Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
University of Mosul
College of Pharmacy

Comparative Effects of Enalapril and Telmisartan on apelin and visfatin in hypertensive patients

A thesis

Submitted to the Council of the

College of Pharmacy/ University of Mosul

As a partial Fulfillment of the Requirement for the Degree of Master of Science in Pharmacy

By

Mina khalid Mohammed Basheer

(B.Sc. Pharmacy 2014)

Supervised by

Assistant Professor.	Assistant. Professor.
Dr. Zainab Haitham Fathi	Dr. Jehan Abdulwahab Mohammad
Ph.D in Pharmacology	PhD in Biochemistry

1446 A.H. 2024A.D

Abstract

Hypertension is one of the potential risk factors for almost all different cardiovascular diseases. Perturbation of the renin angiotensin aldosterone system and endothelial dysfunction are important pathophysiological conditions that contribute to the development of hypertension. Obesity is characterized by low grade inflammation and adipocytokines dysregulation, proposing a contribution to the pathogenesis of hypertension. Apelin is an adipokine that acts as an endogenous ligand for the apelin receptor. Apelin may elicit vasodilation or vasoconstriction, depending on the vascular bed and accompanying circumstances. Stimulation of the apelin-APJ axis has an antagonistic effect on responses mediated by the Angiotensin type 1 receptor, either through increased nitric oxide-dependent signaling or through forming heterodimers with AT1 receptor. Visfatin, also known as nicotinamide phosphoribosyl transferase (NAMT), can be expressed as extracellular NAMPT or intracellular NAMPT. iNAMPT is the rate-limiting enzyme in the nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) salvage pathway. Visfatin exerts a detrimental impact on endothelial cells and vascular smooth muscle cells. Angiotensin converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker are the first-line anti-hypertensive medications that may affect the circulating apelin and visfatin that may have an expected role in hypertension. The objectives of this study were to provide significant data about the effect of the angiotensin receptor blocker (telmisartan) and the angiotensin converting enzyme inhibitor (enalapril) on apelin, visfatin, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), very low density lipoprotein (VLDL) by measuring their serum levels using enzyme-linked immunoassay technique. Evaluating the presence of correlations between these adipokines and lipid profile, body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP), and diastolic blood pressure (DBP). The current study was designed as a case control, which included 126 overweight participants divided into four groups. These groups established as

healthy participants, newly diagnosed hypertensive patients, hypertensive patients managed by enalapril, or those hypertensive managed by telmisartan therapy. Serum apelin levels were significantly reduced in newly diagnosed hypertensive patients, with significantly increased visfatin levels compared to the control group. Enalapril-treated patients revealed significantly higher apelin levels with a significant reduction in visfatin levels compared to newly diagnosed. Moreover, apelin levels were significantly increased in enalapril-treated patients compared to the telmisartan-treated group. Interestingly, a significant decrease in visfatin levels with a concomitant non-significant increase in apelin levels, was observed in telmisartan-treated patients compared to the newly diagnosed group. Compared with healthy controls, newly diagnosed patients had higher levels of TC, TG, LDL, with a significant decrease in HDL. Furthermore, a significant positive correlation was found between HDL and visfatin levels in patients receiving treatment. Additionally, visfatin levels were negatively correlated with TG and VLDL in the same patient group. Additionally, apelin exhibited a positive correlation with HDL and a negative correlation with TG in telmisartan group. Apelin revealed a negative correlation with SBP and DBP in enalapril group. Finally, in the overall population, BMI showed a significant positive correlation with visfatin levels.

In conclusion, apelin and visfatin appear to have clinical significance with a prospective promising diagnostic, prognostic, and therapeutic applications in cardiovascular diseases. Additionally, we concluded that blocking of renin-angiotensin system may represents major positive regulator of apelin and visfatin actions in the vasculature and heart, unlocking the novel potential therapeutic targets for these adipokines in the treatment of hypertension. Our data confirm agonism of enalapril and, to lesser extent, telmisartan to regulate apelin and visfatin.

جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الموصل

كلية الصيدلة

مقارنة تأثير الانالابريل والتلميسارتان على مستويات الابيلين والفسفاتين في مرضى ارتفاع ضغط الدم

رسالة مقدمة الى مجلس

كلية الصيدلة/ جامعة الموصل

كجزء من متطلبات الحصول على شهادة الماجستير في الصيدلة

من قبل الطالبة

مينا خالد محمد بشير

(بكلوريوس 2014)

بإشراف

الأستاذ المساعد	**الأستاذ المساعد**
الدكتورة زينب هيثم فتحي	**الدكتورة جهان عبدالوهاب محمد**
دكتوراه في علم الادوية	**دكتوراه في الكمياء الحياتية**

١٤٤٦هـ **٢٠٢٤م**

الخلاصة:

يعد ارتفاع ضغط الدم أحد أقوى عوامل الخطر لجميع أمراض القلب والأوعية الدموية المختلفة تقريبًا. يعد اضطراب نظام الرينين أنجيوتنسين الألدوستيرون والخلل البطاني من الحالات الفيزيولوجية المرضية المهمة التي تساهم في تطور ارتفاع ضغط الدم. تتميز السمنة بالتهاب منخفض الدرجة وخلل في تنظيم الخلايا الشحمية، مما يشير إلى مساهمة في التسبب في ارتفاع ضغط الدم. الأبلين هو أديبوكين يعمل بمثابة رابطة داخلية لمستقبل الأبلين. قد يؤدي الأبلين إلى توسع الأوعية الدموية أو تضيقها، اعتمادًا على قاع الأوعية الدموية والظروف المصاحبة لها. تحفيز محور الأبلين له تأثير مضاد على الاستجابات التي يتوسطها مستقبل ، إما من خلال زيادة الإشارات المعتمدة على أكسيد النيتريك أو من خلال مستقبلات الانجيوتنسين تكوين ثنائيات متغايرة مع مستقبل الانجيوتنسين. يمكن التعبير عن الفسفاتين، المعروف أيضًا باسم ترانسفيراز نيكوتيناميد يوجد داخل الخلايا او خارج الخلية . هو الإنزيم الذي يحد من المعدل في مسار إنقاذ النيكوتيناميد الأدينين ثنائي النوكليوتيد. يمارس فيسفاتين تأثيرًا ضارًا على الخلايا البطانية وخلايا العضلات الملساء الوعائية. يعد مثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين من أدوية الخط الأول المضادة لارتفاع ضغط الدم والتي قد تؤثر على الأبلين والفيسفاتين في الدورة الدموية والتي قد يكون لها دور متوقع في ارتفاع ضغط الدم. كانت أهداف هذه الدراسة هي توفير بيانات مهمة حول تأثير حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (تيلميسارتان) ومثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (إنالابريل) على الأبلين والفيسفاتين عن طريق قياس مستوياتهما في الدم. علاوة على ذلك، مقارنة تأثيرات الإنالابريل والتيلميسارتان على ضغط الدم ومستوى الدهون. فحص وجود علاقة ارتباط بين الأبلين/الفيسفاتين على التوالي، والكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية والبروتين الدهني منخفض الكثافة ، والبروتين الدهني عالي الكثافة والبروتين الدهني منخفض الكثافة جدًا ، ومؤشر كتلة الجسم وضغط الدم الانقباضي وضغط الدم الانبساطي . تم تصميم الدراسة الحالية كحالة ضابطة، والتي شملت 126 مشاركا تم تقسيمهم إلى أربع مجموعات. تم إنشاء هذه المجموعات كمشاركين أصحاء، أو مرضى ارتفاع ضغط الدم الذين تم تشخيصهم حديثًا والذين يعانون من زيادة الوزن، أو مرضى ارتفاع ضغط الدم الذين يعانون من زيادة الوزن والذين يتناولون إنالابريل، أو أولئك الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الذين يعانون من زيادة الوزن والذين يتلقون علاج تيلميسارتان. تم قياس مستويات مصل الأبلين والفيسفاتين والدهون في جميع المشاركين. انخفضت مستويات الأبلين في الدم بشكل ملحوظ لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم الذين تم تشخيصهم حديثًا، مع زيادة كبيرة في مستويات الفسفاتين مقارنة بالمجموعة الضابطة. أظهر المرضى الذين عولجوا بالإنالابريل مستويات أعلى بكثير من الأبلين مع انخفاض كبير في مستويات الفسفاتين مقارنة مع المرضى الذين تم تشخيصهم حديثًا. علاوة على ذلك، ارتفعت مستويات الأبلين بشكل ملحوظ في المرضى الذين عولجوا بالإينالابريل مقارنة بالمجموعة التي عولجت بالتيلميسارتان. بالإضافة إلى ذلك، تم العثور على انخفاض كبير في مستويات الفسفاتين في

مجموعة التيلميسارتان مقارنة مع مرضى ارتفاع ضغط الدم الذين تم تشخيصهم حديثًا. وعلاوة على ذلك، تم العثور على علاقة إيجابية كبيرة بين البروتين الدهني عالي الكثافة ومستويات الفسفاتين في المرضى الذين يتلقون العلاج. بالإضافة إلى ذلك، ارتبطت مستويات الفسفاتين سلبًا مع الدهون الثلاثية والبروتين الدهني منخفض الكثافة جدًا في نفس مجموعة المرضى. أظهر الابلين وجود علاقة إيجابية مع وارتباط سلبي مع الدهون الثلاثية في مجموعة التيلميسارتان. أعرب أبيلين عن وجود علاقة سلبية بين ضغط الدم الانقباضي وضغط الدم الانبساطي في مجموعة إنالابريل. أخيرًا، في إجمالي المشاركين، أظهر مؤشر كتلة الجسم وجود علاقة إيجابية كبيرة مع مستويات الفسفاتين.

في الختام، يمكن استخدام الأبلين والفيسفاتين كمؤشرات بيولوجية للخطر لتشخيص ارتفاع ضغط الدم، وعلامات إنذار لتقييم تطور العلاج بالإنالابريل والتيلميسارتان.