

Сол, алдостерон и инсулинова резистентност: Влияние върху сърдечно-съдовата система

Д-р Борислав Георгиев,¹ проф. Сабина Захариева²

¹ Университетска национална кардиологична болница

² Клиничен център по ендокринология, Медицински университет, София

Хипертонията и захарният диабет тип 2 са мощни рискови фактори за развитие на сърдечно-съдово заболяване и хронична бъбречна болест и са водещи причини за заболяемост и смъртност в световен мащаб. Изследвания на патофизиологията на рисковите фактори за сърдечно-съдовата и хроничната бъбречна болест показваха, че солевата чувствителност и инсулиновата резистентност са ключови елементи в зависимостта между хипертонията и захарния диабет тип 2. Ексцесивният прием на сол и калории – характерни за западния начин на хранене, е свързан не само с повишение на артериалното налягане, но и с нарушение на инсулиновата чувствителност и глюкозната хомеостаза. При тези условия активацията на симпатичката нервна система и ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) води до активация на сигналните пътища на минералкортикоидните рецептори и повишена продукция на реактивни кислородни радикали и нарастване на оксидативния стрес, което пак от своя страна води до инсулинова резистентност и нарушение на съдовата функция. Освен това, инсулиновата резистентност не е ограничена до класическите инсулин-чувствителни тъкани – като скелетните мускули, но засяга и сърдечно-съдовата система, като допринася за развитието на сърдечно-съдови и хронични бъбречни заболявания.

Сърдечно-съдовата болест е водеща причина за смъртност в индустриализираните и неиндустриализираните страни и разпространението ѝ бързо нараства. Патофизиологията на сърдечно-съдовите фактори, особено на хипертонията, дислипидемията и нарушената глюкозна хомеостаза, е разширяваща се област на научни изследвания. Разпространението на кардиометаболитния синдром – комплекс от сърдечно-съдови рискови фактори, включващ централно затлъстяване, хипертония, нарушение на глюкозната хомеостаза и атерогенна дислипидемия, се повишава в резултат на нарастващата световна епидемия от наднормено тегло и затлъстяване.¹ Кардиометаболитният синдром е свързан с повишен риск за развитие на захарен диабет тип 2, сърдечно-съдови заболявания, инсулт и

хронични бъбречни заболявания, включително терминална бъбречна болест.¹

Все повече доказателства показват, че инсулиновата резистентност може да се развие не само в класическите инсулин-чувствителни тъкани – скелетни мускули, мастна тъкан и черен дроб, но и в сърдечно-съдовите и бъбречните тъкани.² Инсулиновата резистентност заема централно място в патофизиологията на кардиометаболитния синдром и води до развитие на хипертония, атеросклероза, хронични бъбречни и сърдечно-съдови заболявания. Абнормната активация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС), оксидативният стрес и ексцесивният прием на сол и мазнини с храната също са фактори, които допринасят за развитието на кардиометаболитен синдром.

Напроева хомеостаза и РААС

Ренин-ангиотензин-алдостероновата система е биоензимна система, отговорна за водно-солевата хомеостаза. Ренинът е протеолитичен ензим, който се секретира от юкстагломерулните клетки на бъбрека в отговор на понижението на вътресъдовия обем, което се установява от барорецептори. Секрецията на ренин може да бъде стимулирана и от понижението на солевата концентрация в *macula densa* на дисталните тубулни клетки. Ренинът предизвиква хидролиза на ангиотензиногена до ангиотензин I, който след това се конвертира в ангиотензин II от ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) в белия дроб и съдове. Ангиотензин II действа върху ангиотензиновите рецептори от 1 тип в съдовете, което во-

ди до вазоконстрикция, и върху *zona glomerulosa*, където стимулира секрецията на алдостерон. Повишението на нивото на адренокортикотропния хормон (АКТХ) и екстрацелуларната концентрация на калиевите йони също стимулира секрецията на алдостерон от надбъбречните жлези.

Алдостеронът е мощен минералкортикоиден хормон с бързо негеномно действие, а така също и с някои геномни ефекти (фиг. 1). Алдостеронът се свързва с цитоплазмени минералкортикоидни рецептори в дисталните извити каналчета на бъбреците и предизвиква задържане на натриеви срещу екскреция на калиеви и водородни йони. Глюкокортикоидите, включително кортизол, също могат да предизвикат активация на минералкортикоидните рецептори. Наличието на 11β -деhidрогеназа изоензим 2 (11β HSD2) в дисталните извити каналчета осигурява тъканна специфичност за действието на алдостерона в епителните клетки, тъй като този ензим конвертира активния кортизол до неактивен кортикостерон. Първичният алдостеронизъм се предизвиква чрез автономна продукция на алдостерон от надбъбречния кортекс (дължаща се на хиперплазия, аденом или карцином). Екскесивната концентрация на алдостерон в плазмата улеснява ретенцията на натрий и вода, хипокалиемията и хипертонията.

- Съществува патофизиологична връзка между хипертонията и инсулиновата резистентност.

- Екскесивният прием на сол с храната е свързан с активация на симпатиковата нервна система, понижението на инсулиновата чувствителност и активация на РААС.

- Активацията на симпатиковата система и РААС и понижението на инсулинова чувствителност играят роля в патогенезата на съдовата дисфункция, която вероятно е медирана от възпалението и оксидативния стрес.

- Инсулиновата резистентност засяга класическите инсулин-чувствителни тъкани, но така също и сърдечно-съдовите и бъбречните тъкани, където води до развитието на сърдечно-съдова и хронична бъбречна болест.

- Нови проучвания показваха благоприятния ефект на минералкортикоидната рецепторна блокада, модулацията на РААС и понижението на натриевия прием върху хипертонията, инсулиновата резистентност и сърдечно-съдовата и бъбречната болест.

Сол и сърдечно-съдова система

Хипертонията е мултифакторно състояние, определящо се от наследствени фактори и фактори на околната среда. В повечето случаи хипертонията е резултат от множествени генетични, хранителни и метаболитни взаимодействия, а не на генни мутации, които се установяват в по-малко от 1% от случаите на хипертония.³ Открити са няколко гени, повечето от които участват в натриевата хомеостаза, чиито продукти повишават ретенцията на сол в бъбреците и риска от хипертония.³

Ранни проучвания показваха, че хипертонията до голяма степен се дължи на неспособността на бъбреците за адекватна екскреция на натрий в условия на повишен натриев прием с храната, характерен за западния начин на хранене.⁴ Средното минимално количество сол, необходимо дневно, е 400 mg; средният прием на натрий в популацията на САЩ възлиза на 6–10 g дневно.⁵ Повечето нови епидемиологични проучвания потвърдиха позитивната зависимост между приема на сол и повишеното артериално налягане при около половината от пациентите с хипертония.⁶ Тези ефекти на солевия прием върху системното артериално налягане са наблюдавани при хора от кавказката и афро-американската раса.⁷

Рандомизираното мултицентрово проучване DASH (Dietary approaches to stop hypertension)⁸ хвърли допълнителна светлина върху ролята на солевия прием за развитието на хипертонията в подгрупов анализ (DASH-Sodium).⁹ Диетата DASH, базирана на плодове, зеленчуци и нискомаслени млечни продукти, а така също и на редуцирано приемане на сол (от около 150 mmol дневно до 100 mmol дневно), води до сигнификантна редукция на систолното артериално налягане (8.3 mmHg при участниците с хипертония спрямо 5.6 mmHg при участниците с нормално артериално налягане).

Важен е фактът, че при някои индивиди повишеният прием на сол води до много високо повишение на нивото на артериалното налягане, което се свързва с повишената чувствителност на артериалното налягане към сол, известна като „солева чувствителност“. Тази концепция обяснява и чувствителното понижението на артериалното налягане при понижението на количеството приемана с храната сол.¹⁰ Клинически солевата чувствителност при нормално артериално налягане се дефинира като „понижение на средното артериално налягане с поне 3 mmHg след период на ограничение на приема на сол с храната“.¹¹ Солевата чувствителност има мултифакторна генеза и е свързана с етническата принадлежност, възрастта, нивата на половите хормони, хранителния режим и затлъстяването.³ Солевата чувствителност е асоциирана с различни патологични състояния, особено хипертония, кардиометаболитен синдром, захарен диабет тип 2 и хронична бъбречна болест.¹² Има данни и за генетична предиспозиция към солева чувствителност, която повишава риска за развитие на хипертония при генетично предразположени индивиди.¹³

Високият прием на сол предизвиква съдово ремоделиране и повишава сърдечната левокамерна маса, а така също повишава и риска за настъпване на инсулт неза-

висимо от артериалното налягане.⁶ Weinberger et al.¹⁴ установяват зависимост между солевата чувствителност и повишената дългосрочна смъртност, независима от артериалното налягане, в изследване на 430 лица с нормално артериално налягане и 278 пациенти с хипертония. В това проучване солевата чувствителност е сигнификантно асоциирана с повишение на смъртността (отношение 1.73, 95% CI 1.02–2.94), като кумулативната смъртност при лицата с нормално артериално налягане и солева чувствителност над 25-годишна възраст е сходна с тази на хипертониците.

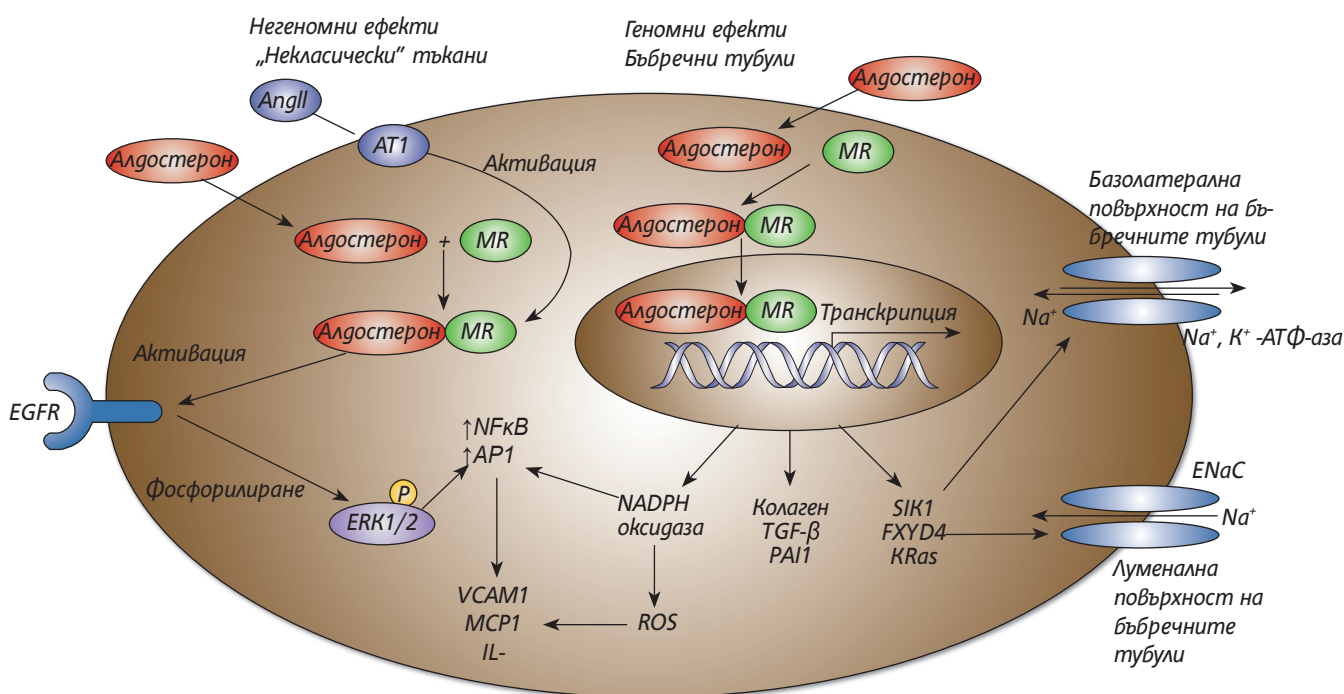
Сол, затлъстяване и инсулинова резистентност

Затлъстяването – водещ компонент на кардиометаболитния синдром, е свързано със солева чувствителност.¹⁵ В проучване с младежи преминаването от 2-сед-

мична диета с високо съдържание на сол (>250 mmol дневно) към диета с ниско съдържание на сол (<30 mmol дневно) е свързано с редукция на средното артериално налягане, която е сигнификантно по-изразена при лицата със затлъстяване в сравнение с лицата с нормално тегло – 12±1 mmHg vs. 1±2 mmHg.¹⁵ Понижението на телесното тегло води до понижение на солевата чувствителност на артериалното налягане в отговор към повишен прием на сол. Интересен е фактът, че плазмените нива на алдостерон и норадреналин са тясно свързани с отговора на артериалното налягане към солевия прием, което показва влиянието на нарушената инсулинова чувствителност, РААС и симпатиковата активация върху механизмите, по които солта повлиява артериалното налягане. По-ранни проучвания на зависимостта между солевата чувствителност и инсулиновата

резистентност показаха, че лицата със солева чувствителност и нормално артериално налягане или хипертония имат сигнификантно повишение на плазменото ниво на инсулин след глюкозно натоварване и диета с високо солево съдържание в сравнение с лицата със солева резистентност и нормално налягане или хипертония.^{16, 17} Друго клинично проучване показва, че сол-резистентните лица с хипертония са резистентни към метаболитното действие на инсулина, независимо от други фактори, като възраст и затлъстяване.¹⁸

Не всички проучвания обаче показват позитивна корелация между солевата чувствителност и инсулиновата резистентност. Melander et al. използват хиперинсулинемична еугликемична клампа при 28 здрави лица с фамилна анамнеза за хипертония, за да оценят ефекта на солевата рестрикция (10 mmol дневно) и солевото натоварване



Фиг. 1. Геномни и негеномни ефекти на алдостерона и взаимодействия на минералкортикоидните рецептори.

Ang II – ангиотензин II; **AP1** – транскрипционен фактор AP1 (известен още като активационен протеин 1); **AT1** – ангиотензинов рецептор тип 1; **EGFR** – рецептор за епидермален растежен фактор; **ENaC** – епителен натриев канал; **ERK1/2** – екстрацелуларни сигнал-регулirани кинази; **FXYD4** – FXYD домейн-съдържащ йон транспортен регулатор 4; **IL-6** – интерлевкин 6; **KRas** – GTP-аза KRas; **MCP1** – миоцитен хемоатрактантен протеин 1 (известен и като C-C хемокин); **MR** – минералкортикоиден рецептор; **NFκB** – ядрен фактор κB; **P** – фосфат; **PAI1** – инхибитор на плазминогеновия активатор 1; **ROS** – реактивни кислородни радикали; **SIK1** – серин/треонинова протеин-киназа SIK1; **TGF-β** – трансформиращ растежен фактор β; **VCAM1** – съдов клетъчен адхезионен протеин 1

(240 mmol дневно) за 1 седмица.¹⁹ Инсулиновата чувствителност не е в сигнификантна зависимост със солевата чувствителност (изчислена като разликата между средното артериално налягане след диетата с високо солево съдържание в сравнение с диетата с ниско съдържание на сол);¹⁹ изследователите обаче съобщават, че повишеният солеви прием и понижена плазмена активност на ренина са предиктори за подобрене на инсулиновата резистентност при солева чувствителност.

От патофизиологична гледна точка са предложени множество механизми за обяснение на влиянието на натрия върху сърдечно-съдовата система и върху инсулиновата чувствителност, включително влияние на натрия върху продукцията на азотен оксид и съдовата реактивност, върху активацията на симпатиковата нервна система и РААС.

Активация на симпатиковата нервна система

Нови данни показваха, че РААС има активна роля в модуляцията на артериалното налягане чрез приема на сол. Освен действието си на бъбречно ниво, алдостеронът има и екстраренални ефекти, медицирани от централната нервна система, които са добре документирани в проучвания с животни и могат да играят важна роля в развитието на хипертонията и сърдечно-съдовата болест. Проучвания при гризачи установиха наличие на минералкортикоидни рецептори в хипокампа, латералния септум, амигдала и в предните хипоталамични ядра и *nucleus tr. solitarii* – области, които имат отношение към осмотичния баланс и регулацията на артериалното налягане.²⁰ Коекспресията на минералкортикоидни рецептори и 11βHSD2 в невроните на *nucleus tr. solitarii* и субфорникалния орган показва наличието на глюкокортикоид-независимо, алдостерон-селективно действие на минералкортикоидните рецепто-

ри в тези мозъчни области.²¹ Алдостеронът не само преминава кръвно-мозъчната бариера, но се синтезира и *de novo* в хипокампуса, хипоталамуса, амигдала и субфорникалния орган.²² Централните ефекти на алдостерона върху развитието на хипертонията са доказани при плъхове, където интрацеребровентрикуларната инфузия на алдостерон дозозависимо повишава артериалното налягане в покой, дори в дози, по-ниски от тези, които повишават серумното алдостероново ниво и водят до повишение на артериалното налягане при периферно приложение.²³ Интрацеребровентрикуларната инфузия на антагонисти на минералкортикоидните рецептори може да предотврати развитието на хипертония, индуцирана чрез интрацеребровентрикуларна или периферна инфузия на алдостерон при този модел.²³

Активацията на централната нервна система е широко изследвана като възможен път, по който хранителният прием на сол повлиява артериалното налягане. Експериментални проучвания показваха, че артериалната барорецепторна генерация отстранява инхибицията на реналната симпатикова нервна активност и води до повишение на артериалното налягане при висок прием на натрий.²⁴ В други проучвания са изследвани механизмите, по които действието на алдостерон на нивото на централната нервна система може да активира симпатиковата нервна система. Данните показват, че действието на алдостерон върху минералкортикоидните рецептори оказва ефект върху апетита за сол и натриевия транспорт в цереброспиналната течност. Инфузията на алдостерон директно в амигдала бързо повишава приема на сол при плъхове.²⁵ Повишената натриева концентрация в цереброспиналната течност, индуцирана от диетата с високо съдържание на сол, води до повишение на нивото на алдостерон в хипотала-

муса при сол-сензитивни плъхове на Dahl и спонтанно хипертензивни плъхове (модел на „есенциална“ хипертония),²⁶ както и интрацеребровентрикуларната инфузия на изкуствена цереброспинална течност с повишена натриева концентрация при плъхове.²⁷ Обратно, сол-сензитивната хипертония може да бъде предотвратена чрез интрацеребровентрикуларна инфузия на инхибитора на минералкортикоидните рецептори спиронолактон.²⁸ Повишението на натриевата концентрация в цереброспиналната течност може да повиши невронна активност в кардио-респираторните центрове в хипоталамуса и това е възможен механизъм на симпатикова активация и развитие на сол-сензитивна хипертония.²⁸ Интересен е фактът, че в модел на хипертония, индуцирана чрез хронично приложение на минералкортикоидния агонист геоксикортикостерон ацетат (ДЮКА) и диетата с високо съдържание на сол при плъхове (ДЮКА-солеви модел на хипертония), понижението на осмолалитетата с интрацеребровентрикуларна, но не и интравенозна инфузия на хипотоничен разтвор, редуцира артериалното налягане и активността на централната нервна система.²⁹ Това проучване потвърждава допълнително зависимостта между централния солеви баланс, централното действие на минералкортикоидните рецептори и повишената активност на симпатиковата нервна система.

Друг важен ефект на алдостерон е активацията на симпатиковата нервна система чрез сигналната каскада на РААС в мозъка. Централното приложение на алдостерон при плъхове активира експресията на АТ1-рецептори, ОСЕ и НАДФН-оксидазните субединици, които са ключови членове на РААС, а така също повишава и експресията на маркерите на оксидативния стрес, като супероксиди, понижава експресията на NO-синтаза и повишава хроничната невронална активация на паравентрикуларното

ядро на хипоталамуса.³⁰ Тези ефекти могат да бъдат предотвратени чрез интрацеребровентрикуларно приложение на антагонисти на минералкортикоидните рецептори, на антиоксиданта темпол (супероксид-дисмутаза/каталаза миметик) и чрез АТ1-блокада.³¹ Експресията на маркерите на РААС в хипоталамуса се активира от активацията на централните минералкортикоидни рецептори при модел на сърдечна недостатъчност и играе важна роля в симпатиковата хиперреактивност и левокамерното ремоделиране след миокарден инфаркт.^{32, 33}

Възпалението може да бъде допълнителен път, по който повишеното централно ниво на алдостерона повишава активността на симпатиковата нервна система.³⁴ Активацията на симпатиковата нервна система чрез повишените концентрации на циркулиращите проинфламаторни цитокини е добре документирана при гризачи.³⁵ От интерес е фактът, че централната минералкортикоидна рецепторна блокада чрез интрацеребровентрикуларна инфузия на спиронолактон при плъхове може да предотврати повишението на плазменото ниво на тумор-некротичен фактор, индуцирано от лигиране на коронарна артерия или приложение на ДЮКА и сол,^{36, 37} но механизмите, по които алдостерон-минералкортикоидното рецепторно действие в мозъка може да регулира активността на периферните цитокини, все още не са известни.³⁸

РААС и инсулинова резистентност

Активацията на РААС е свързана с нарушения на инсулиновата сигнална система и системна инсулинова резистентност в много тъкани, включително скелетните мускули и черния дроб, съдовете и бъбречните тъкани.³⁹ Проучвания при хора показва значима асоциация между инсулиновата резистентност и хипертонията,⁴⁰

вероятно медирана чрез активацията на РААС и оксидативния стрес. Клинични проучвания също показваха сигнификантна зависимост между хиперинсулинемията и исхемичната болест на сърцето при мъже без диабет, независимо от други сърдечно-съдови рискови фактори, асоциирани с активацията на РААС, като хиперлипидемия или хипертония.⁴¹ Ефектът на минералкортикоидите върху развитието на хипертонията и сърдечно-съдовата болест традиционно се отдава на натриевата задръжка в бъбреците и повишението на вътресъдовия обем.⁴²

Алдостеронът обаче има изразен ефект и върху други тъкани – в мозъка, сърдечно-съдовата система, скелетните мускули.²² Има доказателства, че в тези тъкани алдостеронът действа по негеномен механизъм, независим от генната транскрипция и трансляция – ефект, потенциално медиран чрез активацията на специфични цитозолни минералкортикоидни рецептори (фиг. 1).²² Клинични и експериментални проучвания при пациенти с първичен алдостеронизъм разкриха, че ексцесивното ниво на алдостерон е свързано с повишение на сърдечната маса, фиброза и ремоделиране на сърдечно-съдовите тъкани в сравнение с лицата с есенциално хипертония (която има мултифакторна генеза, без идентифициране на основен патолофизиологичен механизъм) при сходно повишение на артериалното налягане.⁴³

Важно е да се отбележи, че повишената концентрация на алдостерон води до повишение на оксидативния стрес в сърдечно-съдовите тъкани.⁴⁴ Това повишение е асоциирано с нарушение в инсулиновата сигнална система⁴⁵ и нарушение на ендотел-медираната вазодилатация в сърдечно-съдовата тъкан.⁴⁶ Повишено ниво на алдостерона е открито и при лица със затлъстяване и е в корелация с други маркери на кардиометаболитния синдром, включи-

телно повишеното артериално налягане, повишената обиколка на талията и пониженото ниво на HDL-холестерола.⁴⁷

Минералкортикоидни рецептори и натрий

Повишената продукция на алдостерон – обща характеристика на пациентите със затлъстяване, води до сърдечно-съдови и бъбречни нарушения. При тези условия повишеният прием на сол с храната има синергичен ефект със сигналния път на минералкортикоидните рецептори и води до допълнителна сърдечно-съдова и бъбречна дисфункция. Проучване, изследващо зависимостта между приема на сол и екскрецията на албумин с урината при 7850 пациенти от Дания, установи позитивна зависимост между приема на сол с храната и уринарната екскреция на албумин, независима от други сърдечно-съдови рискови фактори (включително възраст, пол, артериално налягане, затлъстяване, липиден профил и тютюнопушене).⁴⁸ Тази зависимост е сигнификантно по-силна при лица с висок индекс на телесната маса (>25 kg/m²) в сравнение с нисък индекс. Тъй като протеинурията е известен маркер за сърдечно-съдова заболяемост и смъртност, високият прием на сол с храната може да има силно неблагоприятно влияние върху сърдечно-съдовата система на пациентите с кардиометаболитен синдром.⁴⁸ Въпреки че точният механизъм на активацията на минералкортикоидните рецептори не е напълно изяснен, нови данни показва някои възможни пътища, освен свързването на алдостерона към тези рецептори – регулация чрез коактиватори и корепресори, промени в хроматина и взаимодействие с други вътреклетъчни сигнални пътища. Известни са някои молекули, участващи в тези процеси – медиатори на клетъчния растеж, като RasGTP-ази, митоген-активирани протеин-кинази, протеин-киназа А и малък редокси-чувствителен

GTP-свързан С3 субстрат за ботулинов токсин 1 (известен също като р21-Rac1).⁴⁹

От интерес е фактът, че активацията на АТ1-рецепторите чрез ангиотензин II може да отключи някои от неговите ефекти чрез взаимодействие и активация на сигналния път алдостерон – минералкортикоидни рецептори. Сигналните пътища на алдостерона и ангиотензин II активират рецепторни тирозин-кинази, като рецептора за епидермалния растежен фактор (eGFr; фиг. 1).⁵⁰ Освен това, алдостеронът активира експресията на ACE в култура от неонатални кардиомиоцити от плъх и инхибира експресията на ACE2, което води до повишение на нивото на ангиотензин II.⁵¹ Това взаимодействие води до активация на пътищата на клетъчния растеж, миграция и фиброза – процеси, отговорни за ремоделирането на сърдечните и съдовите тъкани. При трансгенен миши модел с условна и кардиомиоцит-ограничена свъреж-спресия на човешки минералкортикоидни рецептори инфузията на ангиотензин II води до повишение на систолното артериално налягане до нивата, наблюдавани при контролни животни, но индуцира по-изразена левокамерна хипертрофия (ажустирана за телесното тегло), диастолна дисфункция и фиброза в трансгенни животни.⁵² Тези промени се предотвратяват чрез блокада на минералкортикоидните рецептори с калиев канреноат, което показва синергично влияние на ангиотензин II и алдостерон върху сърдечните тъкани.⁵²

Експериментални проучвания показваха ролята на натрия в пътищата, водещи до активация на минералкортикоидните рецептори. Според класическите схващания натрият регулира активността на РААС и потиска продукцията на алдостерон. При затлъстяване и кардиометаболитен синдром тази отрицателна обратна връзка е нарушена и нови данни показваха ключовата роля на натрия като меди-

атор на алдостерон-индуцираната хипертрофия, фиброза и ремоделиране в някои тъкани, включително сърдечно-съдови и бъбречни. При лица със затлъстяване дисфункционалната мастна тъкан е отговорна за секрецията на някои цитокини, индуциращи инсулинова резистентност, като тумор-некротичен фактор и интерлевкин-6.⁵³ Някои от тези адипокини стимулират и алдостероновата секреция. Тумор-некротичният фактор, лептинът, линоленовата киселина и интерлевкин-6 също стимулират продукцията на алдостерон в надбъбречните жлези.⁴⁹ Следователно, при затлъстяване алдостероновата продукция се повишава системно при прием на натрий с храната и локално в мастната тъкан чрез повишена експресия на специфични адипокини.

Плазмената концентрация на алдостерона е повишена и при пациенти с хипертония и затлъстяване. Проучването PAPY (Primary Aldosteronism Prevalence in Hypertension)⁵⁴ е голямо, мултицентроло, проспективно проучване, включващо пациенти с хипертония през последните 6 месеца. Това проучване показва позитивна корелация между индекс на телесната маса и плазменото ниво на алдостерона, независима от възрастта, артериалното налягане, пола и натриевия прием при пациенти с есенциална хипертония, но не и при пациенти с първичен алдостеронизъм.⁵⁴

Зависимост между алдостерона и мастната тъкан е потвърдена и в експериментални условия. Комплементният С1q TNF-свързан протеин 1 (CTRП1) – адипокин със структурни особености, подобни на тези на адипонектин, стимулира алдостероновата продукция при плъхове с диабет и затлъстяване Zucker (fa/fa).⁵⁵ Алдостеронът стимулира адипогенезата по зависим от минералкортикоидните рецептори механизъм, вероятно по пътя на пероксизомните пролифератор-активирани рецептори γ (PPAR γ).⁵⁶ От друга страна, експериментални данни

показаха увреждащи и синергични ефекти на алдостерона и натрия върху сърдечно-съдовата и бъбречната дисфункция. Плъхове на Sprague-Dawley на диета с високо солево съдържание и третирани с ангиотензин II показват диастолна дисфункция, която не се наблюдава при плъхове, третирани с ангиотензин II, но на диета с ниско съдържание на сол; при първата група е наблюдавана и повишена продукция на реактивни кислородни радикали.⁵⁷ Блокадата на минералкортикоидните рецептори с еплеренон в това проучване възстановява хемодинамичните промени при плъховете на диета с високо солево съдържание, което показва ролята на натриевия прием с храната и активацията на минералкортикоидните рецептори за развитието на диастолната дисфункция и оксидативния стрес, индуцирани от алдостерона. Експериментални проучвания потвърдиха, че ексцесивният прием на сол води до активация на минералкортикоидните рецептори и хипертония, а проучване на Kawarazaki et al. при пренубертални сол-сензитивни плъхове на Dahl (на 6-седмична възраст) показва, че повишеният прием на сол с храната за 10-седмичен период води до повишение на артериалното налягане и повишение на протеинурията в сравнение с високосолевата диета при възрастни (10-седмична възраст) животни.⁵⁸ Тези промени са асоциирани с активация на минералкортикоидните рецептори и бъбречно възпаление, които се понижават значително при блокада на минералкортикоидните рецептори с еплеренон.

При трансгенни плъхове с хипертония и затлъстяване солевото натоварване за период от 4 седмици води до развитие на тежка хипертония, протеинурия и индуцира активация на минералкортикоидните рецептори и на алдостероновия ефектор – серин/треонин-протеин-киназата SIK1 в бъбречните тъкани.⁵⁹ Блокадата на

минералкортикоидните рецептори при тези животни води до понижение на артериалното налягане и обратимост на протеинурията, а така също и до бъбречно ремоделиране, докато антиоксидантната терапия с темпол е асоциирана с потискане на минералкортикоидната сигнална система и подобрение на бъбречните хистологични промени. Тези резултати показват, че повишеният оксидативен стрес медира сол-индуцирана активация на минералкортикоидните рецептори в бъбреците.

И алдостерон, и ангиотензин II могат да активират мембранно-свързания НАДФН-оксидазен ензимен комплекс в съдовите гладкомускулни и скелетните мускулни клетки, което води до продукция на реактивни кислородни радикали.⁶⁰ Продукцията на кислородни радикали на свой ред води до активация на редокси-сензитивни серин-кинази, като киназа β на рибозомния протеин S6, протеин-киназа С, митоген-активирани протеинкинази, включително с-Jun-N-терминални кинази (JNK) и екстрацелуларни сигнал-регулирани кинази (ERK1/2), Rho-асоциирана протеинкиназа 1.⁶¹ Тези редокси-сензитивни кинази водят до фосфорилиране на серинови остатъци на инсулин-рецепторния субстрат 1 (IRS1).⁶¹ Сериновата фосфорилация на IRS1 предотвратява взаимодействието ѝ с 85 kDa регулаторна субединица на серин-треониновата протеинкиназа RAS α (известна също като протеин-киназа В или протонкоген с-Akt), което води до развитие на резистентност към метаболитното действие на инсулина.² Инсулиновата резистентност в сърдечно-съдовите тъкани допринася в значителна степен към патогенезата на сърдечно-съдовата болест.^{39, 41} Освен това, негеномните ефекти на алдостерона в съдовия ендотел и съдовите гладкомускулни клетки допълнително допринасят за развитие на възпаление и повишен оксидативен стрес, които са в изразена асоциация с атеросклерозата чрез продукцията на множество цитокини и растежни фактори (табл. 1).

Продукти на негеномното действие на алдостерона	Роля в процесите на атеросклероза и сърдечно ремоделиране
Съдово-клетъчен адхезионен протеин 1 (VCAM1)	Нагрупване на моноцити и Т-лимфоцити в интимата на съдовата стена
С-С хемокин 2 (известен още като моноцитен хемотрактантен протеин 1 – MCP1)	Усилване на възпалителната каскада чрез хемотаксис на допълнителни левкоцити, които на свой ред произвеждат цитокини, отговорни за пролиферацията на съдовите гладкомускулни клетки
Интерлевкин 6 (IL-6)	Индукция на моноцитна диференциация, експресия на матриксни metalloпротеинази и активация на комплемента чрез острофазови протеини, които оказват въздействие върху състава на фиброзната капсула на плаката и нейната стабилност
Трансформиращ растежен фактор β (TGF- β)	Модуляция на имуно-възпалителния баланс; повишен синтез на матриксни протеини и интегрини, които води до образуване на колаген и фиброза
Инхибитор на плазминогеновия активатор 1 (PAI1)	Инхибиция на плазмин-медираната фибринолиза и разграждане на екстрацелуларния матрикс, което води до фиброза и съдово ремоделиране
Реактивни кислородни радикали	Окисление на липиди и отключване на каскадата на възпалението; окислените липиди се приемат от макрофагите, които се превръщат в пенести клетки

Табл. 1. Свързани с атеросклерозата цитокини и растежни фактори, чиято продукция зависи от алдостерон

Блокада на минералкортикоидните рецептори в клинични условия

От клинична гледна точка повишеното ниво на алдостерона е свързано с нарушен глюкозен толеранс и развитие на захарен диабет тип 2. Нови данни показваха, че около половината от пациентите с първичен алдостеронизъм отговарят на критериите за нарушен глюкозен толеранс.² Тази връзка може да бъде обяснена поне отчасти с алдостерон-индуцираната хипокалиемия, която води до промени във функцията на инсулиновия рецептор и инсулиновата секреция в панкреатичните бета-клетки.⁶² С помощта на техниката на хиперинсулинемична еугликемична клампа е установена значимата (P < 0.05) позитивна корелация между серумното калиево ниво и инсулиновата резистентност при пациенти с първичен алдостеронизъм, който не се наблюдава след адrenaлектomia.⁶³ Други проучвания потвърдиха подобрението на

инсулиновата чувствителност след адrenaлектomia при пациенти с първичен алдостеронизъм.⁶⁴

Спиронолактон предотвратява активацията на минералкортикоидните рецептори чрез конкурентно свързване към рецепторите в дисталното извито каналче на бъбрека. В трансгенен модел на РААС-активност при гризачи блокадата на минералкортикоидните рецептори с ниска доза спиронолактон води до подобрение на системната инсулинова чувствителност и инсулин-медирания глюкозен транспорт в скелетните мускули и понижаване на оксидативния стрес.⁴⁵ Тези ефекти са независими от артериалното налягане, което показва директно въздействие на блокадата на минералкортикоидните рецептори върху инсулиновата чувствителност.

Ефектите на РААС-блокадата с АСЕ-инхибитори и АТ1-рецепторни блокери са интензивно проучвани при пациенти с хипертония, застойна сърдечна недостатъчност, коронарна болест на сърцето и хронична бъбречна болест.⁶⁵ Освен това, тези медикаменти са препоръчителни за превенция на

сърдечно-съдовата болест при пациенти със захарен диабет тип 2.⁶⁵ Резултатите от няколко големи проучвания – HOPE,⁶⁶ CAPPP,⁶⁷ CHARM,⁶⁸ ALLHAT,⁶⁹ SOLVD,⁷⁰ LIFE⁷¹ и NAVIGATOR⁷² показваха, че приложението на РААС-блокери понижава случаите на новопоява на захарен диабет тип 2.⁵³ В проучването Rales (Randomized Aldactone Evaluation Study)⁷³ блокадата на минералкортикоидните рецептори със спиронолактон в ниска доза в добавка към стандартната терапия води до значителна редукция на заболяемостта и смъртността при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност. Проучването EPHEUS (Eplerenone Postacute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival)⁷⁴ показва, че добавката на антагониста на минералкортикоидните рецептори еплеренон към оптималната терапия понижава заболяемостта и смъртността при пациенти с остър миокарден инфаркт, усложнен с левокамерна дисфункция и сърдечна недостатъчност. В EPHEUS не е потвърден благоприятен ефект на минералкортикоидната блокада върху глюкозната хомеостаза. Минералкортикоидната блокада редуцира сигнификантно хипогликемията, която може да е индикатор за нарушен гликемичен контрол.⁷⁴ В проучването DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication)⁷⁵ терапията с рамиприл не е асоциирана със сигнификантна редукция на честотата на захарния диабет тип 2 в сравнение с плацебо. Терапията с рамиприл обаче води до сигнификантна регресия до нормогликемия в сравнение с плацебо, което показва благоприятен ефект на блокадата на РААС върху глюкозната хомеостаза.⁷⁵ Зависимостта между нивото на алдостерона, наднорменото тегло и затлъстяването и кардиометаболитния синдром е подробно проучена.⁷⁶ Трябва да се отбележи, че в проучването DREAM⁷⁵ терапията с рамиприл води до по-

добрене на нивата на чернодробните ензими, което показва благоприятния ефект на медикамента при не-алкохолната чернодробна болест, която е асоциирана с инсулинова резистентност и е основен компонент на кардиометаболитния синдром. Резултатите от проучването NAVIGATOR⁷² показваха, че терапията с АТ1-рецепторния блокер валсартан в допълнение към промените в начина на живот за среден период от 5 години редуцира прогресията към новопоява на диабет тип 2 в голяма популация от пациенти с нарушен глюкозен толеранс и диагностицирана сърдечно-съдова болест или сърдечно-съдови рискови фактори, включително хипертония.

Заключения

Зависимостта между натрия, активността на РААС, минералкортикоидната и инсулиновата резистентност в патогенезата на хипертонията и сърдечно-съдовата болест е област на все по-интензивни изследвания и вълнуващи открития. Наличните данни показват значително влияние на повишения прием на сол и мазнини не само върху артериалното налягане, но и върху инсулиновата резистентност. Ролята на натрия при кардиометаболитен синдром и диабет тип 2 изглежда в голяма степен се определя от активацията на симпатиковата нервна система и стимулацията на минералкортикоидната активност и сигналната система на минералкортикоидните рецептори. В тези процеси са включени множество механизми, включително актива-

ция на алтернативни пътища на минералкортикоидните рецептори, които имат отношение към клетъчния растеж, и взаимодействието на минералкортикоидните пътища с други сигнални каскади, като например ангиотензин II – АТ1. Активацията на РААС, минералкортикоидната сигнална система и ексцесивният прием на сол водят до развитие на инсулинова резистентност, която засяга сърдечно-съдовите и бъбречните тъкани и води до развитие на хипертония, атеросклероза, хронична бъбречна и сърдечно-съдова болест. Съвременните данни посочват оксидативния стрес като потенциален медиатор между солта, минералкортикоидните рецептори и активността на РААС.

От клинична гледна точка наличните проучвания показват, че ограничението на солевия прием, а така също и блокадата на РААС и минералкортикоидните рецептори, подобряват сърдечно-съдовата дисфункция, хипертонията и общия сърдечно-съдов рисков профил. Медикаментозната блокада на РААС и минералкортикоидните рецептори има не само благоприятен ефект върху сърдечно-съдовата система, но и подобрява инсулиновата чувствителност и глюкозната хомеостаза. Минералкортикоидната блокада е привлекателна възможност като терапевтичен инструмент при пациенти със сърдечно-съдова болест и сърдечно-съдови рискови фактори, особено имайки предвид, че честотата на първичен алдостеронизъм при пациентите с есенциална хипертония надвишава очакваната.

Литература

1. Lastra, G., Manrique, C. M. & Sowers, J. R. Obesity, cardiometabolic syndrome, and chronic kidney disease: the weight of the evidence. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13, 365–373.
2. Lastra-Lastra, G., Sowers, J. R., Restrepo-Erazo, K., Manrique-Acevedo, C. & Lastra-Gonzalez, G. Role of aldosterone and angiotensin II in insulin resistance: an update. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2009; 71, 1–6.
3. Strazzullo, P., Galletti, F. & Barba, G. Altered renal handling of sodium in human hypertension: short review of the evidence. *Hypertension* 2003; 41, 1000–1005.
4. De wardener, H. E. & MacGregor, G. A. The natriuretic hormone and essential hypertension. *Lancet* 1982; 1, 1450–1454.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.