

Sigara İçen Sağlıklı Gönüllülerde Çeşitli Aterosklerotik Risk Faktörlerinin Araştırılması ve Düşük Doz ACE İnhibitörü Kullanımının Bu Parametreler Üzerine Etkisi*

Ekrem Algün**, Ramazan Şekeroğlu***, Reha Erkoç**, Hanefi Özbek****, Süleyman Alıcı**, Mahmut İlhan**, Rafet Mete**, Halis Aksoy**

Özet: Dünyada ve Türkiye’de önemli bir sağlık sorunu olan aterosklerotik kalp hastalıklarının etyolojisinde sigara önde gelen bir risk faktörüdür. Bu çalışmanın amacı, son zamanlarda çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda geniş kullanım alanı bulan "angiotensin converting enzyme" (ACE) inhibitörlerinin sigara içen sağlıklı insanlarda aterosklerotik risk faktörleri üzerindeki etkilerinin araştırılmasıdır. Çalışmaya günde en az 20 sigara içen 38 sağlıklı birey (29 erkek, 9 kadın; yaş ortalaması 36.4 ± 5.5) ile (sigara grubu) sigara içmeyen 30 sağlıklı birey alındı (21 erkek, 9 kadın; yaş ortalaması 34.1 ± 6.1). Bütün olgularda Hb A1c, glukoz, kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, insülin, üre, ürik asit, ALT, AST, kreatinin, Na, Cl, K, Mg, Ca ve idrarda albumin/ kreatinin değerleri saptandı. Sigara içen grupta HDL-kolesterol seviyesi kontrol grubuna oranla düşük bulunurken (46.7 ± 3.6 mg/dl’ye karşı 49.9 ± 3.4 mg/dl, $p < 0.05$), idrarda albumin/kreatinin oranı yüksek bulundu (0.017 ± 0.008 ’e karşı 0.011 ± 0.007 , $p < 0.05$). Diğer parametreler arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark yoktu ($p > 0.05$). Sigara içen grup daha sonra ikiye ayrılarak birinci gruba 10 gün süreyle 5 mg/gün lisinopril verilirken (tedavi grubu) diğer gruba plasebo uygulandı (plasebo grubu). Tedavi grubunda ürik asit (6.45 ± 0.95 ’ e karşı 5.35 ± 1.22 mg/dl, $p < 0.05$) ve magnezyum (2.05 ± 0.33 ’e karşı 1.78 ± 0.22 mg/dl, $p < 0.05$) seviyelerinde düşüş görülürken, diğer parametrelerde anlamlı bir değişiklik olmadı ($p > 0.05$). Sonuç olarak sigara içen sağlıklı bireylerde serum HDL-kolesterol düşerken üriner albumin atılımı artmıştır. Kısa süreli lisinopril uygulaması bu artışı geri döndürememekte, buna karşılık serum magnezyum ve ürik asit düzeylerini düşürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sigara içimi, Aterosklerotik risk faktörleri, Lisinopril

Tüm dünyada olduğu gibi Türk toplumunda da koroner kalp hastalığı (KKH) önemli bir sağlık sorunu ve başlıca ölüm nedenlerinden biridir. Koroner kalp hastalığının en önemli sebebi de (% 90-92) aterosklerozdur. Ateroskleroza yol açtığı bilinen risk faktörleri başlıca iki bölüm altında incelenmektedir. İlk grup değiştirilemeyen faktörler altında toplanır, bunlar yaş, cinsiyet ve kalıttan oluşur. İkinci grup ise değiştirilebilen faktörler olup, başlıcaları dislipidemi, diyabet, sigara ve hipertansiyondur (1). Bunların içinde sigara kardiyovasküler hastalıkların en önemli ve önlenilebilir bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. KKH’den ölüm oranı aşırı sigara içenlerde 2-6 kez daha fazladır (2). Sigara içenler aynı zamanda hipertansif ve hiperkolesterolemik

iseler, bu risk daha da artar (2,3,4). Ürik asit JNC-VI raporunda bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmemekle birlikte bu konu tartışmalıdır ve belki de ileride bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilecektir (5). Üriner albumin ekskresyonunun hipertansif ve normotansif bireylerde kardiyovasküler hastalık açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu ve kan basıncı ve kolesterol düzeylerine göre belirleyici gücünün daha fazla olduğu tespit edilmiştir (6).

Angiotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri son zamanlarda çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda geniş kullanım alanı bulan ilaçlardır. Ancak sigaranın bir takım etkilerinin ACE inhibisyonu ile önlenilebileceği üzerinde durulmamıştır. Bu çalışma sigara içen sağlıklı insanlarda serum lipid parametreleri yanında glukoz, ürik asit, insülin ve idrarda albumin gibi çeşitli aterosklerotik risk faktörleri değerlendirilerek, bir ACE inhibitörü olan lisinoprilin düşük dozda kısa süreli kullanımının bu risk faktörleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

*Bu çalışmaya 95-TF-355 numara ile destek veren Yüzüncü Yıl Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fonu Başkanlığına teşekkür ederiz.

**Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları ABD Van

***Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fak. Biyokimya ABD Van

****Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fak. Farmakoloji ABD Van

Yazışma adresi: Dr.Ekrem ALGÜN

Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları ABD VAN

Tablo I: Sigara grubu ve kontrol grubuna ait parametrelerin ortalama değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması (ortalama±standart sapma):

Parametre	Sigara Grubu	Kontrol Grubu	p:
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	25.5±1.3	26.2±3.7	> 0.05
Kan Basıncı (mmHg)			
Sistolik:	125.4 ± 9.2	122.2 ± 11.1	> 0.05
Diastolik:	78.3 ± 7.3	76 ± 7.7	> 0.05
Glukoz (mg/dl)	80.7±14	88.1±8	> 0.05
Kolesterol (mg/dl)	184±24	197±43	> 0.05
Trigliserid (mg/dl)	141±59	129±47	> 0.05
HDL (mg/dl)	46.7±3.6	49.9±3.4	< 0.05
LDL (mg/dl)	109±22	125±33	> 0.05
İnsülin (µU/ml)	12.9±4.4	13.5±4.2	> 0.05
BUN (mg/dl)	14.9±4.3	14.8±5.1	> 0.05
Ürik asit (mg/dl)	6.5±1.1	5.9±2.2	> 0.05
ALT (U/L)	25±6	21±8	> 0.05
AST (U/L)	25±6	21±8	> 0.05
İdrarda Albumin/Kreat.	0.017±0.008	0.011±0.007	< 0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.89±0.13	0.86±0.19	> 0.05
Na (mEq/L)	139±2	139±1	> 0.05
Cl (mEq/L)	102±2	102±2.1	> 0.05
K (mEq/L)	4.01±0.3	4.01±0.2	> 0.05
Mg (mg/dL)	2.08±0.31	2.11±0.12	> 0.05
Ca (mg/dL)	9.2±0.6	9.6±0.6	> 0.05

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya günde en az 20 sigara içen 38 sağlıklı birey (29 erkek, 9 kadın; yaş ortalaması 36.4±5.5) ile (sigara grubu) sigara içmeyen 30 sağlıklı birey alındı (21 erkek, 9 kadın; yaş ortalaması 34.1±6.1). Sigara içen grup daha sonra ikiye ayrılarak birinci gruba 10 gün süreyle 5 mg/gün lisinopril verilirken (tedavi grubu), diğer gruba plasebo uygulandı (plasebo grubu). Tüm bireylere çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı izinleri alındı. Bütün gruplarda Hb A1c, glukoz, kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, insülin, üre, ürik asit, ALT, AST, kreatinin, Na, Cl, K, Mg, Ca, ve idrarda albumin/kreatinin değerleri saptandı. İdrarda albumine immuniturbidometri yöntemi ile ticari kit (Boehringer Mannheim TinaQuant Albumin®) kullanılarak bakıldı. Serum insülin seviyeleri RIA yöntemiyle ticari kit kullanılarak tayin edildi (DPc, Asa). HbA1c seviyesi mikrokolon metoduyla ölçüldü (Biotrol). Diğer parametreler

rutin biyokimyasal metotlarla saptandı. Sigara grubu ile kontrol grubu bulgularının istatistiksel karşılaştırılmasında student-t testi kullanılırken tedavi grubunun tedavi öncesi ve sonrası ile, plasebo grubunun ise plasebo öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş-t testi (paired-t test) kullanıldı.

Bulgular

Sigara grubu ve kontrol grubuna ait parametrelerin ortalama değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması tablo I'de görülmektedir. Buradan görüleceği gibi sigara grubunun HDL-kolesterol seviyesi kontrol grubuna oranla düşük bulunurken (p<0,05), idrarda albumin/kreatinin oranı yüksek bulundu (p <0,05). Diğer parametreler arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark yoktu (p>0.05). Tablo II'de tedavi grubunda lisinopril verilmeden önce ve sonrası ile, plasebo grubunda plasebo öncesi ve sonrası parametrelerin ortalama değeri ve istatistiksel karşılaştırmaları görülmektedir. Tabloda

Tablo II: Tedavi ve plasebo grubunda başlangıç ve çalışma sonundaki değerler (ortalama±standart sapma):

PARAMETRE	Lisinopril 5mg/gün tedavi öncesi	Lisinopril 5 mg/gün tedavi sonrası	P	Plasebo öncesi	Plasebo sonrası	P
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	25.1 ± 1.1	25.0 ± 1.1	>0.05	25.7 ± 1.4	25.6 ± 1.4	>0.05
Kan Basıncı (mmHg)						
Sistolik:	125.1 ± 9.2	122.2 ± 9.0	>0.05	125.7 ± 9.3	127.2 ± 10.0	>0.05
Diastolik:	77.3 ± 7.0	75.1 ± 7.2	>0.05	79.0 ± 7.4	81.2 ± 7.7	>0.05
Hb A1c (%)	6.7±0.3	6.7±0.4	>0.05	6.9±0.6	6.9±0.5	>0.05
Glukoz (mg/dl)	84.2±14.5	80.2±12.2	>0.05	76.7±14.3	82.3±12.0	>0.05
BUN (mg/dl)	15.5±3.2	13.8±2.2	>0.05	14.8±5.5	15.3±4.3	>0.05
Kolesterol (mg/dl)	194.3±21.8	200.2±30.6	>0.05	177.7±26.8	178.9±26.5	>0.05
Trigliserid (mg/dl)	186.8±152.6	177.8±86.7	>0.05	153.6±41.2	150.4±21.4	>0.05
HDL (mg/dl)	46.7±4.8	49.1±5.5	>0.05	45.6±3.9	45.1±3.3	>0.05
LDL (mg/dl)	116.6±19.4	115.3±22.7	>0.05	102.6±24.1	102.0±26.8	>0.05
İnsülin (µU/ml)	5.8±3.5	12.5±21.1	>0.05	6.5±5.3	8.5±6.2	>0.05
Ürik asit (mg/dl)	6.45±0.95	5.35±1.22	.019	6.5±1.3	6.7±0.7	>0.05
ALT (U/L)	32.1±26.5	28.3±16.3	>0.05	29.4±18.4	27.3±14.5	>0.05
AST (U/L)	25.3±6.9	27.2±7.6	>0.05	27.7±6.9	29.7±7.2	>0.05
İdr.Alb/Kreat.	0.013±0.007	0.023±0.015	>0.05	0.022±0.006	0.022±0.004	>0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.9±0.17	0.87±0.11	>0.05	0.91±0.12	1.05±0.1	>0.05
Na (mEq/L)	139.7±2.0	140.4±1.6	>0.05	139.7±1.8	136.3±1.9	>0.05
Cl (mEq/L)	102.2±2.3	103.8±1.2	>0.05	103.1±2.8	102.2±1.5	>0.05
K (mEq/L)	3.9±0.9	4.2±0.3	>0.05	4.1±0.2	4.0±0.3	>0.05
Mg (mg/dl)	2.05±0.33	1.78±0.22	.026	2.06±0.33	1.70±0.35	>0.05
Ca (mg/dl)	9.5±0.7	9.5±0.6	>0.05	9.1±0.4	9.2±0.6	>0.05

görülebileceği gibi tedavi grubunda 10 gün süreyle 5 mg/gün lisinopril verilmesi ürik asit ve Mg seviyelerinde düşüşe neden olurken ($p<0.05$), diğer parametrelerde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ($p>0.05$)

Tartışma ve Sonuç

Sigara çok çeşitli yollarla ateroskleroza hızlandırmaktadır. Kanda meydana getirdiği bazı toksik maddelerle trombositlerin agregasyonunu kolaylaştırmakta, myokardın oksijeni kullanımını düşürmekte, kanda karbonmonoksit miktarını artırarak damar intimalarında hipoksi yapmaktadır. Oluşan hipoksi sonucu, lipidlerin intima aterosklerotik plakları oluşturmaya ve bu plaklara kalsiyum oturma hızlanmaktadır. Sigara içimi lipid ve lipoprotein düzeyleri üzerine doğrudan etkili olmakta (7-9), HDL-kolesterolü azaltırken, LDL-kolesterol ve VLDL-kolesterolü arttırmaktadır (2). Sigaranın ayrıca insülin rezistansına yol açtığı da bildirilmektedir (9).

ACE inhibitörlerinin ilk kullanım endikasyonu sadece hipertansiyon iken, daha sonraları kalp yetersizliği (10), diabetik proteinüri (3), renal parankimal hastalıklar (4) ve akut miyokard enfarktüsünde (11) kullanıma girmiştir. Halen klinik pratikte 1970'lerde beta blokerler, 1980'lerde kalsiyum antagonistlerinin aldığı yeri almıştır ve en çok reçete edilen ilaçlar arasındadır. Bu preparatlar gerek hipertansiyonun ateroskleroza üzerine olan direkt etkilerini önleyerek gerekse angiotensin II'nin hipertansiyondan bağımsız yaptığı düz kas matriks protein ve sitokin sentezini artırmak gibi etkilerini inhibe ederek aterosklerotik prosesi yavaşlatır (1). Özellikle sülfhidril grubu olan ACE inhibitörlerinin insülin rezistansını azalttığı gösterilmiştir (12).

Sigara içiminin HDL kolesterol düzeylerini düşürdüğünü gösteren bir çok epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. Hatta pasif sigara içiminin bile HDL kolesterol üzerinde olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir (13, 14). Bizim çalışmamızda

da sigara içenlerde HDL düzeyi içmeyenlere göre düşük bulunmuştur.

Sigara içimiyle mikroalbuminüri arasındaki ilişkiye dair yapılan değişik çalışmalarda çelişkili sonuçlara rastlanmaktadır. Hörner ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada albuminüri ile kan basıncı ve sigara içimi arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (15). Gosling ve Beevers tarafından yapılan çalışmada sigara içimi ve alkol kullanımı ile üriner albumin atılımı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (16). Metcalf ve ark.'ın 5670 birey üzerinde yaptığı çalışmada ise alkol kullanımı ve sigara içimi ile albuminüri arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir (17). Bizim çalışmamızda ise sigara içen grupta albuminüri anlamlı olarak daha yüksek düzeyde bulundu. Diabetik hastalarda ACE inhibitörlerinin mikroalbuminüriyi azalttığını gösteren bir çok çalışma olmasına rağmen sağlıklı populasyonda veya sigara içenlerde ACE inhibitörlerinin albumin ekskresyonuna olan etkisini inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamızda lisinoprilin albumin ekskresyonunu azaltmamasının sebebi tedavi süresinin kısıtlılığı veya çalışma grubunun küçüklüğü olabilir.

ACE inhibitörlerinin ürik asit ekskresyonu üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı, AT2 reseptör antagonistlerinin direkt etki ile ürik asit atılımını artırdığı belirtilmekle birlikte bazı çalışmalarda ACE inhibitörlerinin de ürik asit ekskresyonunu artırabileceği gösterilmiştir (18,19). Bizim çalışmamızda da serum ürik asit düzeylerinin azalması üriner atılımının artmasına bağlı olabilir.

Sonuç olarak, sigara içen sağlıklı bireylerde serum HDL-kolesterol düşerken üriner albumin atılımı artmıştır. Kısa süreli lisinopril uygulaması bu bozuklukları geri döndürememekle birlikte başka bir muhtemel risk faktörü olan ürik asit seviyesini düşürmekte ve buna karşı koruyucu bir faktör olduğu düşünülen magnezyum düzeyini de azaltmaktadır. Sigara içen bireylerde ACE inhibitörlerinin üriner albumin ekskresyonu ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri üzerine olan etkisini ve bunun uzun dönemde kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine etkilerini araştırmak için daha uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır.

Various Atherosclerotic Risk Factors In Healthy Smoker Volunteers And The Effect Of Low Dose Ace Inhibitor On These Parameters

Abstract: *Cigarette smoking is an important risk factor in the etiology of atherosclerotic heart disease*

which is an important health problem for Turkey and world. The aim of this study was to determine the effects of angiotensin converting enzyme inhibitors, widely used group of drugs for different cardiovascular diseases, in healthy smokers. Thirty-eight healthy volunteers (29 man, 9 woman, mean age 36.4±5.5) smoking more than 20 cigarettes /day and 30 non-smoker volunteers (21 man, 9 woman, mean age 34.1 ± 6.1) were included in the study. For both groups HbA1c, cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, insulin, urea, uric acid, ALT, AST, creatinin, Na, K, Cl, Mg, Ca, and urinary albumin/creatinine ratio were measured. While HDL-cholesterol was found to be significantly lower in the smoker group (46.7 ± 3.6 mg/dl vs 49.9 ± 3.4 mg/dl, p <0.05), urinary albumin/creatinine ratio was significantly higher when compared to non-smoker group (0.017 ± 0.008 vs 0.011 ± 0.007, p <0.05). There is no significant difference for other parameters between groups (p>0.05). Then smoker group was divided into two groups and one group was received 5 mg lisinopril daily (treatment group) and the other group was received placebo (placebo group). Uric acid (6.45 ± 0.95 vs 5.35 ± 1.22 mg/dl, p<0.05) and magnesium (2.05 ± 0.33 vs 1.78 ± 0.22 mg/dl, p<0.05) levels were significantly reduced in the treatment group, other parameters were not changed in both groups (p>0.05). In conclusion HDL cholesterol was reduced and urinary albumin excretion was increased in healthy smokers, with short term lisinopril treatment these changes were not reversed, and serum uric acid and magnesium levels were reduced. Effects of ACE inhibitors on urinary albumin excretion and cardiovascular risk factors in smokers and long term consequences of this therapy in terms of CVS morbidity and mortality should be investigated further.

Key words: *smoking, atherosclerosis, lisinopril*

Kaynaklar

1. O'Brien DK. The biology of the artery wall in atherogenesis. The Medical Clinics of North America 78:41-67,1994.
2. Goot AM. Interaction of the major risk factors for coronary heart disease. Am J Med 80:48-55;1986.
3. Bush TL, Fried LP, Barrett-Cornor E. Cholesterol, lipoproteins and coronary Heart Disease in Women. Clin Chem. 8:60-70;1988.
4. Kannel WB. Cholesterol and risk of coronary heart disease and mortality in men. Clin Chem 34:54-59,1988.
5. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim Y, et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease and renal disease. Am J Kidney Dis 2:225-234, 1999.
6. Ljungman S, Wikstrand J, Hartford M, Berglund G: Urinary albumin excretion- A predictor of risk of cardiovascular disease. A prospective 10-year follow-up of middle-aged nondiabetic normal and hypertensive men. Am J Hypertension 9:770-78, 1996.

7. Shennan NM, Seed M, Wynn V. Variation in serum lipid and lipoprotein levels associated with changes in smoking behaviour in non obese Caucasian males. *Atherosclerosis* 58:17-25,1985.
8. Stein EA, Myers GL. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Tietz textbook of clinical chemistry*. Philadelphia, WB Saunders, 1002-87,1994.
9. Smith U. Carbohydrates, fat and insulin action. *Am J Clin Nutr.* 59 (Suppl 3):686-689, 1994.
10. Dzau J.U. Myokard hipertrofi ve yetmezliğinde doku renin angiotensin sistemi. *İç Hastalıkları Arşivi* 7:263,1993.
11. Cody RJ. Comparing angiotensin- converting enzyme inhibitor trial results in patients with acute myocardial infarction. *Arch Int Med.*154:2029-2036,1994.
12. Uehara M, Kishikawa H, Ysami S. Effect of insulin sensitivity of ACE inhibitors with or without a sulphydryl group; bradykinin may improve insulin resistance in dogs nad humans. *Diabetologia* 37;300-307,1994.
13. Patsch W, Sharrett AR, Sorlie PD, Davis CE, Brown SA. The relation of high density lipoprotein cholesterol and its subfractions to apolipoprotein A-I and fasting triglycerides: the role of environmental factors. *The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.* *Am J Epidemiol* 136:546-57, 1992.
14. Zhang Y. Influence of smoking on cholesterol concentrations in serum lipo-protein of healthy subjects. *Chung Hua Liu Hsing Ping Hsueh Tsa Chih* 13: 97-100, 1992 (abstract).
15. Hörner D, Fliser D, Klimm HP, Ritz E. Albuminuria in normotensive and hypertensive individuals attending offices of general practitioners. *J Hypertension* 14: 655-60, 1996.
16. Gosling P, Beevers DG. Urinary albumin excretion and blood pressure in the general population. *Clin Science* 76: 39-42, 1989.
17. Metcalf AP, Baker JR, Scragg RKR, et al. Albuminuria in people at least 40 years old: Effect of alcohol consumption, regular exercise and cigarette smoking. *Clin Chem* 39/9: 1793-97, 1993.
18. Burnier M, Brunner HR. Renal effects of angiotensin II receptor blockade and angiotensin-converting enzyme inhibition in healthy subjects. *Exp Nephrol (Suppl)* 1:41-6, 1996.
19. Labeeuw M, Pozet N, Zech PY, Hadj Aissa A, Finaz de Villaine J, Laville M. Influence of acute administration of ramipril on the excretion of uric acid. *Arch Mal Coeur Vaiss* 80: 870-4, 1987 (abstract).