

Алдостерон и артериална хипертония

Алдостеронът е основен минералкортикоиден хормон с добре известен ефект върху водния баланс и артериалното налягане. Наскоро бе установена ролята му в развитието на метаболитен синдром, инсулинова резистентност и затлъстяване. Алдостерон индуцира възпаление и оксидативен стрес, който се модулира от блокери на минералкортикоидните рецептори, като спиронолактон. Алдостерон упражнява ефектите си чрез епителните натриеви каналчета по негеномни пътища, включително серумната и глюкокортикоид-киназа 1 и K-Ras, а така също и чрез геномни механизми. Освен регулацията на епителните натриеви каналчета, алдостерон индуцира сърдечна хипертрофия, ендотелна дисфункция, увреждане на подоцитите и фиброза. Това открива нови възможности за минералкортикоидните рецепторни антагонисти и нови терапевтични цели, като регулираната от серумните глюкокортикоиди киназа 1.

Алдостерон е изолиран от Симпсън и екипа му през 1953 г.¹ Синтезира се от холестерол в зона glomerulosa на надбъбречната кора. Секрецията му се регулира основно от ренин-ангиотензиновата система, плазмената калиева концентрация и адренкортикотропния хормон. Алдостерон поддържа водно-солевия баланс и артериалното налягане. Зависимостта между хипертонията и повишеното алдостероново ниво стана известна след откриването на алдостерон-секретиращи тумори през 50-те години. Първичният хипералдостеронизъм за първи път е съобщен от Кон през 1955 г. при пациент с хи-

пертония, хипокалиемия, хипернатриемия и голям надбъбречен аденом.^{2, 3} Оттогава са наблюдавани различни синдроми на алдостеронов излишък, включително идиопатичен хипералдостеронизъм (двустранна надбъбречна хиперплазия) и алдостерон-продуциращи аденони (табл. 1).⁴

Откритието на идиопатичния хипералдостеронизъм бе последвано от повишение на честотата и клиничните му изяви. В сравнение с алдостерон-продуциращите аденони, пациентите с идиопатичен хипералдостеронизъм имат по-ниско ниво на алдостерон и по-слаба супресия на рениновата активност, а така също и по-често нормално серумно ниво на калий. Нивото на алдостерон след солева инфузия при пациенти с идиопатичен хипералдостеронизъм може да бъде изключително потиснато (5 ng/dL до 10 ng/dL).⁴

В проучване, проведено в периода 1997–2001 г., 402 пациенти с умерена до тежка хипертония на терапия с α -блокери са изследвани за различни етиологични причини за вторична хипертония. Диагностични критерии за първичен хи-

пералдостеронизъм са: 1) отношението алдостерон/ренин ≥ 50 ng/L; 2) плазмена ренинова активност ≤ 0.7 ng/mL/h и 3) плазмено ниво на алдостерона ≥ 150 ng/L. Честотата на първичния хипералдостеронизъм в това проучване е 19%. Сред пациентите с първичен хипералдостеронизъм идиопатичен хипералдостеронизъм се установява при 42%, едностранна надбъбречна хиперплазия при 7%, неклассифициран първичен хипералдостеронизъм при 13% и фамилен хипералдостеронизъм тип I при 2%.⁵

В друго проучване при 1125 пациенти на терапия с калциеви антагонисти и/или алфа-блокери са изследвани лечимите форми на първичен хипералдостеронизъм.⁶ Диагностичните критерии за първичен хипералдостеронизъм включват изходно отношение алдостерон/ренин ≥ 40 ng/L, отношение алдостерон/ренин след терапия с каптоприл ≥ 40 ng/L и плазмена ренинова активност ≤ 0.2 ng/mL/h. В това проучване честотата на първичния хипералдостеронизъм е 11.2%. Пациентите с първичен хипералдостеронизъм са по-възрастни и имат по-високо артериално налягане в сравнение с останалите пациенти. От пациентите с първичен хипералдостеронизъм 42.8% имат алдостерон-продуциращ аденон, а останалите 57.2% – идиопатичен хипералдостеронизъм.⁶ В това проучване честотата на първичния хипералдостеронизъм се повишава сигнификантно от 7.2% до 19.5%, нараства и тежестта на хипертонията. Най-честата причина за първичен хипералдостеронизъм е идиопатичният хипералдостеронизъм. Инцидентна хипокалиемия е установена при

<p><i>Идиопатичен хипералдостеронизъм</i> <i>Алдостерон-продуциращи аденони</i> <i>Първична (едностранна) надбъбречна хиперплазия</i> <i>Алдостерон-продуциращ адренкортикален карцином</i> <i>Фамилен хипералдостеронизъм</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Тип I (повлияващ се от глюкокортикоиди) ● Тип II (алдостерон-продуциращи аденони или идиопатичен хипералдостеронизъм) <p><i>Ектопичен алдостерон-продуциращ аденон или карцином</i></p>

Табл. 1. Синдроми с повишено ниво на алдостерон

48% от пациентите с алдостерон-продуциращ аденом и при 16,8% от пациентите с идиопатичен хипералдостеронизъм.⁶

Ролята на високото плазмено ниво на алдостерон за развитието на вторична хипертония е добре известно. Не е известно обаче дали нормалното плазмено ниво на алдостерона е рисков фактор за есенциална хипертония. На този въпрос отговаря Framingham Offspring Study, където 1688 участници с нормално артериално налягане са категоризирани в 4 групи според изходното си ниво на алдостерон и са проследени за 4 години (1998–2001). Рискът за повишение на артериалното налягане нараства в горните три квартаила по отношение на долния квартал. Рискът при най-високия квартал е повишен с 1,60 в сравнение с най-ниския квартал (95% CI, 1,19–2,14).⁷

Повишената честота на метаболитния синдром през последните 30 години вероятно играе роля за повишаващата се честота на първичния хипералдостеронизъм. Знанието за тази зависимост, по-прецизната диагностика и по-ефективният скрининг за първичен хипералдостеронизъм също са от значение за това. Лицата с метаболитен синдром имат повишени плазмени нива на алдостерон. Липсващата връзка между хипертонията и метаболитния синдром може да се окаже мастната тъкан. Мастната тъкан е не само депо, но и орган на възпалението. Тя освобождава възпалителни цитокини като тумор-некротичен фактор α , интерлевкин 6 и ренин, а също така повишава нивото на компонентите на ангиотензин-алдостероновата система – всички тези механизми водят до вазоконстрикция. От друга страна неестерифицираните мастни киселини могат директно да активират симпатиковата система. Мастната тъкан допринася за развитие на инсулинова резистентност чрез промяна на нивата на адипонектин, лептин и резистин. Повишеното серумно ниво на

инсулина води до повишение на серумното ниво на ендотелин; и двете вещества стимулират натриевата ретенция и повишението на вътресъдовия обем. Симпатиковата активация и вазоконстрикцията в комбинация с повишението на вътресъдовия обем водят до развитие на хипертония при лица със затлъстяване.⁸

Серумното алдостероново ниво обикновено се контролира чрез рениновата активност и хиперкалиемията. При затлъстяване обаче то не се потиска от висок прием на сол. Нови данни показват, че епокси-кето-производно на линоленовата киселина стимулира алдостероновата секреция независимо, без връзка с обема и натриевия прием.⁹ При затлъстяване високите нива на алдостерон и ангиотензин II повишават оксидативния стрес, при което се активира серин-киназа, която фосфорилира свързан с инсулина субстрат, което на свой ред води до потисната активация на фосфатидилинозитол-3-киназата и протеин-киназа В и инхибиция на експресията на гена за отговарящ на инсулина глюкозен транспортер 4 върху клетъчната мембрана. Това води до развитие на инсулинова резистентност. От друга страна алдостерон, индуцирайки възпаление, оказва инхибиторен ефект върху протеин-киназа В и глюкозния транспортер 4. Следователно, минерал-кортикоидните рецепторни блокери, като спиронолактон, могат да подобрят инсулиновата чувствителност, да регулират оксидативния стрес, да подобрят ендотел-зависимата вазодилатация, да повишат бионаличността на азотен оксид и да понижат възпалителните и фиброзиращите процеси.¹⁰

Алдостерон и епителните натриеви каналчета

Експресията на епителните натриеви каналчета в събирателното каналче на нефрона се регу-

лира основно чрез убиквитилиране, при което основна роля играят неврални прекурсорни протеини (Nedd4-1 и Nedd4-2).

Както и при синдром на Liddle, мутацията на С-терминалния край на β - и/или γ -субединицата на епителното натриево каналче претоварява свързването му с Nedd4-2 и води до свърхекспресия на повърхността на каналчето и хипертония. Алдостерон се свързва със своя рецептор, което води до освобождаване на медиатори и експресия на натриеви каналчета. През първите 3 часа тези медиатори повишават функцията на епителните натриеви каналчета чрез нетранскрипционни механизми, а след това и чрез генна транскрипция.

Алдостерон и транспорта през епителните натриеви каналчета

K-Ras – малък G-протеин, е първият генен продукт, индуциран от алдостерон. K-Ras има двустранен ефект върху активността на епителните натриеви каналчета. Той понижава активността на натриевите каналчета по пътя на Raf-MEK-ERK¹¹ и индуцира серумната глюкокортикоид-регулирана киназа 1 (SGK1) чрез фосфорилирането ѝ с помощта на фосфоинозитол-киназа.¹² Фосфорилираната SGK1, чиято генна транскрипция също е индуцирана от алдостерон, регулира фосфорилацията и инхибицията на Nedd4-2 и осигурява свързващо място за 14-3-3-протеина. 14-3-3-протеинът претоварява свързването на Nedd4-2 с епителните натриеви каналчета и нарушава убиквитилирането на каналчетата.

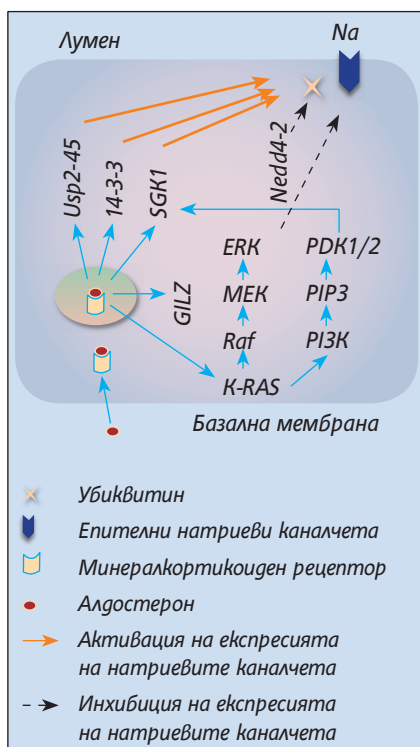
Освен него, убиквитин-специфична протеаза (Usp2-45) също се активира в отговор на активацията на алдостероновия рецептор. Usp2-45 извършва деубиквитилиране, а глюкокортикоид-индуциран левцинов свързващ

протеин модулира взаимодействието между Nedd4-2 и ENaC чрез инхибиция на пътя Raf-MEK-ERK и неутрализиране на действието на K-Ras (фиг. 1).¹³

Алдостерон и транскрипцията на епителните натриеви каналчета

Епигенетиката разглежда промените в генната активност без промяна на последователността на ДНК. Основните епигенетични механизми са модификация на ДНК, модификация на хроматина и микро-РНК. Хроматинът се състои от нуклеозоми, които представляват намотки на ДНК около хистонов белтъци. Могат да настъпят няколко обратими модификации на ДНК – ацетилиране, метилиране, фосфорилиране, убиквитилиране. Метилираната ДНК и деацетилираните хистони потискат генната транскрипция. Аргининовото метилиране на хистоните активира генната транскрипция, а лизиновото метилиране на 79 позиция инхибира генната транскрипция. За да започне активна генна транскрипция е необходима отворена хроматинна структура, деметилиране на ДНК и ацетилиране на хистоните.

Dot-1 е член на фамилия метилтрансферази на хистоните. Той метилира лизиновия остатък на 79 позиция в хистоновата молекула и супресира генната транскрипция. Комплексът Dot1α-AF9 подпомага хистоновото хиперметилиране. При нормални условия транскрипцията на епителните натриеви каналчета е ограничена; тя се индуцира от алдостерон и SGK1. Алдостерон потиска експресията на Dot1α и AF9 и води до хипометилиране на хистоните и транскрипция на гена за натриеви каналчета. Серумната глюкокортикоид-регулирана киназа фосфорилира AF9 и Ser435, разрушава комплекса Dot1α-AF9 и повишава синтеза на епителните натриеви каналчета.¹⁴



Фиг. 1. Роля на алдостерона в транспорта през ендотелното натриево каналче. Алдостерон индуцира серумната и глюкокортикоид-регулирана киназа 1 (SGK1), 14-3-3, Usp2-45, глюкокортикоид-индуциран левцинов свързващ протеин и K-ras. K-ras потиска функцията на натриевите каналчета по пътя на Raf. От друга страна тя активира натриевите каналчета чрез фосфорилиране на SGK1. Серумната и глюкокортикоид-регулирана киназа 1, убиквитин-специфичната протеаза (Usp2-45) и 14-3-3 деубиквилират натриевите каналчета; неврания прекурсор на ген 4 (Nedd4-2) убиквилира натриевите каналчета

Клинично значение

Рискът от хипертония се повишава с мутациите на минералкортикоидния рецептор. Полиморфизмът на минералкортикоидния рецептор е асоцииран с тежка хипертония при бременност. При жени с гестационна хипертония алдостероновото ниво е по-ниско, а прогестероновото ниво е по-високо в сравнение с жени с нормална бременност. Полиморфната форма S810L на минералкортикоидния рецептор е установена при 12% от жените с гестационна хипертония.¹⁵ Тази мутация активира минералкортикоидния рецептор и променя неговата специфичност. Прогестеронът и други стероиди без хидроксилна група на 21 място,

които са естествени антагонисти на минералкортикоидния рецептор, с превръщат в негови агонисти и индуцират хипертония.¹⁶

В испанско проучване с 1502 участници функционалният полиморфизъм на гена за минералкортикоидния рецептор (NR3C2) е асоцииран с риск за развитие на хипертония. Генотипът GG на rs5522 има протективен ефект по отношение на хипертонията (OR 0.1; 95% CI, 0.02–0.56).¹⁷

Nedd4-2 играе важна роля в убиквитилирането на епителните натриеви каналчета. Мутациите в гена NEDD4L, които водят до продукция на нова изоформа I, са асоциирани с повишен риск за хипертония поради абнормно повишената натриева реабсорбция.^{18, 19} Освен действието си върху епителните натриеви каналчета, SGK1 повишава натриевата реабсорбция чрез различни транспортери и повлиява артериалното налягане. Тя активира Na/H помпа в проксималния тубул, Na/K/2Cl помпа в бримката на Хенле и Na/K-ATФ-аза в различни сегменти на нефрона.²⁰ SGK1 се активира и от инсулина и инсулино-подобния растежен фактор 1 (IGF1) чрез PI3-киназа и активация на серин/треонин-кинази PDK1 или PDK2. Следователно, SGK1 има отношение към повишената натриева реабсорбция и хипертонията при акромегалия. При наличието на висок прием на сол експресията на SGK1 се потиска; този механизъм е нарушен при пациенти със сол-сензитивна хипертония.²¹

Секрецията на алдостерон е под влияние на хипокалиемията и хиповолемиата. Тези ефекти се регулират по мултигенни киназни механизми. При хиперкалиемия или калиево натоварване нивата на ренин и ангиотензин II са ниски, а плазменото ниво на алдостерон – високо. Това води до активация на специфична за бъбрека киназа 1 (KSWNK1), която индуцира експресията на кали-

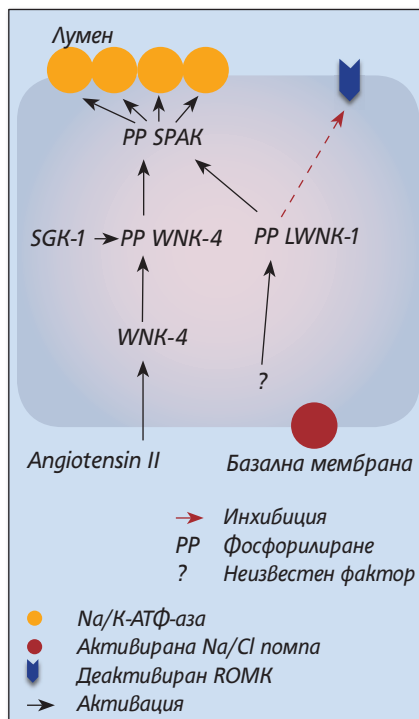
еви каналчета и инактивация на Na/Cl помпа в дисталното събирателно каналче. Следователно повече натриеви йони ще достигат дисталните зони и трябва да бъдат реабсорбирани в замяна на калиеви йони (калиуреза).

При хиповолемия нивата на алдостерон и ангиотензин II са високи, което води до активация на WNK-1 и инхибиция на калиевите каналчета. SGK1 фосфорилира WNK4 и блокира инхибиторните ѝ ефекти върху Na/Cl помпа, която също е фосфорилирана от SGK1 (фиг. 2). Важен регулаторен фактор в този киназен път е серин-треонин-пролин-аланин киназата (SPAK), която се кодира от гена STK39. STK39 се смята за ген на предразположеността към хипертония.²² Повишената му експресия води до повишение на артериалното налягане.²³

Други ефекти на алдостерон

Освен класическата роля на алдостерон в натриево-калиевата хомеостаза, днес са известни и други негови ефекти върху сърдечно-съдовата система. Алдостерон индуцира камерна хипертрофия и сърдечна фиброза.²⁴ Ефектите на алдостерон върху левокамерната маса изглежда са независими от ефектите му върху вътресъдовия обем и хемодинамиката.²⁵

Алдостерон има геномни и негеномни ефекти върху съдовата система, включително ендотелните и гладкомускулните клетки и атеросклерозата.^{26, 27} Алдостерон провокира възпалителен отговор чрез индукция на реактивни кислородни радикали,²⁸ MCP1, интерлевкин 6 и интерлевкин 1β.^{29, 30} Той повишава нивото на инхибитора на плазминогеновия активатор 1 и способства натрупването на естрацелуларен матрикс. От друга страна алдостерон стимулира фиброзата чрез растежни фактори като туморен растежен фактор β, съединително-тъканен растежен фактор (CTGF) и фибро-



Фиг. 2. Действие на алдостерона при хиповолемия. Повишеното ниво на ангиотензин II при хиповолемия индуцира фосфорилацията на WNK-4, която на свой ред фосфорилира SPAK (серин-треонин-пролин-аланин киназа). Фосфорилираната SPAK активира Na/Cl помпа. От друга страна неизвестен фактор фосфорилира LWNK-1, която инхибира канала ROMK. Следователно, калиевата секреция е инхибирана независимо от повишеното алдостероново ниво

бластен растежен фактор, което води до гломерулосклероза и тубулоинтерстициална фиброза.³¹

Подоцитите са целеви структури на действието на алдостерона. В проучване с мишки на непрекъснатата инфузия с алдостерон транскрипцията на нефрин и подоцин е инхибирана, средното артериално налягане е повишено и е повишен отоксидативният стрес и свръхекспресията на SGK1, а така също се наблюдава високо ниво на протеинурия. Инфузията

на еплеренон предотвратява увреждането на подоцитите и понижава артериалното налягане и оксидативния стрес. Алдостерон индуцира високостепенна гломерулосклероза, която се предотвратява от еплеренон.³²

Dot-1α и AF9 имат инхибиторни ефекти не само върху експресията на епителните натриеви каналчета, но и върху гена CTGF и плазменото алдостероново ниво. Това води до свръхпродукция на CTGF и тъканна фиброза.³³ Серумната глюкокортикоид-регулирана киназа играе важна роля в развитието на фиброзата, индуцирана от минералкортикоидите, особено на сърцето. Мишки, при които липсва тази киназа, са защитени от развитие на сърдечна фиброза след приложение на геоксикортикостерон ацетат и хипертоничен солеви разтвор. Това показва ключовата роля на SGK1 за фиброзата.³⁴

Заклучение

Днес вниманието към алдостерона се дължи не само на ролята му в поддържането на водно-електролитния баланс, но и на допълнителните му ефекти – експресия на епителните натриеви каналчета в нефрона, възпалението, метаболитния синдром и хипертонията, инсулиновата резистентност и сърдечно-съдовата и бъбречната фиброза. Терапевтичното повлияване на медиатори като SGK1 успоредно с блокадата на алдостероновите рецептори може да се окаже ефективна профилактика на тези заболявания.

Реферирал:
д-р Мая Живкова

Литература

1. Simpson SA, Tait JF, Wettstein A, et al. Constitution of aldosterone, a new mineralocorticoid. *Experientia* 1954; 10:132–3.
2. Conn JW. Primary aldosterosis. *J Lab Clin Med* 1955; 45:661–4.
3. Britton KE, Goodwin TJ, Peart W, Snell M. Adrenal aldosterone-producing adenoma: use of colonic potential in diagnosis and subtraction scanning technique for localization. *BMJ* 1976; 2:11–4.

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