

Beata Grzyb, Michał Nowicki

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Wpływ skojarzonego leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny i antagonistą aldosteronu na insulinowrażliwość i stężenie leptyny w surowicy u chorych na cukrzycę typu 2

Effect of a combined treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor and aldosterone antagonist on insulin sensitivity and serum leptin concentration in patients with type 2 diabetes mellitus

STRESZCZENIE

WSTĘP. Układ renina–angiotensyna–aldosteron odgrywa kluczową rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego i jego powikłań narządowych. Wyniki wielu badań klinicznych wskazują również na znaczenie układu w kontroli glikemii i rozwoju cukrzycy. Jego blokada na 2–3 poziomach, poza działaniem hemodynamicznym, może wywierać różny efekt metaboliczny. Celem niniejszej pracy była ocena wpływu skojarzonego leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny i antagonistą aldosteronu na insulinowrażliwość i stężenie leptyny u chorych na cukrzycę typu 2, długotrwale leczonych inhibitorem konwertazy angiotensyny.

MATERIAŁ I METODY. Do badania włączono 25 chorych, których kolejność dobierano losowo. Wyjściowo oraz po dwóch 6-tygodniowych okresach terapii pacjentom podawano spironolakton w dawce 25 mg/d. lub placebo. Oznaczano stężenie glukozy, insuliny,

leptyny, białka C-reaktywnego w surowicy, wskaźnik insulinowrażliwości (HOMA-S) oraz monitorowano ciśnienie tętnicze przez całą dobę.

WYNIKI. Po 6 tygodniach stosowania spironolaktonu obserwowano istotny statystycznie (w porównaniu z placebo) wzrost stężenia leptyny w surowicy oraz redukcję stężenia białka C-reaktywnego i wartości średniego ciśnienia tętniczego w okresie wczesnej aktywności porannej. Całodobowe ciśnienie tętnicze nie uległo istotnym zmianom, podobnie jak stężenie glukozy, insuliny, wartość HOMA-S i masa ciała.

WNIOSKI. Skojarzone leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny i małą dawką spironolaktonu w porównaniu z terapią samym inhibitorem konwertazy angiotensyny istotnie zmniejsza nasilenie stanu zapalnego i aferentną regulację łaknienia, ale nie wpływa na insulinowrażliwość. Wydaje się, że efekty te są niezależne od zmian całodobowego ciśnienia tętniczego.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, insulinowrażliwość, leptyna, spironolakton

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Michał Nowicki
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek UM
ul. Kopcińskiego 22, 90-145 Łódź
tel.: (0 42) 677 67 09, faks: (0 42) 678 36 32
e-mail: nefro@wp.pl

Diabetologia Praktyczna 2007, tom 8, 3, 84–90

Copyright © 2007 Via Medica

Nadesłano: 21.03.2007 Przyjęto do druku: 30.03.2007

ABSTRACT

INTRODUCTION. The renin–angiotensin–aldosterone system plays a key role in the pathogenesis of arterial hypertension and its complications. Many clinical trials have proven also its role in the development

of diabetes and control of glycemia. A double or even triple blockade of that system may besides the hemodynamic effect induce various metabolic alterations. The aim of the study was to assess the influence of the combined therapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor and aldosterone antagonist on insulin sensitivity and serum leptin concentration in patients with type 2 diabetes on a long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy.

MATERIAL AND METHODS. Twenty five patients were included. At baseline and after two 6-week long periods in which in a random order either spironolactone (25 mg/day) or placebo were given, serum levels of insulin, glucose, leptin, C-reactive protein, insulin sensitivity index (HOMA-S) and 24-hour blood pressure were assessed.

RESULTS. Six weeks of spironolactone therapy induced a statistically significant increase of serum leptin concentration. The same was not observed after placebo administration. Serum C-reactive protein decreased after spironolactone as well as blood pressure during the early morning activity. The mean 24-hour blood pressure was not changed as well as serum levels of glucose and insulin, HOMA-S and body mass.

CONCLUSIONS. The combined treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and low-dose spironolactone compared to the treatment with the angiotensin-converting enzyme inhibitor alone may significantly decrease inflammation and afferent regulation of appetite but do not influence insulin resistance. Those effects do not seem to be related to the change of 24-hour blood pressure.

Key words: type 2 diabetes mellitus, insulin sensitivity, leptin, spironolactone

Wstęp

Leki zmniejszające aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) obecnie odgrywają podstawową rolę w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. W wielu badaniach bezspornie udowodniono ich korzystny wpływ na kontrolę glikemii i zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy *de novo* (CAPP, HOPE, LIFE) [1–4]. Obecnie istnieją możliwości farmakologicznej blokady układu RAA na różnych poziomach, czyli poprzez hamowanie konwertazy angiotensyny, blokowanie receptora AT-1 dla angiotensyny II oraz receptora dla aldosteronu [5–9]. Angiotensyna II i aldosteron to hormony o udowodnionym,

niekorzystnym działaniu układowym i komórkowym, odpowiedzialne między innymi za przerost komórek mięśni gładkich ściany naczyń, upośledzenie czynności śródbłonna naczyniowego, włóknienie mięśnia sercowego, zwiększenie białkomoczu i szklwienie kłębuszków nerkowych [10–13].

Skojarzone leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) i małą dawką leku blokującego aldosteron przynosi korzystne efekty u osób z niewydolnością serca, nadciśnieniem tętniczym i nefropatią. Może to zależeć od przeciwdziałania tak zwanemu zjawisku „ucieczki” aldosteronu, czyli powrotowi jego stężenia do wartości wyjściowych w czasie długotrwałego leczenia inhibitorami ACE lub antagonistami receptora dla angiotensyny [14]. Takie skojarzenie leków może też wpływać korzystnie na insulinowrażliwość i hormonalną regulację łaknienia [15, 16].

Celem niniejszej pracy była ocena wpływu małej dawki spironolaktonu (25 mg/d.) na insulinowrażliwość, stężenie leptyny, wartość ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze, długotrwanie leczonych inhibitorami ACE.

Materiał i metody

Grupę badaną stanowiło 25 osób (15 mężczyzn i 10 kobiet) w średnim wieku $63,9 \pm 10,4$ roku, chorujących na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze, leczonych dietą lub doustnymi preparatami przeciwcukrzycowymi, z hemoglobiną glikowaną (HbA_{1c}) wynoszącą poniżej 7%. Pacjenci stosowali przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy leki z grupy inhibitorów ACE w ramach monoterapii lub leczenia skojarzonego (w tych ostatnich przypadkach z wyłączeniem diuretyków oszczędzających potas). U chorych nie stwierdzono cech jawnej niewydolności serca ani nerek; stężenie potasu nie przekraczało 5,2 mmol/l.

Badanie przeprowadzono jako prospektywną pojedynczo ślepa próbę kliniczną, kontrolowaną placebo, z losowym przydziałem chorych do poszczególnych podgrup. Zastosowano naprzemienny schemat kolejności leczenia.

Po przeszkoleniu chorych (samokontrola ciśnienia tętniczego, sposób zażywania leków, unikanie nadmiernej aktywności fizycznej, przestrzeganie zaleceń dietetycznych), w warunkach podstawowych (na czczo, po spoczynku nocnym) określono wartości: ciśnienia tętniczego, całodobowego ciśnienia tętniczego, wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), wskaźnika obwodu talii do obwodu bioder (WHR, *waist-to-hip ratio*), lipidogramu, stężenia w surowicy sodu i potasu oraz insuliny, reniny i leptyny, a także procentowy udział i łączną masę tkanki

tłuszczowej ciała. Na podstawie wartości stężeń insuliny i glukozy na czczo obliczano wskaźnik insulino-wrażliwości — HOMA-S. Powyższych oznaczeń dokonywano również po każdym z 6-tygodniowych etapów badania.

Pacjentów z grupy badanej losowo przydzielono do 2 podgrup. Chorzy z pierwszej podgrupy przez 6 tygodni, oprócz dotychczasowego leczenia, stosowali spironolakton w dawce 25 mg, a pacjenci z drugiej podgrupy — preparat nieaktywny (placebo). Każdy z leków podawano raz na dobę w godzinach porannych.

Następnie oba preparaty odstawiono na okres tygodnia (tzw. „wash-out”) i zmieniono leczenie w obrębie podgrup. Dawki wszystkich stosowanych preparatów, z wyjątkiem badanych leków, pozostały niezmiennione przez cały czas trwania badania.

Stężenie reniny, leptyny w osoczu oraz insuliny w surowicy określano metodą radioimmunologiczną, natomiast stężenie białka C-reaktywnego w surowicy — metodą turbidymetryczną. Pomiaru zawartości tłuszczu w ciele dokonano metodą jednokanałowej bioimpedancji za pomocą aparatu OMRON BF 300. Pozostałe parametry oznaczano, wykorzystując standardowe metody laboratoryjne. Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego przeprowadzano za pomocą oscylometrycznego systemu HoLCARD CR-06 firmy Aspel, Polska.

Analiza statystyczna

Podstawowymi analizowanymi parametrami były zmiany wskaźnika insulino-wrażliwości (HOMA-S), stężenia leptyny i białka C-reaktywnego w surowicy, a także wartość ciśnienia tętniczego w czasie stosowania badanego leku w porównaniu z wartościami wyjściowymi po 6 i 12 tygodniach leczenia oraz z placebo. Do analizy tych zmiennych wykorzystano jednoczynnikową analizę wariancji. W przypadku niespełnienia kryterium normalności rozkładu (każdorazowo kontrolowanego za pomocą testu Shapiro-Wilka) do porównań wewnątrzgrupowych użyto metod nieparametrycznych (test Wilcoxon). W badaniach korelacyjnych zastosowano metody regresji prostej. Dane przedstawiono w postaci średniej \pm odchylenie standardowe.

Wyniki

W czasie badania nie obserwowano istotnych zmian WHR, BMI oraz masy ciała.

Nie odnotowano również znamiennych zmian dotyczących stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein o małej i dużej gęstości, triglicerydów, glukozy oraz kreatyniny w surowicy.

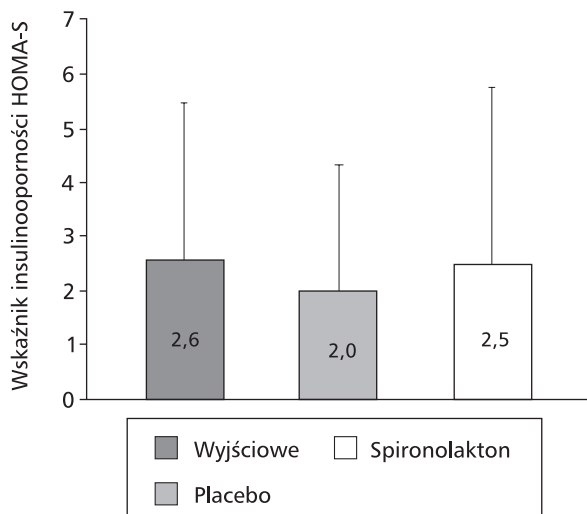
Stężenie potasu w surowicy wzrosło istotnie zarówno po 3 oraz po 6 tygodniach podawania spironolaktonu ($4,45 \pm 0,44$ mmol/l do $4,81 \pm 0,54$ mmol/l i $4,76 \pm 0,55$ mmol/l; odpowiednio: $p = 0,003$ i $p = 0,03$), jak i po 6 tygodniach stosowania placebo (do $4,68 \pm 0,49$ mmol/l; $p = 0,03$). Wzrost stężenia potasu w surowicy był istotnie większy po 3 tygodniach podawania spironolaktonu w porównaniu z placebo ($p = 0,01$), natomiast po 6 tygodniach nie różnił się istotnie ($p = 0,5$).

Stężenie insuliny nie zmieniło się znamienne w czasie całego badania. Nie obserwowano też istotnych zmian stężenia glukozy czy wskaźnika insulino-wrażliwości (HOMA-S) (ryc. 1).

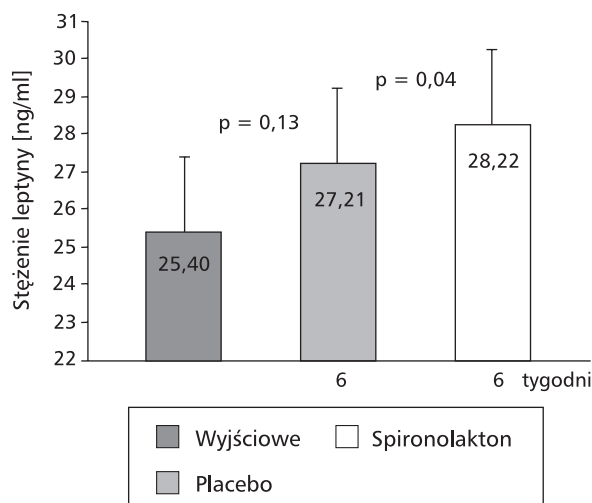
Stężenia leptyny w surowicy oraz immunoreaktywnej reniny w osoczu znamienne wzrosły po podaniu spironolaktonu (odpowiednio: $p = 0,04$ i $p = 0,02$), natomiast parametry te nie zmieniły się po zastosowaniu placebo ($p = 0,13$) (ryc. 2).

Wartość stężenia białka C-reaktywnego w surowicy po podaniu spironolaktonu istotnie się zmniejszyła ($p = 0,009$), a nie uległa zmianie po zastosowaniu placebo ($p = 0,33$). Ponadto odnotowano, że spadek (delta) stężenia białka C-reaktywnego w surowicy był istotnie większy po podawaniu spironolaktonu niż placebo ($9,2 \pm 16,3$ mg/dl vs. $2,5 \pm 12,8$ mg/dl; $p = 0,0003$) (ryc. 3).

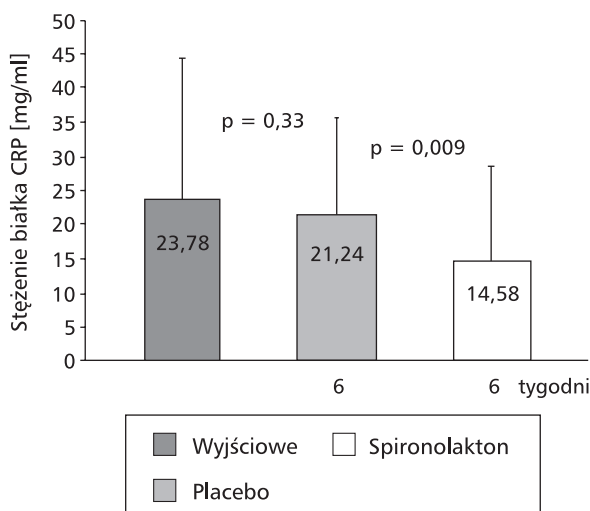
Wartości średniego ciśnienia tętniczego w czasie całej doby nie zmieniło się istotnie w żadnym okresie badania ($93,9 \pm 6,1$ mm Hg w warunkach wyjściowych oraz $93,9 \pm 7,2$ mm Hg po zastosowaniu placebo i $92,1 \pm 4,3$ mm Hg po podaniu spironolaktonu). Podobnie nie zaobserwowano istotnych zmian w zakresie wartości ciśnienia tętniczego w czasie



Rycina 1. Stężenie wskaźnika insulino-wrażliwości HOMA-S



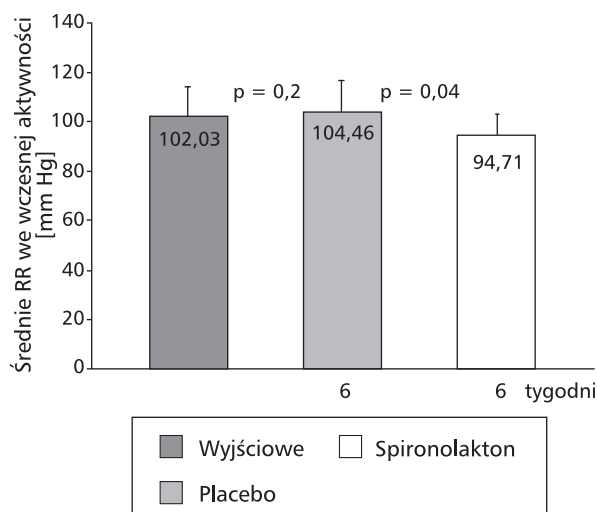
Rycina 2. Stężenie leptyny w surowicy



Rycina 3. Stężenie białka C-reaktywnego

dnia i nocy, natomiast średnie ciśnienie tętnicze, oceniane podczas tak zwanej wczesnej aktywności porannej, zmniejszyło się istotnie po 6 tygodniach podawania spironolaktonu ($p = 0,04$), ale nie zmieniło się po zastosowaniu placebo ($p = 0,21$) (ryc. 4). Zmiana średniego ciśnienia tętniczego w okresie wczesnej aktywności porannej była istotnie większa po podawaniu spironolaktonu niż placebo ($-3,1 \pm 24,8$ mm Hg vs. $8,4 \pm 24,7$ mm Hg; $p = 0,004$).

W warunkach wyjściowych wykazano istotne statystycznie dodatnie korelacje między stężeniem leptyny a zawartością tkanki tłuszczowej ($r = 0,84$; $p = 0,001$), stężeniem białka C-reaktywnego a BMI ($r = 0,51$; $p = 0,005$) oraz stężeniem leptyny i białka C-reaktywnego ($r = 0,66$; $p < 0,001$).



Rycina 4. Średnie ciśnienie tętnicze w okresie wczesnej aktywności porannej

Dyskusja

W wielu dużych badaniach klinicznych przeprowadzonych w ostatnich latach udowodniono korzystny wpływ blokady układu RAA na kontrolę glikemii i zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy *de novo* [1–4]. Niedawno opublikowano też wyniki badań, w których oceniano skuteczność podwójnej, a nawet potrójnej blokady układu RAA w leczeniu nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca i w zapobieganiu ich powikłaniom [17, 18]. Podobne badania przeprowadzono również wśród chorych na cukrzycę typu 1 i 2 ze współistniejącą nefropatią, uzyskując korzystne wyniki w zakresie redukcji albuminurii oraz ciśnienia tętniczego [19].

Obniżenie wartości ciśnienia nie jest jednak jedynym celem leczenia nadciśnienia tętniczego współistniejącego z cukrzycą, gdyż zarówno przyczyną, jak i powikłaniem tych chorób są zaburzenia metaboliczne [20–22]. W badaniu próbowano zweryfikować hipotezę, czy podwójna blokada układu RAA (inhibitory ACE + spironolakton) u chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze będzie wywierała korzystne efekty metaboliczne (tzn. czy wpłynie na insulinowrażliwość oraz stężenie leptyny — podstawowego czynnika regulującego łaknienie i masę ciała u tych pacjentów) oraz czy zależą one od działania hipotensyjnego wymienionych leków i w jakim stopniu.

Wykazano, że aldosteron niekorzystnie wpływa na gospodarkę węglowodanową ustroju [23, 24], a zaburzenia gospodarki węglowodanowej występują u około 50% chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem. Wyniki analizy związku insulinoopor-

ności z hiperaldosteronizmem są jednak niejednoznaczne, gdyż stwierdzano niezmienną, zmniejszoną, a nawet zwiększoną wrażliwość na insulinę. W jednym z ostatnich badań przeprowadzonych przez Fallo i wsp. [25] porównywano dwie grupy chorych — z pierwotnym hiperaldosteronizmem (grupa I) i samoistnym nadciśnieniem tętniczym (grupa II). U pacjentów z grupy I wykazano znacząco większą predyspozycję do wystąpienia zespołu metabolicznego oraz zaburzeń metabolizmu glukozy, co tłumaczono wpływem samego aldosteronu na receptor insulinowy [26] oraz jego pośrednim wpływem, poprzez hipokaliemię wywołaną nadmiernym wydzielaniem aldosteronu, gdyż, jak wykazano, dożylny wlew preparatu potasu poprawiał tolerancję glukozy w tej grupie chorych [24, 25].

Rossing i wsp. [18] w badaniu obejmującym 21 chorych na cukrzycę typu 2 z cechami nefropatii, poza redukcją albuminurii i ciśnienia tętniczego, zaobserwowali nieznaczny, ale istotny wzrost stężenia HbA_{1c} (średnio o 0,3%) po zastosowaniu spironolaktonu, świadczący na niekorzyść powyższego postępowania. Autorzy próbowali tłumaczyć ten efekt większą dysfunkcją śródbłonna naczyniowego w tej grupie pacjentów. Podobne wyniki uzyskali również Davies i wsp. [27], badając grupę 42 chorych na cukrzycę typu 2 leczonych inhibitorem ACE i spironolaktonem łącznie. Po miesiącu terapii 50 mg spironolaktonu obserwowano istotny wzrost HbA_{1c}, bez zmian dotyczących poziomu glikemii. W czasie leczenia zwiększyło się również stężenie angiotensyny II, aldosteronu oraz kortyzolu, które, jak wiadomo, mogą niekorzystnie wpływać na śródbłonek naczyniowy oraz działać diabetogennie [28, 29]. Davies i wsp. [27] uważają zatem, że korzystny efekt stosowania spironolaktonu w tej grupie chorych nie jest aż tak jednoznaczny.

W niniejszym badaniu wykazano, że w grupie chorych na cukrzycę typu 2 z nadciśnieniem tętniczym, ale bez jawnej niewydolności nerek, dołączenie do inhibitora ACE małej dawki spironolaktonu nie wpłynęło istotnie na stężenie glukozy (podobnie jak w badaniu cytowanym powyżej) i insulinowrażliwość ocenianą metodą HOMA-S. W badanej grupie pacjentów nie wykazano również wyjściowo hipokaliemii, co mogłoby dodatkowo wpływać na analizowane w badaniu wskaźniki. Negatywne wyniki tej części analizy można tłumaczyć na przykład brakiem istotnych zmian stężenia potasu w surowicy pod wpływem spironolaktonu w porównaniu z placebo, a także, być może, zbyt małą dawką preparatu. W badaniu nie podano chorym większej dawki leku ze względu na ryzyko hiperkaliemii. Mimo że w badaniu

RALES [30], stosując spironolakton w dawce 25–50 mg/dobę, u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca stężenie potasu w surowicy wzrosło średnio jedynie o 0,3 mmol/l, to jednak w późniejszych analizach wykazano, że wśród pacjentów, których leczono zgodnie z zaleceniami RALES, istotnie wzrosła częstość hospitalizacji z powodu hiperkaliemii, a terapia skojarzona i związana z tym hiperpotasemia była przyczyną wzrostu śmiertelności chorych (z 0,3 do 2,0 na 1000 pacjentów) [31, 32]. Zgodnie z oczekiwaniem zastosowanie małej dawki spironolaktonu spowodowało w badanej grupie zwrotne pobudzenie wydzielania reniny. Podobne wyniki uzyskali również Davies i wsp. [27].

Sato i wsp. [14] przebadali 45 chorych na cukrzycę typu 2 z wczesną nefropatią, leczonych inhibitorami ACE, wśród których u 18 wystąpiło zjawisko „ucieczki” aldosteronu. U tych ostatnich dołączono małą (25 mg) dawkę spironolaktonu, uzyskując dodatkowe korzyści w postaci dalszego zmniejszenia albuminurii i ciśnienia tętniczego, bez istotnych zmian w zakresie stężenia potasu. Podobne wnioski odnotowali Rossing i wsp. [18].

W niniejszym badaniu wykazano również istotny wpływ małej dawki spironolaktonu dodanej do inhibitora ACE na monitorowane w okresie wczesnej aktywności porannej ciśnienie tętnicze. Nie zaobserwowano natomiast w trakcie leczenia spironolaktonem istotnego spadku wartości ciśnienia tętniczego ocenianego podczas całej doby. Warto zaznaczyć, że redukcja ciśnienia tętniczego w trakcie aktywności wczesnoporannej może mieć znaczenie kliniczne, gdyż jest to okres, w którym występują najczęściej ciężkie sercowo-naczyniowe powikłania nadciśnienia tętniczego, a także następuje fizjologiczne zwiększenie wydzielania hormonów presyjnych, takich jak somatotropina, kortyzol i adrenalina. Hormony te, oprócz zwiększania wartości ciśnienia tętniczego, również niekorzystnie wpływają na tkankową wrażliwość na insulinę.

Hipotensyjne działanie spironolaktonu stosowanego w małych dawkach wciąż jest przedmiotem kontrowersji. Dodanie spironolaktonu nie wpływało na wartość ciśnienia tętniczego u chorych z ciężką niewydolnością serca w przytaczanym już badaniu RALES [30]. Nie zaobserwowano również takiego działania u osób z nefropatią cukrzycową [14]. Natomiast w badaniach Chrysostomou i Beekera [33] u chorych z białkomoczem, a także Ouzana i wsp. [34] oraz Nishizaka i wsp. [35] z opornym nadciśnieniem tętniczym [35] wartość ciśnienia istotnie się obniżyła. Warto też wspomnieć, że u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym nawet jeszcze mniejsza

dawka spironolaktonu (12,5 mg/d.) może mieć istotne działanie hipotensyjne [36]. Jednak rozbieżności dotyczące wyników uzyskanych przez Nowickiego i wsp. [36] oraz rezultatów niniejszej pracy, w której stosowano większą dawkę spironolaktonu, można tłumaczyć innym doborem grupy badanej, gdyż włączani do tej próby pacjenci nie cechowali się opornym nadciśnieniem tętniczym.

W badaniach przeprowadzonych u 21 chorych na cukrzycę typu 2 [18] oraz u 12 chorych na cukrzycę typu 1 [19], stwierdzono, że zastosowanie 25 mg spironolaktonu dziennie pozwoliło na około 30-procentową redukcję albuminurii, a wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 — zmniejszenie wartości zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego. W grupie chorych na cukrzycę typu 1 wpływ tego skojarzenia na redukcję ciśnienia dotyczył jednak tylko okresu dziennego. Autorzy sugerują, że być może u tych osób spironolakton powinno się stosować 2 razy na dobę. W niniejszym badaniu jednak nie zdecydowano się na takie rozwiązanie, gdyż wielokrotnie udowodniono, że aktywne metabolity spironolaktonu mogą działać hipotensyjnie o wiele dłużej w warunkach *in vivo* niż sam spironolakton [37].

Wyniki przeprowadzonych badań potwierdziły znaną od dawna dodatnią korelację stężenia leptyny z BMI oraz zawartością tkanki tłuszczowej [38, 39]. W czasie stosowania spironolaktonu zaobserwowano, w przeciwieństwie do placebo, zwiększenie się stężenia leptyny w surowicy. Wzrost ten korelował również dodatnio ze współczynnikiem insulinooporności (HOMA-IR).

U osób z pierwotnym hiperaldosteronizmem często obserwuje się nieprawidłowości w zakresie wydzielania leptyny. Torpy i wsp. [16] u chorych z tym zaburzeniem stwierdzili zmniejszone stężenie leptyny, a Haluzik i wsp. [15] — wzrost stężenia leptyny po chirurgicznym lub farmakologicznym leczeniu hiperaldosteronizmu. Wydaje się więc, że obserwowany w niniejszej pracy wzrost stężenia leptyny w surowicy po podaniu antagonisty aldosteronu jest zgodny z oczekiwaniem.

Zwiększenie stężenia leptyny powinno korzystnie wpłynąć na ograniczenie łaknienia, zmniejszenie masy ciała, a w konsekwencji na poprawę insulinooporności. W niniejszej pracy nie odnotowano jednak istotnego zmniejszenia masy ciała i BMI u chorych leczonych spironolaktonem. Wydaje się jednak, że czas trwania terapii mógł być zbyt krótki. Interesujący jest jednak fakt, że u osób otyłych wykryto paradoksalnie zwiększone stężenie leptyny w osoczu, co jest prawdopodobnie wyrazem oporności na ten czynnik. W płynie mózgowo-rdzeniowym

otyłych pacjentów stwierdza się zmniejszone stężenie leptyny, co prawdopodobnie jest efektem całkowitego wysycenia jej receptorów w ośrodkowym układzie nerwowym i swoistej blokady jej działania [39].

Po zastosowaniu spironolaktonu stwierdzono wzrost stężenia leptyny w osoczu krwi pacjentów oraz brak wpływu na ich masę ciała, stężenie glukozy, insuliny, a w konsekwencji — na wskaźnik insulinooporności (HOMA-S). Można więc przypuszczać, że w tej grupie chorych występuje zespół leptynoporności.

Od kilku lat wzrasta liczba dowodów wskazujących na istotną rolę białka C-reaktywnego w patogenezie miażdżycy, zespołu metabolicznego i choroby niedokrwiennej serca. Ponieważ proces zapalny jest nieodłącznym następstwem, ale i przyczyną uszkodzenia śródbłonna naczyniowego, tak typowego również dla cukrzycy, wskazane jest zastosowanie leczenia zmniejszającego nasilenie tego procesu. Takie działanie może wywierać na przykład zmiana trybu życia (odpowiednia dieta, aktywność fizyczna), zastosowanie statyn, a u chorych na cukrzycę typu 2 dodatkowo metforminy [40] i tiazolidynedionów [41].

Blasi i wsp. [42] w badaniach doświadczalnych zaobserwowali wpływ wybiórczego antagonisty receptora dla aldosteronu, eplerenonu, na ekspresję niektórych cytokin, w tym między innymi interleukiny 6. Pod jej wpływem wątroba uwalnia białko C-reaktywne, co może wyjaśniać obserwowany w niniejszym badaniu spadek stężenia białka C-reaktywnego w surowicy pod wpływem nieselektywnego blokera receptora dla aldosteronu — spironolaktonu. Wydaje się, że taki efekt może też tłumaczyć dodatkowe korzyści dotyczące zmniejszania ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, obserwowane w niektórych badaniach w czasie stosowania spironolaktonu (np. RALES) [30]. Jednak na przykład w badaniach Godfrey'a i wsp. [43] nie zaobserwowano redukcji stężenia białka C-reaktywnego pod wpływem leczenia spironolaktonem.

PIŚMIENICTWO

1. Dahlof B., Devereux R., de Faire U. i wsp.: Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension. *Lancet* 2002; 359: 1004–1010.
2. Mann J., Julius S.: Valsartan antihypertensive long-term use evaluation (VALUE). *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
3. O'Driscoll G., Green D., Maiorana A.: Improvement in endothelial function by angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 1506–1511.
4. Pepine C.J., Handberg-Thurmond E., Marks R.G. i wsp.: International Verapamil SR/Trandolapril Study. *JAMA* 2003; 290: 2805–2816.

5. Gavras H., Gavras I., Textor S.: Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on blood pressure, plasma rennin activity and plasma aldosterone in essential hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1977; 46: 220–226.
6. Manciani G.B.J., Henry G.C., Macaya C.: Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94: 258–265.
7. Zuanetti G., Latini R., Maggioni A.P.: Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 Study. *Circulation* 1997; 96: 4239–4245.
8. Jessup M.: Aldosterone blockade and heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1380–1382.
9. Pitt B., Remme W., Zannad F., Neaton J.: Eplerenon, a selective aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1309–1321.
10. Brown N.J., Kim K.S., Chen Y.Q. i wsp.: Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator inhibitor-1 production. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 336–344.
11. Sun J., Zhang J., Zhang J.Q., Ramirez F.J.: Local angiotensin II and transforming growth factor- β 1 in renal fibrosis of rats. *Hypertension* 2000; 35: 1078–1084.
12. Stier C., Zuckerman A., Harashima H., Chander P.: Antioxidants reduce aldosterone-induced renal vascular injury in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Proceedings of the International Society of Hypertension Meeting, August 2000, Chicago, USA.
13. Yamauchi T., Kamon J., Waki H.: The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated both with lipodystrophy and obesity. *Nat. Med.* 2001; 7: 941–946.
14. Sato A., Hayashi K., Naruse M., Saruta T.: Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003; 41: 64–68.
15. Haluzik M., Sindelka G., Widymy J. Jr., Prazny M., Zelnika T.: Serum leptin levels in patients with primary hyperaldosteronism before and after treatment: relationship to insulin sensitivity. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16: 41–45.
16. Torpy D.J., Bornsteins R., Taylor W., Tauchmite R., Gordon R.D.: Leptin levels are suppressed in primary aldosteronism. *Horm. Metab. Res.* 1999; 31: 533–536.
17. Jacobsen P., Andersen S., Rossing K., Jensen B.R., Parving H.H.: Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2003; 63: 1874–1880.
18. Rossing K., Schjoedt K.J., Smidt U.M., Boomsma F., Parving H.H.: Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2106–2112.
19. Schjoedt K.J., Rossing K., Juhl T.R. i wsp.: Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2005; 68: 2829–2836.
20. Landsberg L.: Insulin mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension. *J. Hypertens.* 2001; 19: 523–528.
21. Reaven G.M.: Insulin resistance may or may not play a role in blood pressure regulation. *J. Intern. Med.* 1998; 244: 359–360.
22. Sartori C., Scherrer U.: Insulin, nitric oxide and the sympathetic nervous system: at the crossroads of metabolic and cardiovascular regulation. *J. Hypertens.* 1999; 17: 1517–1525.
23. Shimamoto K., Shiiki M., Ise T.: Does insulin resistance participate in an impaired glucose tolerance in primary aldosteronism? *J. Hum. Hypertens.* 1994; 10: 755–759.
24. Sindelka G., Widimsky J., Haas T., Prazny M.: Insulin action in primary hyperaldosteronism before and after surgical or pharmacological treatment. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2000; 108: 21–25.
25. Fallo F., Veglio F., Bertello Ch. i wsp.: Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 454–459.
26. Campion J., Maestro B., Molero N.: Aldosterone impairs insulin responsiveness in U-937 human promonocytic cells via the downregulation of its own receptor. *Cell Biochem. Funct.* 2002; 20: 237–245.
27. Davies J.I., Band M., Morris A., Struthers A.D.: Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 1687–1694.
28. Laffel L.M.B., McGill J.B., Gans D.J.: The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *Am. J. Med.* 1995; 99: 497–504.
29. Mascho G., Alberti D., Janin G.: Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The angiotensin-converting-enzyme inhibition in progressive renal insufficiency study group. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 939–945.
30. Pitt B., Zannad F., Remme W.J.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 709–717.
31. Juurlink D.N., Mamdani M.M., Lee D.S. i wsp.: Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 526–528.
32. Cruz C.S., Cruz L.S., Domingues G.S., Souza C.A.: New strategies for treatment of heart failure with aldosterone antagonists and the risk of hyperkalemia. *Expert Opin. Drug Saf.* 2005; 4: 677–688.
33. Chrysostomou A., Becker G.: Spironolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 925–926.
34. Ouzan J., Perault C., Lincoff A.M., Carre E., Martes M.: The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 333–339.
35. Nishizaka M.K., Zaman M.A., Calhoun D.A.: Efficacy of low-dose spironolactone in subject with resistant hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 925–930.
36. Nowicki M., Muskala P., Bald E., Chwatko G.: Nephroprotective effect of combined converting enzyme and aldosterone blockade in hypertensive patients with target organ damage is blood pressure-dependent. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 21A.
37. Karim A., Zagarella J., Hribar J., Dooley M.: Spironolactone I. Disposition and metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1976; 19: 158–169.
38. Torpy D.J., Bornsteins R., Taylor W., Tauchmite R., Gordon R.D.: Leptin levels are suppressed in primary aldosteronism. *Horm. Metab. Res.* 1999; 31: 533–536.
39. Considine R.V., Sinha M.K., Heimann M.L.: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 292–295.
40. Griffin M.E.: Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C and alterations in the insulin cascade. *Diabetes* 1999; 48: 1270–1274.
41. Hsueh W.A., Law R.: The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated receptor- γ on progression of insulin resistance and cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 3–9.
42. Blasi E.R., Rocha R., Amy E.: Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Intern.* 2003; 63: 1791–1800.
43. Godfrey U., Farquharson C.A., MacDonald J.E., Yee K.M., Struthers A.D.: Effect of spironolactone on C-reactive protein level in patients with heart disease. *Int. J. Cardiol.* 2007; 117: 282–284.