

## ANJİOTENSİN II RESEPTÖR BLOKAJININ TİP II DİABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA KAN LİPİD DÜZEYLERİNE ETKİSİ\*

Mahmut GÜMÜŞ<sup>1</sup>, Birsal KAVAKLI<sup>1</sup>, Semra AKTAŞ<sup>1</sup>, Mehmet SARGIN<sup>1</sup>,  
Mehmet ALIUSTAOĞLU<sup>1</sup>, Kamil ÖZDİL<sup>2</sup>, Ali YAYLA<sup>1</sup>

Ateroskleroz ve hipertansiyon Diabetes Mellitus (DM) ile birlikte sıkça görülür. DM'de dislipidemi insidansı da yüksektir. Çalışmamızda hipertansiyon tedavisinde yeni bir grubun üyesi olan Losartan Potasyum'un diabetik hipertansif hastalarda kan lipid düzeylerine etkisini araştırmayı amaçladık. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği ve Diabet polikliniğine başvuran Tip II diabetli, 34 kadın, 6 erkek toplam 40 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 58,1 yıl, diabet süreleri ortalaması 7,7 yıldır. Ailevi hiperlipidemisi olanlar, antilipidemik ilaç kullananlar ve kreatin klirensi <60 ml/dk olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalara 3 ay süresince Losartan 50 mg oral verildi. Hastalar bu süre içerisinde antidiabetik tedavilerini aldılar ve uyguladıkları rutin diyet programında herhangi bir değişiklik yapmadılar. Hastaların başlangıçta, 2.ayda ve 3.ayda vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik ve diastolik kan basıncı, açlık kan glukozu, total kolesterol, trigliserid, HDL-Kolesterol ve LDL-Kolesterol değerleri ölçüldü. Çalışma süresince hastalarımızın VKİ, açlık kan glukozu ve HDL-Kolesterol değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadı. Kan basıncı değerlerinde, total kolesterol, trigliserid ve LDL-Kolesterol değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı düşüşler saptandı. Sonuç olarak Losartan Potasyum, diabetik-hipertansif hastalarımızda, kan şekeri regülasyonunu etkilemeyen fakat kan basıncı ve lipid profili üzerine olumlu etkileri görülen bir ajandır.

*Anahtar kelimeler: AT II Reseptör Antagonistleri, Diabetes Mellitus, Dislipidemi*

### THE EFFECT OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONISTS ON LIPID PROFILE IN TYPE II DIABETES MELLITUS

Atherosclerosis and hypertension are frequently found with diabetes mellitus. Diabetes Mellitus has also got the high incidence of dislipidemia. In this study, we aim to investigate the effect of Losartan Potassium as a new member of AT II receptor antagonists, on lipid profile in hypertensive diabetic patients. 34 female and 6 male, totally 40 diabetic outpatients who were submitted to Kartal Training Hospital, were included to the study. Mean age of them was 58,1 years and mean duration of diabetes was 7,7 years. The patients who have familial dislipidemia, under antilipidemic therapy and have creatinin clearance below 60 ml/min were excluded. Patients were treated with 50 mg Losartan Potassium daily for three months. They have received their prior antidiabetic therapy and diet. We visited them every month from the beginning of the study for three months, and during this visits, we measured the levels of body mass index, sistolic and diastolic blood pressure, fasting blood glucose, total cholesterol, trigliserid, HDL-Cholesterol and LDL-Cholesterol. The level of body mass index, fasting blood glucose and HDL-Cholesterol did not changed at the end of study but blood pressure, total cholesterol, trigliserid and LDL-Cholesterol levels decreased significantly. As a result, we concluded that, Losartan Potassium has a positive effect on lipid profile in hypertensive diabetic patients without any undesirable effect on blood glucose regulation.

*Key words: AT II Receptor Antagonists, Diabetes Mellitus, Dislipidemia*

Diabetes Mellitus, endojen insülinin mutlak veya göreceli eksikliği sonucu gelişen kronik hiperglisemi, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar, kapiller membran değişiklikleri ve ateroskleroz ile seyreden bir durumdur. Tüm diabet vakalarının % 80' ini oluşturan Tip II diabetin yurdumuzdaki sıklığı % 2-5 civarındadır. Tüm dünyada bu sayının önümüzdeki yıllarda 160 milyonu aşması beklenmektedir.

Diabetes Mellitus; akut ve kronik komplikasyonları nedeniyle toplumun büyük bir kesiminin sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Diabetin iyi kontrolü ve komplikasyonlarının etkin bir şekilde tedavi edilmesinin diabetik kişilerin yaşam süresini ve kalitesini etkileyeceği açıktır.

Diabetes Mellitus aterosklerotik damar hastalığı riskini artırmaktadır. Özellikle obezite, hipertansiyon, sigara kullanımı gibi bilinen diğer risk faktörlerinin olduğu hastalarda bu risk en fazladır. Tip II diabetli hastalarda kan lipid ve lipoprotein konsantrasyonlarında da kalitatif ve kantitatif bozukluklar görülmektedir. Tip II diabette en sık olarak trigliseridler yükselir. VLDL ve LDL-kolesterol yükselmesiyle, HDL- kolesterol azalmasına rastlanır. İyi glisemik kontrolün sağlanmasıyla bu değerler normal sınırlara dönebilir. Ayrıca diabetle birlikte görülebilen diğer hastalıkların ve komplikasyonların tedavisi de diabetik dislipideminin iyileştirilmesine katkıda bulunacaktır.

Bu çalışmada, Diabetes Mellitus' la birlikte sıkça gördüğümüz hipertansiyonda, antihipertansif bir ajan olarak kullandığımız anjiotensin II reseptör blokleri "Losartan Potasyum" un diabetin kontrolü ve kan lipidleri üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

\*XXI. Ulusal Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi'nde yazılı bildiri olarak sunulmuştur. 29 Eylül - 3 Ekim 1998 İstanbul Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi <sup>1</sup>İç Hastalıkları Kliniği, <sup>2</sup>İç Hastalıkları Uzmanı, Serbest Hekim.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada; Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği ve Diabet Polikliniğinde takip edilmekte olan hastalardan 44 adedi çalışmaya alındı. Bu hastalar Eylül 1997-Ocak 1998 ayları arasında takip edildi. Çalışmaya kabul edilen hastalar aşağıdaki parametrelere göre seçilmiş ve çalışmaya kabul edilmişlerdir.

1. Saptanan diabet süresi > 0.5 yıl
2. Hafif hipertansiyon (DKB: 90-99 mmHg.) Orta hipertansiyon (DKB: 100-109 mmHg.)
3. Kreatin klirensi > 60 ml/dk
4. Antilipidemik ilaç kullanmayanlar
5. Ailevi hiperlipidemisi olmayanlar
6. Diabet polikliniğinde takip altında olan ve rutinde önerilenin dışında diyet uygulamayan hastalar
7. Çalışma konusunda bilgilendirilmiş ve onayları alınmış hastalar

Daha sonra antilipidemik ilaç kullanmaları ve rutin kontrollere gelmemeleri nedeniyle 4 hasta çalışmadan çıkarıldı.

İlk vizitte çalışmaya kabul edilen hastaların yukarıda belirtilen özellikleri saptanarak çalışmaya alınmış ve varsa önceden kullandığı antihipertansif ilaçları kesilmiştir. Bu hastalara antihipertansif diyet ile ani kan basıncı yükselmesi durumunda Nifedipin dilatö kullanımı önerilmiştir. Bu hastalardan 15 günlük sürede 3 kez ani kan basıncı yükselmesi ve Nifedipin kullanımı öyküsü olanların çalışmadan çıkarılması öngörülmüştür. 15 gün sonraki vizitte Losartan 50 mg. tb. (Cozaar MSD) başlanmıştır. Eğer hasta ilaç kullanıyorsa ilk vizitte Losartan 50 mg başlanmıştır. Ek olarak 1 gr/kg/gün protein içeren tuz kısıtlanmalı diabetik diyet uygulanmıştır. Hastalarımıza ilaç verilmeye başlandığında ve 2., 3. aylarda çalışma protokolünde belirlenen parametreler incelenmiştir.

Hastalarımızın 1. ay, 2. ay ve 3. ayda vücut kitle indeksi, kan basıncı, açlık kan şekeri, elektrolit, üre, kreatinin, total kolesterol, trigliserid ve HDL-K değerleri ölçüldü. LDL-K hesaplanmasında Friedewald formülü kullanıldı.

$$LDL-K \text{ (mg/dl)} = \text{Total kolesterol (mg/dl)} - [\text{trigliserid}/5 \text{ (mg/dl)} + \text{HDL-K (mg/dl)}].$$

Vücut kitle indeksi (VKİ) poliklinikte tartı ve boy ölçümü yapılarak hesaplandı (kg/m<sup>2</sup>). Kan basıncı poliklinikte 15 dakika süre ile dinlenen hastalarda oturur pozisyonda her iki koldan iki kez ölçüldü ve iki ölçümün ortalama değerleri alındı. Biokimyasal tetkikler Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biokimya Laboratuvarı'nda "911 Automatic Analyzer" ile "enzimatik kolorimetrik test" yöntemi ile yapıldı.

Hastalar izlemeleri boyunca kullandıkları antidiabetik

ajanları almaya devam ettiler ve rutin diabetik diyetlerini uyguladılar.

İstatistiksel analizlerde başlangıç ve 3. ay arasındaki karşılaştırmalarda "eşli t testi" ve başlangıç 2. ve 3. ay arasındaki karşılaştırmalarda "Friedman Testi" uygulandı. Bu değerlerin istatistiksel analizi SPSS for Windows programı kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin dağılımı % olarak, nümerik verilerin dağılımı ise ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi.

## BULGULAR

Hastalarımızın yaş ortalaması 58,1 ± 7,6 yıl (39-70), diabet süreleri 7,7 ± 4,8 (0.5-17) yıl olan 34'ü kadın, 6'sı erkek 40 hastadan oluştu. Hastalarımızın 24'ü oral antidiabetik, 16'sı ise insülin kullanıyordu. (Tablo I)

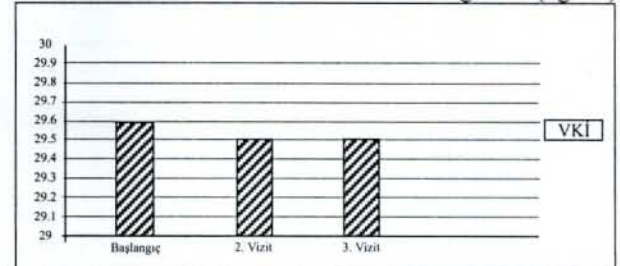
**Tablo I.** Çalışmaya alınan vakaların klinik ve laboratuvar sonuçlarının ortalamaları

	1. Dönem	2. Dönem	3. Dönem	P (1-2-3)	P (1-3)
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29,6±5,0	29,5±4,4	29,4±4,42	,945	,788
SKB (mm/Hg)	50,8±18,7	140,6±15,3	137,6±12,04	,000	,000
DKB (mm/Hg)	88,1±7,9	81,8±6,1	79,2±6,36	,000	,000
AKŞ (mg/dl)	178,9±54,2	183,0±59,8	175,5±52,03	,219	,740
Tot. Kolesterol (mg/dl)	224,5±40,9	218,1±49,9	208,2±35,9	,005	,005
Trigliserid (mg/dl)	191,7±75,2	165,5±86,0	169,2±76,7	,003	,007
HDL-K (mg/dl)	44,2±8,7	45,4±10,1	43,1±9,5	,460	,453
LDL-K (mg/dl)	141,8±37,6	142,9±40,2	131,3±31,5	,001	,020

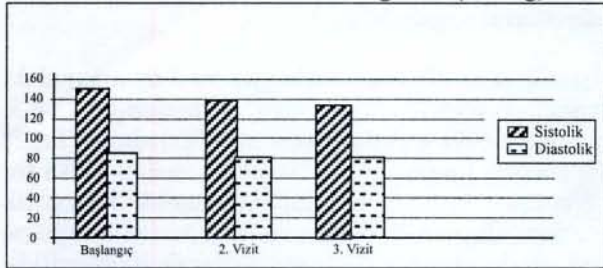
VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, AKŞ: Açlık kan şekeri, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein.

Hastaların vücut kitle indeksi ortalamaları 1. ayda 29,6 kg/m<sup>2</sup> olarak bulunmuş, bu değer 2. ayda 29,5 kg/m<sup>2</sup> ve 3. ayda da 29,5 kg/m<sup>2</sup> olarak bulunmuştur. Çalışma süresi içinde hastaların vücut kitle indekslerinde minimal bir azalma olmuştur. Dönemler arasında hastaların vücut kitle indeksleri ortalama değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo II).

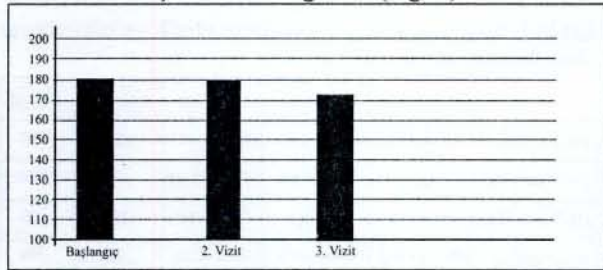
**Tablo II.** Vücut Kitle indeksi ortalama değerleri (kg/m<sup>2</sup>)



Çalışmaya alınan vakaların sistolik kan basıncı değerleri 1. ayda ortalama olarak 150,8 mmHg olarak saptanmış, bu değerler 2. ve 3. aylarda sırasıyla 140,6 ve 137,6 mmHg olarak bulunmuştur. Bu süre içerisinde ortalama sistolik kan basıncı değerlerinde % 8,8 oranında bir düşme gözlenmiştir.

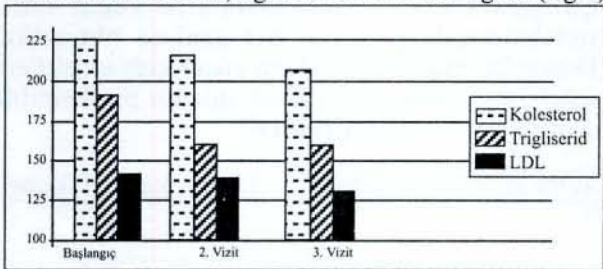
**Tablo III.** Kan basıncı ortalama değerleri (mmHg)

Diastolik kan basıncı değerleri ise 1.ayda ortalama olarak 88,1 mmHg iken, 2.ayda 81,8 mmHg olmuş, 3.ayda ise 79,2 mmHg olarak bulunmuştur. Başlangıç değerine göre diastolik kan basıncında % 10,2 oranında düşüş olmuştur. Sistolik ve diastolik kan

**Tablo IV.** AKŞ ortalama değerleri (mg/dl)

basıncıları aylar içinde anlamlı olarak düşüş göstermiştir ( $p<0,001$ ) (Tablo III).

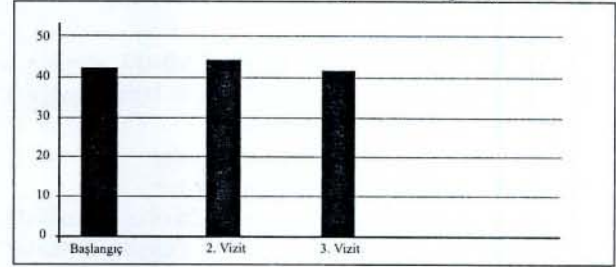
Açlık kan şekeri değerleri aylar içerisinde sırasıyla ortalama olarak 178,9 mg/dl, 183,0 mg/dl ve 175,5 mg/dl olarak bulunmuştur. Başlangıç ve son ay ortalama değerleri arasında minimal bir azalma gözlenmiştir. Dönemler arasında hastaların açlık kan

**Tablo V.** Total kolesterol, trigliserid ve LDL-K ort. değerleri(mg/dl)

şekeri ortalama değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo IV).

Hastaların total kolesterol değerleri ortalaması 1.ayda 224,5 mg/dl olarak bulunmuştur. Bu değer 2.ayda 218,1 mg/dl olmuş ve 3.ayda ise 208,2 mg/dl'ye düşmüştür. Hastaların başlangıçtaki ortalama total kolesterol değerleri ile 3.aydaki total kolesterol değerleri arasında ortalama olarak % 7.2 oranında bir düşüş olmuştur. Hastaların kolesterol değerleri aylar içerisinde anlamlı olarak düşüş göstermiştir ( $p<0,001$ ) (Tablo V).

3 ay süresince yapılan takiplerde hastalarımızın trigliserid düzeylerinde % 11,8 oranında bir iyileşme gözlemlendi. 1.aydaki trigliserid değerleri ortalama 191,7 mg/dl iken, bu değer 2.ayda 165,5 mg/dl, son ayda ise 169,2 mg/dl olarak bulunmuştur. Hastaların trigliserid ortalama değerleri aylar içinde anlamlı olarak düşüş göstermiştir ( $p<0,001$ ) (Tablo V).

**Tablo VI.** HDL-K ortalama değerleri (mg/dl)

LDL kolesterol düzeyleri ise başlangıçta ortalama 141,8 mg/dl, 2.ayda 142,9 mg/dl ve 3. ayda da 131,3 mg/dl ortalama değerler olarak saptanmıştır. İzlem süresince trigliserid düzeylerine göre daha az olmakla birlikte % 7,5 oranında azalma saptanmıştır. LDL-K ortalama değerlerinin aylar içinde düşüşü anlamlı olarak bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo V).

Dönemler arasında hastaların HDL ortalama değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo VI).

İlk aydaki HDL değerleri ortalaması 44,2 mg/dl, 2.aydaki ortalama değer ise 45,4 mg/dl olarak bulundu. Son ay HDL düzeyleri ortalaması 43,1 mg/dl idi. 1.aydaki kan basıncı değerleri ile kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. ( $r=0,38$ ,  $p=0,015$ ) 1.aydaki vücut kitle indeksi ile kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

## TARTIŞMA

Diabetes Mellitus, kardiovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Tip II DM'lu hastaların % 40-50'sinde koroner arter hastalığı, % 50'inde hipertansiyon, % 15'inde serebrovasküler hastalık ve yaklaşık % 35'inde de periferik damar hastalığı görülmektedir. Tip II DM'da kardiovasküler risk faktörlerinden dislipideminin özel önemi vardır. Tip II DM'lu bir çok hastada, kontrol değerlerini % 50 ile % 100 aşacak şekilde, orta derecede plazma trigliserid ve VLDL trigliserid artışları gözlenmektedir. Bu artış, karaciğer tarafından VLDL'nin aşırı üretimine ve daha da önemlisi, insüline bağımlı bir enzim olan trigliserid lipazın aktivasyonunun azalması sonucu VLDL'nin periferik katabolizmasındaki azalmaya bağlıdır. HDL düzeyleri genellikle azalmaktadır. Tip II DM'lu hastaların yaklaşık % 30'unda lipoprotein a düzeyleri de yükselir <sup>1,2,3</sup>. Obezitenin de

kardiovasküler risk faktörleri arasında önemli bir rolü vardır. Framingham çalışmasında vücut kitle indeksinin kardiovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu konuda yapılan bir çalışmada Tip II DM'lu hastaların % 61'inde vücut kitle indeksinin  $29 \text{ kg/m}^2$ 'den büyük olduğu saptanmıştır<sup>4</sup>. Bizim çalışmamızda bu oran % 55 olarak saptanmıştır. Başlangıçta hastalarımızın vücut kitle indeksi değerleri ortalama olarak  $30,2 \pm 5,6 \text{ kg/m}^2$  olarak bulunmuş, losartan kullanımı sonrası bu değer  $30,0 \pm 5,1 \text{ kg/m}^2$  olarak bulunmuştur. Dönemler arasında hastaların vücut kitle indeksleri ortalama değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Diabetes Mellitus'lu olgularda hipertansiyon insidansı, normal populasyonun iki katıdır<sup>5,6</sup>. Tip II diabetlilerin hipertansiyon insidansı da Tip I'lerin dört katıdır. Tip II DM'lu olguların % 30-60'ında hipertansiyon tesbit edilmektedir. Bizim çalışmamızda bu oran % 47,5 olarak bulundu. ( $\text{TA} > 140/90 \text{ mmHg}$ ) Tip II DM'lu olguların % 10'unda nefropati olduğu düşünülürse hipertansiyon etyopatogenezinde başka faktörlerin de rol oynadığı aşikardır. Bu hastalarda hipertansiyon, android obezite, dislipidemi ve hiperglisemi ile birlikte olan plurimetabolik sendrom sözkonusudur. Bu komponentlerin hepsi hiperinsülinemi ve insülin rezistansı ile ilişkilidir<sup>7</sup>.

Hipertansiyon Tip II DM'lu hastalarda bir risk faktörü olup, hipertansiyonlu olgularda kardiovasküler mortalite iki kat daha yüksektir<sup>8</sup>. Losartan, hipertansiyon tedavisi için sunulan yeni bir ilaç grubunun ilk üyesi olan bir ATII reseptör antagonistidir. Siyahlar, renal yetmezliği olan hastalar ve diyabetliler gibi özel gruplardaki etkinliği çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır<sup>9</sup>. Ayrıca kliniğimizde yapılan bir çalışmada, Tip II DM'lu hastalarda losartan kullanımının hipertansiyon, mikroalbumiüri ve diğer böbrek fonksiyonları üzerine olumlu etkileri görülmüştür<sup>10</sup>.

Bizim çalışmamızda ise dönemler arasında sistolik kan basıncı ortalamaları  $150,8 \pm 18,7 \text{ mmHg}$  ve  $137,6 \pm 12,04 \text{ mmHg}$  olarak bulunmuştur. Diastolik kan basıncı ortalamaları ise  $88,1 \pm 7,9 \text{ mmHg}$  ve  $79,2 \pm 6,36 \text{ mmHg}$  olarak bulunmuştur. Sistolik ve diastolik kan basınçları aylar içerisinde ileri derecede anlamlı olarak düşüş göstermişlerdir ( $p < 0,001$ ). Bu sonuçlar da losartanın Tip II DM'lu hastalarda hem böbrek fonksiyonları üzerine olumlu etkilerinin olduğunu, hem de orta ve hafif şiddette kan basıncını etkili bir şekilde düşürdüğünü göstermiştir.

**Tablo VII.** Koroner arter hastalığı (Yetişkin DM'liler için)

	Total Kolesterol (mg/dl)	HDL-K (mg/dl)	LDL-K (mg/dl)	Trigliserid (mg/dl)
Kabul Edilebilir	<200	---	<130	<200
Sınır Değerler	200-239	---	130-159	200-239
Yüksek Riskli Değerler	≥240	<35	≥160	>400

Tip II Diabetes Mellitus patogenezinde rol oynayan en önemli faktör karaciğerde ve periferde olan insülin rezistansıdır. İnsülin duyarsızlığına etkili farmakolojik ajanlar henüz geliştirilme aşamasında olduğu için dislipidemi Tip II Diabetes Mellitus'da sık görülür. PROCAM II (Prospective Cardiovascular Münster Study) çalışmasında (bu çalışma hipertansiyonlu ve/veya diabetli kişilerde hiperlipideminin prevalansı ve bunun koroner kalp hastalığı ile olan ilişkisini belirlemek için yapılmıştır) diabetiklerde  $200 \text{ mg/dl}$  ve üstü hipertrigliseridemi % 39, non-diabetiklerde ise % 21 olarak saptanmıştır.  $35 \text{ mg/dl}$  ve altı olarak tanımlanan düşük HDL-K, diabetiklerde % 27, diabetik olmayanlarda ise % 17 olarak bulunmuştur. American Diabetes Association (ADA) tarafından yetişkin diabetliler için koroner arter hastalığı açısından risk olarak kabul edilen değerler Tablo VII'de gösterilmiştir<sup>11</sup>.

Birçok çalışmada dislipidemiler diabetli hastalarda kardiovasküler risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle Diabetes Mellitus'un diğer komplikasyonları gibi etkin bir şekilde tedavi edilmelidir<sup>11,12</sup>. Diabetes Mellitus'un insülin veya oral antidiabetiklerle tedavisi lipid bozukluklarını düzeltmektedir<sup>13</sup>. Ayrıca insülin rezistansı ve diabetle birlikte görülebilen obezite, hipertansiyon, ateroskleroz gibi durumların etkili bir şekilde tedavi edilmesi, lipid bozukluklarının düzeltilmesine olumlu etki yapmaktadır. İnsülin rezistansı esansiyel hipertansiyonlu bireylerde gösterilmiş ve Tip II DM, obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve aterosklerotik kardiovasküler hastalıklar arasında metabolik bir bağlantı olduğu ileri sürülmüştür<sup>11,14</sup>. Tip II DM'da diabetin iyi kontrolü lipid düzeylerini düzeltebilir. Tedaviye antilipidemik ilaçlar ekmeden önce iyi bir glisemik kontrol sağlanmalıdır. Aynı zamanda obezite, hipertansiyon gibi diğer risk faktörleri de etkin bir şekilde tedavi edilmelidir. Diabette ateroskleroz ile lipid değişiklikleri arasında kuvvetli bir ilişki vardır ve bu lipid değişiklikleri nefropatide de artar<sup>15</sup>.

Çalışmamızda Tip II DM'lu hastalarda kullandığımız losartan orta ve hafif dereceli hipertansiyon tedavisinde kullanılan bir AT II reseptör blokeridir. Hipertansif hastalarda renal disfonksiyonu olsun veya olmasın losartan kullanımı, renal fonksiyonları korumuş, renal yetmezlikli ve Tip II DM'lu hastalarda proteinüriyi azaltmıştır<sup>16,17</sup>. Tip II DM'lu olmayan hafif hipertansiyonlu hastalarda losartan tedavisi süresince serum lipid düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmamıştır. Buna karşın bir çalışmada, 4'ü Tip II DM'lu olan 8 hastada serum total kolesterol düzeyleri % 18 ve LDL kolesterol düzeyleri %28 oranında düşmüştür<sup>18,19</sup>. Nefrotik sendromlu 11 hastada da bir ay süreli  $50-100 \text{ mg}$  losartan kullanımı sonucu, total kolesterol seviyeleri % 8,8 oranında azalmıştır<sup>20</sup>. 5 vakalık küçük bir çalışmanın sonuçları da göstermiştir ki losartan insülin duyarlılığını artırmıştır ve plazma norepinefrin düzeyleri 6 haftalık

tedavi süresince % 40 oranında azalmıştır<sup>21</sup>. Bu çalışmalar genelde büyük plasebo kontrollü gruplarla desteklenmemiştir.

Yapılan hayvan deneylerinde losartan, hipertansif ve insülin rezistan sıçanlarda glikoz toleransını ve insülin duyarlılığını düzeltmekte, hipertansiyon ve kardiyak hipertrofiyi engellemekte ve fenilefrine cevabı azaltmaktadır. Losartanın muhtemelen sempatotik etki ile vazodilatasyon yaptığı ve iskelet adalesine glikoz girişini artırarak insülin duyarlılığını artırdığı ileri sürülmüştür<sup>22</sup>.

Bu çalışmamızda total kolesterol değerleri başlangıçta ortalama olarak 224,5±40,9 mg/dl ve çalışma sonunda da 208,2±35,9 olarak bulunmuştur. Plazma total kolesterol düzeylerinde ortalama olarak % 7,2 oranında düşüş olmuştur. Bu düşüş daha önce bu konuda yapılan, az sayıda vaka içeren çalışmalarla benzerlik göstermektedir<sup>19,20</sup>. Hastaların kolesterol düzeylerindeki bu azalma ileri derecede anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Trigliserid değerleri ise başlangıçta ve çalışma sonunda sırasıyla 191,7±75,2 ve 169,2±76,7 mg/dl olarak bulunmuştur. Plazma trigliserid düzeyleri de % 11,8 oranında bir azalma gözlenmiştir. Bu düşüş de ileri derecede anlamlı bulunmuştur (p<0,001).

LDL-K değerleri ise yine başlangıçta ve sonuçta ortalama olarak 141,8±37,6 ve 131,3±31,5 mg/dl olarak bulunmuştur. % 7,5 oranında bir azalma olmuştur. Bu azalma da anlamlı olarak değerlendirilmiştir (p<0,05). HDL-K değerleri de ortalama olarak başlangıçta 44,2±8,7 mg/dl ve çalışma sonunda 43,1±9,5 mg/dl bulunmuştur. Bu iki değer arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Çalışmaya aldığımız hastaların çalışma süresince düzenli olarak poliklinik kontrolüne gelmeleri diabetesin iyi kontrolü açısından etkili olmuştur. Özellikle ülkemizde diabetes hastalarının kendilerini başlangıçta rahatsız etmeyen çeşitli komplikasyonların ortaya çıkışından önce gerekli kontrolleri yaptırmamaları ve tedaviye uyumsuzlukları sorun olmaya devam etmektedir. Navarro ve arkadaşlarının çalışmasında belirtildiği gibi losartan kullanımının hipertansif sıçanlarda glikoz toleransını ve insülin duyarlılığını artırmasının benzeri bir etkinin insanlarda da görülüyor olması mümkün olabilir<sup>22</sup>. Ayrıca hipertansiyon, nefropati gibi, diabetesin birtakım komplikasyonları da kan lipid profilinin bozulmasına neden olmaktadır. Losartanın ise diabetesle oluşan bu komplikasyonların düzeltilmesi konusundaki etkileri bilinmektedir. Bu etki nedeniyle losartan kullanımıyla komplikasyonların düzeltilmesi kan lipid düzeylerine de olumlu etki yapıyor görünmektedir<sup>16,17,20</sup>. Ayrıca çalışma süresince hastalarımızın diyet konusunda uyarılmaları ve verilen diyetle uymaları da lipid düzeylerinin düşüşü üzerine olumlu etki yapmıştır.

Sonuç olarak; losartan potasyum daha geniş

çalışmalara gereksinim duyulmasına rağmen eldeki verilerimiz gözönüne alındığında diabetesin kontrolünü olumsuz yönde etkilemeyen, fakat diabetesin çeşitli komplikasyonları üzerine olumlu etkileri görülen, diabetes hipertansif hastalarımızda antihipertansif olarak kullanabileceğimiz bir ajan olarak gözükmektedir. Yine de bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara gerek olduğu açıktır.

## KAYNAKLAR

1. Taskinen MR. Quantative and qualitative lipoprotein abnormalities in DM. *Diabetes Care*, 1992, 15 (2): 12-17.
2. Kostner GM, Karadi I. Lipoprotein alterations in DM. *Diabetologia*, 1998, 31: 717-722.
3. Guillelmeau PJ, Peyner J, Chanson P, et al. Lipoprotein (a) in diabetic patients with and without chronic renal failure. *Diabetes Care*, 1992, 15: 976-979.
4. Bennett PH, Bogardus C, Tamilehto J, et al. Epidemiology and natural history of NIDDM: Nonobese and obese. In *Intern Textbook of DM*. John Wiley and sons(eds) 1992, p. 147-176.
5. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinemia; the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*, 1991, 34: 416-422.
6. De Fronzo RA, Ferrannini E. İnsülin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 1991, 14: 173-194.
7. National High Blood Pressure Education Program Working Group: Report on hypertension in diabetes. *Hypertension*, 1991, 23: 145-158.
8. Stamler J, Vaccano O, Neotan JD, Wentworth D. For the multipl risk factor intervention trial research group. Diabetes, other risk factor and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the multipl risk factor intervention trial. *Diabetes Care*, 1993, 16: 434-444.
9. Karen L, Goa and Antona J. Wagstaff. Losartan Potassium. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of hypertension. *Drugs*, 1996, 51(5): 820-845.
10. Aktaş S. Anjiotensin II reseptör blokleri losartan potasyumun hipertansif ve normotensif diabetes hastalarda mikroalbumiüri ve böbrek fonksiyonlarına etkisi. *Uzmanlık Tezi* 1998.
11. American Diabetes Association. Consensus statement: Detection and management of lipid disorders in diabetes. *Diabetes Care*, 1996, 19 (s.1): 96-102.
12. Panzram G. Mortality and survival in non-insülin dependent DM. *Diabetologia*, 1987, 30: 123-131.
13. Zurro-Hernandez J, Lavielle R. Is sulphanylurea therapy effective long term? A 3 year study with gliclazide. *Curr Med Res Opin* 1986, 10: 351-358.
14. Christen Y, Waeber B, Nussberger J, et al. Oral administration of DuP 753, a specific angiotensin II receptor antagonist to normal volunteers. *Circulation*, 1991, 83: 1333-1342.
15. Schwartz CJ, Valente AÖ, Sprague EA, et al. Atherogenesis: potential targets for stabilization and regression. *Circulation*, 1992, 86 (s. 6III): 117-123.
16. Shaw W, Snavely D. Safety and efficacy of losartan in hypertensive patients with renal impairment [abstract]. *J Am Soc Nephrol*, 1994, 5: 567.
17. Erley CM, Bader B, Scheu M, et al. Renal hemodynamics in essential hypertensives treated with losartan. *Clin Nephrol*, 1995, 43 (1): 8-11.
18. Moan A, Hoiegggen A, Eide I. Metabolic effects of antihypertensive treatment with the angiotensin II receptor antagonist losartan [abstract no. 551]. *Seventh European Meeting on Hypertension* 1995.
19. Sami H, Laurel C, Anderson PW. Effects of losartan treatment in hypertensive patient [abstract]. *J Invest Med*, 1995, 43 (1): 199 A.

20. De Zeeuw D, Gansevoort RT, Dullaart RPF, et al. Angiotensin II antagonism improves the lipoprotein profile in patients with nephrotic syndrome. *J Hypertens*, 1995, 13 (s.1): 53-58.

21. Moan A, Risanger T, Eide I. The effect of angiotensin II receptor blockade on insulin sensitivity and sympathetic nervous

system activity in primary hypertension. *Blood Press*, 1994, 3: 185-188.

22. Navarro J, Maeso R, Perez-Vizcaino F, et al. Effects of losartan on blood pressure, metabolic alterations and vascular reactivity in the fructose-induced hypertensive rat. *Hypertension*, 1995, 26: 1074-1078.