

## · 综述 ·

## 醛固酮拮抗剂在心血管疾病中的研究进展

唐丹 综述 张廷杰 审核

近年研究证实血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和 $\beta$ 受体阻滞剂可以不同程度地改善慢性心衰的预后,而醛固酮(aldosterone, ALD)拮抗剂从发现到发展的40余年漫长历史中,一直仅作为利尿剂和降压使用,并且由于其副作用难以成为一线降压药物。直至1998年RALES研究结果的发表,才使人们开始重新关注ALD拮抗剂在心血管疾病中尤其是慢性心衰中的良好效果。

20世纪80年代,Ciba-Geigy公司先后合成了4种螺内酯:9-11 $\alpha$ -环氧衍生物,坎利酮(canrenone)、mexrenone及prorenone。Roussel-Vclaf合成螺内酯7-11d-环氧衍生物。Grob等合成的9-11 $\alpha$ -环氧类固醇,其具有选择性抗ALD作用,不影响睾酮、孕酮及糖皮质激素的靶组织。伊普利酮(eplerenone)为9-11 $\alpha$ -环氧利酮,20世纪90年代开始研制用于高血压及慢性充血性心力衰竭(CHF)。

### 1 ALD的生理及在心血管疾病中的病理生理作用

人体内主要的盐皮质激素是ALD,近年研究发现,除了肾上腺皮质球状带以外,血管、心、脑、肾、肺等器官也具有合成并分泌ALD的功能。ALD是肾素-血管紧张素系统(RAAS)中的一个重要成分,在心血管系统的调节、血管壁和心肌重构中起重要作用。许多因素如ACTH、血管紧张素II、血钾、去甲肾上腺素、内皮素及5-羟色胺等均可刺激ALD的分泌。ALD的基因效应是通过经典的盐皮质激素受体的激活而实现的,但是快速非基因组效应也会影响到不同的受体,并引起多个下游信号途径的激活。

临床研究发现:ALD可能参与高血压、心衰、心肌缺血、心室功能异常、心律失常、水肿、终末期肾病及卒中的病理生理过程<sup>[1]</sup>。

收稿日期:2005-10-08

作者单位:610016 成都市,成都市第一人民医院心脑血管病研究室(唐丹),心血管内科(张廷杰)

作者简介:唐丹,女,1974年8月生,四川自贡人,在读硕士研究生,主治医师。Tel: 028-86667223-6140, E-mail: papatang@tom.com

### 2 ALD拮抗剂在慢性心衰中的作用

2.1 ALD在慢性心衰中的作用 CHF时RAAS激活,ALD合成分泌增加,短期内可以增加心排量,起到代偿作用,但长期效应却引起水钠潴留,电解质紊乱,心肌及血管间质纤维化,加重心衰;ALD增加钾、镁排泄,加重低钾低镁血症,增加心衰病人室性心律失常和猝死的危险;同时,心肌及血管间质纤维化,导致心室重构,血管壁增厚,大动脉顺应性降低,心功能恶化,组织传导不均一,引发心律失常;ALD还可以阻断心肌细胞对儿茶酚胺的摄取,使细胞外儿茶酚胺增加,加重心肌缺血。

研究<sup>[2]</sup>表明,未治疗的慢性心衰病人与正常对照比较,血浆ALD水平可升高20倍(由于RAAS系统的活化及肝脏对神经内分泌激素清除减少),ALD平均水平与CHF死亡率明显相关。

此外,慢性心衰的标准治疗方案中加用ACEI短期内可以降低ALD水平,但长期使用时会出现“ALD逃逸现象”,即ACEI不能使ALD保持持续稳定的低水平状态<sup>[3,4]</sup>;使用ACEI者,仍有近40%症状性CHF患者ALD浓度 $>144\text{pg/ml}$ ,其中50%伴有左室肥厚<sup>[5]</sup>。在RESOLVD研究中,CHF患者予以依那普利和坎地沙坦治疗17周后ALD水平较单独使用其中一种药相比有明显下降( $P < 0.01$ ),两药合用最大剂量,43周时平均ALD浓度可回到基线水平<sup>[6]</sup>。其原因与ACEI保钾,钾离子是ALD的强有力促分泌剂有关,这也可能是ALD逃逸的主要原因。此外,ALD促分泌剂及选择性通道可能也对升高ALD有作用。如:消化酶通过心脑及血管非ACE通道将血管紧张素I转化为血管紧张素II<sup>[7]</sup>。动物试验证实,这些组织有盐皮质激素受体,可在酶作用下产生ALD<sup>[8]</sup>。由于心衰,肝脏对ALD的清除率降低进一步使血浆ALD水平升高。综上,在心衰治疗加入ALD拮抗剂是十分重要的。

2.2 几项关于ALD拮抗剂的大型临床研究 目前,ALD拮抗剂包括螺内酯和依普利酮。螺内酯对

ALD受体的作用为非选择性,尚能拮抗孕激素和雄激素受体;而依普利酮是一个新的竞争性和选择性ALD受体拮抗剂,与螺内酯相比,依普利酮仅有0.1%的雄激素受体亲和性和不到1%的孕激素受体亲和性,已证实依普利酮对轻度和中度高血压的有效性,耐受性良好,副作用发生率与安慰剂相似<sup>[9]</sup>。

在一项双盲研究(RALES试验)中,选取了1663名严重心衰,左室射血分数<35%的患者。随机给予25mg/d螺内酯或安慰剂。螺内酯组死亡危险降低30%,来自于心衰进展所致死亡危险及心源性猝死减少。螺内酯组心衰加重引起的住院率比安慰剂组减少了35%,心衰症状明显改善( $P<0.001$ ),螺内酯组报道了男性中有10%出现雌性化或乳腺疼痛,安慰剂组为1%( $P<0.001$ )。两组患者中严重的高钾血症很少见。结论认为:将ALD受体拮抗剂螺内酯加入心衰标准治疗,可以明显减少严重心衰患者的发病率和死亡率<sup>[10,11]</sup>。近来国内外的临床研究均支持在标准心衰治疗中加入螺内酯有额外保护作用。国内陈月云等<sup>[12]</sup>通过螺内酯干预CHF 3~6个月后发现,接受常规治疗同时长期应用小剂量螺内酯能更完全抑制RAAS,抑制心肌细胞外基质重塑,减轻心肌纤维化,改善心功能,而心肌细胞外基质的变化与心衰病程进展明显相关。对螺内酯在CHF中的积极作用,国内还有一些小样本、中短期的临床观察报道,在这些中短期观察中,基本未见严重的高钾血症<sup>[13]</sup>。但缺乏长期大样本的临床试验。

在一项关于依普利酮心肌梗死后左室功能障碍患者中的应用研究(EPHESUS)中,患者随机分为依普利酮组(3319名,最初25mg/d,逐渐加量至50mg/d),安慰剂组(3313名),两组均予心衰标准治疗方案。在平均16个月的随访中,依普利酮组有478名死亡,安慰剂组554名死亡( $P=0.008$ ),在这些死亡患者中,由于心血管原因引起的在依普利酮组有407名,安慰剂组483组( $P=0.005$ )。其他主要终点如心血管原因引起的死亡、住院率在依普利酮组有所降低( $P=0.002$ ),同时源于其他原因的死亡或住院也有所下降( $P=0.02$ )。心源性猝死率减少( $P=0.03$ )。严重高钾血症发生率在依普利酮组为5.5%,安慰剂组为3.9%( $P=0.002$ )。从而认为,急性心肌梗死合并左室功能障碍和心衰者中,在标准治疗方案之外加用依普利酮会减少发病率和死亡率<sup>[14]</sup>。

万方数据

**2.3 ALD拮抗剂治疗心衰的机制** ALD拮抗剂减少钠潴留,通过阻断胶原合成减少心肌纤维化,阻止心衰发展,从而降低死亡率<sup>[15]</sup>。促进排钠及提高心肌摄取去甲肾上腺素,降低心脏性猝死。

近来已经证实心衰大鼠肾钠水潴留升高可以通过螺内酯阻断ALD的中枢神经系统效应得到控制。有研究显示,中枢的盐皮质激素可能在心衰的其他旁机制及前炎症细胞因子释放有作用。对冠脉结扎或假结扎产生心衰的大鼠予以螺内酯(100 ng/h 共21d)或通过第三脑室给予酒精赋形剂。在酒精赋形剂的心衰大鼠组,1d后肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平增加,并在3周的观察期间持续增加。在冠脉结扎后24h开始以螺内酯治疗的心衰大鼠组TNF- $\alpha$ 最初仍升高,但冠脉结扎5d后回到对照水平,并在整个研究过程中保持低水平。这些发现显示中枢系统盐皮质激素受体的活化在调节心衰大鼠中TNF- $\alpha$ 的释放起重要作用。心衰时阻断盐皮质激素的有益效应可能至少部分与TNF- $\alpha$ 的减少有关<sup>[16]</sup>。

另一项对依普利酮在扩张性心肌病大鼠左室功能障碍和重构方面的效应研究,有人选用了主动免疫性心肌炎后扩张性心肌病大鼠,在产生免疫后的28d,将存活的Lewis大鼠随机分为3组,分别给予口服低剂量依普利酮,高剂量依普利酮或赋形剂。结果发现:高剂量组明显减少心肌肥厚,心脏重量和心脏/体重比。依普利酮以剂量依赖方式改善左室功能。高剂量组中心静脉压和左室舒张末压降低,±dp/dt增加,心肌纤维化减少,左室TGF- $\beta_1$ 和胶原Ⅲ的mRNA表达增加。依普利酮的治疗改善左室功能障碍,减弱心衰大鼠左室重构<sup>[17]</sup>。

Marcy等<sup>[18]</sup>对在心衰患者中使用螺内酯和依普利酮的临床疗效、不良反应发生情况及药物代谢动力学参数进行了回顾性分析,指出:螺内酯和依普利酮对于挽救晚期心衰患者的生命均至关重要,对轻度心衰也有良好疗效。在用药期间,医师应定期检测患者血钾和肾功能,以免发生致死性的高钾血症。

对继发于心衰的高ALD血症患者使用抗ALD治疗的目的是:通过限制ALD合成使血浆ALD水平减少或正常;在ALD的受体位点处拮抗其作用于肾脏的钠水潴留效应和血管收缩效应;清除促使ALD分泌的多样刺激或将心衰患者刺激ALD分泌的因子最小化<sup>[19]</sup>。

### 3 ALD拮抗剂在高血压中的作用

实验发现动物脑内有大量的ALD受体,ALD

可能是高盐引起摄水行为的介质。中枢 ALD 受体可能是高血压形成的神经源机制。原发性 ALD 增多患者较同程度血压升高的原发性高血压患者更易发生心室肥厚和卒中。还有研究发现,血压及血浆 ALD 水平升高引起血管及心肌间质纤维化反应,可以通过 ALD 阻断剂减轻<sup>[20]</sup>。这一研究结果为临床采用抗 ALD 治疗,预防及治疗高血压引起的病理左室肥厚开辟了新思路。有研究指出,ALD 拮抗剂在高血压和靶器官损害治疗中将起一定作用。2002 年的一组临床观察表明,螺内酯可改善高血压患者的纤溶障碍,但该结果还需大量临床试验证实<sup>[21]</sup>。

第二代抗盐皮质激素药物依普利酮对高血压的作用,有研究选用了正常 9 $\alpha$ -氟皮质醇的志愿者,每日给予 25~400mg 的依普利酮,结论认为,依普利酮 50~100mg (qid) 的剂量中和了 ALD 在血压和靶器官损害方面的作用,在不同病人中有良好的效益/危险比。依普利酮无性别方面的副作用也表明其对雄激素和孕激素受体位点有更高的选择性。Menard<sup>[22]</sup>认为,抗盐皮质激素药物的有效剂量和产生副作用的剂量之间差距增大将便于长期维持一种轻度的负钠平衡和正钾平衡,同时将盐和 ALD 在心脏,血管,脑及肾脏方面的直接效益最小化。FDA 已经批准依普利酮可用于高血压。一些研究显示,依普利酮可成功降低收缩压及舒张压,对中重度高血压用量不超过 100mg/d (因为超过该剂量不增加降压效果,反而增加高钾危险)。加用 ACEI 或血管紧张素受体阻滞剂可进一步降压,但尚需临床试验证实其联合效益及副作用。

#### 4 ALD 拮抗剂在缺血性心脏病中的应用

目前临床研究证实血管紧张素-ALD 系统抑制剂或阻断剂可持续减少缺血性心血管事件的发生。Jaffe 等<sup>[23]</sup>的研究认为,甾体激素 ALD 通过连接盐皮质激素受体(MR)—核激素受体家族成员之一起作用。MR 连接并被 ALD 和类似结构的皮质激素活化,但通过皮质活化的 MR 在表达皮质灭活酶的组织中消失。人冠脉和主动脉血管平滑肌细胞(VSMC)表达产生 MR, mRNA 及 11 $\beta$ HSD2 的蛋白。内皮源性的 VSMC MR 介导 ALD 依赖的基因表达,该表达可以通过竞争性的 MR 拮抗剂——螺内酯加以阻断。抑制冠脉 VSMC 的 11 $\beta$ HSD2 会增强皮质醇引起的基因表达。由 MR 介导的基因表达所致的血管紧张素 II 的活化,可以通过 AT1 受体

拮抗剂氧沙坦和螺内酯被抑制,但不能被 ALD 合成酶抑制。试验表明 ALD 活化内皮源性人冠脉 VSMC 基因的表达,包括一些相关的血管纤溶,炎症和钙化。因此,可能存在新的 MR 依赖机制,ALD 和血管紧张素 II 通过该机制影响缺血性的心血管事件的发生,并且意味着 ACEI 和 MR 拮抗剂螺内酯等通过抑制血管壁细胞 MR 依赖的基因表达可能减少临床缺血事件的发生<sup>[23]</sup>。目前对 ALD 拮抗剂在缺血性心脏病的作用机制还需更多的动物及临床试验加以证实。

#### 5 ALD 与胰岛素抵抗

高血压、动脉粥样硬化等心血管疾病与代谢异常有关。心脏代谢综合征的组成包括胰岛素抵抗/高胰岛素血症,中心性肥胖,脂代谢紊乱,高血压,微球蛋白尿,炎症和氧化应激。

Goodfriend 等<sup>[24]</sup>观察了 55 名肥胖但血压正常的成年人。该研究目的是检测肥胖、脂肪分布和胰岛素抵抗对血浆 ALD 及其他可能对肥胖后遗症有作用的皮质醇水平的影响。结果发现,女性血浆 ALD 水平与内脏脂肪组织正相关,与胰岛素敏感性负相关,这些相关性独立于血浆肾素活性。该相关性在男性却不存在。女性血浆 ALD 与血浆皮质醇和硫酸脱氢表雄酮水平明显相关。17 名妇女和 15 名男性通过减肥以后血浆 ALD 明显降低,胰岛素敏感性升高,但女性组 ALD 与内脏脂肪组织及胰岛素敏感性的相关性仍然存在。尽管没有高血压,但女性组血压水平与血浆 ALD 的相关性在减肥前后均存在。从而推论,内脏型肥胖和胰岛素抵抗与血浆 ALD 及其他皮质醇升高相关,这可能在肥胖妇女的心血管疾病的发生中起作用<sup>[25]</sup>。

Arvo 等<sup>[26]</sup>采用正常血糖高胰岛素血症钳夹的方法,评价原发性高血压患者中高胰岛素血症对血浆电解质和 ALD 等相关激素、游离血浆脂肪酸(FFA)浓度的影响,试验测量 49 名未治疗的原发性高血压患者血浆 FFA、电解质及 ALD。结果发现:在高胰岛素血症中,体重指数和胰岛素介导的葡萄糖降解与血浆中 ALD 浓度改变明显相关。钳夹试验中血浆 ALD 的改变与血浆肾素活性无明显相关,但与血钾浓度的改变有相关趋势。体重指数正常且葡萄糖摄取更明显的高血压患者,在钳夹所致的高胰岛素血症期间血钾和 ALD 浓度降低显著。胰岛素抵抗患者在高胰岛素血症期间 FFA 减少不明显。目前的研究表明,ALD 和 FFA 代谢的改变

可能与胰岛素抵抗代谢综合征有关联。一些临床研究也表明,在原发高血压及原发 ALD 增多症患者中均存在胰岛素抵抗,血糖降解率下降。

越来越多的证据表明,RAAS 的组织激活参与了内皮功能紊乱,微球蛋白尿,胰岛素抵抗和继发的心血管及慢性肾脏疾病<sup>[27]</sup>。高胰岛素血症使心血管系统对血管紧张素 II 和 ALD 致肥厚作用的敏感性增加。后者能刺激心肌细胞肥厚和促进细胞外基质(即胶原)的合成<sup>[28]</sup>。RAAS 的激活与胰岛素抵抗有关,RAAS 中包括肾素、血管紧张素 II、ALD 等的各成分激活均可以通过不同作用导致胰岛素抵抗。

Endre 对有高血压家族史的正常血压男性注入胰岛素,结果发现在高胰岛素血症期间抑制 ALD 分泌这一过程缺乏。在胰岛素输入期间 ALD 受抑制减少及胰岛素的抗利钠效应可能增加钠潴留,促进血压升高。而在 50 名未治疗的高血压患者中通过高胰岛素钳夹技术检测肾素水平、血浆 ALD 浓度及血脂、糖耐量试验,结果发现血浆 ALD 浓度与任何代谢危险因子无相关性<sup>[29]</sup>。

综上,因 ALD 与胰岛素抵抗及心血管疾病之间的因果关系及相关性的研究较少,样本量也较小,结论尚存争议,还需要大规模的动物及临床研究以进一步探索;而 ALD 拮抗剂在改善胰岛素抵抗方面是否有效也尚待研究。

## 6 ALD 拮抗剂与高钾血症

高钾血症是 ALD 拮抗剂使用中比较明确的副作用。高钾血症初始症状为肌力减弱,随着血钾增加,进而为肌无力、跛行、恶心。当血浆钾浓度达到 5.5~6.0 mmol/L 时,心脏收缩异常,表现为 T 波改变,随着血钾升高,P-R 和 QRS 间期延长,甚至导致室颤或心脏骤停。几项关于 ALD 拮抗剂在心衰治疗的大型试验发现血钾水平与 ALD 拮抗剂剂量相关<sup>[11,14]</sup>。在 RALES 研究中,使用螺内酯 25, 50, 75mg/d 的患者高钾血症( $\geq 5.5$  mmol/L)的发生率分别为 13%, 20%, 24%<sup>[11]</sup>。来自加拿大的 66 岁以上的老年人使用螺内酯引起高钾血症住院的回顾性分析发现,因住院心衰患者螺内酯使用率从 1994—1999 年的 30/1000 人增至 1999—2001 年的 149/1000 人( $P < 0.001$ )。诊断为高钾血症的住院率从 1994 年的 2.4/1000 人增至 2001 年的 11.0/1000 人( $P < 0.001$ )。但包括高钾血症在内的各种死亡率从 1994 年的 58/1000 人降至 2001 年的 44/1000

人(无统计学差异)。易发展为高钾血症的危险因素有:肾功能不全、糖尿病、进行性心衰、高龄及联合药物治疗如转换酶抑制剂。该观察资料没有发现高钾血症与严重不良事件之间有明确的因果关系<sup>[18]</sup>。

## 7 ALD 拮抗剂的治疗剂量

由于在临床工作中不能常规监测血清 ALD 浓度,研究表明通过检测尿  $\text{Na}^+$  及  $\text{K}^+$  浓度比可间接反应血清 ALD 水平,尿  $\text{Na}^+/\text{K}^+ < 1.0$  可作为使用螺内酯治疗 CHF 的指标。RALES 试验发现,螺内酯每日 12.5~25mg 会有效阻断 ALD 受体的作用,减少心房利钠肽浓度。常规抗心衰治疗基础上螺内酯每日剂量  $> 50\text{mg}$  时高钾血症发生率增加<sup>[11]</sup>。如初始剂量 25mg/d 就出现高钾血症,可隔日服 25mg。如果每日 25mg,8 周后仍有严重的心衰症状或心衰加重,血钾不高,可加量至每日 50mg。依普利酮每日 50~100mg。RALES 和 EPHEsus 试验认为使用 ALD 拮抗剂的排除标准为血浆肌酐浓度  $> 2.5\text{mg/dl}$ ,血钾浓度  $> 5\text{mmol/L}$ <sup>[11,14]</sup>。Marcy 等<sup>[18]</sup>则主张使用 ALD 抑制剂患者一律用 Cockcroft Gault formula 评估肾功能。用此法时,以肌酐清除率 30ml/min 作为忌用螺内酯的切点。

ESC、ACC/AHA 慢性心力衰竭 2005 诊疗指南建议:将“有中、重度心力衰竭症状的病人应用 ALD 受体拮抗剂”由 II a 类建议上升为 I 类。

ALD 拮抗剂,随着对其在心血管领域应用认识的深入,再次引起了各国研究者的关注。除上述临床研究及机制探讨外,其对神经内分泌及靶器官的影响以及两种 ALD 拮抗剂疗效的直接对比尚待进一步研究,此外,其在分子水平的作用机制还需深入探讨。

## 参考文献

- 1 Struthers AD. The clinical implications of aldosterone escape in congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2004, 6:539-545.
- 2 Swedberg K, Eneroth P, Kjeldhus J, et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation*, 1990,82:1730-1736.
- 3 Pitt B. "Escape" of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor implications for therapy. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1995,9:145-149.
- 4 Structures AD. Aldosterone escape during angiotension-

- converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure. *J Card Fail*, 1996, 2: 47-54.
- 5 MacFadyen RJ, Lee AF, Morton JJ, et al. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? *Heart*, 1999, 82: 57-61.
- 6 McKelvie R, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure; randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction. *Circulation*, 1999, 100: 1056-1064.
- 7 Urata H, Nishimura H, Ganten D. Mechanisms of angiotensin II formation in humans. *Eur Heart J*, 1995, 16 (Suppl N): 79-85.
- 8 MacKenzie S, Clark C, Fraser R, et al. Expression of 11 $\beta$ -hydroxylase and aldosterone synthase genes in the rat brain. *J Mol Endocrinol*, 2000, 24: 321-328.
- 9 Barnes BJ, Howard PA. Eplerenone: a selective aldosterone receptor antagonist for patients with heart failure. *Ann Pharmacother*, 2005, 39: 68-76.
- 10 Pitt B, Zannad F, Willem J, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*, 1999, 341: 709-717.
- 11 The RALES investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic heart failure. *Am J Cardiol*, 1996, 78: 902-907.
- 12 陈月云, 朱正才, 王德国, 等. 慢性心力衰竭患者心肌细胞外基质含量的变化及螺内酯干预. *中国循环杂志*, 2004, 19: 406-408.
- 13 韩兰唐, 高云英, 王立新, 等. 螺内酯对老年人重度心力衰竭的疗效. *临床荟萃*, 2003, 18: 508-510.
- 14 Rammew PB, Zannad F. Eplerenone, a selective aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2003, 348: 1309-1321.
- 15 Brigitte F, Francois A. Treatment of congestive heart failure interfering the aldosterone-cardiac extracellular matrix relationship. *Hypertension*, 2001, 38: 1227-1232.
- 16 Francis J, Weiss RM, Johnson AK, et al. Central mineralocorticoid receptor blockade decreases plasma TNF-alpha after coronary artery ligation in rats. *Am J Physiol*, 2003, 284: R328-R335.
- 17 Wahed IMI, Watanabe K, Ma M, et al. Effects of eplerenone, a selective aldosterone blocker, on the progression of left ventricular dysfunction and remodeling in rats with dilated cardiomyopathy. *Pharmacology*, 2005, 73: 81-88.
- 18 Marcy TR, Ripley TL. Aldosterone antagonists in the treatment of heart failure. *Am J Health Syst Pharm*, 2006, 63: 49.
- 19 Weber KT, Villarreal D. Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1993, 71: 3A-11A.
- 20 Zannad F, Alla F, Dousset B, et al. Limitation of excessive matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 2000, 102: 2700-2706.
- 21 Yalcin AU, Dincer M, Aslan V, et al. Effect of spironolactone on impaired fibrinolysis of hypertensive patients. *Kidney Blood Press Res*, 2002, 25: 260-264.
- 22 Menard J. The 45-year story of the development of an anti-aldosterone more specific than spironolactone. *Mol Cell Endocrinol*, 2004, 217: 45-52.
- 23 Jaffe IZ, Mendelsohn ME. Angiotensin II and aldosterone regulate gene transcription via functional mineralocorticoid receptors in human coronary artery smooth muscle cells. *Circ Res*, 2005, 96: 643.
- 24 Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE. Plasma aldosterone, plasma lipoproteins, obesity and insulin resistance in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1999, 60: 401-405.
- 25 Goodfriend TL, Kelley DE, Goodpaster BH, et al. Visceral obesity and insulin resistance are associated with plasma aldosterone levels in women. *Obes Res*, 1999, 7: 355-362.
- 26 Arvo H, Richard R, Lars L, et al. Serum aldosterone changes during hyperinsulinemia are correlated to body mass index and insulin sensitivity in patients with essential hypertension. *J Hypertens*, 2001, 19: 107-112.
- 27 Manrique C, Lastra G, Whaley-Connell A, et al. Hypertension and the cardiometabolic syndrome. *J Clin Hypertens*, 2005, 7: 471-476.
- 28 Cook SA, Aitman T, Naoumova RP. Therapy insight: heart disease and the insulin-resistant patient. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2005, 2: 252-260.
- 29 Lind L, Reneland R, Andersson PE, et al. Insulin resistance in essential hypertension is related to plasma renin activity. *J Hum Hypertens*, 1998, 12: 379-382.