ve kullanılan ilaç dozuna bağlı olmadan GFR'yi artırdığını ve proteinürtiyi azalttığını, istatistiksel anlamlılık olmasa da EsHT için risk faktörü olarak kabul edilen hiperinsülinemiyi azaltıcı etkisinin olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar sözcükler: hipertansiyon, hiperinsülinemi, obezite, proteinüri, glomerular filtrasyon hızı.

SUMMARY:

EFFECT OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS ON GLOMERULAR FILTRATION RATE, PROTEINURIA AND HYPERINSULINEMIA IN ESSENTIAL HYPERTENSION

Purpose: The role of angiotensin II in the pathogenesis of essential hypertension (EsHT) have been established and angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) have taken their role in the antihypertensive treatment. They have reversing effect on endothelial and mesangial cell hypertrophy secondary to hypertension and lowering effect on insulin levels which have been detected elevated in EsHT.

Material and Method: The effect of ACEI captopril on hypertension, renal functions (creatinin clearance, daily proteinuria) and insulin levels were investigated in 30 cases of EsHT with a mean age of 48.7 ± 9 years attending Trakya University Medical Faculty Internal Medicine and Hypertension Outpatient Clinics. Same parameters were compared with those of 30 normal controls with a mean age of 50.9 ± 7.2 years for the measurements of insulin levels RIA method and Coat-A-Count kit (normal: 0-30 microunits/ml) were used. The results were analysed by using Wilcoxon and Student-T tests.

¹ Uz.Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.

² Doç.Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.

Results: After 3 months of captopril therapy systolic, diastolic and mean blood pressure values were decreased ($p=0.00001$), glomerular filtration rate (GFR) were increased ($p=0.095$) and daily amount of proteinuria were decreased ($p=0.039$) in EsHT cases. GFR increments and the reductions in protein were not significant both for the patients of less or more than 5 years of EsHT, and for those whom less or greater than 50 mg/day of captopril were administered.

Mean plasma insulin level (15.3 ± 25 microunits/ml) of EsHT group was higher than that of the control group (7.9 ± 11 microunits/ml), but the difference was not significant statistically. By ACEI administration mean plasma insulin level (12.6 ± 12 microunits/ml) was decreased, but the reduction was not significant statistically. The cases of EsHT were grouped as obese or nonobese regarding to their body mass index. Mean insulin levels (20 ± 34 microunits/ml) of the obese EsHT cases were higher than those the nonobese EsHT group (9.9 ± 5 microunits/ml), but there was not any significant difference. Reductions of insulin levels in the both groups after the treatment were not significant.

Conclusion: As a result, we consider that ACEI therapy in EsHT increase GFR and decrease proteinuria regardless of period of HT and the drug dosage, although not significant statistically, has lowering effect on hyperinsulinemia which is an accepted risk factor for EsHT.

Keywords: Hypertension, hyperinsulinemia, obesity, proteinuria, glomerular filtration rate.

GİRİŞ VE AMAÇ:

Esansiyel hipertansiyon (EsHT) çeşitli organ komplikasyonlarının gelişmesine neden olan hemodinamik bir hastaliktır. Uzun süreli EsHT, böbrekte serum kreatinin düzeylerinde hafif- orta artış, çoğu kez normale yakın glomerular filtrasyon hızı (GFR), mikroskopik hematuri ve/veya hafif proteinürü kliniği ile ortaya çıkan benign nefroskleroz gelişimine neden olabilir. Bu patolojinin oluşmasında angiotensin II'nin rolü kanıtlanmış ve günümüzde bu mekanizmada yer alan angiotensin konverting enziminin inhibitörleri (ACEİ) antihipertansif tedavi kapsamına alınmışlardır (1).

Son yıllarda büyümeye faktör özelliği olan insülin düzeyinin de, EsHT'da yüksek olduğuna ve ACEİ'ların insülin düzeyi üzerine etkili olduğuna ilişkin çalışmalar vardır (2-4).

Antihipertansif tedavi amacı ile kullanılan ACEİ'ü kaptoprilin gerek böbrek fonksiyonlarına, gerekse plasma insülin düzeyi üzerine olan etkilerini belirlemek amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

MATERİYEL VE METOD:

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD hipertansiyon polikliniğinde izlenen 30-65 yaş grubunda (ort. yaş 48.7 ± 9) 22 kadın, 8 erkek toplam 30 EsHT'lu olgu çalışma grubumuzu oluşturdu. Olguların seçiminde GFR, proteinürü ve insülin düzeylerini etkileyebilecek olan gebelik, yanık, travma, akut infeksiyon, akciğer- karaciğer- böbrek hastalıkları, postoperatif dönem, sepsis, kollagen doku

hastalığı ve malignite olmamasına dikkat edildi. Tansiyon takibine göre çalışma grubunun 20'sine 50mg/gün veya daha az dozda, 10'una 50mg/gün'den daha fazla kaptopril uygulandı.

ACEİ kullanımı öncesi ve 3 ay sonrasında sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncı değerleri, böbrek fonksiyonlarından GFR(kreatinin klirensi olarak, normali $80-160$ ml/dk/ $1.73m^2$) ve 24 saatlik proteinürü (normali 30-300mg/gün) değerleri karşılaştırıldı. Aynı grubun ilaç kullanımı öncesindeki ve sonrasında plazma insülin düzeyleri, yaş ortalaması 50.9 ± 7.2 olan 17 kadın, 13 erkek toplam 30 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubunkiler ile ve kendi içinde vücut kitle indeksi (VKİ) $30kg/m^2$ üzerinde olan obez(16 kişi), altında olan nonobez(14 kişi) gruplar olarak karşılaştırıldı. İnsülin düzeyi RIA yöntemi ile Coat A-Count kiti kullanılarak değerlendirildi (normali 0-30 mikroünite/ml).

Parametrelerdeki değişiklikler istatistiksel olarak Wilcoxon testi ve Student T testi ile değerlendirildi.

BULGULAR:

EsHT'lu olguların 3 aylık kaptopril tedavisinden sonra:

- 1) Sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncı değerlerinde beklenen anlamlı azalmalar oldu ($p=0.00001$, Tablo I).
- 2) Antihipertansif tedavi sonrasında GFR değerlerinde anlamlı artışlar ($p=0.0095$) ve günlük proteinüri düzeylerinde anlamlı azalmalar ($p=0.039$) oldu (Tablo I).
- 3) Hem 5 yıldan uzun süreli, hem de 5 yıldan daha kısa süreli EsHT'lu olguların kan basıncı değerleri anlamlı olarak düşmesine karşın, ne GFR'deki artışlar ne de proteinürideki azalmalar anlamlı değil idi (Tablo II).

Tablo II: 3 aylık kaptopril tedavisinin hipertansiyon süresini göre kan basıncı, GFR ve proteinüri üzerine etkisi.

	5 Yıldan Uzun Süreli EsHT			5 Yıldan Kısa Süreli EsHT		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Anlamlılık p	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Anlamlılık p
Sist.KB(mmHg)	162 ± 17	136 ± 15	0.0015	156 ± 13	136 ± 9	0.0017
Dias.KB(mmHg)	98 ± 10	84 ± 8	0.0015	97 ± 7	83 ± 7	0.0033
Ort.KB(mmHg)	118 ± 11	101 ± 9	0.0064	116 ± 8	100 ± 7	0.0014
GFR(ml/dk)	110 ± 25	124 ± 37	0.233	103 ± 30	128 ± 22	0.216
Proteinüri(mg/gü)	112 ± 100	85 ± 50	0.427	115 ± 89	73 ± 47	0.132

Tablo III: Farklı dozda kaptopril kullanımının kan basıncı, GFR ve proteinüri üzerine etkisi.

	50mg/g. den Az Kaptopril Kullananlar			50mg/g.den Fazla Kaptopril Kullananlar		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Anlamlılık p	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Anlamlılık p
Sist.KB(mmHg)	152 ± 8	134 ± 10	0.0003	171 ± 19	139 ± 15	0.0069
Dias.KB(mmHg)	92 ± 4	82 ± 6	0.0004	108 ± 7	88 ± 9	0.0117
Ort.KB(mmHg)	112 ± 4	99 ± 6	0.0001	128 ± 8	104 ± 11	0.0069
GFR(ml/dk)	103 ± 27	122 ± 32	0.052	116 ± 26	134 ± 25	0.075
Proteinüri(mg/g)	94 ± 63	78 ± 46	0.279	153 ± 131	81 ± 54	0.203

4) Gerek 50mg/gün ve daha düşük, gerekse 50mg/gün'den daha yüksek dozda ilaç kullanan EsHT'lu olguların kan basıncı değerleri düşüğü halde, ne GFR'deki artış ne de proteinürideki azalışlar anlamlı değil idi (Tablo III).

5) EsHT grubunun insülin düzeyleri (ort. 15.3 ± 25 mikroünite/ml), hiper-tansiyonsuz kontrol grubundan (ort. 7.9 ± 11 mikroünite/ml) yüksek olmasına karşın, istatistiksel anlamlı değil idi ($p=0.284$, Tablo IV).

EsHT'lu grupta ACE'i kullanımı ile ortalama insülin düzeyi düşmesine (ort. 12.6 ± 12 mikroünite/ml) rağmen, bu düşme ne kontrol grubu ile ne de ilaç öncesi insülin düzeyleri ile

karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı değil idi ($p=0.346$, $p=0.50$, Tablo IV).

Tablo IV: Kontrol ve EsHT'lu olguların kaptopril öncesi ve sonrası plasma insülin düzeyleri.

	İnsülin Düzeyi Mikroünite/ml	EsHT grubu	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Anlam. (p)
			Mikroünite/ml	Kontrol grubu	Anlamlılık (p)
İnsülin Düzeyi Mikroünite/ml	15.3 ± 25	EsHT grubu	12.6 ± 12	Kontrol grubu	0.50
Anlamlılık (p)	0.284		0.346		

6) Obez EsHT'lu olguların insülin düzeyi (ort. 20 ± 34 mikroünite/ml), obez olmayan EsHT'lu

olguların insülin düzeyinden (ort.9.9±5 mikroünite/ml) yüksek idi, fakat istatistiksel anlamlılık bulunamadı ($p=0.50$, Tablo V).

Her iki grupta da tedavi sonrası insülin düzeylerinde saptanan azalmalar anlamsız bulundu ($p=0.717$, $p=0.925$, Tablo V).

Kontrol grubu insülin düzeyleri ile de karşılaştırıldığında ne obez EsHT, ne de obez olmayan EsHT grubundaki tedavi sonrası görülen insülin düzey azalmaları anlamlı değil idi ($p=0.10$, $p=0.40$).

Tablo V: VKİ(vücut kitle indeksine) göre sınıflanan EsHT'lu olguların kaptopril öncesi ve sonrası insülin düzeyleri.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Anlamlılık (p)
VKİ ≥ 30kg/m ²	20 ±34	14.7 ± 16	0.717
VKİ < 30kg/m ²	9.9 ± 5	10.2 ± 7	0.925
Anlamlılık (p)	0.50		

TARTIŞMA VE SONUÇ:

EsHT oluşumunda rol oynayan angiotensinII, efferent arterioler direnci arttırarak glomerüler kapiller hidrostatik basıncı artırır (5). ACEİ'leri efferent arte-rioler tonusu azaltır ve glomerüler kapiller hidrostatik basıncı azaltır, glomerüler filtrasyon yüzey alanını etkileyen mezengial hücrelerde de gevşeme yaparak filtrasyon yüzey alanını genişletir, ultrafiltrasyon koefisyentini arttırrır ve böylece glomerül filtrasyon miktarını arttırrır. Yapılan çalışmaların çoğunda effektif böbrek plasma akımında ve GFR'de artma, proteinüride azalma (6-9), bir kısmında da değişiklik olmadığını (10-12) bulmuşlardır. Biz de çalışmamızda 3 aylık kaptopril tedavisi sonrasında kan basınçlarında azalmalar, GFR'de % 18 oranında artma ve proteinüride % 42 oranında azalma saptadık.

EsHT süresi farklı olan bazı çalışmalarda GFR'de değişiklik saptanmadığı (11,12) halde, kaptopril dozuna bağlı olarak GFR'de değişiklikler bildirilmektedir (9,13,14). Çalışmamızda da ne hipertansiyon süresi ile, ne de kullanılan ilaç dozuna bağlı olarak GFR'de anlamlı değişiklikler saptanmadık.

Değişik tipte kronik glomerüler hastalığa eşlik eden hipertansiyonu olan hastalarda ACEİ'lerinin proteinürüyi azalttığını gösterilmiştir (15-17). Gerek kan basıncındaki azalmalara, gerekse efferent arterioler vazodilatasyon sonucu gelişen intraglomerüler basınç azalmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Çalışmamızda ilaç kullanımı sonrası proteinüride % 42 oranında anlamlı azalma saptadık. Bu azalma da ne hipertansiyon süresi, ne de ilaç dozuna bağlı değil idi. EsHT'da insülin direnci ve hiperinsülinemi olduğu epidemiyolojik ve deneyel çalışmalarla doğrulanmıştır (4,18). Hiperinsülineminin hipertansiyondaki etki mekanizmaları hakkında ; sodyum retansiyonu, adrenerjik tonus uyarılması, transmembran iyon değişimlerinde bozukluk, renin angiotensin aldosteron sistemiyle etkileşim ve aterogenez hızlandırma gibi nedenler üzerinde durulmaktadır (19,20). Son yıllarda insülin direnci ve hiperinsülineminin, hipertansiyonu olan obez hastaların yaklaşık % 50'sinde bulunduğu ve hipertansiyon gelişimi için etken olduğu düşünülmektedir (21,22). Ayrıca insülin duyarlığının ACEİ'leri tarafından olumlu etkilendiği de bildirilmiştir (23). Çalışmamızda da EsHT için risk faktörü olarak kabul edilen insülin değerlerinde kontrol grubuna oranla artış saptadık ve tedavi sonrası bu değerler düştü. Ancak olgu sayısının az olması nedeniyle olduğunu düşündüğümüz, bu değişiklikler istatistiksel anlamlı değil idi. Ayrıca olgularımızı obez ve obez olmayan gruplara ayırdığımızda da, obez grupta ne başlangıçtaki insülin yükseklikleri ne de tedavi sonrası insülin değerlerindeki düşmeler, gene sayısal azlık nedeniyle olduğunu düşündüğümüz şekilde, anlamlı değil idi.

SONUÇ:

EsHT'da antihipertansif olarak kullanılan ACEİ'lerinin hipertansiyon süresine ve kullanılan ilaç dozuna bağlı olmadan GFR'yi artırdığını, proteinürüyi azalttığını, istatistiksel anlamlılık olmasa da hipertansiyon için risk faktörü olarak kabul edilen hiperinsülinemiyi azaltıcı etkisinin olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR:

- Williams GH: Hypertensive Vascular Disease. Harrison's Principles of Internal Medicine Editors: Willson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK, 12th ed. Mc Graw Hill, 1991, page 1001-1015.
- Black HR. The coronary artery disease paradox: The role of hyperinsulinemia and insulin resistance and implication for therapy. J Cardiovasc Pharmacol (Suppl 5) 1990;15: S 26-38.
- 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.
- 4. Ferrannini E, Haffner SM, Stern MP. Essential hypertension: Insulin resistant state. *J Cardiovasc Pharmacol (Suppl 15)* 1990; 15: S 18-25.
 - 5. Fried TA, Stein JH. Glomerular dynamics. *Arch Intern Med* 1983;143: 787-791.
 - 6. Bauer JH, Reams GP. Renal affects of ACE inhibitors in hypertension. *Am J Med (Suppl 4 C)* 1981;81: 19-27.
 - 7. Bauer JH. Role of angiotensin converting enzyme inhibitors in essential and renal hypertension. *Am J Med (Suppl 2A)* 1984;77: 43-51.
 - 8. Bauer JH, Jones LB. Comparative studies enalapril vs. Hydrochlorothiazide as first step therapy for the treatment of primary hypertension. *Am J Kidney Dis* 1984;4: 55-62.
 - 9. Hollenberg NK, Meggs LG, Williams GH, Katz J, Garnic JD, Harrington DP. Sodium intake and renal responses to captopril in normal man and in essential hypertension. *Kidney Int* 1981;1: 1212-1224.
 - 10. Brunner HR, Gavras H, Waeber B, Textor DC, Turini GA, Wauters JP. Clinical use of an orally acting converting enzyme inhibitors: Captopril. *Hypertension* 1980;2: 558-566.
 - 11. Reams GP et all. Short and long term effects of spirapril on renal hemodynamics in patients with essential hypertension. *J Clin Pharmacol* 1992;32: 348-353.
 - 12. Valvo E et all. Systemic and renal effects of a new angiotensin converting enzyme inhibitor, benazepril in essential hypertension. *J Hypertens* 1990; 8: 991-995.
 - 13. Brunner HR, Gavras H. Is the renin system necessary? *Am J Med* 1980;69: 739-744.
 - 14. Thomsen OO, Danielsen H, Sorensen SS, Pedersen EB. Effect of captopril on renal hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone and the osmoregulatory systems in essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;30: 1-6.
 - 15. Heeg JE, De Jong PE, Von Der Hem GK, De Zeeuw D. Reduction of proteinuria by angiotensin converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1987;32: 78-83.
 - 16. Ikeda J, Nakayama D, Gomi T, Sakurai J, Yamazaki T, Yuhara M. Captopril an angiotensin I converting enzyme inhibitor, decreases proteinuria in hypertensive patients with renal diseases. *Nephron* 1989;52: 72-77.
 - 17. Natali A, Santoro D, Palombo C, Cerri M, Ghione S, Ferrannini E. Impaired insulin action on skeletal muscle metabolism in essential hypertension. *Hypertension* 1991;17: 170-178.
 - 18. Modan M, Halkin H, Almog S. Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985;75: 809-817.
 - 19. Ferrannini E, Natali A, Cerri M, Santoro D, Palombo C. Hypertension. A metabolic disorders. *Diabetes Metab* 1989;15: 284-291.
 - 20. Stout RW. Overview of the association between insulin and atherosclerosis. *Metabolism (Suppl 1)* 1985;34: 7-12.
 - 21. Joint National Committee on detection, Evaluation and treatment of high blood pressure. 1988 Report. *Arch Intern Med* 1988;148: 1023.
 - 22. Pyorola K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: Result from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 1979;2: 131-141.
 - 23. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Eng J Med* 1989;312: 868-873.