

Επίδραση της σπειρονολακτόνης και της βιταμίνης E σε μεταβολικές παραμέτρους και στην ινσουλινοαντίσταση ασθενών με μη αλκοολική νόσο λιπώδους ήπατος*

Σ.Α. Πολύζος¹
Ι. Κουντουράς¹
Ε. Ζαφειριάδου²
Κ. Πατσιαούρα³
Ε. Κατσιή³
Γ. Δερετζή⁴
Χ. Ζαβός¹
Γ. Τσαρούχας¹
Π. Ρακιτζής⁵
Α. Σλαβάκης⁵

- ¹ Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Β' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
- ² Ακτινολογικό Τμήμα, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
- ³ Παθολογοανατομικό Τμήμα, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
- ⁴ Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκη
- ⁵ Βιοχημικό Εργαστήριο, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Σκοπός: Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης εμπλέκεται στην παθογένεια της ινσουλινοαντίστασης και της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (ΜΑΑΝΗ). Η ευεργετική επίδραση της σπειρονολακτόνης σε πειραματικό μοντέλο ποντικών με διαβήτη και στεατοηπατίτιδα έχει προσφάτως δημοσιευθεί. Ο κύριος σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η επίδραση της σπειρονολακτόνης σε μεταβολικές παραμέτρους και στην ινσουλινοαντίσταση σε ασθενείς με ΜΑΑΝΗ. **Μέθοδοι:** Η μελέτη αυτή περιλαμβάνει τα προκαταρκτικά αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης μελέτης με μάρτυρες. Είκοσι ασθενείς με επιβεβαιωμένη με βιοψία ΜΑΑΝΗ έλαβαν αγωγή με βιταμίνη E (ομάδα 1) ή σπειρονολακτόνη και βιταμίνη E (ομάδα 2). Μετρήθηκαν σωματομετρικές παράμετροι και τρανσαμινάσες, λιπίδια, ηλεκτρολύτες, γλυκόζη και ινσουλίνη ορού και υπολογίσθηκε η ινσουλινοαντίσταση με τους δείκτες homeostatic model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) και quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) πριν και 8 εβδομάδες μετά τη θεραπευτική παρέμβαση. **Αποτελέσματα:** Η ινσουλίνη ελαττώθηκε σημαντικά μόνο στην ομάδα 2 (15.3 ± 2.7 προ έναντι 10.3 ± 5.0 την 8^η εβδομάδα, $p=0.013$). Μολονότι δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στη γλυκόζη, ο δείκτης HOMA-IR ελαττώθηκε σημαντικά (4.4 ± 0.9 έναντι 2.8 ± 0.5 αντίστοιχα, $p=0.047$). Ο δείκτης QUICKI αυξήθηκε, αλλά δεν έφτασε στα επίπεδα της στατιστικής σημαντικότητας. **Συμπέρασμα:** Ο συνδυασμός σπειρονολακτόνης και βιταμίνης E είχε ευνοϊκή επίδραση στην ινσουλίνη ορού και στο δείκτη HOMA-IR ασθενών με ΜΑΑΝΗ μετά 8 εβδομάδες θεραπείας.

Εισαγωγή

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΑΝΗ) (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) είναι μια χρόνια ηπατική νόσος που προσβάλλει έως και 70-80% των παχύσαρκων ατόμων. Αποτελεί την πιο κοινή αιτία ηπατικής δυσλειτουργίας στην κλινική πράξη και η συχνότητά της είναι αυξανόμενη τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά κι εφήβους, σε συνδυασμό με την αυξανόμενη

*Βραβεύτηκε στο 25^ο Ετήσιο Συνέδριο της ΔΕΒΕ (2011).

συχνότητα παχυσαρκίας και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2)^{1,2}. Η ΜΑΛΝΗ περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ηπατικής βλάβης, που κυμαίνεται από τη μη αλκοολική ηπατοστεάτωση (ΜΑΗ) και τη μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣ), η οποία μπορεί συχνότερα να οδηγήσει σε ηπατική κίρρωση, ηπατική ανεπάρκεια και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Η ινσουλινοαντίσταση πιστεύεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ΜΑΛΝΗ, τόσο που η ΜΑΛΝΗ να θεωρείται ως η ηπατική συμμετοχή στο σύνδρομο ινσουλινοαντίστασης³.

Αντίθετα με άλλες χρόνιες ηπατικές παθήσεις (π.χ., ηπατίτιδα C), δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία για τη ΜΑΛΝΗ μέχρι σήμερα. Η αντιμετώπιση της προς το παρόν περιλαμβάνει άσκηση, απώλεια βάρους και τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου (π.χ. ΣΔ2 ή παχυσαρκία). Υπό μελέτη βρίσκεται πληθώρα φαρμακολογικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων φαρμάκων για απώλεια βάρους (π.χ. ορλιστάτη), ευαισθητοποιτών ινσουλίνης (μετφορμίνη, γλιταζόνες), υπολιπιδαιμικών παραγόντων, αρκτοδεσοξυχολικού οξέος και βιταμίνης E, οι κλινικές δοκιμές των οποίων έχουν δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα^{4,5}. Παρόλο που κάποιοι ασθενείς με ΜΑΛΝΗ ενδέχεται να ευνοηθούν από τη βιταμίνη E^{6,7}, πιστεύουμε πως οποιαδήποτε μονοθεραπεία δύσκολα θα αποτελούσε ικανοποιητική θεραπευτική προσέγγιση για το σύνολο των ασθενών με ΜΑΛΝΗ, δεδομένης της πολυπαραγοντικής παθογένειας της νόσου. Οι κλινικές δοκιμές, επομένως, θα πρέπει να προσανατολισθούν σε συνδυαστικές θεραπείες, όπως έχει κι άλλου προταθεί^{8,9}.

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης εμπλέκεται στην παθογένεια της ινσουλινοαντίστασης και της ΜΑΛΝΗ^{5,10,11}. Η ευεργετική επίδραση χαμηλών δόσεων ανταγωνιστών αλδοστερόνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οδήγησε σε ελάττωση της θνητότητας, πιθανώς μέσω της ελάττωσης της καρδιακής και αγγειακής ίνωσης¹². Επίσης, έχει προσφάτως ανακοινωθεί η ευεργετική επίδραση της χορήγησης σπειρονολακτόνης για 8 εβδομάδες σε πειραματικό μοντέλο ποντικών με διαβήτη και στεατοηπατίτιδα¹³. Παρόλα αυτά, ο ρόλος της σπειρονολακτόνης σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ δεν έχει ακόμη διερευνηθεί. Στο εργαστήριό μας βρίσκεται σε εξέλιξη μια τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή με μάρτυρες (randomized controlled trial) σε ασθενείς με αποδεδειγμένη με βιοψία ΜΑΛΝΗ, διάρκειας 52 εβδομάδων, σύμφωνα με την οποία οι ασθενείς λαμβάνουν

βιταμίνη E ή συνδυασμό σπειρονολακτόνης και βιταμίνης E. Ο πρωταρχικός μας σκοπός είναι να δείξουμε την επίδραση του συνδυασμού στην ιστολογική εικόνα και στα επίπεδα λιποκινών του ορού μετά ένα έτος αγωγής. Μετά όμως την προαναφερθείσα ευεργετική επίδραση των 8 εβδομάδων θεραπείας με σπειρονολακτόνη στο πειραματικό μοντέλο¹³, διενεργήσαμε μία ενδιάμεση (interim) ανάλυση στα δεδομένα μας. Η μελέτη λοιπόν αυτή περιλαμβάνει τα προκαταρκτικά δεδομένα των 8 πρώτων εβδομάδων της θεραπείας με βιταμίνη E ή σπειρονολακτόνη και βιταμίνη E σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ, με επίκεντρο την ινσουλινοαντίσταση.

Ασθενείς και μέθοδοι

Ενήλικες ασθενείς (≥18 ετών) με ΜΑΛΝΗ αξιολογήθηκαν και στρατεύτηκαν σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου. Κάθε ασθενής έδωσε τη συγκατάθεσή του για συμμετοχή μετά διεξοδική ενημέρωσή του. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την επιτροπή βιοηθικής της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης και δημοσιεύθηκε στη βάση δεδομένων κλινικών δοκιμών ClinicalTrials.gov (κωδικός NCT01147523). Στην πρώτη επίσκεψη (screening) έγινε λήψη ιστορικού, κλινική εξέταση και δόθηκαν οι εργαστηριακές εκείνες δοκιμασίες που θα βοηθούσαν στην τελική επιλογή των ασθενών. Κριτήρια εισόδου στη μελέτη ήταν: α) υπερχολερυθρία λιπώδες (λάμπων) ή/και αυξημένες τρανσαμινάσες ή/και γ-GT για τουλάχιστον 6 μήνες προ της βιοψίας και β) συγκατάθεση του ασθενούς για βιοψία ήπατος, κατά την οποία χρησιμοποιήθηκε το σύστημα ιστολογικής ταξινόμησης NAFLD Activity Score (NAS)¹⁴. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν γενικά τα ίδια με εκείνα της κλινικής δοκιμής PIVENS¹⁵ με 2 τροποποιήσεις: α) γνωστή δυσανεξία στη σπειρονολακτόνη και β) ένταξη ασθενών με ΣΔ2 που δεν λαμβάνουν αγωγή με γλιταζόνες ή ινσουλίνη. Ειδικότερα, ασθενείς με λήψη αιθανόλης >20 g/day, ιστορικό άλλης ηπατικής νόσου (χρόνια ιογενής ηπατίτιδα, αυτοάνοση ηπατίτιδα, φαρμακευτική ηπατίτιδα, πρωτοπαθής χολική κίρρωση, αιμοχρωμάτωση, νόσος Wilson και ανεπάρκεια α1-αντιθρυσίνης), προηγούμενη έκθεση σε ηπατοτοξικά φάρμακα ή ένδειξη (κλινική ή ιστολογική) ηπατικής κίρρωσης αποκλείστηκαν από την κλινική δοκιμή. Οι ασθενείς που επιλέχθηκαν τυχαίοποιηθηκαν σε δυο ομάδες: αυτή που θα λάμβανε μονοθεραπεία με βιταμίνη E (400 mg/ημέρα) (ομάδα 1) ή συνδυασμό σπειρονολακτόνης (25 mg/

ημέρα) και βιταμίνης E (400 mg/ημέρα) (ομάδα 2) για 52 εβδομάδες. Η τυχαιοποίηση έγινε με ηλεκτρονικό υπολογιστή (microsoft excel) πριν από την 1^η επίσκεψη του 1^{ου} ασθενούς.

Ο κύριος σκοπός αυτής της κλινικής δοκιμής είναι η μελέτη της επίδρασης της μονοθεραπείας με βιταμίνη E έναντι του συνδυασμού σπειρονολακτόνης και βιταμίνης E στην ιστολογική εικόνα και στα επίπεδα λιποκινών του ορού μετά 52 εβδομάδες θεραπείας. Πλην της 1^{ης} επίσκεψης (screening) και της 2^{ης} (baseline), υπάρχουν προγραμματισμένες επισκέψεις στις εβδομάδες 8, 26 και 52. Για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης, αναλύθηκαν τα δεδομένα από τη 2^η επίσκεψη και αυτή της 8^{ης} εβδομάδος.

Στη 2^η επίσκεψη (baseline), έγινε κλινική εξέταση, λήψη ορού (8-9 πμ μετά 12ωρη νηστεία) και ακολούθησε βιοψία ήπατος, η οποία έγινε υπό καθοδήγηση από αξονικό τομογράφο και από την ίδια πάντοτε έμπειρη ακτινολόγο (EZ). Τα αποτελέσματα της βιοψίας ερμηνεύτηκαν ταυτόχρονα από δύο έμπειρους παθολογοανατόμους (ΚΠ, ΕΚ). Ο ακτινολόγος και οι παθολογοανατόμοι δεν γνώριζαν την ομάδα στην οποία είχε τυχαιοποιηθεί ο ασθενής (blinded). Οι επόμενες επισκέψεις περιλάμβαναν κλινική εξέταση, καταμέτρηση δισκίων και λήψη ορού. Οι παράμετροι που μετρήθηκαν στον ορό περιλαμβάνουν: AST, ALT, γ-GT, ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL-χοληστερόλη, κάλιο, νάτριο, γλυκόζη, η μέτρηση των οποίων έγινε μέσα σε μια ώρα από την αιμοληψία με τις καθιερωμένες μεθόδους ενός αυτόματου αναλυτή (Olympus AU2700; Olympus, Hamburg, Germany). Ορός επίσης καταψύχθηκε αμέσως στους -70°C για τη μέτρηση λιποκινών και ορμονών στο τέλος της κλινικής δοκιμής. Για τις ανάγκες της ενδιάμεσης αυτής ανάλυσης, ορός (ένα σωληνάριο από κάθε ασθενή προ της έναρξης και ένα στις 8 εβδομάδες) αποψύχθηκε και μετρήθηκε η ινσουλίνη με ανοσοχημειοφωταύγεια (two-site immuno-chemiluminescence) με τη βοήθεια του αναλυτή Immulite 2500 [Siemens Healthcare Diagnostics, Los Angeles, CA; intra-assay coefficient of variation (CV) 3.3-5.5%, total CV 4.1-7.3%].

Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) υπολογίστηκε με τον τύπο: βάρος σώματος [kg] / ύψος² [m]. Η LDL-χοληστερόλη υπολογίστηκε με τον τύπο του Friedewald. Για την ποσοτικοποίηση της ινσουλινοαντίστασης χρησιμοποιήθηκαν δύο δείκτες α) homeostatic model assessment – insulin resistance (HOMA-IR) και β) Quantitative Insulin Sensitivity

Check Index (QUICKI) που υπολογίζονται με τους τύπους:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{γλυκόζη [mmol/L]} * \text{ινσουλίνη [μU/mL]}) / 22.5^{16}$$

$$\text{QUICKI} = 1 / (\log(\text{γλυκόζης}) [\text{mg/dL}] + \log(\text{ινσουλίνης}) [\text{μU/mL}])^{17}.$$

Στατιστική Ανάλυση

Οι συνεχείς ποσοτικές μεταβλητές περιγράφονται ως μέσος όρος ± τυπικό σφάλμα του μέσου όρου (SE). Οι συγκρίσεις μεταξύ ή εντός των ομάδων έγιναν με μη παραμετρικές μεθόδους, λόγω του μικρού σχετικά δείγματος. Η δοκιμασία Mann-Whitney χρησιμοποιήθηκε για τις συγκρίσεις μεταξύ των δυο ομάδων σε χρόνους προ της αγωγής και στην 8^η εβδομάδα και η δοκιμασία Wilcoxon Signed Ranks Test για τις συγκρίσεις εντός των ομάδων (στην 8^η εβδομάδα συγκριτικά με προ της αγωγής). Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας (p) ορίστηκε σε <0.05. Η στατιστική ανάλυση διενεργήθηκε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL).

Αποτελέσματα

Είκοσι ασθενείς (3 άνδρες, 17 γυναίκες) με ΜΑΛΝΗ (9 με ΜΑΗ και 11 με οριακή ή σαφή ΜΑΣ) είχαν μέχρι την ανάλυση αυτή ολοκληρώσει την επίσκεψη της 8^{ης} εβδομάδας. Οι δέκα από αυτούς είχαν τυχαιοποιηθεί στην ομάδα 1 και οι 10 στην ομάδα 2. Τα δεδομένα των δύο ομάδων προ και στην 8^η εβδομάδα μετά τη χορήγηση της θεραπείας παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Προ της θεραπείας, οι δύο ομάδες ήταν αντιστοιχισμένες (matched) για όλες τις κλινικές και βιοχημικές παραμέτρους, περιλαμβανομένων της ηλικίας, ΔΜΣ, περιφέρεια μέσης, συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, AST, ALT, γ-GT, χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, HDL-χοληστερόλης, LDL-χοληστερόλης, καλίου, νατρίου, γλυκόζης, ινσουλίνης, HOMA-IR και QUICKI (Πίν. 1).

Η σύγκριση μεταξύ των ομάδων στην 8^η εβδομάδα υπέδειξε μια οριακή διαφορά μόνο στη συστολική αρτηριακή πίεση (p=0.049). Η σύγκριση εντός της ομάδας 1 υπέδειξε σημαντική ελάττωση της συστολικής πίεσης (p=0.011). Εντός της ομάδας 2 υπήρξε σημαντική ελάττωση της συστολικής πίεσης (p=0.034) και αύξηση του καλίου του ορού (p=0.028). Επιπλέον, η ινσουλίνη ελαττώθηκε σημαντικά εντός της 2^{ης} ομάδας (p=0.013). Παρότι η γλυκόζη παρέμεινε αμετάβλητη, υπήρξε σημαντική ελάττωση του HOMA-IR (p=0.047). Ο δείκτης

Πίνακας 1. Παράθεση των μετρούμενων παραμέτρων των δύο ομάδων προ της χορήγησης και στην 8η εβδομάδα της αγωγής

	Ομάδα 1 (Βιταμίνη Ε)		Ομάδα 2 (Σπειρονολακτόνη + Βιταμίνη Ε)	
	Προ της χορήγησης	8 ^η εβδομάδα	Προ της χορήγησης	8 ^η εβδομάδα
Ασθενείς (αριθμός)	10	10	10	10
NAS	2.3±0.4	**	3.6±0.6	**
Ηλικία (έτη)	52.2±5.2	**	57.4±1.7	**
ΣΑΠ (mmHg)	145±4	132±5*	163±7	142±4*, **
ΔΑΠ (mmHg)	93±4	88±5	97±3	91±2
BMI (kg/m ²)	35.7±1.7	34.1±1.9	34.2±1.6	32.9±1.7
Περιφέρεια μέσης (cm)	113±4	113±4	108±3	105±3
AST (U/L)	46±15	36±9	36±5	29±2
ALT (U/L)	55±16	44±12	43±5	40±5
AST/ALT λόγος	0.86±0.08	0.90±0.08	0.87±0.07	0.82±0.10
γ-GT (U/L)	49±9	39±6	55±15	42±9
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	208±8	225±7	217±13	225±17
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	184±28	192±37	202±32	212±26
HDL-χοληστερόλη (mg/dL)	50±3	50±3	49±3	50±4
LDL-χοληστερόλη (mg/dL)	121±11	137±5	127±9	133±16
Κάλιο (mEq/L)	4.5±0.1	4.6±0.1	4.5±0.1	4.8±0.1*
Νάτριο (mEq/L)	143±1	142±1	141±1	141±1
Γλυκόζη (mg/dL)	108±10	100±8	110±6	106±7
Ινσουλίνη (μU/mL)	13.8±2.9	13.3±2.7	15.3±2.7	10.3±1.6*
HOMA-IR	3.4±0.6	3.1±0.5	4.4±0.9	2.8±0.5*
QUICKI	0.34±0.01	0.33±0.01	0.32±0.01	0.34±0.01

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος±τυπικό σφάλμα μέσου όρου (SE) ή απόλυτοι αριθμοί

* p<0.05 συγκριτικά με προ της αγωγής (σύγκριση εντός των ομάδων, Wilcoxon signed ranks test)

** p<0.05 συγκριτικά με την ομάδα 1 (σύγκριση μεταξύ των ομάδων, Mann-Whitney test)

Συντομογραφίες: γ-GT: γάμμα-glutamyl transferase, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ALT: alanine transaminase, AST: serum aspartate transaminase, HDL: high-density lipoprotein, HOMA-IR: homeostatic model assessment – insulin resistance, LDL: low-density lipoprotein, NAS: NAFLD activity score, QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index

QUICKI παρότι αυξήθηκε, δεν έφτασε στο επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας (p=0.074).

Ακολούθησε ανάλυση υπο-ομάδων, ξεχωριστά για τους ασθενείς με MAH και ΜΑΣ. Καμία διαφορά δεν βρέθηκε μεταξύ των υπο-ομάδων με MAH στην 8^η εβδομάδα, ενώ μεταξύ των υπο-ομάδων με ΜΑΣ βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στη συστολική (p=0.006) και διαστολική αρτηριακή πίεση (p=0.042) (χαμηλότερη στην υπο-ομάδα 2).

Δεν βρέθηκε καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά σε καμία παράμετρο εντός της υπο-ομάδας MAH αμφοτέρων των ομάδων 1 και 2. Παρομοίως, δεν βρέθηκε καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά σε καμία παράμετρο εντός της υπο-ομάδας ΜΑΣ της ομάδας 1. Εντός της υπο-ομάδας ΜΑΣ της ομάδας 2 (n=7), παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση σε συστολική (p=0.042) και διαστολική αρτηριακή πίεση (p=0.026), AST (41±5 προ της χορήγησης έναντι 29±2 U/L στην 8^η εβδο-

μάδα, p=0.046) και ινσουλίνη ορού (17.3±2.7 έναντι 10.9±1.7 U/L αντίστοιχα, p=0.018). Οι ALT (50±5 έναντι 42±6 U/L αντίστοιχα), γ-GT (69±18 έναντι 51±11 U/L αντίστοιχα) και ο δείκτης HOMA-IR (5.1±1.0 έναντι 3.1±0.6 αντίστοιχα) ελαττώθηκαν, και ο δείκτης QUICKI (0.31±0.01 έναντι 0.33±0.01 αντίστοιχα) αυξήθηκε στην ίδια υπο-ομάδα, αλλά οι αλλαγές τους δεν έφτασαν στο επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας.

Συζήτηση

Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε ότι ο συνδυασμός χαμηλής δόσης σπειρονολακτόνης και βιταμίνης Ε είχε ευνοϊκή επίδραση στα επίπεδα ινσουλίνης ορού και στον δείκτη HOMA-IR σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ.

Η ελάττωση του δραστικού αρτηριακού όγκου φαίνεται πως αποτελεί κοινό παθοφυσιολογικό τόπο σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος και καρδιακή

ανεπάρκεια, λόγω σπλαχνικής αγγειοδιαστολής στην κίρρωση και ελάττωση του προωθούμενου καρδιακού όγκου στην καρδιακή ανεπάρκεια, με αποτέλεσμα τη διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης σε αμφότερες τις καταστάσεις. Ο υπεραλδοστερονισμός όλο και περισσότερο αναγνωρίζεται ως παράγοντας κινδύνου για μυοκαρδιακή και αγγειακή ίνωση και χαμηλή δόση ανταγωνιστών αλδοστερόνης (25 to 50 mg/ημέρα) έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ελαττώνοντας τη θνητότητα των ασθενών αυτών κυρίως μέσω ελάττωσης της μυοκαρδιακής και αγγειακής ίνωσης¹². Η αλδοστερόνη αυξάνει τη συσσώρευση κολλαγόνου στους ινοβλάστες και στα μυϊκά κύτταρα της καρδιάς, με αποτέλεσμα αύξηση της ίνωσης και της καρδιακής υπερτροφίας, ενώ η σπειρονολακτόνη εμποδίζει αυτήν την ανάπτυξη της μυοκαρδιακής ίνωσης¹⁸. Εκτός από την ευνοϊκή της επίδραση στην καρδιακή λειτουργία, η σπειρονολακτόνη έχει δείξει νευροπροστατευτική δράση κατά την εγκεφαλική ισχαιμία μετά αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, μέσω διέγερσης της αγγειογένεσης και νευρογένεσης. Η σπειρονολακτόνη επίσης ελαττώνει την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου (reactive oxygen metabolites) και την κυτταρική απόπτωση κατά την ισχαιμία του ραβδωτού πυρήνα^{19,20}. Τέλος, έχει δείξει σε πειραματικό επίπεδο ότι η σπειρονολακτόνη βελτιώνει την ηπατική ίνωση μέσω της αναστολής της ενεργοποίησης των ηπατικών αστεροειδών κυττάρων (stellate cells)²¹.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, αποφασίσαμε να διεξάγουμε μια κλινική δοκιμή χαμηλής δόσης σπειρονολακτόνης (25 mg/ημέρα) σε συνδυασμό με βιταμίνη Ε σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ. Η μελέτη αυτή αποτελεί την πρώτη παγκοσμίως που εξετάζει την επίδραση της σπειρονολακτόνης σε βιοχημικές παραμέτρους και στην ινσουλινοαντίσταση ασθενών με ΜΑΛΝΗ.

Εκτός από τον σημαντικό του ρόλο στην ισορροπία του άλατος, το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης φαίνεται να εμπλέκεται και στην ινσουλινοαντίσταση^{5,10,11}. Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η αλδοστερόνη αυξάνει την ινσουλινοαντίσταση σε λιποκύτταρα, μέσω της εξαρτώμενης από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου αποδόμησης του υποστρώματος του υποδοχέα ινσουλίνης (insulin receptor substrate [IRS]-1 και [IRS-2] και μέσω αύξησης της έκφρασης mRNA ενζύμων γλυκονογένεσης^{22,23}. *In vivo* μελέτες έχουν επίσης

δείξει ότι ο αποκλεισμός των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών βελτιώνει την ινσουλινοαντίσταση^{24,25}. Όπως προαναφέρθηκε, ο Wada και συν. έδειξαν πρόσφατα για πρώτη φορά ότι η σπειρονολακτόνη βελτιώνει την ηπατική στεάτωση, πιθανότατα μέσω ελάττωσης της ινσουλινοαντίστασης και της ηπατικής φλεγμονής¹³. Επίσης, ο Noguchi και συν. έδειξαν ότι η επλερερόνη, ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής του υποδοχέα της αλδοστερόνης, παρεμπόδισε την εξέλιξη προς ηπατική ίνωση σε πειραματικό μοντέλο αρουραίων με ΜΑΣ, πιθανότατα μέσω της καταστολής της ενεργοποίησης των ηπατικών αστεροειδών κυττάρων και της νεοαγγείωσης²⁶.

Αξίζει να αναφερθεί ότι σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης ορού και του δείκτη HOMA-IR, και ελαττωμένος ο δείκτης QUICKI συγκριτικά με νορμοτασικούς μάρτυρες. Μετά χορήγηση σπειρονολακτόνης (50-300 mg/day) ή ετερόπλευρη επινεφριδικτομή, τόσο η ινσουλίνη ορού όσο και οι δείκτες HOMA-IR και QUICKI επανήλθαν ταχέως σε φυσιολογικά επίπεδα²⁷. Επιπλέον, μη διαβητικοί, μη παχύσαρκοι ασθενείς με φυσιολογικά λιπίδια ορού και πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό έχουν μεγαλύτερη ινσουλινοαντίσταση και υψηλότερη συχνότητα ΜΑΛΝΗ συγκριτικά με νορμοτασικούς μάρτυρες²⁸.

Η ευνοϊκή επίδραση της σπειρονολακτόνης στην ινσουλίνη και στον δείκτη HOMA-IR ασθενών με ΜΑΛΝΗ ήταν παρόμοια με αυτή που ανακοινώθηκε από τον Wada και συν. σε μοντέλο ποντικού με διαβήτη ΜΑΛΝΗ¹³. Παρόλα αυτά, η επίδραση της σπειρονολακτόνης στα επίπεδα γλυκόζης και των λιπιδίων του ορού δεν ήταν παρόμοια με την περιγραφόμενη από τον Wada και συν. Οι διαφορετικοί οδοί και δόσεις χορήγησης της σπειρονολακτόνης μπορεί να ευθύνονται μερικώς για τις διαφορές αυτές. Πιο συγκεκριμένα, ο Wada και συν. χρησιμοποίησε 16 mg/kg σπειρονολακτόνης την ημέρα, χορηγούμενη με υποδόριο εμφύτευμα¹³. Με δεδομένο ότι το μέσο βάρος των ασθενών μας ήταν περί τα 90 kg, μια ανάλογη με του Wada και συν. μέση δόση θα ήταν 1.440 mg, η οποία θα ήταν πολύ μεγάλη για κλινική δοκιμή φάσης II. Επίσης, μια περίοδος 8 εβδομάδων μπορεί να είναι επαρκής σε πειραματικό μοντέλου ποντικού, όχι όμως και στον άνθρωπο.

Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα για την επίδραση της σπειρονολακτόνης στα επίπεδα ινσουλίνης, γλυκόζης και λιπιδίων ορού ασθενών

με σύνδρομο ινσουλινοαντίστασης. Η σπείρονολακτόνη, εξαιτίας κυρίως της αντιανδρογόνου δράσης της, έχει κυρίως μελετηθεί στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, το οποίο θεωρείται ως η συμμετοχή των ωοθηκών στο σύνδρομο ινσουλινοαντίστασης. Σε μία πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη, ο συνδυασμός σπείρονολακτόνης (100 mg/ημέρα) και εθινυλικής οιστραδιόλης/οξείκης κυπροτερόνης οδήγησε σε σημαντική ελάττωση της ινσουλίνης ορού και του δείκτη HOMA-IR²⁹. Παρομοίως σε άλλη μελέτη, η 12μηνη χορήγηση σπείρονολακτόνης (100 mg/day) ελάττωσε σημαντικά ινσουλίνη και HOMA-IR σε υπέρβαρες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών³⁰.

Η επίδραση της σπείρονολακτόνης στα επίπεδα γλυκόζης και λιπιδίων ορού παραμένει αμφιλεγόμενη. Στη μία από τις προαναφερόμενες μελέτες²⁹, ο συνδυασμός σπείρονολακτόνης και εθινυλικής οιστραδιόλης/οξείκης κυπροτερόνης ελάττωσε σημαντικά την ολική και LDL-χοληστερόλη, αλλά δεν είχε επίδραση στη HDL-χοληστερόλη και στα τριγλυκερίδια ορού. Στην άλλη προαναφερθείσα μελέτη³⁰, η σπείρονολακτόνη δεν είχε καμία επίδραση σε γλυκόζη και χοληστερόλη, αλλά ελάττωσε τα τριγλυκερίδια ορού. Σε άλλες μελέτες, η χορήγηση σπείρονολακτόνης (100 mg/day) δεν είχε καμία επίδραση σε γλυκόζη και λιπίδια ασθενών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών³¹ ή πρωτοπαθή αρτηριακή υπέρταση³². Οι διαφορές στους πληθυσμούς στη διάρκεια των μελετών και στη συγχορήγηση άλλων φαρμάκων μπορεί να ευθύνονται για τα αντιφατικά αυτά αποτελέσματα.

Η σπείρονολακτόνη σε ασθενείς με ΣΔ2 έχει μελετηθεί κυρίως για την ευνοϊκή της επίδραση στη διαβητική νεφροπάθεια^{33,34}. Παρόλα αυτά, τα δεδομένα για τη μεταβολική επίδραση της σπείρονολακτόνης σε ασθενείς με ΣΔ2 είναι περιορισμένα. Σε μια 3μηνη τυχαιοποιημένη μελέτη, η σπείρονολακτόνη (50 mg/day) δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα γλυκόζης, λιπιδίων, ινσουλίνης και στον δείκτη HOMA-IR ασθενών με ΣΔ2 επιπλεγμένου με διαβητική νεφροπάθεια³⁵, αλλά η διαβητική νεφροπάθεια μπορεί να εμπλέκεται στην κάθαρση της ινσουλίνης, σε αντίθεση με ασθενείς με ΜΑΑΝΗ ή σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Μια τάση βελτίωσης των ηπατικών ενζύμων παρατηρήθηκε στην υπο-ομάδα με ΜΑΣ της ομάδας που έλαβε συνδυαστική θεραπεία με σπείρονολακτόνη και βιταμίνη Ε. Όσο γνωρίζουμε, δεν υπάρχει άλλη μελέτη που να διερευνά την επίδραση

της σπείρονολακτόνης στις τρανσαμινάσες ορού ασθενών με ινσουλινοαντίσταση. Σε πειραματικά μοντέλα αρουραίων με ηπατική βλάβη από διμεθυλ-υδράργυρο³⁶ ή D-γαλακτοζαμίνη³⁷, η σπείρονολακτόνη ελάττωσε την ALT.

Στην παρούσα μελέτη, ο δείκτης HOMA-IR ελαττώθηκε σημαντικά στην ομάδα της συνδυαστικής θεραπείας, ενώ ο δείκτης QUICKI είχε μια τάση προς αύξηση (που σημαίνει επίσης βελτίωση της ινσουλινοαντίστασης), χωρίς όμως να φτάσει το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας. Αυτό δεν είναι παράδοξο, δεδομένου ότι έχει αναφερθεί ότι και οι δύο δείκτες HOMA και QUICKI μετρούν ικανοποιητικά την ινσουλινοαντίσταση^{16,17}, αλλά δεν παρέχουν την ίδια ακριβώς πληροφορία γι' αυτήν, δηλαδή εκφράζουν διαφορετικές όψεις της ινσουλινοαντίστασης³⁸.

Η παρούσα μελέτη έχει κάποιους περιορισμούς: Κατ' αρχάς, η επίδραση της αγωγής στην ινσουλινοαντίσταση δεν αποτελούσε τον κύριο σκοπό της μελέτης. Το δείγμα είναι σχετικά μικρό, παρότι οι ομάδες ήταν καλά αντιστοιχισμένες, το οποίο είναι λογικό, δεδομένου ότι η μελέτη είναι φάσης II. Τέλος, οι ασθενείς δεν υποβλήθηκαν σε επαναληπτική βιοψία, δεδομένου ότι το διάστημα των 8 εβδομάδων θεωρείται πολύ μικρό και υπάρχει ηθικό ζήτημα.

Συμπεράσματα

Ευνοϊκή επίδραση του συνδυασμού της σπείρονολακτόνης και βιταμίνης Ε παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ΜΑΑΝΗ στη μελέτη αυτή, οφειλόμενη κυρίως στη δράση της σπείρονολακτόνης, δεδομένου ότι αντίστοιχη ελάττωση δεν υπήρξε στην ομάδα που έλαβε μονοθεραπεία με βιταμίνη Ε. Μεγαλύτερης κλίμακας κλινική δοκιμή είναι απαραίτητη, προκειμένου να επιβεβαιωθεί αν η σπείρονολακτόνη θα μπορούσε να αποτελέσει θεραπευτική αγωγή σε ασθενείς με ΜΑΑΝΗ. Αν επιβεβαιωθεί ότι η σπείρονολακτόνη έχει αντι-φλεγμονώδη και αντι-ινωτική δράση στο ήπαρ, παρόμοια με αυτήν που έχει στο μυοκάρδιο, θα μπορούσε να αποτελέσει μια ουσιαστική και οικονομική επιλογή για τους ασθενείς με ΜΑΑΝΗ.

Abstract

Polyzos ST, Kountouras J, Zafeiriadou E, Patsiaoura K, Katsiki E, Deretzi G, Zavos Ch, Tsarouchas G, Rakitzi P, Slavakis A. Effect of spironolactone and vitamin E on serum metabolic parameters and in-

sulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hellen Diabetol Chron* 2012; 1: 45-52.

Aim: The renin-angiotensin-aldosterone system has been implicated in the pathogenesis of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). The beneficial effect of spironolactone in a mouse model with diabetes and NAFLD has recently been reported. The main aim was the effect of spironolactone on serum metabolic parameters and insulin resistance in patients with NAFLD. **Methods:** This study includes preliminary results of a single-center randomized controlled trial of treatment with vitamin E (group 1, ten patients) versus spironolactone plus vitamin E (group 2, ten patients) in biopsy-proven NAFLD. Serum transaminases, lipids, potassium, sodium, glucose and insulin were measured and homeostatic model assessment insulin resistance (HOMA-IR) and quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) were calculated before and eight weeks after baseline assessment. **Results:** Insulin was decreased within group 2 (15.3 ± 2.7 at baseline vs. 10.3 ± 5.0 at week 8, $p=0.013$). Although no difference in glucose was observed, HOMA-IR significantly decreased (4.4 ± 0.9 vs. 2.8 ± 0.5 respectively, $p=0.047$). QUICKI was increased, but not statistically significantly. **Conclusions:** Spironolactone and vitamin E combined therapy seems to exhibit a favorable effect on serum insulin and HOMA-IR in patients with NAFLD. If validated in a large-scale clinical trial, it may prove an inexpensive therapeutic approach for the management of NAFLD patients.

Βιβλιογραφία

1. *Bellentani S, Marino M.* Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (MAANH). *Ann.Hepatol* 2009; 8 (Suppl 1): 4-8.
2. *Ahmed MH, Abu EO and Byrne CD.* Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (MAANH): New challenge for general practitioners and important burden for health authorities? *Prim.Care Diabetes* 2010; 4: 129-37.
3. *Polyzos SA, Kountouras J and Zavos C.* Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. *Curr Mol Med* 2009; 72: 299-314.
4. *Lewis JR and Mohanty SR.* Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 560-78.
5. *Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Tsiaousi E.* The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 365-83.
6. *Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G.* A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 79-104.
7. *Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al.* Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675-85.
8. *Athyros VG, Mikhailidis DP, Didangelos TP, et al.* Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomised study. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 873-83.
9. *Filippatos TD, Elisaf MS.* Combination drug treatment in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2010; 2: 139-42.
10. *Hirose A, Ono M, Saibara T, et al.* Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits fibrosis in rat nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007; 45: 1375-81.
11. *Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, Carey RM.* The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends Endocrinol. Metab* 2005; 16: 120-6.
12. *Bansal S, Lindenfeld J, Schrier RW.* Sodium retention in heart failure and cirrhosis: potential role of natriuretic doses of mineralocorticoid antagonist? *Circ Heart Fail* 2009; 2: 370-6.
13. *Wada T, Kenmochi H, Miyashita Y, et al.* Spironolactone Improves Glucose and Lipid Metabolism by Ameliorating Hepatic Steatosis and Inflammation and Suppressing Enhanced Gluconeogenesis Induced by High-Fat and High-Fructose Diet *Endocrinology* 2010; 151: 2040-9.
14. *Kleiner DE, Brunt EM, Van NM, et al.* Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-21.
15. *Chalasani NP, Sanyal AJ, Kowdley KV, et al.* Pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of non-diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: PIVENS trial design. *Contemp Clin Trials* 2009; 30: 88-96.
16. *Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
17. *Katz A, Nambi SS, Mather K, et al.* Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402-10.
18. *Struthers AD, MacDonald TM.* Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 663-70.
19. *Oyamada N, Sone M, Miyashita K, et al.* The role of mineralocorticoid receptor expression in brain remodeling after cerebral ischemia. *Endocrinology* 2008; 149: 3764-77.
20. *Dorrance AM.* Stroke therapy: is spironolactone the Holy Grail? *Endocrinology* 2008; 149: 3761-3.
21. *Fujisawa G, Muto S, Okada K, Kusano E, and Ishibashi S.* Mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents pig serum-induced hepatic fibrosis in rats. *Transl Res* 2006; 148: 149-56.
22. *Wada T, Ohshima S, Fujisawa E, Koya D, Tsuneki H, Sasaoka T.* Aldosterone inhibits insulin-induced glucose uptake by degradation of insulin receptor substrate (IRS) 1 and IRS2 via a reactive oxygen species-mediated pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology* 2009; 150: 1662-9.

23. Yamashita R, Kikuchi T, Mori Y, et al. Aldosterone stimulates gene expression of hepatic gluconeogenic enzymes through the glucocorticoid receptor in a manner independent of the protein kinase B cascade. *Endocr J* 2004; 51: 243-51.
24. Guo C, Ricchiuti V, Lian BQ, et al. Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, and proinflammatory adipokines. *Circulation* 2008; 117: 2253-61.
25. Hirata A, Maeda N, Hiuge A, et al. Blockade of mineralocorticoid receptor reverses adipocyte dysfunction and insulin resistance in obese mice. *Cardiovasc Res* 2009; 84: 164-72.
26. Noguchi R, Yoshiji H, Ikenaka Y, et al. Selective aldosterone blocker ameliorates the progression of non-alcoholic steatohepatitis in rats. *Int J Mo Med* 2010; 26: 407-13.
27. Catena C, Lapenna R, Baroselli S, et al. Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3457-63.
28. Fallo F, Dalla PA, Tecchio M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in primary aldosteronism: a pilot study. *Am J Hypertens* 2010; 23: 2-5.
29. Kebapcilar L, Taner CE, Kebapcilar AG, Alacacioglu A, Sari I. Comparison of four different treatment regimens on coagulation parameters, hormonal and metabolic changes in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2009.
30. Zulian E, Sartorato P, Benedini S, et al. Spironolactone in the treatment of polycystic ovary syndrome: effects on clinical features, insulin sensitivity and lipid profile. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 49-53.
31. Nakhjavani M, Hamidi S, Esteghamati A, Abbasi M, Nosrati-Jahromi S, Pasalar P. Short term effects of spironolactone on blood lipid profile: a 3-month study on a cohort of young women with hirsutism. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 634-7.
32. Yutaka M, Mifune M, Kubota E, Itoh H, Saito I. Comparison of effects of low dose of spironolactone and a thiazide diuretic in patients with hypertension treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or an angiotensin type 1 receptor blocker. *Clin Exp Hypertens* 2009; 31: 648-56.
33. Ustundag A, Tugrul A, Ustundag S, Sut N, Demirkan B. The effects of spironolactone on nephron function in patients with diabetic nephropathy. *Ren Fail* 2008; 30: 982-91.
34. Davidson MB, Wong A, Hamrahian AH, Stevens M, Siraj ES. Effect of spironolactone therapy on albuminuria in patients with type 2 diabetes treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Endocr Pract* 2008; 14: 985-92.
35. Matsumoto S, Takebayashi K, Aso Y. The effect of spironolactone on circulating adipocytokines in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by diabetic nephropathy. *Metabolism* 2006; 55: 1645-52.
36. Kourounakis PN, Rekka E. Effect of spironolactone on dimethyl mercury toxicity. A possible molecular mechanism. *Arzneimittelforschung* 1994; 44: 1150-3.
37. Mihas AA, Foster MM, Barnes S, Mihas TA, Hirschowitz BI, Spenny JG. Modification of D-galactosamine-induced liver injury in the rat by spironolactone. *Pharmacology* 1979; 18: 235-40.
38. Skrha J, Haas T, Sindelka G, et al. Comparison of the insulin action parameters from hyperinsulinemic clamps with homeostasis model assessment and QUICKI indexes in subjects with different endocrine disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 135-41.

Λέξεις-κλειδιά:

Βιταμίνη E
 Ινσουλινοαντίσταση
 Μεταβολικό σύνδρομο
 Μη αλκοολική νόσος λιπώδους ήπατος
 Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα
 Σπειρονολακτόνη
 Στεάτωση

Key-words:

Vitamin E
 Insulin resistance
 Metabolic syndrom
 Nonalcoholic fatty liver disease
 Nonalcoholic steatohepatitis
 Spironolactone
 Steatosis