

**Ministry of Higher Education
and Scientific Research
University of Mosul
College of Pharmacy**



**Impact of candesartan and Enalapril on Plasma
Apelin and Visfatin Levels in Hypertensive
Patients**

A Thesis

Submitted to the

College of Pharmacy/ University of Mosul

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

By

Yaseen Khamees Jumaah Mohammed

(B.Sc. Pharmacy 2018)

Supervised by

Asst. Prof.

Dr. Zainab Haitham Fathi

Ph.D. in Pharmacology

1446 A.H.

Asst. Prof.

Dr. Jehan A. Mohammad

Ph.D. in Biochemistry

2024 A.D.

ABSTRACT

Hypertension is a long-term disease in which the blood pressure in the arteries is persistently elevated. It is closely associated with dangerous conditions such as heart failure, stroke, and renal failure. There are two major categories of hypertension: primary and secondary. Essential hypertension, which influences 95% of individuals with high blood pressure, with unknown etiology but is related to factors such as obesity, smoking, and heredity. It is sometime associated with symptoms such as severe headaches and fatigue. Secondary hypertension is caused by specific factors such as renal abnormalities, certain medications, and adrenal gland disorders. Because of its silent nature, hypertension often remains undiagnosed, and untreated, therefore associated with serious health complications such as vision loss, and various cardiovascular disorders. Hypertension is more probable to develop with aging, a sedentary lifestyle, obesity, and alcohol or excessive salt consumption. Adipokines are a class of biologically active proteins produced by adipose tissue that are related to conditions associated with obesity and hypertension. Visfatin and apelin are adipokines released from adipose tissue, which have an important role in controlling blood pressure. While candesartan and enalapril are frequently used in hypertension, investigations concerning their effects on apelin and visfatin have shown inconsistent results. This study aimed to evaluate the effects of enalapril versus candesartan on the serum levels of some adipokines described by (apelin and visfatin) along with lipid profile in the control group, newly diagnosed hypertensive patients, and hypertensive patients managed by candesartan and enalapril. The current case-control study conducted between September 2023 and February 2024 in the Kirkuk Governorate includes the following hospitals (Hawija General Hospital, Azadi Teaching Hospital in Kirkuk, and Kirkuk General Hospital). In this research, the serum concentrations of apelin, visfatin, and lipids were measured in four groups: (A) healthy participants (n = 30); (B) newly diagnosed hypertensive patients (n = 30); (C) enalapril-treated

hypertensive patients, (n = 30); and (D) candesartan-treated hypertensive patients (n = 30). Serum apelin levels were significantly decreased in newly diagnosed hypertensive patients, with significantly increased visfatin levels compared to the control group. Moreover, results revealed a significant increase in the apelin levels and a significant decrease in visfatin levels in the candesartan-treated patients compared to the newly diagnosed group. Interestingly, a non-significant increase in apelin levels, with a concomitant significant decrease in visfatin levels was observed in enalapril-treated patients compared to the newly diagnosed group. Furthermore, compared with healthy controls, newly diagnosed patients had higher levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein (LDL-C), very-low-density lipoprotein (VLDL-C), cholesterol ratio and atherogenic index (AI), with a significant decrease in high-density lipoprotein (HDL-C). Candesartan and enalapril-treated groups revealed a significant decrease in TC, with a non-significant decrease in cholesterol ratio compared to newly diagnosed patients. Furthermore, there was a significant decrease in LDL-C, and a non-significant decrease in VLDL-C and AI in the enalapril Group Compared to newly diagnosed patients. Interestingly, there was a non-significant increase in HDL and a non-significant decrease in TG, and LDL-C levels in candesartan-treated patients compared to newly diagnosed. In conclusion, apelin and visfatin appear to have clinical significance with prospective promising diagnostic, prognostic, and therapeutic applications in cardiovascular diseases. Additionally, we concluded that blocking of the renin-angiotensin system may represent a major positive regulator of apelin and visfatin actions in the vasculature and heart, unlocking the novel potential therapeutic targets for these anti-inflammatory and proinflammatory adipokines in the treatment of hypertension. Specifically, candesartan regulates adipokines to a greater extent than enalapril.



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل
كلية الصيدلة

تأثير الكانديسارتان والإينالابريل على مستويات الألبين والفيسفاتين
في البلازما لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم

رسالة مقدمة الى مجلس

كلية الصيدلة/ جامعة الموصل

كجزء من متطلبات الحصول على شهادة الماجستير في الصيدلة

من قبل الطالب

ياسين خميس جمعة محمد

(بكلوريوس 2018)

بإشراف

الأستاذ المساعد

الدكتور جهان عبدالوهاب محمد
دكتوراه في الكيمياء الحياتية

الأستاذ المساعد

الدكتورة زينب هيثم فتحي
دكتوراه في علم الادوية

المستخلص

ارتفاع ضغط الدم هو مرض طويل الأمد يرتفع فيه ضغط الدم في الشرايين بشكل مستمر. ويرتبط ارتباطاً وثيقاً بالحالات الخطيرة مثل قصور القلب والسكتة الدماغية والفشل الكلوي. هناك فئتان رئيسيتان من ارتفاع ضغط الدم: الأساسي والثانوي. ارتفاع ضغط الدم الأساسي، والذي يؤثر على 95% من الأفراد المصابين بارتفاع ضغط الدم، لأسباب غير معروفة ولكنه ناجم عن عوامل مثل السمنة والتدخين والوراثة. وكثيراً ما يرتبط بأعراض مثل الصداع الشديد والتعب. يحدث ارتفاع ضغط الدم الثانوي بسبب عوامل محددة مثل تشوهات الكلى، وبعض الأدوية، واضطرابات الغدة الكظرية. بسبب طبيعته الصامتة، غالباً ما يظل ارتفاع ضغط الدم غير مشخص وغير معالج، وبالتالي يرتبط بمضاعفات صحية خطيرة مثل فقدان البصر، واضطرابات القلب والأوعية الدموية الأخرى. من المرجح أن يتطور ارتفاع ضغط الدم مع التقدم في السن ونمط الحياة غير المستقر والسمنة وتناول الكحول أو الإفراط في تناول الملح. الأديبوكينات هي فئة من البروتينات النشطة بيولوجياً التي تنتجها الأنسجة الدهنية المرتبطة بالحالات المرتبطة بالسمنة وارتفاع ضغط الدم. الفيسفاتين والأبيلين عبارة عن أديبوكينات تفرز من الأنسجة الدهنية، ولها دور مهم في السيطرة على ضغط الدم. في حين أن كانديسارتان وإنالابريل يستخدمان بشكل متكرر في ارتفاع ضغط الدم، فقد أظهرت التحقيقات المتعلقة بتأثيرهما على الأبيلين والفيسفاتين نتائج غير متسقة. هدفت هذه الدراسة إلى تقييم تأثير الإنالابريل مقابل الكانديسارتان على مستويات المصل لبعض الأديبوكينات الموصوفة بواسطة (الأبيلين والفيروفاتين) إلى جانب صورة الدهون في المجموعة الضابطة، ومرضى ارتفاع ضغط الدم الذين تم تشخيصهم حديثاً، ومرضى ارتفاع ضغط الدم الذين عولجوا بالكانديسارتان أو الإنالابريل. تشمل دراسة الحالات والشواهد الحالية التي أجريت بين سبتمبر 2023 وفبراير 2024 في محافظة كركوك المستشفيات التالية (مستشفى الحويجة العام، مستشفى آزادي التعليمي في كركوك، ومستشفى كركوك العام). في هذا البحث، تم قياس تراكيزات مصل الأبيلين والفيسفاتين والدهون في أربع مجموعات: (أ) المشاركون الأصحاء (ن = 30)؛ (ب) مرضى ارتفاع ضغط الدم الذين تم تشخيصهم حديثاً (ن = 30)؛ (ج) مرضى ارتفاع ضغط الدم المعالجين بإنالابريل، (ن = 30)؛ و (د) مرضى ارتفاع ضغط الدم المعالجين بالكانديسارتان (ن = 30). انخفضت مستويات الأبيلين في الدم بشكل ملحوظ لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم الذين تم تشخيصهم حديثاً، مع زيادة ملحوظة في مستويات الفسفاتين مقارنة بالمجموعة الضابطة. علاوة على ذلك، كشفت النتائج عن زيادة ملحوظة في مستويات الأبيلين وانخفاض كبير في مستويات الفسفاتين لدى المرضى المعالجين بالكانديسارتان مقارنة بالمجموعة التي تم تشخيصها حديثاً. ومن المثير للاهتمام أنه لوحظ وجود زيادة غير ملحوظة في مستويات الأبيلين، مع ما يصاحب ذلك من انخفاض كبير في مستويات الفسفاتين في المرضى الذين عولجوا بالإنالابريل مقارنة بالمجموعة التي تم تشخيصها حديثاً. علاوة على ذلك، مقارنة بالضوابط الصحية، كان لدى المرضى الذين تم تشخيصهم حديثاً مستويات أعلى من الكوليسترول

الكلي (TC)، والدهون الثلاثية (TG)، والبروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL)، والبروتين الدهني منخفض الكثافة جدًا (VLDL)، ونسبة الكوليسترول ومؤشر تصلب الشرايين (AI)، مع انخفاض كبير في البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL). كشفت المجموعات المعالجة بالكانديسارتان والإنالابريل عن انخفاض كبير في TC، مع انخفاض غير ملحوظ في نسبة الكوليسترول مقارنة بالمرضى الذين تم تشخيصهم حديثًا. علاوة على ذلك، كان هناك انخفاض كبير في LDL، وانخفاض غير ملحوظ في VLDL و AI في مجموعة إنالابريل مقارنة بالمرضى الذين تم تشخيصهم حديثًا. ومن المثير للاهتمام أنه كانت هناك زيادة غير ملحوظة في HDL وانخفاض غير ملحوظ في مستويات TG و LDL في المرضى الذين عولجوا بالكانديسارتان مقارنة بالمشخصين حديثًا. في الختام، يبدو أن الأبلين والفيسفانتين لهما أهمية سريرية مع تطبيقات تشخيصية وإنذارية وعلاجية واعدة في أمراض القلب والأوعية الدموية. بالإضافة إلى ذلك، خلصنا إلى أن حجب نظام الرينين أنجيوتنسين قد يمثل منظمًا إيجابيًا رئيسيًا لتأثيرات الأبلين والفيسفانتين في الأوعية الدموية والقلب، مما يفتح المجال أمام الأهداف العلاجية المحتملة الجديدة لهذه الأديبوكينات المضادة للالتهابات والالتهابات في علاج ارتفاع ضغط الدم. على وجه التحديد، ينظم كانديسارتان الأديبوكينات إلى حد أكبر من إنالابريل.