

Στοιχεία φυσιολογίας

Το 1955, ο Conn¹ περιέγραψε ένα κλινικό σύνδρομο υπέρτασης με υποκαλιαιμία που αποδόθηκε σε αδένωμα των επινεφριδίων που παρήγαγε αλδοστερόνη. Οι παθοφυσιο-λογικές παρατηρήσεις επέτρεψαν την αποσαφήνιση της αλληλεπίδρασης ρενίνης-αλδοστερόνης. Ακολούθως αναγνωρίστηκαν δύο μορφές υπεραλδοστερονισμού: α) ο πρωτοπαθής με κατασταλμένα τα επίπεδα ρενίνης και β) ο δευτεροπαθής με αυξημένα επίπεδα ρενίνης². Ως εκ τούτου, η αυξημένη παραγωγή αλδοστερόνης συνδέθηκε με ορισμένες μορφές αρτηριακής υπέρτασης, κατακράτηση νατρίου και οίδημα και σύνδρομο απώλειας καλίου.

Με την πάροδο του χρόνου παγιώθηκε η αντίληψη ότι ρενίνη και αλδοστερόνη αποτελούν μέλη ενός συστήματος που φέρει το όνομα «σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ)». Το σύστημα ΡΑΑ παίζει ουσιώδη ρόλο στη ρύθμιση του όγκου των υγρών του σώματος και της αρτηριακής πίεσης³. Η ρενίνη εκκρινόμενη από το νεφρό διασπά το αγγειοτενσινογόνο που συντίθεται στο ήπαρ και το μετατρέπει σε αγγειοτενσίνη Ι. Αυτή με τη σειρά της υπόκειται στη δράση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) και μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη ΙΙ (Αγ-ΙΙ), την ενεργό ορμόνη του συστήματος, η οποία εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία και μεταφέρεται στα επινεφρίδια, όπου διεγείρει την έκκριση της αλδοστερόνης και σε άλλα όργανα στόχους όπως η καρδιά, τα αγγεία και οι νεφροί.

Υπόστρωμα της δράσης της ρενίνης είναι το αγγειοτενσινογόνο το οποίο παράγεται στο ήπαρ και είναι μια α2 σφαιρίνη. Η συγκέντρωση του στο πλάσμα σε φυσιολογικές συνθήκες είναι μικρότερη εκείνης που μεγιστοποιεί την αντίδραση με τη ρενίνη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να αυξάνεται η σύνθεση της αγγειοτενσίνης όταν αυξάνει το αγγειοτενσινογόνο παρά τα σταθερά επίπεδα ρενίνης στο πλάσμα. Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης είναι μια διπεπτιδική καρβοξυπεπτιδάση η οποία αποσπάει διπεπτιδία από ορισμένα υποστρώματα όπως η αγγειοτενσίνη Ι, η βραδυκίνη, οι εγκεφαλίνες και η ουσία Ρ. Οι αναστολείς της δράσης του ενζύμου χρησιμοποιούνται ευρύτατα στην κλινική πράξη με στόχο την ελάττωση του σχηματισμού Αγ-ΙΙ.

Η έκκριση της ρενίνης στην κυκλοφορία ρυθμίζεται από τρεις παράγοντες: α)

τους τασεοϋποδοχείς που βρίσκονται στο τοίχωμα του προσαγωγού αρτηριδίου του νεφρικού σπειράματος και διεγείρονται από την ελάττωση της νεφρικής αιματικής ροής, β) τους υποδοχείς στην καρδιά και τη συστηματική κυκλοφορία που προκαλούν αύξηση των κατεχολαμινών και μέσω β1-αδρενεργικών υποδοχέων διέγερση των κυττάρων της παρασπειραματικής συσκευής και γ) τα κύτταρα της πυκνής κηλίδας της παρασπειραματικής συσκευής, τα οποία διεγείρονται από την ελάττωση της συγκέντρωσης των ιόντων Na⁺ και Cl⁻ στο υγρό του σωληναρίου που φθάνει στην περιοχή αυτή.

Η Αγ-II συνδέεται με διαμεμβρανικούς υποδοχείς των κυττάρων στα οποία δρά. Σήμερα είναι γνωστοί δύο διαφορετικοί υποδοχείς της: ο AT1 και ο AT2. Ο AT1 υποδοχέας συμμετέχει σε όλες τις δράσεις της Αγ-II στο καρδιοαγγειακό σύστημα, τους νεφρούς και τα επινεφρίδια ενώ ο AT2 πιστεύεται ότι ενέχεται σε μηχανισμούς κυτταρικής διαφοροποίησης και αύξησης. Η Αγ-II είναι ισχυρός αγγειοσυσπαστικός παράγοντας. Ασκει τη δράση της στα περιφερικά αρτηρίδια, προκαλώντας αγγειο-σύσπαση που αφορά σε όλα τα όργανα του σώματος και αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων. Παράλληλα επιδρώντας στο φλοιό των επινεφριδίων διεγείρει την έκκριση της αλδοστερόνης της οποίας είναι ο σημαντικότερος ρυθμιστής. Η έκκριση της αλδοστερόνης επηρεάζεται επίσης από τις μεταβολές των επιπέδων καλίου του πλάσματος.

Στόχος του συστήματος ΡΑΑ είναι η διατήρηση σταθερών συνθηκών λειτουργίας του κυκλοφορικού συστήματος. Στο πλαίσιο αυτό η αλδοστερόνη έχει κεντρικό ρόλο παρεμβαίνοντας στη ρύθμιση της ομοιοστασίας του Na⁺. Η ελάττωση του όγκου του εξωκυττρίου υγρού ακολουθείται από διέγερση του συστήματος ΡΑΑ το οποίο παρεμβαίνει αντιρροπιστικά διατηρώντας την αρτηριακή πίεση με την αγγειοσυσπαστική δράση της Αγ-II και αποκαθιστώντας τον όγκο του εξωκυττρίου χώρου με την κατακράτηση νατρίου και ύδατος που προκαλεί η δράση της αλδοστερόνης στους νεφρούς. Η Αγ-II τροποποιεί επίσης τη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος στο επίπεδο των αγγείων και της καρδιάς. Η συμπαθητική δραστηριότητα αυξάνεται με δύο μηχανισμούς: α) με τη διευκόλυνση της απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης και β) με την αύξηση της απάντησης των λείων μυϊκών ινών στη δράση της νοραδρεναλίνης

Η λειτουργική επάρκεια της αρτηριακής κυκλοφορίας, όπως καθορίζεται από την καρδιακή παροχή και τις αντιστάσεις του αγγειακού δικτύου, είναι ο κύριος παράγοντας ρύθμισης της αποβολής νατρίου και ύδατος σε φυσιολογικές συνθήκες και οιδηματώδεις καταστάσεις όπως η καρδιακή ανεπάρκεια και η κίρρωση⁴. Σε φυσιολογικές συνθήκες η νεφρική αποβολή νατρίου και ύδατος παρακολουθεί την πρόσληψη νατρίου και ύδατος.

Εξωπινεφριδική παραγωγή αλδοστερόνης

Μια δεκαετία πριν πιστευόταν ότι η αλδοστερόνη εκκρίνεται αποκλειστικά από τα επινεφρίδια. Όμως πρόσφατες μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η αλδοστερόνη παράγεται και σε εξωπινεφριδικές θέσεις όπως η καρδιά και τα αγγεία^{5,6}. Σε ανθρώπους με καρδιακή ανεπάρκεια διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα της αλδοστερόνης ήταν σημαντικά υψηλότερα στην διαμεσοκοιλιακή φλέβα απότι στο αορτικό τόξο⁷ υποδηλώνοντας αυξημένη τοπική παραγωγή. Αυτό ενισχύεται και από το γεγονός ότι στο καρδιακό κοιλιακό τοίχωμα θανόντων ατόμων με καρδιακή ανεπάρκεια, η έκφραση του mRNA της συνθετάσης της αλδοστερόνης ήταν σημαντικά αυξημένη σε σύγκριση με την αντίστοιχη έκφραση σε άτομα χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια⁸. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν, επίσης, ότι η Αγ-II συντίθεται τοπικά σε διάφορους ιστούς, μεταξύ των οποίων η καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία, όπου δρά ως παρακρινικός /αυτοκρινικός παράγοντας³. Στην καρδιά, η τοπική παραγωγή αλδοστερόνης διεγείρεται από την Αγ-II και από μεταβολές της σχέσης νατρίου/καλίου⁶.

Μηχανισμοί μοριακής δράσης της αλδοστερόνης

Μελέτες στο παρελθόν διαπίστωσαν ότι μεταξύ του χρόνου χορήγησης της αλδοστερόνης και της εμφάνισης αυξημένης κυτταρικής δραστηριότητας παρεμβalόταν ένα χρονικό διάστημα 30-90 λεπτά. Αργότερα αποκαλύφθηκε η παρουσία υποδοχέων εντός του κυτταροπλάσματος με τους οποίους συνδέεται η αλδοστερόνη. Το σύμπλοκο ορμόνης-υποδοχέα μετακινείται στον πυρήνα του κυττάρου όπου ενεργώντας ως μεταγραφικός παράγοντας επηρεάζει την έκφραση γονιδίων¹⁰ (ΞΨΕΜ82). Οι επιθηλιακοί δίαυλοι Na⁺ και η ΑΤΡάση Na⁺/K⁺ είναι τα τελικά παράγωγα της ανωτέρω δράσης η οποία χαρακτηρίζεται ως κλασσική γενομική.

Τα τελευταία 10 χρόνια η έρευνα έφερε στο φως και μια ταχύτερη δράση της αλδοστερόνης (εντός 30 λεπτών) την μη γενομική δράση. Τέτοια δράση βρέθηκε στα λεία μυϊκά κύτταρα¹⁰ (ΞΨΕΜ83), τους σκελετικούς μύες¹¹ (ΞΨΕΜ84), τα μυοκαρδιακά κύτταρα¹² (ΞΨΕΜ86) και τα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου¹³ (ΛΨΕΜ85). Η μη-γενομική δράση της αλδοστερόνης έχει συνδεθεί με αύξηση της αγγειακής αντίστασης¹⁴ (ΞΨΕΜ87) και θα μπορούσε να ενέχεται στην υπέρταση και την πρόκληση καρδιοαγγειακής νόσου. Αγνωστο όμως παραμένει αν σ' αυτή τη δράση ενέχεται ο υποδοχέας των αλατοκορτικοειδών. Η ταχεία δράση της αλδοστερόνης είναι ανάγκη να αποσαφηνισθεί και να αξιολογηθεί η φυσιολογική και κλινική της σημασία. Υπάρχουν λίγες *in vivo* παρα-

τηρήσεις της ταχείας δράσης της αλδοστερόνης. Η ενδοφλέβια χορήγηση αλδοστερόνης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιακό καθετηριασμό συνοδεύτηκε από σημαντικές μεταβολές της καρδιακής λειτουργίας εντός 3 λεπτών μετά την έγχυση¹⁴ που χαρακτηρίζονταν από αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και ελάττωση της καρδιακής παροχής. Η παρατήρηση αυτή συνηγορεί υπέρ μιας μη γενομικής δράσης της αλδοστερόνης.

Μη επιθηλιακή δράση της αλδοστερόνης

Στο μεγαλύτερο διάστημα της τελευταίας 50ετίας επικρατούσε η αντίληψη ότι η αλδοστερόνη ασκούσε τη δράση της στο νεφρικό επιθήλιο. Όμως ήδη από το 1950 ο Selye¹⁵ είχε αντιληφθεί ότι η αλδοστερόνη ασκούσε και μη επιθηλιακή δράση που ειδικότερα είχε σχέση με το φαινόμενο της φλεγμονής, την παραγωγή κολλαγόνου, την ιστική νέκρωση και την ίνωση.

Στις αρχές του 1990 το ενδιαφέρον για την μη επιθηλιακή δράση της αλδοστερόνης αναζωπυρώθηκε όταν στην βιβλιογραφία εμφανίσθηκαν αναφορές περιαγγειακής ίνωσης και καρδιακής βλάβης σε διάφορα πειραματικά μοντέλα¹⁶. Αρκετές μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η αλδοστερόνη και άλλα αλατοκορτικοειδή μπορούν να προκαλέσουν αγγειακή βλάβη του εγκεφάλου, της καρδιάς και των νεφρών¹⁷. Η αλδοστερόνη προάγει την μυοκαρδιακή και τη αγγειακή ίνωση, διαταράσσει την αγγειακή ελαστικότητα και την καρδιακή αρχιτεκτονική¹⁸ και προκαλεί περιαγγειακή φλεγμονή¹⁹. Η πρωταρχική δράση που οδηγεί στις ανωτέρω συνέπειες είναι η πρόκληση ανοσοδιέγερσης η οποία χαρακτηρίζεται από οξειδωτικό στρές και φλεγμονή²⁰. Πρόσφατες παρατηρήσεις ενέχουν την αλδοστερόνη στην πρόκληση της ινσουλινοαντίστασης²¹.

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η συμβολή των μελετών των Weber και Pit. Οι Weber και συν.^{16,27} απέδειξαν ότι σε πειραματόζωα, η μακροχρόνια αύξηση της αλδοστερόνης που συνδυαζόταν με αυξημένη πρόσληψη αλατιού προκάλεσε καρδιακή ίνωση. Η ανεπιθύμητη αυτή επίδραση απετράπη όταν στα πειραματόζωα χορηγήθηκε παράλληλα σπιρονολακτόνη που είναι ανταγωνιστής των υποδοχέων αλδοστερόνης²². Θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν παρατηρήθηκε καρδιακή ίνωση στα πειραματόζωα που βρισκόταν σε χαμηλή πρόσληψη αλατιού. Στα μοντέλα με πειραματόζωα δεν παρατηρήθηκε ιστική βλάβη σε συνθήκες χαμηλής πρόσληψης άλατος ακόμα και όταν τα επίπεδα της αλδοστερόνης ήταν ιδιαίτερα αυξημένα. Πιστεύεται ότι η αλδοστερόνη γίνεται βλαπτική όταν είναι δυσανάλογα υψηλή για τα βαθμό πρόσληψης νατρίου. Συμβατές με τα ανωτέρω ιστολογικά ευρήματα είναι οι παρατηρήσεις καρδιακής διαστολικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό που ήταν

σημαντικά βαρύτερη σε σχέση με άτομα με ιδιοπαθή υπέρταση συγκρίσιμα ως προς το φύλο, ηλικία, διάρκεια και βαρύτητα της αρτηριακής υπέρτασης. Επίσης η καρδιακή παροχή ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε άτομα με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό²³.

Η αλδοστερόνη συντίθεται στο μυοκάρδιο ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ή υπέρταση^{7,24} ενώ σε καρδιομυοκύτταρα νεογνών επιμύων αυξάνει την έκφραση του μετατρεπτικού ενζύμου της Αγ-II ενεργοποιώντας ένα φαύλο κύκλο²⁵ (4,9) που οδηγεί σε μεγαλύτερη τοπική σύνθεση αλδοστερόνης. Η Αγ-II ασκεί θετική ινότροπη δράση στην καρδιά²⁶ αλλά παράλληλα ασκεί ανάλογη με την αλδοστερόνη βλαπτική επίδραση. Αλδοστερόνη και ρενίνη προάγουν τη μυοκαρδιακή υπερτροφία, την περιαγγειακή φλεγμονή, την κυτταρική απόπτωση, την ιστική νέκρωση και την ίνωση του καρδιοαγγειακού συστήματος²⁷⁻²⁹. Είναι προφανές ότι υπό το πρίσμα των ανωτέρω δράσεων η αλδοστερόνη λογίζεται ως καρδιοτοξικός παράγοντας.

Η Αγ-II ενεργοποιεί αρκετούς μηχανισμούς που οδηγούν σε αγγειακή βλάβη. Στους μηχανισμούς αυτούς περιλαμβάνονται ο αγγειόσπασμος, το οξειδωτικό στρές, ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και η φλεγμονή. Η Αγ-II συμμετέχει στο φαινόμενο της φλεγμονής τροποποιώντας την έκκριση των κυτταροκινών³⁰, και προφλεγμονωδών μεταγραφικών παραγόντων όπως ο NF-kB ο οποίος με τη σειρά του ρυθμίζει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης³¹. Η χορήγηση αναστολέων του τύπου I υποδοχέων της αγγειοτεσίνης συνοδεύεται από ισχυρή συστηματική αντιφλεγμονώδη δράση και βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου³². Ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση που έλαβαν συνδυασμένη αγωγή με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου και αναστολέα των αλατοκορτικοειδών παρουσίασαν μεγαλύτερη ελάττωση της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας γεγονός που υποδηλώνει συνεργική δράση των ανωτέρω φαρμάκων. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών φαίνεται ότι συμμετέχει στο φαινόμενο της φλεγμονώδους βλάβης και την καρδιοαγγειακή δυσλειτουργία. Οι ανωτέρω δράσεις υπάρχουν ενδείξεις ότι τροποποιούνται από τη διαιτητική πρόσληψη αλατιού.

Η μεταφορά του νατρίου στους επιθηλιακούς ιστούς ρυθμίζεται από την αλδοστερόνη της οποίας η δράση ασκείται μέσω των αλατοκορτικοειδών υποδοχέων. Ο κλασικός τρόπος δράσης περιλαμβάνει τη ρύθμιση της έκφρασης γονιδίων (γενομική δράση) και το κλινικό αποτέλεσμα εμφανίζεται μετά 30 έως 45 λεπτά. Από τα γνωστότερα γονίδια είναι η κινάση που ρυθμίζεται από τα γλυκοκορτικοειδή, η οποία αυξάνει την κυτταρική είσοδο του νατρίου μέσω διαύλων. Ο ανακύκλωση αυτών των διαύλων στην κυτταρική μεμβράνη ασκείται

μέσω μιας πανταχού παρούσας πρωτεϊνικής λιγκάσης, η οποία αντιδρά και φωσφοριλιώνει την αναφερθείσα κινάση³³. Όμως, σε μη επιθηλιακούς ιστούς και ειδικότερα στο καρδιοαγγειακό σύστημα, η αλδοστερόνη έχει και μη-γενομική δράση ενεργοποιώντας τον καταρράκτη της φλεγμονής με αποτέλεσμα την πρόκληση ίνωσης³³.

Όπως προαναφέρθηκε η βλαπτική δράση της αλδοστερόνης συναρτάται με την παρουσία αυξημένων επιπέδων νατρίου στον εξωκυττάριο χώρο. Πιστεύεται ότι, σε συνθήκες αυξημένης παρουσίας νατρίου στον εξωκυττάριο χώρο, η αλδοστερόνη προάγει, με μη-γενομική δράση, την ενδοκυτταρική μετακίνηση Na⁺ στοχεύοντας στην προστασία του καρδιομυοκυττάρου από αφυδάτωση³⁴. Όμως, η παρατατα-μένη παρουσία αυξημένων επιπέδων αλδοστερόνης οδηγεί σε γενομική δράση που εκφράζεται με υπερτροφία των μυοκυττάρων. Εκτιμάται ότι ο ανταγωνιστής των αλατοκορτικοειδών υποδοχέων (επλερενόνη) θα μπορούσε να είναι χρήσιμος στην καταστολή της καρδιακής υπερτροφίας χωρίς να επηρεάζουν την ωφέλιμη δράση της αλδοστερόνης στην αρχική φάση.

Οι ανταγωνιστές των αλατοκορτικοειδών αμβλύνουν την ένταση της ιστικής βλάβης της καρδιάς και των αγγείων με μηχανισμούς ανεξάρτητους από τις μεταβολές της συστολικής αρτηριακής πίεσης, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται άμεσες προφλεγμονώδεις και προθρομβωτικές δράσεις^{22,35-36}.

Αλδοστερόνη και καρδιακή λειτουργία

Η αλδοστερόνη είναι ένας καλά γνωστός παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης καρδιοαγγειακής νόσου³⁷ με σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης, της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας και της καρδιακής ανεπάρκειας³⁸. Αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης σχετίζονται με υψηλότερη συχνότητα διαταραχής της ομοιοστασίας της γλυκόζης και σακχαρώδη διαβήτη²¹ και μεταβολικού συνδρόμου³⁹. Πρόσφατες παρατηρήσεις σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έδειξαν ότι τα επίπεδα της αλδοστερόνης στην ομάδα αυτή ήταν σημαντικά υψηλότερα απότι σε υγιείς γυναίκες και παρουσίαζαν θετική συσχέτιση με την ισουλινοαντίσταση, την c-αντιδρώσα πρωτεΐνη, την μέση αρτηριακή πίεση και το πάχος της έσω μυϊκής στιβάδας των καρωτίδων⁴⁰ (*).

Οι αναφερθείσες δράσεις της αλδοστερόνης και Αγ-II σε μη επιθηλιακούς ιστούς, σε συνδυασμό με την χρονίως αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος ΡΑΑ στην καρδιακή ανεπάρκεια και την ενεργητική επίδραση των αναστολέων της Αγ-II, οδήγησαν στον σχεδιασμό της πολυκεντρικής μελέτης RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study)⁴¹. Η προσθήκη μικρών δόσεων σπι-

ρονολακτόνης σε άτομα με μέτρια ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια συνοδεύτηκε από ελάττωση των θανάτων κατά 30% γεγονός που οδήγησε σε προώρη διακοπή της μελέτης. Στη μελέτη αυτή οι δείκτες σύνθεσης κολλαγόνου ήταν ανάλογοι της βαρύτητας της καρδιακής ανεπάρκειας και ελαττώθηκαν σημαντικά στα άτομα που έλαβαν σπιρονολακτόνη⁴². Η μυοκαρδιακή ίνωση φαίνεται να είναι επιφανινόμο φλεγμονώδους νέκρωσης. Είναι χαρακτηριστική η συρροή και η ενεργοποίηση μακροφάγων στο μυοκάρδιο

Το ευνοϊκό αποτέλεσμα των ανταγωνιστών των αλατοκορτικοειδών στην επιβίωση ασθενών με καρδιακή νόσο δείχθηκε και στη μελέτη EPHEUS (The Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study)⁴³ όπου η χορήγηση επιπρενόνης (εκλεκτικός ανταγωνιστής της αλδοστερόνης) ελάττωσε σημαντικά τη θνησιμότητα σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η θεραπευτική ωφέλεια από τη χρήση αναστολέων της δράσης των αλατοκορτικοειδών είναι ιδιαίτερα προφανής. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια από τις σημαντικότερες αιτίες νοσηρότητας και καρδιοαγγειακής θνητότητας. Είναι η συχνότερη νοσοκομειακή διάγνωση σε ασθενείς μεγαλύτερους από 65 έτη⁴⁴. Επιπρόσθετα έχειδειχθεί, σε πειραματόζωα και τον άνθρωπο, ότι η καρδιακή γονιδιακή έκφραση και η δραστηριότητα του συστήματος PAA είναι αυξημένα σε συνθήκες καρδιακής ανεπάρκειας⁴⁵. Αρχικά εθεωρείτο ότι η αλδοστερόνη είναι σημαντική στην παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας λόγω της ιδιότητας της να αυξάνει την κατακράτηση νατρίου και να προάγει την αποβολή καλίου. Τα πρόσφατα όμως δεδομένα, σχετικά με την πρόκληση μυοκαρδιακής ίνωσης και την δυσλειτουργία των τασεουποδοχέω³⁷, δείχνουν ότι ενέχεται και με άλλους μηχανισμούς.

Η υπονατρίαμια και η ελάττωση της οσμωτικής πίεσης που συμβαίνουν σε οιδηματώδεις καταστάσεις, μεταξύ των οποίων η καρδιακή ανεπάρκεια, παρουσιάζουν σημαντικές αντινομίες. Φυσιολογικά, η αύξηση κατά 1-2% της οσμωτικής πίεσης του πλάσματος διεγείρει την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης (ΑΔΟ) ενώ μια ελάττωση της οσμωτικής πίεσης κατά 1-2% καταστέλλει την έκκριση της. Όμως, παρά την εντονότερη ελάττωση του νατρίου του πλάσματος και της οσμωτικής πίεσης, οι ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια δεν έχουν κατασταλμένη της ΑΔΟ⁴⁶. Η κατακράτηση ύδατος και η υπονατρίαμια σε οιδηματώδεις καταστάσεις, συνοδεύονται πάντα με κατακράτηση νατρίου. Η νεφρική κατακράτηση νατρίου και ύδατος συμβαίνει παρά την αύξηση του πλάσματος και γενικότερα του εξωκυττάρου χώρου.

Η αλδοστερόνη είναι αυξημένη στο πλάσμα ασθενών με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια αλλά δεν προκαλεί οίδημα όταν χορηγείται σε φαρμακολογικές

δόσεις σε υγιείς εθελοντές. Αυτό αποδίδεται στο φαινόμενο της διαφυγής κατά το οποίο μετά την αρχική κατακράτηση, αυξάνει η νεφρική αποβολή νατρίου και εξουδετερώνεται η διαταραχή⁴⁷. Παρόμοιο φαινόμενο ισχύει και στην ρύθμιση της ισορροπίας του ύδατος υπό την επίδραση της αλδοστερόνης⁴⁸. Σε ασθενείς με οίδημα παρατηρείται επίσης αύξηση των επιπέδων των δύο νατριουρητικών πεπτιδίων, του κοιλιακού (ANP) και του εγκεφαλικού (BNP), προς τη δράση των οποίων υπάρχει μια σχετική ιστική αντίσταση.

Επίλογος

Υπό το πρίσμα της πλειοτροπικής δράσης της αλδοστερόνης, η ωφέλεια από την αναστολή της δράσης της σε συνδυασμό με την αυξημένη συχνότητα του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού στην ιδιοπαθή υπέρταση, ανανέωσαν το επιστημονικό ενδιαφέρον για αυτή την ορμόνη. Η σημαντικά μεγαλύτερη ελάττωση της ιστικής βλάβης από την συγχρόνηση αναστολέα του σχηματισμού ή της δράσης της Αγ-II και αναστολέα της δράσης της αλδοστερόνης υποδηλώνει ότι και οι δύο ορμόνες μάλλον ενέχονται στο φαινόμενο της υπέρτασης σε βαθμό μεγαλύτερο από αυτόν που πιστεύουμε. Μοιάζει αναγκαίο να επανεκτιμήσουμε τη συχνότητα του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού στις περιπτώσεις ιδιοπαθούς υπέρτασης και την επίδραση του νατρίου στη δράση της αλδοστερόνης. Είναι η μη επιθηλιακή δράση των αλατοκορτικοειδών που πρέπει να αποσαφηνισθεί ώστε να καταστεί δυνατή η παρασκευή ανταγωνιστών που στοχεύουν το καρδιαγγειακό σύστημα χωρίς να έχουν τις ανεπιθύμητες δράσεις στο νεφρό.

Βιβλιογραφία

1. Conn JW 1955 Primary aldosteronism: a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 45:3-17
2. Conn JW 1964 Plasma renin activity in primary aldosteronism. *JAMA* 190:222-225
3. Dzau VJ 1988 Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *Circulation* 77:14-13
4. Schrier RW. 1988 Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy. *N Engl J Med*, 319:1065-72
5. Hatakeyama H, Miyamori I, Fujita T, Takeda Y, Takeda R, Yamamoto H 1994 Vascular aldosterone. Biosynthesis and a link to angiotensin II-induced hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 269:24316-24320
6. Silvestre JS, Heymes C, Oubenaissa A, Robert V, Aupetit-Faisant B, et al, 1999 Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation* 99:2694-2701

7. Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, Sakamoto T, Ogawa H, Kugiyama K, et al, 2001 Aldosterone production is activated in the failing ventricles in humans. *Circulation* 103:72–77
8. Yoshimura M, Nakamura S, Ito T, Nakayama M, Harada E et al. Expression of aldosterone synthase gene in failing human heart: Quantitative analysis using modified real-time polymerase chain reaction. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3936-3940, (2002).
9. Funder JW 1997 Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors: biology and clinical relevance. *Annu Rev Med* 48:231–2
10. Wehling M, Eisen C, Christ M 1992 Aldosterone-specific membrane receptors and rapid non-genomic actions of mineralocorticoids. *Mol Cell Endocrinol* 90:C5–C9
11. Passaquin AC, Lhote P, Ruegg UT 1998 Calcium influx inhibition by steroids and analogs in C2C12 skeletal muscle cells. *Br J Pharmacol* 124:1751–1759
12. Doolan CM, Condliffe SB, Harvey BJ 2000 Rapid non-genomic activation of cytosolic cyclic AMP-dependent protein kinase activity and $[Ca^{2+}]_i$ by 17- β -estradiol in female rat distal colon. *Br J Pharmacol* 129:1375–1386
13. Barbato JC, Mulrow PJ, Shapiro JI, Franco-Saenz R 2002 Rapid effects of aldosterone and spironolactone in the isolated working rat heart. *Hypertension* 40:130–135
14. Wehling M, Spes CH, Win N, Janson C, Schmidt BMW, et al. 1998 Rapid cardiovascular action of aldosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 83:3517–3522
15. Selye H 1960 Protection by a steroid-spirolactone against certain types of cardiac necrosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 104:212–213
16. Brilla CG, Weber KT 1992 Reactive and reparative myocardial fibrosis in arterial hypertension in the rat. *Cardiovasc Res* 26:671–677
17. Joffe HV, Alder KA. Effect of aldosterone and mineralocorticoid receptor blockade on vascular inflammation. *Heart Fail Rev* 2005; 10:31–37.
18. MacFadyen RJ, Barr CS, Struthers AD 1997 Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res* 35:30–34
19. Williams JS, Williams GH 2003 50th anniversary of aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2364–2372
20. Kuster GM, Kotlyar E, Rude MK, Siwik DA, Liao R, Colucci WS, Sam F 2005 Mineralocorticoid receptor inhibition ameliorates the transition to myocardial failure and decreases oxidative stress and inflammation in mice with chronic pressure overload. *Circulation* 111:420–427
21. Corry DB, Tuck ML 2003 The effect of aldosterone on glucose metabolism. *Curr Hypertens Rep* 5:106–109
22. Rocha R, Chander PN, Khanna K, Zuckerman A, Stier Jr CT 1998 Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 31:451–458
23. Napoli C, DiGregorio F, Leccese M, Abete P, Ambrosio G, et al. 1999 Evidence of exercise-induced myocardial ischemia in patients with primary aldosteronism: the Cross-sectional Primary Aldosteronism and Hear Italian Multicenter Study. *J Invest Med* 47:212–221
24. Yamamoto N, Yasue H, Mizuno Y, Yoshimura M, Fujii H, Nakayama M, et al. 2002 Aldosterone is produced from the ventricles of patients with essential hypertension. *Hypertension* 39:958–962

25. Harada E, Yoshimura M, Yasue H, Nakagawa O, Nakagawa M, et al. 2001 Aldosterone induces angiotensin-converting-enzyme gene expression in cultured neonatal rat cardiocytes. *Circulation* 104:137–139
26. Moravec CS, Schluchter MD, Paranandi L, Czerska B, Stewart RW, Rosenkvanz E, Bond M 1990 Inotropic effects of angiotensin II on human cardiac muscle in vitro. *Circulation* 82:1973–1984
27. Weber KT, Brilla CG 1991 Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 83:1849–1865
28. Rocha R, Stier Jr CT 2001 Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissues. *Trends Endocrinol Metab* 12:308–314
29. Mano A, Tatsumi T, Shiraishi J, Keira N, Nomura T, et al. 2004 Aldosterone directly induces myocyte apoptosis through calcineurin-dependent pathways. *Circulation* 110:317–323
30. Schieffer B, Luchtefeld M, Braun S, et al. 2000 Role of NAD(P)H oxidase in angiotensin II-induced JAK/STAT signaling and cytokine induction. *Circ Res*, 87:1195–1201
31. Pueyo ME, Gonzalez W, Nicoletti A, et al. 2000 Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20:645–651
32. Schieffer B, Bunte C, Witte J, et al. Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:362–368
33. Fuller PJ, and Young MJ, 2005 Mechanisms of Mineralocorticoid Action Hypertension, 46: 1227–1235
34. Yamamuro M, Yoshimura M, Nakayama M, Abe K et al. 2006 Direct Effects of Aldosterone on cardiomyocytes in the presence of normal and elevated extracellular sodium. *Endocrinology* 147:1314-1321
35. Fiebeler A, Schmidt F, Muller DN, et al. 2001 Mineralocorticoid receptor affects AP-1 and nuclear factor-kappaB activation in angiotensin II-induced cardiac injury. *Hypertension*, 37:787–793
36. Pu Q, Neves MF, Viridis A, et al. 2003 Endothelin antagonism on aldosterone induced oxidative stress and vascular remodeling. *Hypertension*, 42:49–55
37. Rossi GP, Boscaro M, Ronconi V, Funder JW 2005 Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends Endocrinol Metab* 16:104–107
38. Struthers AD 2004 Aldosterone in heart failure: pathophysiology and treatment. *Curr Heart Fail Rep* 1:171–175
39. Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della ET AL. 2006 Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 91:454–459
40. Cascella T, Palomba S, Tauchmanová L, Manguso F, et al. 2006 Serum Aldosterone Concentration and Cardiovascular Risk in Women with Polycystic Ovarian Syndrome *J Clin Endocr Metab* 91:4395-440
41. Pitt B, Zannad F, Remme WJ 1999 The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 341:709–717
42. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B, RALES Investigators 2000 Limitation of excessive

extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the Randomized Aldactone Evaluation Study. *Circulation* 102:2700–2706

43. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, et al, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators 2003 Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 348:1309–1321

44. Ghali JK, Cooper R, Ford E. 1990 Trends in hospitalization for heart failure in the United States, 1973-1986: evidence for increasing population prevalence. *Arch Intern Med*, 150:769-773

45. Hokimoto S, Yasue H, Fujimoto K, Sakata R, Miyamoto E 1996 Expression of angiotensin-converting enzyme in remaining viable myocyte of human ventricle after myocardial infarction. *Circulation* 94:1513–1518

46. Szatalowicz VL, Arnold PE, Chaimovitz C, Bichet D, et al. 1981 Radioimmunoassay of plasma arginine vasopressin hyponatremic patients with congestive heart failure. *N Engl J Med*. 305:263–266

47. Wang X-Y, Masilamani S, Nielsen J, et al. 2001 The renal thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter as mediator of the aldosterone-escape phenomenon. *J Clin Invest*. 108:215–222

48. Ecelbarger CA, Nielsen S, Olson BR, et al. 1997 Role of renal aquaporins in escape from vasopressin-induced antidiuresis in rat. *J Clin Invest*. 99:1852–1863