

# Walsartan w terapii nadciśnienia tętniczego — czy możemy leczyć hipotensyjnie, wpływając jednocześnie na zaburzenia związane z otyłością?

Valsartan in the treatment of hypertension — can we treat with antihypertensive drugs and affect disorders associated with obesity at the same time?

**Marcin Barylski**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

## STRESZCZENIE

Zgodnie z aktualnymi polskimi i europejskimi wytycznymi antagoniści receptora angiotensyny II należą do głównych grup leków stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego. W wielu badaniach wykazano, że sartany obniżają ryzyko wystąpienia powikłań nadciśnienia tętniczego, wywierają korzystny wpływ na profil metaboliczny, zmiany naczyniowe, funkcję nerek, a dodatkowo są najlepiej tolerowane spośród wszystkich leków hipotensyjnych. W artykule przedstawiono przykład terapii hipotensyjnej z zastosowaniem walsartanu, zwracając szczególną uwagę na jego korzystny wpływ na zaburzenia spowodowane nadmiarem tkanki tłuszczowej.

*Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (5), 274–281*

**Słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, otyłość, walsartan

## ABSTRACT

According to the current Polish and European guidelines angiotensin II receptor blockers are regarded as a one of the main groups of antihypertensive drugs. Many studies have shown that sartans reduce the risk of complications of hypertension, have a favorable effect on the metabolic profile, vascular changes, renal function and furthermore are the best-tolerated class of antihypertensive drugs. The article presents an example of antihypertensive therapy with valsartan, paying particular attention to its beneficial effect on disorders caused by excess body fat.

*Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (5), 274–281*

**Key words:** arterial hypertension, obesity, valsartan

## OPIS PRZYPADKU

Otyły mężczyzna, w wieku 46 lat, z zawodu ekonomista, zgłosił się do poradni kardiologicznej z powodu utrzymujących się od około

3 miesięcy podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego (w granicach 160–170/90–95 mm Hg) z towarzyszącymi bólami głowy w okolicy potylicznej. W wywiadzie stwierdzono nieleczoną dyslipidemię, nikotynizm (od 10 lat pali 15–20 papierosów/dzień) i siedzący tryb życia. Ustalono także, że pacjent nieregularnie spożywa posiłki, nie zwracając uwagi na ich kaloryczność, często dosala pokarmy i 1–2 razy w tygodniu wypija 500 ml piwa.

Matka badanego zmarła w wieku 63 lat z powodu udaru krwotocznego mózgu, ojciec choruje na nadciśnienie tętnicze i cukrzycę typu 2, a młodszy o 4 lata brat choruje na nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemię.

## Diagnostyka

### Badanie przedmiotowe

W badaniu przedmiotowym stwierdzono miarowy rytm serca 75/min, czyste, głośnie tony serca o pra-

### Adres do korespondencji

dr n. med. Marcin Barylski, FESC  
Klinika Chorób Wewnętrznych  
i Rehabilitacji Kardiologicznej  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny  
im. Wojskowej Akademii Medycznej  
Centralny Szpital Weteranów  
tel. 42 639 30 80, faks 42 639 30 80  
Plac Hallera 1, 90–647 Łódź  
e-mail: mbarylski3@wp.pl

widłowej akcentuacji i osłuchowo brak zmian nad polami płucnymi. Brzuch pacjenta był miękki, niebolesny, bez wyczuwalnych oporów, perystaltyka — zachowana. Ciśnienie tętnicze, wynoszące 170/95 mm Hg (średnia z 2 pomiarów w odstępach 2-minutowych), było takie samo na obu kończynach górnych. U pacjenta występowała otyłość brzuszna — obwód talii wynosił 112 cm, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) — 35,2 kg/m<sup>2</sup>. Innych istotnych nieprawidłowości nie wykazano.

### Badania laboratoryjne

Wyniki badań laboratoryjnych podano w tabeli 1.

Tabela 1. Wyniki badań laboratoryjnych pacjenta	
Oznaczenie (jednostka)	Wynik
<b>Krew</b>	
Stężenie hemoglobiny [g/dl]	14,2
Odsetek hematokrytu [%]	42,6
Stężenie sodu [mmol/l]	139
Stężenie potasu [mmol/l]	4,2
Stężenie glukozy [mg/dl]	106
Wynik OGTT [mg/dl] (2 h od podania 75 g glukozy)	122
Stężenie kreatyniny [mg/dl]	0,85
GFR wg MDRD [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	103
Stężenie AIAT [j./l.]	26
Stężenie cholesterolu całkowitego [mg/dl]	224
Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mg/dl]	158
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mg/dl]	31
Stężenie triglicerydów [mg/dl]	177
<b>Mocz</b>	
Badanie ogólne	Prawidłowy
Badanie metodą paskową w kierunku mikroalbuminurii	Ujemny

OGTT (*oral glucose tolerance test*) — doustny test tolerancji glukozy; GFR (*glomerular filtration rate*) — przesączanie kłębuszkowe; MDRD — *Modification of Diet in Renal Disease*; AIAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości

### Badanie elektrokardiograficzne (EKG)

W badaniu EKG stwierdzono normogram, miarowy rytm zatokowy wynoszący 75/min oraz niepełny blok prawej odnogi pęczka Hisa, bez cech niedokrwienia mięśnia sercowego w zapisie.

### Badanie echokardiograficzne

Wielkość jam serca w echokardiogramie była w granicach normy, a grubość mięśnia lewej komory (przegroda 0,8 cm, ściana tylna 1,0 cm) prawidłowa. Nie stwierdzono odcinkowych zaburzeń kurczliwości, a frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF [*left ventricular ejection fraction*] = 58%) była prawidłowa. Parametry napełniania lewej komory również były prawidłowe. Wykazano zwłóknienie płatków zastawki mitralnej i śladową niedomykalność zastawki mitralnej, bez płynu w worku osierdziowym.

### Całodobowa rejestracja ciśnienia tętniczego

W całodobowym automatycznym monitorowaniu ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*), przeprowadzonym w warunkach ambulatoryjnych, stwierdzono podwyższone wartości z okresu całej doby (163/93 mm Hg), w ciągu dnia (174/98 mm Hg) i w nocy (152/88 mm Hg) oraz zachowany spadek ciśnienia tętniczego w nocy (*dipper*).

### Badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej

W badaniu USG uwidoczniło wątroby o wzmożonej echogeniczności miąższu — sftuszczoną, bez zmian ogniskowych. Drogi żółciowe były nieposzerzone, a pęcherzyk żółciowy cienkościenny, bez złogów. Trzustka również niepowiększona, o prawidłowej echogeniczności i jednorodna. Śledziona także jed-

norodna i niepowiększona. Nerki miały prawidłowe wielkość, kształt i położenie, bez zastoju i bez złogów. Duże naczynia i węzły chłonne zaotrzewnowe były prawidłowe. Pęcherz moczowy był pusty, a prostata niepowiększona.

### Badanie dna oka

U chorego stwierdzono retinopatię nadciśnieniową II stopnia według Keitha i Wagenera.

### Rozpoznanie

Na podstawie badań podmiotowego i przedmiotowego oraz badań dodatkowych rozpoznano nadciśnienie tętnicze 2. stopnia, otyłość brzuszna, dyslipidemię mieszaną, nieprawidłową glikemię na czczo, nikotynizm, sftuszczenie wątroby i retinopatię nadciśnieniową II stopnia. Chorego poinformowano o zasadach postępowania nefarmakologicznego, wdrożono terapię farmakologiczną, zalecono regularne pomiary ciśnienia tętniczego w warunkach domowych i kontrolną wizytę w poradni za 4 tygodnie, by zweryfikować efekty leczenia.

### Początkowy wybór schematu terapii farmakologicznej

Początkowo zalecono następujący schemat farmakoterapii:

- walsartan w dawce 160 mg raz/dobę rano;
- amlodipinę w dawce 5 mg raz/dobę rano;
- atorwastatynę w dawce 20 mg raz/dobę wieczorem;
- metforminę o przedłużonym uwalnianiu w dawce 500 mg raz/dobę wieczorem.

### Wizyta kontrolna po 4 tygodniach

Podczas wizyty kontrolnej po 4 tygodniach wartości ciśnienia tętniczego

wynosiły średnio 144/88 mm Hg (w gabinecie) oraz 138/84 mm Hg (w pomiarach domowych). Czynność serca utrzymywała się w granicach 65–75/min. Chory podawał znacznie lepsze samopoczucie, ustąpienie dotychczasowych dolegliwości i nie zgłaszał żadnych objawów niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Zaprzestał palenia tytoniu, znacznie ograniczył spożywanie alkoholu i nie dosalał już pokarmów. Jednak, w związku z nieosiągnięciem prawidłowych wartości ciśnienia, zintensyfikowano terapię hipotensyjną, dodając do walsartanu hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg/dobę i zalecając przyjmowanie obu leków w postaci preparatu złożonego.

#### Wizyta kontrolna po 8 tygodniach

Podczas wizyty kontrolnej po kolejnych 4 tygodniach wartości ciśnienia tętniczego wynosiły średnio 136/82 mm Hg (w gabinecie) oraz 128/80 mm Hg (w pomiarach domowych) (tab. 2). Czynność serca utrzy-

mywała się w granicach 65–70/min. W związku z dobrą kontrolą ciśnienia tętniczego utrzymano dotychczasowe leczenie hipotensyjne.

#### Ostateczny wybór schematu terapii farmakologicznej

Ostatecznie zalecony schemat farmakoterapii obejmował:

- 160 mg walsartanu/25 mg hydrochlorotiazidu raz/dobę rano;
- amlodipinę w dawce 5 mg raz/dobę rano;
- atorwastatynę w dawce 20 mg raz/dobę wieczorem;
- metforminę o przedłużonym uwalnianiu w dawce 500 mg raz/dobę wieczorem.

#### UZASADNIENIE WYBORU RODZAJÓW LEKÓW HIPOTENSYJNYCH

Przedstawiony przypadek 46-letniego chorego ilustruje znaczenie uwzględniania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w planowaniu zakresu diagnostyki i schematu leczenia hipotensyjnego. Według

aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2015 roku u chorych na nadciśnienie tętnicze należy ocenić ryzyko sercowo-naczyniowe. Podstawą kwalifikacji chorego do jednej z 4 kategorii tego ryzyka jest ocena: 1) wysokości ciśnienia tętniczego; 2) czynników ryzyka sercowo-naczyniowego; 3) subklinicznych uszkodzeń narządowych spowodowanych nadciśnieniem tętniczym; 4) współistnienia cukrzycy, chorób układu sercowo-naczyniowego lub nerek [1].

U chorego stwierdzono nadciśnienie tętnicze 2. stopnia współistniejące z 6 czynnikami ryzyka wystąpienia epizodu sercowo-naczyniowego (płeć męska, palenie tytoniu, zaburzenia lipidowe, nieprawidłowa glikemia na czczo, otyłość, przedwczesna choroba układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie rodzinnym). Dodatkowo u pacjenta są również spełnione kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego. Jest on więc obciążony wysokim ryzykiem wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego [1].

W przypadku stwierdzenia nadciśnienia 2. lub 3. stopnia należy, obok niezbędnego postępowania niefarmakologicznego, podjąć leczenie farmakologiczne. Trzeba również podkreślić, że u chorych cechujących się wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym docelowe wartości ciśnienia tętniczego powinny być osiągnięte szybciej. W tej grupie do wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego może dojść w relatywnie krótkim czasie, więc działania służące obniżeniu ryzyka sercowo-naczyniowego należy podjąć bez zbędnej zwłoki [1].

Większość pacjentów z nadciśnieniem wymaga dwóch leków hipotensyjnych do osiągnięcia dobrej kontro-

**Tabela 2. Domowe pomiary ciśnienia tętniczego w ciągu 7 dni poprzedzających wizytę kontrolną**

Dzień	Pory dnia	Ciśnienie [mm Hg]		Tętno [/min]
		Skurczowe	Rozkurczowe	
1.	Rano	132, 134	78, 80	73, 69
	Wieczorem	128, 129	76, 77	70, 72
2.	Rano	130, 132	82, 78	68, 70
	Wieczorem	124, 120	78, 80	71, 70
3.	Rano	132, 130	82, 84	73, 74
	Wieczorem	126, 124	81, 83	66, 67
4.	Rano	131, 132	84, 80	76, 72
	Wieczorem	126, 124	78, 81	68, 70
5.	Rano	127, 129	75, 78	74, 75
	Wieczorem	128, 131	81, 83	64, 66
6.	Rano	127, 130	80, 82	71, 69
	Wieczorem	126, 128	80, 78	73, 74
7.	Rano	131, 135	82, 83	70, 68
	Wieczorem	127, 129	79, 77	65, 68
<b>Średnia z 6 dni (z pominięciem 1. dnia)</b>		<b>128</b>	<b>80</b>	<b>70</b>

li ciśnienia. Dlatego w nadciśnieniu tętniczym 2. i 3. stopnia leczenie rozpoczyna się od dwóch leków hipotensyjnych w niepełnych dawkach, z możliwością ich zwiększenia do dawek maksymalnych lub dodania trzeciego leku w niepełnej dawce [1]. Dzięki jednoczesnemu zastosowaniu dwóch dobrze dobranych leków uzyskuje się dużo lepszy efekt hipotensyjny, niż wynikałoby z sumowania efektów monoterapii tymi samymi lekami. Jest to wynik wzajemnego potęgowania działania farmakologicznego leków hipotensyjnych, czyli ich synergizmu. Metaanaliza Walda i wsp. [2] wykazała, że terapia skojarzona dwoma lekami wiązała się z 5-krotnie większą redukcją ciśnienia tętniczego względem efektu 2-krotnego zwiększenia dawki leku stosowanego w monoterapii. Do zalet leczenia skojarzonego należy także możliwość stosowania mniejszych dawek leków, co wpływa na zmniejszenie liczby działań niepożądanych i poprawia tolerancję leków oraz współpracę z pacjentem. Wziąwszy pod uwagę powyższe fakty, w prezentowanym przypadku w pełni uzasadnione było rozpoczęcie leczenia farmakologicznego nadciśnienia tętniczego od terapii skojarzonej.

Według aktualnych wytycznych *European Society of Hypertension* (ESH) i *European Society of Cardiology* (ESC) z 2013 roku oraz PTNT z 2015 roku u chorych z zespołem metabolicznym, często traktowanym jako stan przedcukrzycowy, przy wyborze leku hipotensyjnego powinno się uwzględnić jego wpływ na metabolizm glukozy i gospodarkę lipidową. Farmakoterapię należy rozpocząć od inhibitora układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), dołączając w razie potrzeby antagonistę wapnia [1, 3]. Poten-

cjalnie poprawiają one, a przynajmniej nie pogarszają, wrażliwość na insulinę, natomiast  $\beta$ -adrenolityki (z wyjątkiem wazodylatacyjnych) oraz diuretyki można rozważać jako leki dodatkowe. Zastosowanie małych dawek diuretyków jest często niezbędnym warunkiem uzyskania normalizacji ciśnienia tętniczego u osób z otyłością.

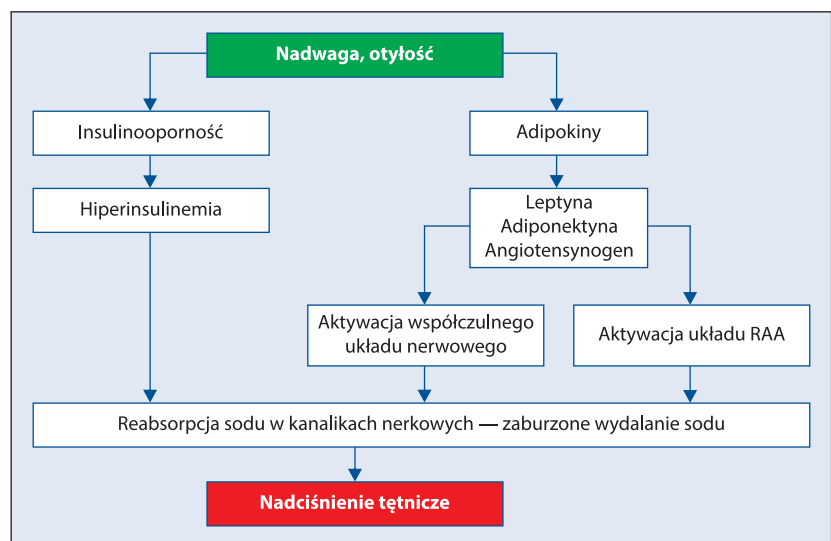
### MECHANIZMY ODPOWIEDZIALNE ZA ZWIĄZEK NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO Z OTYŁOŚCIĄ

Wśród mechanizmów predysponujących osoby otyłe do rozwoju nadciśnienia tętniczego i jego powikłań należy wymienić retencję sodu, aktywację układów współczulnego i RAA, insulinooporność, hiperleptynemię i leptynooporność, zaburzenia układu krzepnięcia i fibrynolizy, procesy zapalne oraz upośledzenie funkcji śródbłonka naczyniowego (ryc. 1) [4]. Bardzo ciekawym zagadnieniem jest patologiczna aktywność metaboliczna tłuszczowej tkanki trzewnej u osób otyłych, jej wpływ na aktywność układu renina–angiotensyna i rozwój nadciśnienia. Nad-

miar lipidów oddziałuje na zahamowanie różnicowania preadipocytów. Powstają duże, insulinooporne adipocyty, które są bezpośrednio zaangażowane w produkcję angiotensynogenu. Prowadzi to do zwiększenia ilości angiotensyny II w organizmie, która z kolei hamuje różnicowanie preadipocytów i zwiększa odkładanie lipidów. Oba te stany kliniczne — otyłość i nadciśnienie tętnicze — stanowią więc swoiste *perpetuum mobile*. Im większa otyłość, tym wyższe ciśnienie tętnicze; im wyższe ciśnienie tętnicze, tym większa skłonność do przyrostu masy ciała. Otyłość, a zwłaszcza otyłość brzuszna, prowadzi do upośledzenia funkcji dużych i małych naczyń, co również nie pozostaje bez wpływu na powstanie nadciśnienia tętniczego [4, 5].

### TKANKA TŁUSZCZOWA I WPLYW ADIPOKIN NA METABOLIZM USTROJOWY

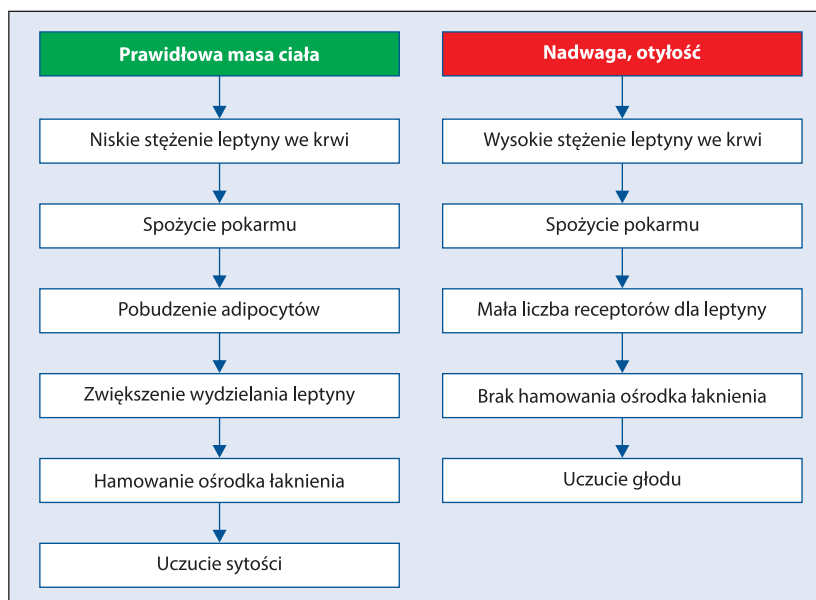
Tkankę tłuszczową jeszcze do niedawna postrzegano jedynie jako magazyn energetyczny i oceniano w kontekście przemiany lipidowej i węglowodanowej. Badania prowadzone



**Rycina 1.** Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do rozwoju nadciśnienia tętniczego u osób otyłych (na podstawie [4]); RAA — renina–angiotensyna–aldosteron

od początku lat 80. XX wieku umożliwiły nowe spojrzenie na tę tkankę jako ważne miejsce wydzielania endokrynnego. Biała tkanka tłuszczowa (występująca jako podskórna, trzewna) jest związana z wieloma narządami wewnętrznymi i bierze znaczący udział w procesie syntezy i sekrecji biologicznie aktywnych białek o wielokierunkowym działaniu — adipokin. Adipokiny zwane są również adipohormonami w celu podkreślenia ich funkcji hormonalnej i metabolicznej. Białka te wykazują bezpośredni bądź pośredni wpływ na wiele ważnych organów, między innymi: mózg, wątrobę, mięśnie szkieletowe, których prawidłowe funkcjonowanie zależy od homeostazy energetycznej. Ilość syntezowanych i wydzielanych adipokin dodatkowo zależy od masy tkanki tłuszczowej — jej zwiększenia lub zmniejszenia [6].

Wykrycie genu otyłości w 1994 roku stało się znaczącym dowodem stwierdzenia, że tkanka tłuszczowa pełni ważne funkcje regulatorowe w ustroju. Produktem genu otyłości jest **leptyna** — białko o wielokierunkowym działaniu: neurohormonalnym, metabolicznym, immunomodulatorowym. Produkcja leptyny zachodzi głównie w adipocytach podskórnej tkanki tłuszczowej. Na jej syntezę wpływa rozmiar adipocytów — im większe komórki, tym większa ilość uwalnianego hormonu. Leptyna (od greckiego *leptos* — 'cienki, szczupły') odpowiada między innymi za gospodarkę energetyczną i hormonalną organizmu. **Leptyna, działając bezpośrednio na ośrodkowy układ nerwowy, pełni funkcję „swoistego strażnika” zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie, dlatego często jest nazywana hor-**



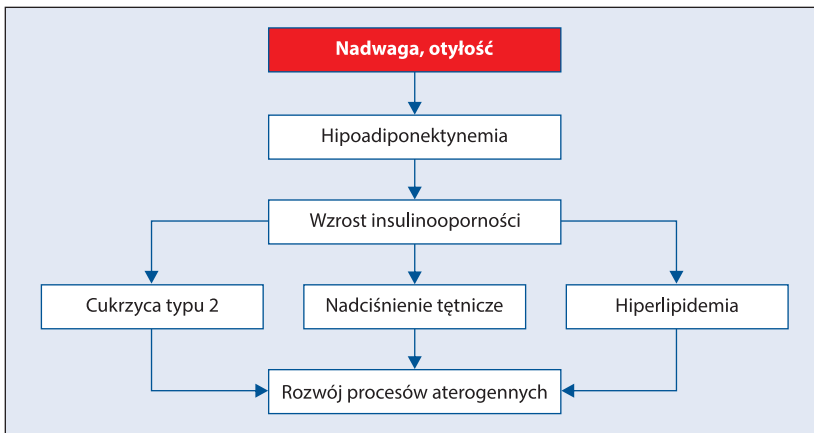
**Rycina 2.** Różnice patofizjologiczne oddziaływania leptyny na ośrodkowy układ nerwowy między osobą z prawidłową masą ciała a osobą z nadwagą lub otyłością

**monem „antyotyłościowym”, a nawet „anorektycznym” [7, 8].**

Wchłonięte w przewodzie pokarmowym składniki pokarmowe pobudzają adipocyty do wydzielania leptyny bezpośrednio i pośrednio poprzez insulinę produkowaną przez komórki wysp trzustkowych. **Leptyna hamuje układ stymulujący łaknienie i pobudza układ anorektyczny hamujący je.** W wyniku tych działań dochodzi do uczucia sytości, obniżenia łaknienia, spożycia mniejszej ilości pokarmu, stymulacji termogenezy i zwiększenia zużycia energii przez ustrój (ryc. 2) [9, 10]. **U osób z nadwagą występuje duże stężenie leptyny we krwi, proporcjonalne do masy tkanki tłuszczowej, i jednoczesny brak hamowania łaknienia, co świadczy o niewrażliwości ośrodku sytości na zwiększające się stężenie leptyny — dochodzi do tak zwanego zjawiska leptynoporności obwodowej spowodowanej spadkiem liczby receptorów dla leptyny (ryc. 2) [11, 12].**

W dotychczasowych badaniach dowiedziono również, że leptyna jest ważnym czynnikiem modulującym sekrecję insuliny przez wyspy trzustkowe Langerhansa. Stan hiperinsulinemii nasila ekspresję genu leptyny, zwiększając w ten sposób syntezę tego adipohormonu w tkance tłuszczowej. Jednocześnie leptyna na drodze sprzężenia zwrotnego hamuje ekspresję proinsuliny. Bezpośredni wpływ leptyny na metabolizm glukozy wiąże się z jej insulinopodobnym działaniem na proces glikogenolizy, co w efekcie prowadzi do obniżenia stężenia glukozy we krwi. Towarzysząca otyłości hiperleptynemii może prowadzić do zmniejszenia wrażliwości receptorów leptyny w komórkach  $\beta$  trzustki i spowodować wzrost stężenia insuliny i insulinooporność, co w konsekwencji może wywołać rozwój cukrzycy [7, 9–11, 13].

Kolejną istotną adipokiną jest **adiponektyna**, której działanie wiąże się między innymi z nasileniem procesu oksydacji lipidów w tkan-



Rycina 3. Adiponektyna a rozwój procesów miażdżycowych (na podstawie [14])

kach obwodowych (biała tkanka tłuszczowa i tkanka mięśniowa). Białko to odgrywa również istotną rolę w metabolizmie energetycznym ustroju. **Poprzez stymulację spalania ektopowej tkanki tłuszczowej i zwiększenia wrażliwości tkanki mięśniowej i wątrobowej na działanie insuliny znacznie poprawia insulino-wrażliwość. W wątrobie hamuje syntezę triglicerydów oraz glukoneogenezę, a zatem jej rola hipoglikemizująca i hipolipemizująca jest wyraźnie zaznaczona** [11, 14, 15]. Adiponektyna, jako endogenne marker insulino-wrażliwości i jednocześnie insulinooporności, jest aktywatorem receptora jądrowego aktywowanego proliferatorem peroksy-somów  $\gamma$  — PPAR $\gamma$ , który ma związek z insulinoopornością. Wykazano, że w trakcie leczenia lekami przeciw-cukrzycowymi z nowej grupy — tiazolidinedionami (glitazonami), działającymi poprzez aktywację receptorów PPAR $\gamma$ , znacznie podwyższa się stężenie adiponektyny w osoczu. Wzrost stężenia tej adipokiny można zaobserwować także w anoreksji czy przewlekłych chorobach nerek. Hipoadiponektynmia natomiast jest kojarzona z procesami prowadzącymi do rozwoju miażdżycy — z otyłością typu brzusznej, wzrostem opor-

ności na insulinę, cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym, chorobami układu sercowo-naczyniowego (ryc. 3) [11, 14, 16].

Rezystyna jest z kolei przedstawicielem nowo odkrytej w 2001 roku rodziny białek wydzielniczych bogatych w cysteinę. Nazwa adipokiny pochodzi od angielskiego zwrotu *for resistance to insulin*, co podkreśla jej udział w patogenezie insulinooporności, adipogenezie i procesach zapalnych. Ludzka rezystyna jest produkowana głównie w białej tkance tłuszczowej [17–19]. Stepan i wsp. [20] zaobserwowali znaczący wzrost stężenia tego adipohormonu u myszy z cukrzycą typu 2, co przemawia za jego związkiem z insulinoopornością i otyłością. Wykazano, że stężenie rezystyny obniża się po podaniu leku zwiększającego wrażliwość na insulinę — glitazonu. **U ludzi rezystyna prawdopodobnie bierze udział w procesach zapalnych związanych z otyłością** [17, 19, 21–23].

#### WALSARTAN — KORZYSTNY WPŁYW NA ZABURZENIA SPOWODOWANE NADMIAREM TKANKI TŁUSZCZOWEJ

Niezwykle korzystny wpływ walsartanu na zaburzenia związane z otyłością zaobserwowali Fogari i wsp. [24], przeprowadzając bada-

nie, którego celem było porównanie wpływu walsartanu i felodipiny na wartości ciśnienia tętniczego, stężenie leptyny w osoczu, insulino-wrażliwość oraz stężenie noradrenaliny u pacjentów z otyłością i nadciśnieniem tętniczym. Do badania zakwalifikowano 96 otyłych chorych w wieku 31–60 lat z BMI 30 kg/m<sup>2</sup> lub wyższym i nadciśnieniem 1. lub 2. stopnia. Badanych poddano randomizacji do grup otrzymującej 80 mg walsartanu (n = 48) lub 5 mg felodipiny (n = 48). Po pierwszych 4 tygodniach terapii, w przypadku niezadawalającego efektu hipotensyjnego, dawki stosowanych leków podwajano. Okres badania wynosił 16 tygodni [24].

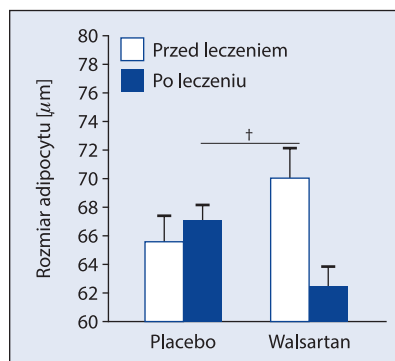
Zarówno terapia walsartanem, jak i felodipiną skutkowała znacznie obniżonymi wartościami ciśnienia tętniczego (odpowiednio: –19,3/15 mm Hg oraz –18,9/13,6 mm Hg), bez istotnej różnicy statystycznej między obiema grupami. W grupie leczonej felodipiną zaobserwowano wzrost stężenia noradrenaliny (+124 pg/ml; p < 0,01 w porównaniu z walsartanem) oraz brak wpływu na stężenie leptyny w osoczu, BMI i wskaźnik insulinooporności (HOMA-IR, *insulin resistance index*). **Walsartan z kolei nie wpływał na stężenie noradrenaliny, a dodatkowo skutkowało znaczną redukcją stężenia leptyny (–3,7 ng/ml; –10,1%), BMI (–1,7 kg/m<sup>2</sup>; –4,7%) oraz HOMA-IR (–1,6; –20%)** (tab. 3) [24]. Wyniki te sugerują, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i otyłością terapia walsartanem może nie tylko skutecznie obniżać ciśnienie, ale również przyczynić się do poprawy w zakresie zaburzeń związanych z otyłością.

W innym badaniu Fogari i wsp. [25] porównali wpływ walsartanu w dawce 160 mg i amlodipiny

**Tabela 3. Korzystny wpływ terapii walsartanem na stężenie leptyny, BMI oraz insulinooporność (źródło [24])**

Parametr	Leczeni walsartanem		Obniżenie	Leczeni felodipiną	
	Wyjściowo	Po leczeniu		Wyjściowo	Po leczeniu
SBP [mm Hg]	159,5 ± 13	140,2 ± 12		160,1 ± 14	141,2 ± 12
DBP [mm Hg]	101,4 ± 5	86,4 ± 4		100,4 ± 5	86,8 ± 4
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	35,9 ± 3,9	34,2 ± 2,5	-4,7%	35,4 ± 4,0	35,5 ± 4,1
Stężenie leptyny w osoczu [ng/ml]	36,7 ± 18,5	33,0 ± 17,1	-10,1%	36,2 ± 18,4	36,8 ± 19,1
Stężenie noradrenaliny w osoczu [pg/ml]	332 ± 113	286 ± 99		324 ± 112	448 ± 122
HOMA-IR	7,7 ± 2,4	6,1 ± 2,1	-20%	7,8 ± 2,5	7,5 ± 2,4

SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; HOMA-IR (insulin resistance index) — wskaźnik insulinooporności



**Rycina 4.** Zmniejszenie rozmiaru adipocytów w grupie leczonej walsartanem po 26 tygodniach terapii (na podstawie [26])

w dawce 10 mg na ciśnienie tętnicze oraz stężenia adiponektyny, leptyny i rezystyny u 72 otyłych chorych (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) w wieku 31–65 lat z nadciśnieniem 1. lub 2. stopnia. Przy porównywalnej skuteczności hipotensyjnej obu leków walsartan poprawił wrażliwość na insulinę, zmniejszył stężenia leptyny i rezystyny oraz zwiększył stężenie adiponektyny [25]. W kolejnym badaniu Goossens i wsp. [26] wykazali, że terapia walsartanem w dawce 320 mg/dobę u osób z upośledzoną tolerancją glukozy zmniejsza również rozmiar adipocytów (ryc. 4) oraz infiltrację tkanki tłuszczowej przez makrofagi w porównaniu z placebo. Co ciekawe, zmiana wielkości adipocytów była jednocześnie związana ze wzrostem insulinooporności [26].

## PODSUMOWANIE

Walsartan cechuje wysoka skuteczność hipotensyjna oraz wpływ na obniżenie ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Jego zastosowanie w odpowiednio dobranych dawkach, porach dnia i połączeniach z innymi lekami pozwala na uzyskanie prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego, a także zmniejszenie ryzyka rozwoju zarówno cukrzycy, jak i jej powikłań. Warto pamiętać, że walsartan cechuje również niezwykle korzystny wpływ w zakresie zaburzeń spowodowanych nadmiarem tkanki tłuszczowej, co czyni z niego wartościową opcję terapeutyczną u osób z nadwagą, otyłością czy zespołem metabolicznym.

## PIŚMIENNICTWO

1. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciś. Tętn. Prakt.* 2015; 1: 1–70.
2. Wald D.S., Law M., Morris J.K. i wsp. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am. J. Med.* 2009; 122: 290–300.
3. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013; 31: 1281–1357.
4. Rahmouni K., Correia M.L., Haynes W.G., Mark A.L. Obesity-associated hyperten-

sion: new insights into mechanisms. *Hypertension* 2005; 45: 9–14.

5. Chrostowska M., Szczęch R., Narkiewicz K. Nadciśnienie tętnicze związane z otyłością. *Kardiologia na co Dzień* 2007; 3: 106–112.
6. Jasińska A., Pietruczuk M. Adipocytokiny — białka o wielokierunkowym działaniu. *Diag. Lab.* 2010; 46: 331–338.
7. Kumor A., Maciak I., Kozak-Michalowska I. Leptyna — hormon o wielokierunkowym działaniu. *Diag. Lab.* 2004; 40: 179–190.
8. Matarese G., Moschos S., Mantzoros C. Leptin in immunology. *J. Immunol.* 2005; 173: 3137–3142.
9. Ashima R.S., Qi Y., Singhal N.S. i wsp. Brain adipocytokine action and metabolic regulation. *Diabetes* 2006; 55: 145–154.
10. Ashima R.S., Lazar M.A. Adipocytokines and the peripheral and neutral control of energy balance. *Mol. Endocrinol.* 2008; 22: 1023–1031.
11. Meier U., Gressner A.M. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin. Chem.* 2004; 50: 1511–1525.
12. Skowrońska B., Fichna M., Fichna P. Rola tkanki tłuszczowej w układzie dokrewnym. *Endokrynol. Otyłość Zab. Przem. Mat.* 2005; 1: 21–29.
13. Ashima R.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity* 2006; 14: 242–249.
14. Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S. i wsp. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 29–33.
15. Shetty G.K., Economides P.A., Horton E.S. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers and vascular reactivity in diabetic patients and subject as risk for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2450–2457.
16. Rasouli N., Kern F.A. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93 (11 suppl. 1): 64–73.
17. Bokareva M., Nagaev I., Dahlberg L. Resistin, an adipokine with potent inflammatory properties. *J. Immunol.* 2005; 174: 5789–5795.

18. Koch A., Gressner O.A., Sanson E. i wsp. Serum resistin levels in critically ill patients are associated with inflammation, organ dysfunction and metabolism and may predict survival of non-septic patients. *Critical Care* 2009; 13: 95–108.
19. Koerner A., Kratzsch J., Kiess W. Adipocytokines: leptin — the classical, resistin — the controversial, adiponectin — the promising, and more to come. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 19: 525–546.
20. Stepan C.M., Bailey S.T., Bhat S. i wsp. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307–312.
21. Bo S., Gambino R., Pagani A. i wsp. Relationships between human serum resistin, inflammatory markers and insulin resistance. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2005; 29: 1315–1320.
22. Guzik T.J., Mangalat D., Korbut R. Adipocytokines — novel link between inflammation and vascular function? *J. Physiol. Pharmacol.* 2006; 57: 505–528.
23. Reilly M.P., Lehrke M., Wolfe M.L. i wsp. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005; 111: 932–939.
24. Fogari R., Derosa G., Zoppi A. i wsp. Comparison of the effects of valsartan and felodipine on plasma leptin and insulin sensitivity in hypertensive obese patients. *Hypertens. Res.* 2005; 28: 209–214.
25. Fogari R., Derosa G., Mugellini A. i wsp. Effect of valsartan on adiponectin, leptin and resistin in hypertensive obese patients. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18 (supl. 4): 196A–197A.
26. Goossens G.H., Moors C.C., van der Zijl N.J. i wsp. Valsartan improves adipose tissue function in humans with impaired glucose metabolism: a randomized placebo-controlled double-blind trial. *PLoS One* 2012; 7: e39930.