

ARTYKUŁ POGŁĄDOWY

Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Wal sartanem w duży brzuch.

Czy leki hipotensyjne mogą wpływać na parametry związane z otyłością?

Fight the big belly with valsartan.
Can antihypertensive medications affect the related parameters with obesity?

Streszczenie

Otyłość brzuszna jest manifestacją ciężkich zaburzeń metabolicznych, których wspólnym mianownikiem jest insulinooporność. Nadciśnienie tętnicze często towarzyszy otyłości. Przy wyborze leku hipotensyjnego u osób otyłych należy uwzględnić jego wpływ na metabolizm. Aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron związana z otyłością brzuszną uzasadnia preferencję leków hipotensyjnych blokujących ten układ, tj. inhibitorów enzymu konwertującego i blokerów receptora dla angiotensyny. W świetle wniosków z analizy badań klinicznych oraz wyników badań eksperymentalnych zrozumiałe staje się hasło „Wal sartanem w duży brzuch”.

Słowa kluczowe

otyłość brzuszna, nadciśnienie tętnicze, układ renina–angiotensyna–aldosteron, walsartan

Abstract

Abdominal obesity is a manifestation of severe metabolic disturbances with the common background that is insulin resistance. Hypertension often accompanies obesity. When choosing antihypertensive drugs in obese patients physicians should take into account its impact on metabolism. Activation of the abdominal obesity-induced renin–angiotensin–aldosterone system justifies the preference of antihypertensive drugs blocking this system, i.e. converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. Based on inference analysis of clinical trials and the results of experimental studies, the slogan Fight the big belly with valsartan becomes understandable.

Key words

abdominal obesity, hypertension, renin–angiotensin–aldosterone system, valsartan

Wstęp

Otyłość oznacza zwiększoną ilość tłuszczu w organizmie – u mężczyzn powyżej 25%, a u kobiet powyżej 30% masy ciała.

W praktyce klinicznej otyłość definiowana jest najczęściej na podstawie wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI), który odzwierciedla stosunek masy ciała do kwadratu wzrostu w metrach. W tym ujęciu otyłość wyrażona jest BMI przekraczającym 30 kg/m^2 [1]. Można jednak nie być otyłym wg BMI, a mieć tzw. otyłość metaboliczną, która generuje wiele zaburzeń i chorób. Toksyczność metaboliczna nie jest skrywana przez naturę, ale uwypuklana i eksponowana w postaci dużego brzucha.

Problem otyłości brzusznej narasta w społeczeństwie i dotyka ludzi w coraz młodszym wieku [2, 3]. Nie jest to tylko defekt kosmetyczny. U większości posiadaczy „dużego brzucha” mamy do czynienia z poważną chorobą. Otyłość brzuszna związana jest bowiem ze stresem oksydacyjnym, hiperinsulinemią i insulinoopornością, z nasiloną glikacją białek, aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron i innymi zaburzeniami hormonalnymi oraz z reakcją zapalną [4]. Uogólniając i odnosząc się do patomechanizmu na poziomie molekularnym, można stwierdzić, że otyłość brzuszna jest ekspozycją katastrofy energetycznej organizmu – jest bowiem związana z patologią ilościowo-jakościową mitochondriów. Mitochondria, które stanowią swoiste narządowo „elektrownie” komórkowe, są mniej liczne i gorzej funkcjonują.

Nie ulega wątpliwości, że otyłość brzuszna jest toksyczna dla większości pacjentów. Toksyczność ta może przyjmować różne obrazy kliniczne. Osobnik fenotypowo otyły brzusznie może mieć manifestację naczyniową (nadciśnienie tętnicze, choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym), dominantę wątrobową (stłuszczeniowa choroba wątroby o niealkoholowym podłożu, co jest zwykle związane z bezdechem sennym), może u niego dominować insulinooporność (zwiększone ryzyko cukrzycy typu 2, cukrzycy ciężkowej i zespołu policystycznych jajników) lub też głównym problemem klinicznym może być aterogenna dyslipidemia [5].

Układ renina–angiotensyna–aldosteron w otyłości brzusznej

Układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) stanowi złożony mechanizm hormonalno-enzymatyczny, którego klasyczna kaskada definiowana jest jako aktywacja przez reninę angiotensynogenu do angiotensyny I (Ang I), która pod wpływem enzymu

konwertującego przekształcana jest w angiotensynę II (Ang II). Angiotensyna II uważana jest za główny efektor układu RAA. Działa ona głównie przez receptor dla angiotensyny typu 1. Ta prosta, klasyczna kaskada zjawisk w ostatnich latach została uzupełniona o szereg nowych osi, do których zalicza się: przekształcenie przez enzym konwertujący angiotensynę 2 (*angiotensin converting enzyme 2* – ACE-2) do angiotensyny (1-7), łączącej się z receptorem Mas; oś prorenina/PRR/ERK1/2 oraz oś angiotensyna IV/receptor dla angiotensyny IV/IRAP. ACE-2 jest enzymem homologicznym do ACE i przekształca zarówno Ang I, jak i Ang II do – odpowiednio – angiotensyny (1-9) i angiotensyny (1-7). Angiotensyna (1-7) w przeciwieństwie do Ang II działa rozszerzająco na naczynia poprzez nasilenie uwalniania tlenu azotu, prostaglandyn i działania bradykininy [6]. Do powstawania angiotensyny (1-7), oprócz mechanizmu konwertazowego, przyczyniają się takie enzymy, jak endopeptydaza i karboksypeptydaza prolilowa oraz neprylizyna.

Działanie ogólnoustrojowe układu RAA jest zjawiskiem endokrynnym. Końcowym efektoorem układów tkankowych jest Ang II. Angiotensyna II, stymulując receptor dla angiotensyny typu 1, powoduje skurcz naczyń krwionośnych, zwiększenie reabsorpcji sodu w nerkach, stymuluje sekrecję aldosteronu przez korę nadnerczy, promuje wzrost i proliferację komórek [7, 8].

Układ RAA był początkowo utożsamiany z układem sercowo-naczyniowym. Obecnie nasza wiedza na temat wieloosiowego układu znacznie wzrosła. Oprócz układu ogólnoustrojowego funkcjonują układy lokalne, swoiste narządowo i tkankowo. Tkanka tłuszczowa oprócz funkcji magazynowych pełni także funkcję endokrynną i jest źródłem wielu aktywnych biologicznie molekuł, cytokin i hormonów. Adipocyty produkują m.in. angiotensynogen. Nadmierna produkcja angiotensynogenu jest prowokowana przez dodatni bilans energetyczny. Szlak renina–angiotensyna ma istotne znaczenie w adipogenezie i różnicowaniu preadipocytów. Angiotensyna II sprzyja tworzeniu dużych i dysfunkcyjnych adipocytów charakterystycznych dla insulinooporności i stanu zapalnego. Z kolei blokowanie receptora dla angiotensyny typu 1 sprzyja odnawianiu puli adipocytów będących źródłem „dobrych” adipokin, głównie adipokiny. W otyłości stwierdza się aktywację zarówno ogólnoustrojowego układu renina–angiotensyna, jak i lokalnego – w tkance tłuszczowej. Interakcja Ang II ze szlakiem sygnałowym insuliny wiąże się

z indukcją insulinooporności. Choć mechanizmy tego zjawiska nie są jednoznaczne, to można nimi tłumaczyć poprawę wrażliwości tkanek na działanie insuliny pod wpływem blokady układu RAA. W takiej sytuacji zwiększona ilość angiotensyny (1-7), działając przez receptor Mas, poprawia wrażliwość na insulinę, zwiększa wychwyty glukozy przez tkanki, poprawia profil lipidowy oraz zmniejsza produkcję reaktywnych form tlenu [9–11]. Ponadto ochrania funkcjonalną masę komórek beta wysp trzustki. To działanie beta-protektoryjne pozwala na utrzymanie lub przywrócenie homeostazy glukozy w organizmie.

Leczenie nadciśnienia tętniczego u osób z otyłością brzuszną

Wybierając lek hipotensyjny u pacjenta z otyłością brzuszną, należy uwzględnić aspekt nie tylko czysto mechaniczny, lecz także – a może w szczególności – dobrostan metaboliczny. Skuteczny i bezpieczny lek hipotensyjny u chorego z otyłością brzuszną powinien efektywnie obniżyć ciśnienie i przywracać fizjologiczny profil dobowego ciśnienia tętniczego, a także działać protekcyjnie na naczynia, nerki i wątrobę, zwiększać wrażliwość na działanie insuliny oraz leczyć patologię mitochondrialną, wykazywać działanie przeciwzapalne, tonować pobudzenie współczulne (które u tych pacjentów jest wzmożone), sprawnie usuwać następstwa zwiększonej retencji sodu i wody.

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego u pacjentów z zespołem metabolicznym równorzędnym wyborem są inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę i sartany [12]. Sartany mają udowodnione działanie opóźniające rozwój cukrzycy typu 2, które wynika z uwrażliwiania tkanek na działanie insuliny oraz ochrony komórek beta wysp trzustki. Działanie beta-protektoryjne sartanów wynika głównie z hamowania stresu oksydacyjnego [13, 14]. Komórki beta wysp trzustki mają niską sprawność antyoksydacyjną i przy wzmożonej produkcji reaktywnych form tlenu ulegają destrukcji. Wszystkie działania, które zmniejszają stres oksydacyjny, w tym stosowanie sartanów, wpływają korzystnie na funkcjonalną masę komórek beta. W badaniu NAVIGATOR (*Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research*) po 5 latach stwierdzono redukcję ryzyka rozwoju cukrzycy u osób z zespołem metabolicznym, nieprawidłową tolerancją glukozy i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym o 14% ($p < 0,001$) [15]. Z kolei w badaniu VALUE (*Valsartan*

Antihypertensive Long-term Use Evaluation) ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 było o 23% mniejsze w grupie leczonej walsartanem niż amlodypiną (odpowiednio 13,1% vs 16,4%). Korzystne działanie walsartanu u osób otyłych ma związek z redukcją masy ciała, która prowadzi do zmniejszenia insulinooporności [16].

W 12-tygodniowym badaniu porównującym wpływ walsartanu i amlodypiny u otyłych chorych z nadciśnieniem tętniczym na wskaźniki aktywności metabolicznej, m.in. stężenie leptyny, rezystyny, adiponektyny, wykazano, że walsartan w porównaniu z amlodypiną znacząco zwiększył stężenie w surowicy adiponektyny, a zmniejszył rezystyny i leptyny [17, 18]. Jest to następstwo blokowania receptora dla Ang II i w konsekwencji aktywacji szlaku prowadzącego do zwiększenia ilości angiotensyny (1-7).

Większa ilość adiponektyny jest metabolicznie korzystna, gdyż zwiększa wrażliwość na insulinę. Wśród mechanizmów tego działania podkreślana jest pośrednia stymulacja receptorów PPAR-gamma. Adiponektyna aktywuje ponadto kinazę AMP. Metaboliczne korzyści z tej aktywacji to m.in. zwiększony wychwyty glukozy przez mięśnie szkieletowe i usprawnienie pracy mitochondriów.

Nadmiar leptyny indukuje leptynooporność, która towarzyszy insulinooporności charakterystycznej dla otyłości brzusznej. Zmniejszenie produkcji leptyny i rezystyny, a zwiększenie adiponektyny u osób otyłych jest zjawiskiem metabolicznie korzystnym.

W 26-tygodniowym badaniu z randomizacją wykazano, że walsartan u normotensyjnych osób z zaburzeniami metabolizmu glukozy poprawiał funkcję komórek beta i wrażliwość tkanek na działanie insuliny ocenianych w testach z klamrą hiperinsulinemiczno-euglikemiczną i klamrą hiperglikemiczną z zastosowaniem stymulacji argininy i następnie wykonanym doustnym testem obciążenia glukozą (*oral glucose tolerance test* – OGTT) [19].

W tym samym badaniu klinicznym wykazano, że walsartan w porównaniu z placebo powodował zmniejszenie wielkości adipocytów w tkance podskórnej brzucha oraz infiltracji komórkami zapalnymi [20].

Receptor dla angiotensyny II odgrywa kluczową rolę w regulacji produkcji i wydzielania adipocytokin. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że walsartan, selektywny bloker receptora typu 1 dla Ang II, reguluje szlaki przemian powiązane z ekspresją czynnika jądrowego kappa B (NF- κ B). Regulacja ta polega na redukcji ekspresji NF- κ B1

w dojrzałych adipocytach. Może to tłumaczyć upośledzenie aktywności prozapalnej adipocytów [21]. Proces zapalny i związane z nim nasilona glikacja białek oraz stres oksydacyjny odgrywają kluczową rolę w patomechanizmie przewlekłych powikłań cukrzycy. W 12-miesięcznym badaniu oceniającym wpływ walsartanu na proces glikacji i stres oksydacyjny u chorych na cukrzycę typu 2 i z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono obniżenie stężenia w surowicy końcowych produktów glikacji białek oraz wybranych wykładników stresu oksydacyjnego [22]. Te dane powinny być uwzględniane w doborze terapii hipotensyjnej i stanowią argument za zastosowaniem selektywnej blokady receptora dla Ang II u otyłych chorych, szczególnie z zaburzeniami metabolizmu glukozy definiowanymi jako stan przedcukrzycowy.

Takie działanie leczy szereg patologii – od destrukcji energetycznej poprzez zapalenie i insulinooporność po nadmierną aktywację układu sympatycznego. Problemem klinicznym często występującym u osób otyłych z nadciśnieniem tętniczym jest bezdech senny. U 70% tych pacjentów stwierdza się brak fizjologicznego nocnego spadku ciśnienia (tzw. *non-dipper*). Zastosowanie walsartanu odwraca tę patologię [23].

Podsumowanie

Postęp wiedzy na temat funkcji układu renina–angiotensyna zarówno w wymiarze ogólnoustrojowym, jak i lokalnym pozwala na wyjaśnienie wyników badań klinicznych wskazujących na przeciwcukrzycowe działanie walsartanu. Sartany blokują receptor dla angiotensyny typu 1, ale jednocześnie powodują aktywację korzystnych dróg metabolicznych, które odpowiadają za to, że maleje toksyczność metaboliczna związana z otyłością u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Stwierdzenie, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym i otyłością brzuszna należy walić sartanem w duży brzuch – szczególnie walsartanem – jest zatem uzasadnione.

Piśmiennictwo

- Despress JP. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. *Eur Heart J* 2006; 8: 4-12.
- NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurements studies with 192 million participants. *Lancet* 2016; 387: 1377-1396.
- Szadkowska A, Bodalski J. Otyłość u dzieci i młodzieży. *Przew Lek* 2003; 6: 54-58.

- Park S, Sadanela KC, Kim EK. A metabolomic approach to understanding the metabolic link between obesity and diabetes. *Mol Cells* 2015; 38: 587-596.
- Sperling LS, Mechanick JI, Neeland JJ i wsp. The CardioMetabolic Health Alliance: working toward a new care model for the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1050-1067.
- Santos RA, Ferreira AJ, Verano-Braga T, Bader M. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system. *J Endocrinol* 2013; 216: R1-R17.
- Zhuo JL, Ferrao FM, Zheng Y, Li XC. New frontiers in the intrarenal renin-angiotensin system: a critical review of classical and new paradigms. *Front Endocrinol* 2013; 4: 166.
- Ghazi L, Drawz P. Advances in understanding the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in blood pressure control and recent pivotal trials of RAAS blockade in heart failure and diabetic nephropathy. *F1000Res* 2017; 6: 297.
- Slamkova M, Zorad S, Krskova K. Alternative renin-angiotensin system pathways in adipose tissue and their role in the pathogenesis of obesity. *Endocr Regul* 2016; 50: 229-240.
- Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. The renin-angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance. *Obes Rev* 2012; 13: 136-149.
- Than A, Leow MK, Chen P. Control of adipogenesis by the auto crine interplays between angiotensin 1-7/Mas receptor and angiotensin II/AT1 receptor signaling pathways. *J Biol Chem* 2013; 288: 15520-15531.
- Tykowski A, Narkiewicz K, Gaciong Z i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2015; 1: 14-24.
- Liu C, Lv XH, Li HX i wsp. Angiotensin-(1-7) suppresses oxidative stress and improves glucose uptake via Mas receptor in adipocytes. *Acta Diabetol* 2012; 49: 291-299.
- Sharma AM, Janke J, Gorzelnik K i wsp. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension* 2002; 40: 609-611.
- NAVIGATOR Study Group, McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM i wsp. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010; 362: 1477-1490.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M i wsp. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-2031.
- 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.
- Lee JM, Kim JH, Son HS i wsp. Valsartan increases circulating adiponectin levels without changing HOMA-IR in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *J Int Med Res* 2010; 38: 234-241.
- Van der Zijl NJ, Moors CC, Goossens GH i wsp. Valsartan improves β -cell function and insulin sensitivity in subjects with impaired glucose metabolism: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 845-851.
- Goossens GH, Moors CMM, van der Zijl NJ i wsp. Valsartan improves adipose tissue function in humans with impaired glucose metabolism: a randomized pla-

- cebo-controlled double-blind trial. PLoS ONE 2012; 7: e39930.
21. Hasan AU, Ohmori K, Hashimoto T i wsp. Valsartan ameliorates the constitutive adipokine expression pattern in mature adipocytes: a role for inverse agonism of the angiotensin II type 1 receptor in obesity. *Hypertens Res* 2014; 37: 621-628.
 22. Komiya N, Hirose H, Saisho Y i wsp. Effects of 12-month valsartan therapy on glycation and oxidative stress markers in type 2 diabetic subjects with hypertension. *Int Heart J* 2008; 49: 681-689.
 23. Hermida RC, Ayala DE, Khder Y, Calvo C. Ambulatory blood pressure-lowering effects of valsartan and enalapril after a missed dose in previously untreated

patients with hypertension: a prospective, randomized, open-label, blinded end-point trial. *Clin Ther* 2008; 30: 108-120.

Adres do korespondencji:

prof. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz
Szpital Miejski im. Franciszka Raszei
ul. Mickiewicza 2
60-830 Poznań
tel.: +48 61 224 52 70
e-mail: zozula@box43.pl

Artykuł powstał we współpracy z Sandoz.
R/WALS/002/11-2017