

<https://helda.helsinki.fi>

Paikallinen aldosteronin synteesi paksusuolen seinämässä, mahdollinen merkitys?

Launonen, Hanna

2022

Launonen , H , Vapaatalo , H , Pang , Z , Lindén , J & Korpela , R 2022 , ' Paikallinen aldosteronin synteesi paksusuolen seinämässä, mahdollinen merkitys? ' , Kliin lab : kliinisen laboratorioalan julkaisu : SKKY:n jäsenlehti. , Vuosikerta. 39 , Nro 2 , Sivut 76-82 . < https://www.skky.fi/wp-content/uploads/2022/06/Kliinlab_2_2022_08062022.pdf >

<http://hdl.handle.net/10138/347093>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Paikallinen aldosteronin synteesi paksusuolen seinämässä, mahdollinen merkitys?

Hanna Launonen, Heikki Vapaatalo, Zan Pang, Jere Lindén, Riitta Korpela

Lyhennelmä

Aldosteroni, ihmisen tärkein mineralokortikoidi, syntetisoidaan perinteisen käsityksen mukaan lisämunuaisen kuoren zona glomerulosassa, mistä se vapautuu verenkiertoon ja aikaansaa vaikutuksensa munuaisten hiussuonikerästen distaalisisissa tubuluksissa ja kokoojatiehyeissä. Viime aikoina useissa elimissä on kuvattu paikallista, lisämunuaisen ulkopuolista (extra-adrenal) aldosteronin ja/tai sen keskeisen entsyymien aldosteronisyntaasin (CYP11B2) muodostusta. Olemme oman tutkimussarjamme alussa osoittaneet, että hiiren paksusuolella muodostuu kortikosteronia, jolla lienee kokeellista tulehdusta torjuvaa vaikutusta. Kolme uutta tutkimustamme osoittavat, että myös aldosteronia muodostuu paksusuolella. Sen muodostukseen tarvittavaa aldosteronisyntaasia ilmenee sekä ELISA-menetelmällä että immunohistokemiallisesti mitattuna. Lisäksi ko. entsyymien muodostusta säätelevät geenit ja transkriptiotekijä liver receptor homologue -1 (LRH-1) on löydettävissä paksusuolella. Aldosteronin synteesi paksusuolinäytteiden ex vivo inkubaatiossa stimuloituu samoilla tekijöillä kuin lisämunuaisen kuorella (angiotensiini II, ACTH) ja niukkasuolaisella ravinnolla. Tulosten perusteella on mahdollista, että munuaisten lisäksi paikallisesti muodostuva aldosteroni osallistuu fysiologisesti elektrolyyttien ja veden vaihtoon paksusuolella, ja vaikutus saattaa korostua munuaisten toiminnan ollessa puutteellista. Tulehduksellisissa suolistosairauksissa (IBD), erityisesti haavaisessa paksusuolitulehduksessa (colitis ulcerosa) paikallinen steroidisynteesi voi olla merkityksellistä sekä diagnostiikan että hoidon kannalta, kuten osoitimme kortikosteronin osalta kokeellisessa colitis -mallissa.

Abstract

The most important human mineralocorticoid aldosterone is formed in the adrenal cortex, zona glomerulosa, and secreted into the circulation. Aldosterone acts in renal nephron increasing reabsorption of sodium and excretion of potassium. Recently, it has been reported that aldosterone can be formed in several extra-adrenal tissues. We described earlier that murine colon can synthesize corticosterone, the precursor of aldosterone.

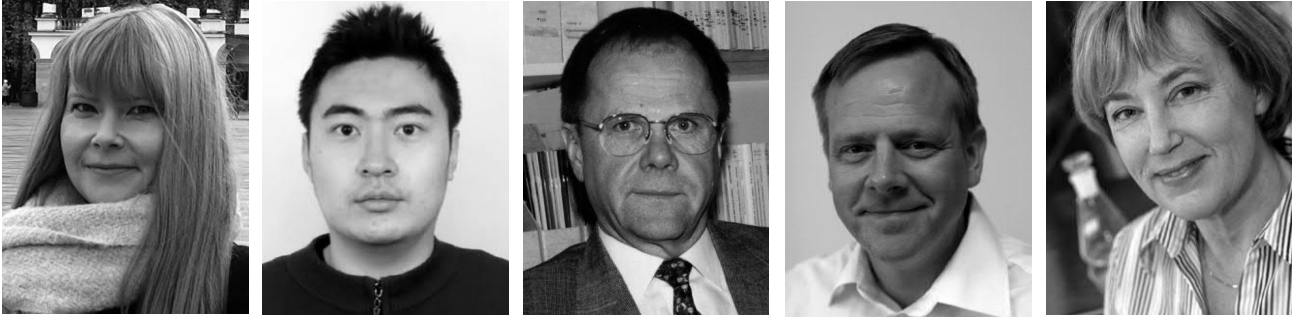
Therefore, it is a logic assumption that also aldosterone could be formed in the colon. In

this study, we bring evidence supporting this assumption. We detected aldosterone throughout the gastrointestinal tract, most abundantly in caecum and colon. Because colon is also an important regulator of sodium and water balance, we searched for the crucial components of aldosterone synthesis in this organ. In addition to aldosterone itself, we found both aldosterone synthase (CYP11B2) and the gene regulating its formation, as well as the transcription factor of steroidogenic enzymes (liver receptor homologue-1, LRH-1) in caecum and colon. Aldosterone synthesis in colon is stimulated in tissue incubation by the same factors as in the adrenal gland, namely angiotensin II, ACTH and low sodium in mice fed with low-sodium food. We suggest that locally synthesized aldosterone plays a role physiologically in colon via mineralocorticoid receptors (ENaC) and pathophysiologically in inflammatory bowel diseases (IBD).

Johdanto

Aldosteroni on elimistön tärkein mineralokortikoidi, jota perinteisen käsityksen mukaan tuotetaan lisämunuaisen kuorella (zona glomerulosa), mistä se eritetään verenkiertoon. Aldosteronin vaikutus neste- ja elektrolyyttieritykseen kohdentuu munuaisissa nefronien distaaliin tubuluksiin ja kokoojaputkiin lisäten alkuvirtsasta natriumin ja veden takaisinottoa verenkiertoon ja kaliumin eritystä virtsaan (1). Korkeat aldosteronin pitoisuudet verenkierrossa (hyperaldosteronismi) aiheuttavat natriumin retention kautta verenpaineen nousua, hypertoniaa, sydämen hypertrofiaa ja sydänperäisiä komplikaatioita (2-4).

Lisämunuaisen zona glomerulosassa tapahtuvan aldosteronisynteesin lisäksi sitä on osoitettu tapahtuvan myös verisuonissa (5,6), sydämessä (7), aivoissa (8) ihossa (9), rasvasoluissa (10) ja munuaisissa (11). Iho on erityisen kiinnostava, koska se on tärkeä fysiologinen ja patofysiologinen "suolavarasto" kehossa (12) ja siellä paikallinen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä (RAAS) ilmenee täydellisenä (13). Munuaisten ja ihon lisäksi paksusuoli on neste- ja elektrolyyt-



Hanna Launonen Lääketieteellinen tiedekunta, Medicum, farmakologian osasto, Helsingin yliopisto, hanna.launonen@helsinki.fi

Zan Pang Lääketieteellinen tiedekunta, Medicum, farmakologian osasto, Helsingin yliopisto, zan.pang@helsinki.fi

Heikki Vapaatalo Lääketieteellinen tiedekunta, Medicum, farmakologian osasto, Helsingin yliopisto, hoikkivapaatalo@helsinki.fi

Jere Lindén Fläinlääketieteellinen tiedekunta, biotieteiden osasto, patologia ja parasitologia, Helsingin yliopisto, jere.linden@helsinki.fi

Riitta Korpela Lääketieteellinen tiedekunta, Medicum, farmakologian osasto ja Lääketieteellinen tiedekunta, HUIH-tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto, riitta.korpela@helsinki.fi

tierityksen kannalta tärkeä elin erityisesti munuaisten vajaatoiminnassa ja keskosilla (14) lisäten natriumin ja veden taikaisinimeytymistä verenkiertoon ja kaliumin eritystä suoleen.

Aikaisemmin osoitimme (15), että stimuloitaessa in vitro hiiren suolikudos tuottaa ja vapauttaa vastamuodostunutta aldosteronin esiastetta kortikosteronia normaalisti ja erityisesti kokeellisessa paksusuolen tulehduksessa. Koska paksusuoli osallistuu myös veden ja elektrolyyttien vaihduntaan sekä ilmentää paksusuolen limakalvossa mineralokortikoidireseptoreja (MR, ENaC) (16) päädyimme selvittämään, syntykö aldosteronia paksusuoleessa, onko siellä tarvittavaa entsyymiä aldosteronisyntaasia (CYP11B2) ja sitä säätelevää geeniä sekä pohtimaan löydösten mahdollista merkitystä suoliston sairauksissa.

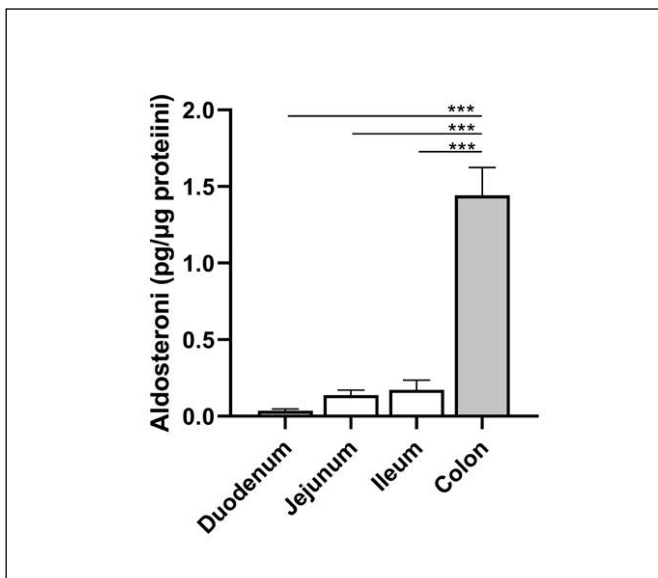
Aineisto ja menetelmät

Koe-eläiminä käytettiin seitsemänviikkoisia Balb/c koirashii-riä, joita käsiteltiin Suomen kansallisen koe-eläinlautakunnan

(ESAVI/9377/2019) myöntämän luvan puitteissa ja Helsingin yliopiston koe-eläinten käsittelyohjeiden mukaisesti.

Ravinnon suolamäärän vaikutuksen tutkimiseksi paksusuolen (colon) aldosteronin pitoisuuteen, aldosteronisyntaasi-proteiinin määrään ja sitä säätelevään geeniin hiiriä ruokittiin 14 päivän ajan jyräjäravinnolla, joissa oli normaali (0,2 %, Harlan, Indianapolis, USA), matala (0,1 - 0,2 % Envigo, Horst, Alankomaat) tai korkea (1,6 %, Envigo) natriumpitoisuus. Eläimet saivat vapaasti vettä ja ruokaa (ad lib).

Hiiristä kerättiin kaikki saatavissa oleva veri rintaontelon avaamisen jälkeen alaonttolaskimosta EDTA-putkiin isofluraanianestesiassa. Vatsaontelon avaamisen jälkeen lisämunuaiset ja paksusuoli otettiin näytteiksi. Paksusuolen (colon) keskiosa avattiin, puhdistettiin sisällöstä ja pakastettiin -80C asteeseen. Aldosteronin pitoisuus mitattiin immunologisesti homogenoinnin, sonikoinnin ja sentrifugoinnin jälkeisestä supernatantista (ELISA, Cayman Chemical, Ann Arbor, USA). Aldosteronisyntaasi määritettiin samoin (ELISA, Cloud-Clone



KUVA 1. Aldosteronin pitoisuus suhteutettuna käsittelemättömän kudoksenäytteen kokonaisproteiinin määrään ruoansulatuskanavan eri osissa. Keskiarvo (KA) ± keskiarvon keskivirhe (SEM), eläinten lukumäärä (n) on 8. *** P < 0.001. Viitteet 17 ja 18.

Selvittääksemme, vaikuttaako ravinnosta saatava suolan määrä paksusuolen aldosteronin tuottoon samoin kuin se säätelee lisämunuaisesta erittyvää aldosteronin pitoisuutta verenkierrossa, verrattiin eri natriumpitoisten dieettien vaikutusta. Kahden hoitoviikon kuluttua plasman aldosteronin pitoisuudet kuvastaen lisämunuaisperäistä aldosteronin tuottoa käyttäytyivät "odotetusti" (Kuva 2A). Matalasuolainen ruoka lisäsi ja korkeasuolainen pyrki alentamaan aldosteroniarvoja. Samansuuntaiset vaikutukset nähdään aldosteronin pitoisuuksissa paksusuoleessa (Kuva 2B). Steroidogeenisiä entsyymeitä säätelevän LRH-1:n määrä pieneni korkean suolapitoisuuden ryhmässä, mutta matala natriumpitoisuus ei vaikuttanut siihen (Kuva 2C).



→ Corp, Katy, USA). Näytteen kokonaisproteiinin määrä arvioitiin Pierce™ BCA protein assay kitillä (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA), jota käytettiin mitattaessa kudoksen määrää punnituksen sijasta, ja muut suureet suhteutettiin tähän proteiinimäärään.

Immunohistokemia. Colon-kudoksista fiksoitiin formaaliinikäsittelyllä. Käsittelyn jälkeen tehdyt poikittaiset parafiinileikkeet värjättiin hematoksyliinillä ja eosiinillä. Värjäyksen jälkeen tehtiin vielä immunohistokemiallinen värjäys käyttäen monoklonaalista kaniinissa tuotettua vasta-ainetta (Abcam, Cambridge, UK). Samaa vasta-ainetta käytettiin myös Western Blot kuvauksessa.

RNA eristettiin paksusuolesta ja lisämunuaisesta, käännettiin ja monistettiin yleisesti käytössä olevin kaupallisin menetelmin. Yksityiskohtainen kuvaus on julkaisussa Launonen ym. 2021 (17).

Tutkittaessa fysiologisten aldosteronin stimuloijien ACTH:n toisiolähetin (syklinen AMP) ja angiotensiini II:n vaikutuksia aldosteronin tuottoon, paksusuolen näytteitä inkuboitii 75 min:n ajan +37 °C, hitaasti liikuttaen esihapetettussa peruspuskurissa (Krebs). Puskuriliuoksessa käytettiin stimuloijia eri pitoisuuksina. Kudoksesta vapautunut aldosteroni mitattiin inkubaatiopuskurista sentrifugoinnin jälkeen immunologisesti (ELISA) ja mitattu pitoisuus suhteutettiin kudoksen kokonaisproteiinimäärään.

Tilastolliseen analyysiin käytettiin SPSS Statistics versiota 26 (IBM, Armonk, USA). Tilastollisen merkitsevyyden kuvaamiseen käytettiin yksisuuntaista varianssianalyysia (ANOVA) ja Tukeyn post-hoc testiä, lukuun ottamatta kuvia 1 ja 6, joissa tulokset analysoitiin non-parametrisella Kruskal Wallisin testillä. Kuvat piirrettiin keskiarvoina hajontoineen (SEM), ja qPCR aineisto esitettiin geometrisinä keskiarvoina. Tutkimus-

tulosten tilastollisen merkitsevyyden rajana pidettiin $p < 0,05$.

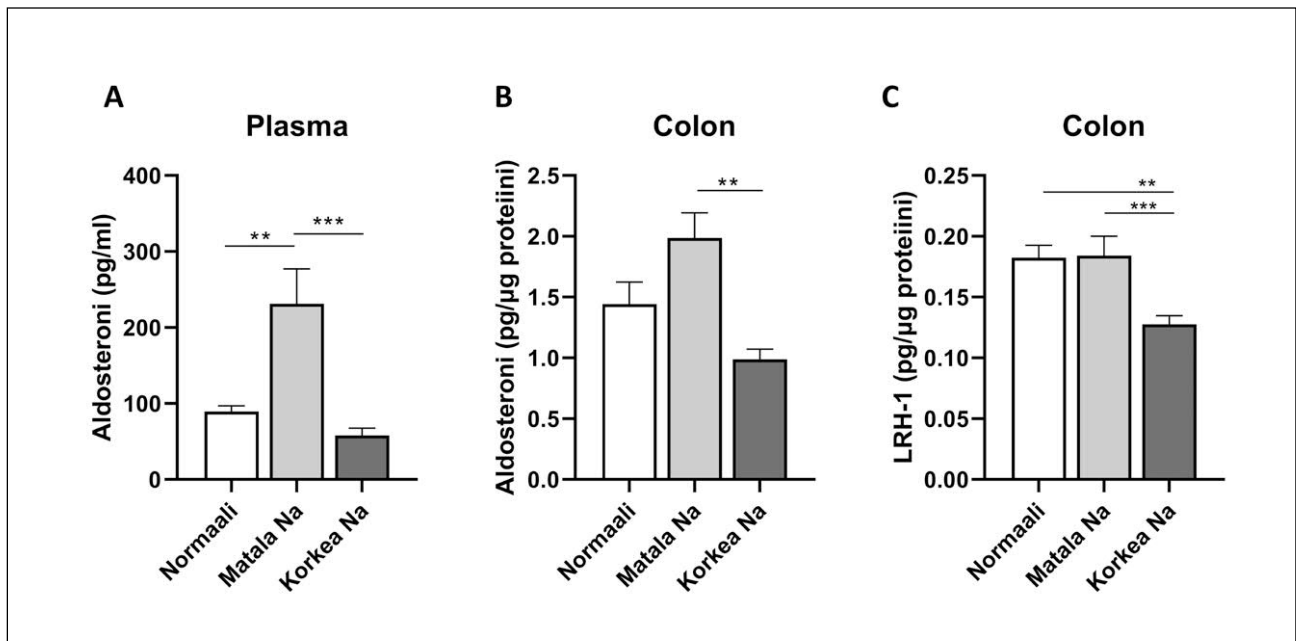
Menetelmien yksityiskohtaiset kuvaukset ovat löydettävissä artikkelista <https://doi.org/10.26402/jpp.2021.5.15>.

Tulokset

Aldosteronipitoisuus plasmassa ja suolen eri osissa normaali-suolaisen ruoan jälkeen on esitetty kuvassa 1. Ohutsuolen kudostason pitoisuudet suhteutettuina kudoksen kokonaisproteiinimäärään olivat varsin matalat verrattuina paksusuolen eri osien aldosteronipitoisuuksiin. Tällä perusteella ja ottaen huomioon paksusuolen fysiologisen merkityksen elektrolyytti- ja vesitasapainon säätelyssä paksusuoli valittiin tarkemmaksi tutkimuskohteeksi.

Pohdinta ja johtopäätökset

Kahdessa tutkimuksessa (17,18) joiden keskeisiä löydöksiä tässä katsauksessa esitetään, oli tarkoituksena vahvistaa ja syventää mekanismien osalta kirjallisuudessa ensimmäisenä julkaisemaamme havaintoa suolistossa tapahtuvasta paikallisesta aldosteronin muodostuksesta (19). Tutkimus toteutettiin hiirillä, ja keskityttiin paksusuolesta tapahtuvaan synteesiin. Molemmilla tutkimuksissa käytettiin suolapitoisuuden suhteen kolmenlaisia ruokaa, normaalia kaupallista jyräjille tarkoitettua rehua, muuten samanlaista lähes suolatonta ja korkeasuolaista ruokaa. Tarkoituksena oli matalasuolaisella ruoalla stimuloida aldosteronin tuottoa sekä lisämunuaisessa (plasman aldosteronipitoisuus) että suolikudoksessa, mikä tapahtuikin. Korkeasuolaisen ruoan ryhmässä aldosteronitasot olivat pienimmät plasmassa (lisämunuaisvaikutus) ja suolessa, joskaan



KUVA 2. Aldosteronin pitoisuus plasmassa ja määrä colonissa sekä liver receptor homologue-1 (LRH-1) suhteutettuina kudoksen kokonaisproteiiniin erisuolaista ravintoa saaneilla hiirillä. KA ± SEM, n = 6-8. ** P < 0.01, *** P < 0.001. Viite 17.

Aldosteronisyntaasin (CYP11B2) pitoisuus ei heijastanut ruoan natriumin pitoisuuksia sen paremmin paksusuolesta kuin lisämunuaiskudoksessa mitattuna ELISAlla (Kuva 3A) tai Western Blotilla (Kuva 3B). Myöskään lisämunuaisessa (yksi "poolattu" lisämunuaiskudosten arvo) ei ravinnon suolamäärän vaikutusta nähty. Molemmilla menetelmillä osoitettuna lisämunuaisen pitoisuudet olivat moninkertaiset paksusuolen arvoihin verrattuina.

erot normaalin ruoan ryhmään eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Tämä todennäköisesti johtui liian vähäisestä suolan määrästä verrattuna aikaisempaan verenpainetutkimuksemme, jossa käytettiin 8% NaCl rikastettua ruokaa (20).

Osoitimme aldosteronisyntaasin proteiini määrän lisääntyvän aldosteronin tavoin ruoan matalan suolapitoisuuden vaikutuksesta, kun suolikudosta oli inkuboitu 75 min 37C:ssa. Sen sijaan natiivissa suolessa vaikutusta ei nähty. Myöskään kyseistä entsyymiä säätelevässä geeniekspressiossa ei todettu selvää kasvua.

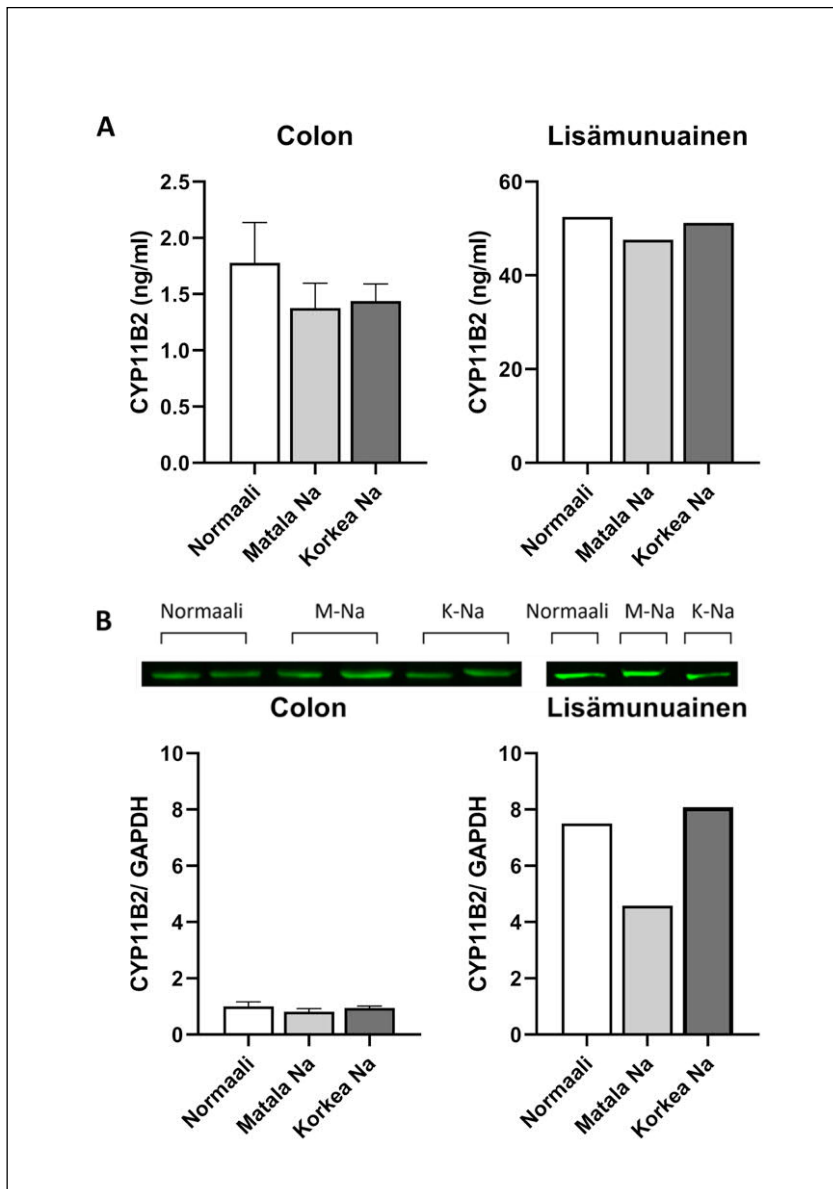
Suolikudoksen inkubaatiossa osoitettiin aldosteronin vapautuminen inkubaatiopuskuriin. Vapautuminen voimistui fysiologisten stimuloijien, ACTH:n toisölähetin syklisen AMP:n

ja angiotensiini II:n, vaikutuksesta. Kun osoitimme paksusuolikudoksen ilmentävän myös transkriptiotekijää liver receptor homologue-1:ä (LRH-1), joka säätelee aldosteronisyntaasin muodostusta geenitasolla, olemme osoittaneet paksusuolassa paikalliseen aldosteronin synteesiin tarvittavat keskeiset tekijät.

Paikallisen aldosteronisynteesin merkitys suolessa jää olettamuksen varaan. Pitoisuudet ovat niin pieniä, vaikkakin pitoisuudet suurenevat fysiologisten stimuloijien vaikutuksesta, että perinteistä hormonaalista vaikutusta verenkierron kautta muihin elimiin niillä ei ole. Distaalisessa paksusuolen limakalvossa ilmenee mineralokortikoidireseptoreita, joten paikallisesti muodostuva yhdiste, pieninäkin pitoisuuksina, voi reseptoreita parakriinisesti stimuloimalla aiheuttaa muutoksia neste- ja elektrolyyttikuljetuksessa suolessa. Reseptorit (ENaC, epithelial sodium channels) ovat tyypiltään erilaisia suolessa kuin munuaisessa. Munuaisen reseptoreissa jo pieni pitoisuus aldosteronia saa aikaan ohimenevän stimulaation, kun taas pitkäkestoiseen stimulaatioon suolessa tarvitaan huomattavasti suurempia aldosteronin pitoisuuksia (16). Näin ollen paksusuolassa tapahtuva aldosteronin tuotto on tarpeen jatkuvasti ylläpitämään reseptorien aktivaatiota ja neste- ja elektrolyyttivaihtoa.

Metodisesti tarkastellen on otettava huomioon, että immunologisesti mitattavat pitoisuudet ovat pieniä suhteutettuina kudosten proteiini pitoisuuteen/kudosmäärään. Ne ovat kuitenkin hyvin valmistajan ilmoittamalla mittausalueella. ELISA- ja Western Blot -mittauksissa sekä immunohistokemiassa olemme luottaneet valmistajien antamiin tietoihin vasta-aineiden spesifisyydestä ja mahdollisista ristireaktioista aldosteronimäärityksissä sekä CYP11B1:n (kortikosteronisyntaasi) ja CYP11B2:n (aldosteronisyntaasi) kesken. Käyttämämme vasta-aineet ja määrittämissä menetelmät ovat kirjallisuuden mukaan laajasti käytössä arvostetuissa tutkimusryhmissä ja lehdissä. Alkuperäistöidemme tieteellisessä arvioinnissa on esille noussut kysymys kudokseen jääneen veren aiheuttamasta "kontaminaatiosta". Tämä mahdollisuus on osoitettu kuitenkin laskennallisesti (pitoisuudet plasmassa, hiiren verivoi-lyymi ja määrä suolessa sekä suolen puhdistus ja paino huomioon ottaen) merkityksettömäksi.

Keskeinen kysymys, kuten aina eläin- tai solukokeita tehtäessä biotieteissä on löydösten klininen relevanssi. Hiirtä ja rottaa on vuosikymmeniä käytetty "ihmisen malleina",

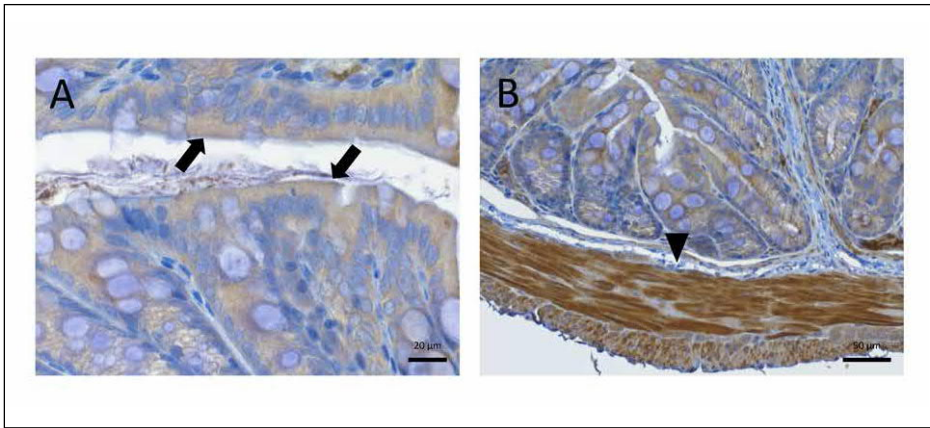


KUVA 3A. Aldosteronisyntaasiproteiinin pitoisuus eri suolapitoista ruokaa saaneiden hiirien colonissa (n= 7- 8) ja kuudesta eläimestä poolatussa lisämunuaisnäytteessä ELISA:lla mitattuna. A. KA ± SEM. B Edustava yksittäinen Western Blot - kuva ja neljän määrittäksen KA ± SEM. Viite 17.

Immunohistokemiallinen tarkastelu osoittaa aldosteronisyntaasin paikallistuvan paksusuolen seinämässä eniten muscularis externan sileälihassoluihin, joskin sitä on pienemmässä määrin myös suolen pintaepiteelissä (Kuva 4).

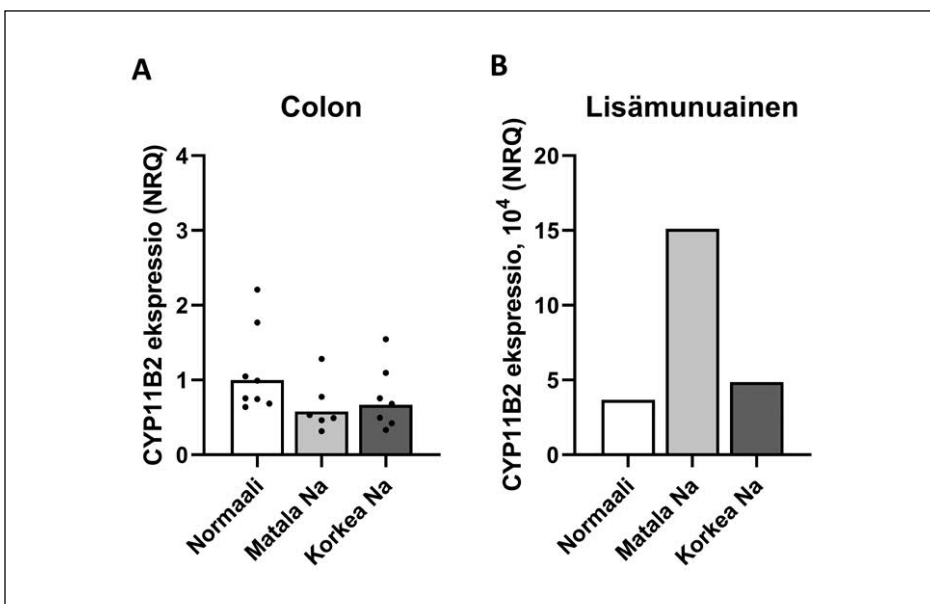
→ joilla on lähestytty klinisiä kysymyksiä vakioiduissa, mutta helposti muunneltavissa koejärjestelyissä. Viime vuosien siirto- ja poistogeeniset hiiret ovat tuoneet eläinkokeet "lähemmäksi ihmistä". Ryhmässämme on meneillään tutkimus, jossa näitä edellä kuvattuja suureita tutkitaan tulehduksellisten suolistosairauksien (IBD) yleisessä mallissa rotalla. Jos tulokset

antavat aiheutta, pyrimme saamaan klinisiä näytteitä sekä suolen peruspitoisuuksien että inkubaatioissa vapautuvan aldosteronin, kortikosteronin ja aldosteronisyntaasin mittaamiseksi. Estämällä angiotensiini II:n muodostusta tai salpaamalla sen ATR1-reseptoreita kokeellinen suolitulehdus hiirillä oli kumottavissa (21), joskaan riittävää kliinistä näyttöä ei vielä



KUVA 4. Immunohistokemiallinen aldosteronisyntaasin värjäys paksusuolen kudosteissa. A-kuvassa pintaepiteelisoluissa on hajanaista, vaaleaa värjäytymistä (mustat nuolet) ja B-kuvassa sileästä lihaksesta koostuva lihaskerros (tunica muscularis) värjäytyy voimakkaasti (musta nuolen kärki). Hematoksyliini/eosiini-värjäys. A-kuvassa objektiivin suurennus 40 x ja B-kuvassa 20 x. Viite 17.

Aldosteronisyntaasia säätelevän geenin ilmentyminen paksusuolella oli riippumaton ravinnon natriumpitoisuudesta, joskin vähäisempi, tilastollisesti ei-merkittävä ero oli nähtävissä matalanatriumisen ruoan ryhmässä (Kuva 5A). Eläinten lisämunaisten poolatuissa näytteissä pieni ravinnon natriumin määrä lisäsi geeniekspressiota, joka kaikkiaan oli 10000-kertainen suoleen verrattuna (Kuva 5B).



KUVA 5 A. Aldosteronisyntaasia säätelevän geenin ilmentyminen eri suolapitoista ruokaa saaneiden hiirien colonissa geometrisen keskarvo (n=6-8) ja B kuudesta eläimestä poolatussa lisämunaisten näytteissä. Viite 17.

Fysiologiset stimuloijat angiotensiini II ja ACTH:n toisilähetti syklinen AMP lisäsivät puskuriliuksessa inkuboidusta suolikudoksesta vapautuneen aldosteronin ja sen esiasteen kortikosteronin samoin kuin kudospoteiiniin suhteutettua aldosteronisyntaasin määrää (Kuva 6).

ole. Voidaan myös olettaa, että estämällä MR-reseptoreita (spironolaktoni) tai aldosteronisyntaasia (fadratoli) voitaisiin vähentää suolitulehduksessa aldosteronin vaikutuksia limakalvon läpäisevyyteen muissakin kroonisissa taudeissa kuin IBD, joissa vallitsevana oireena on ripuli tai muu nestehukka suoleen. Mikäli IBD-potilaiden suolen limakalvosta otetusta koepalasta on osoitettavissa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän muutoksia, kuten on jo näyttöä angiotensiini II:n osalta, voisivat nämä määritykset tuoda lisänsä taudin diagnostiikkaan ja hoidon ohjaamisessa.

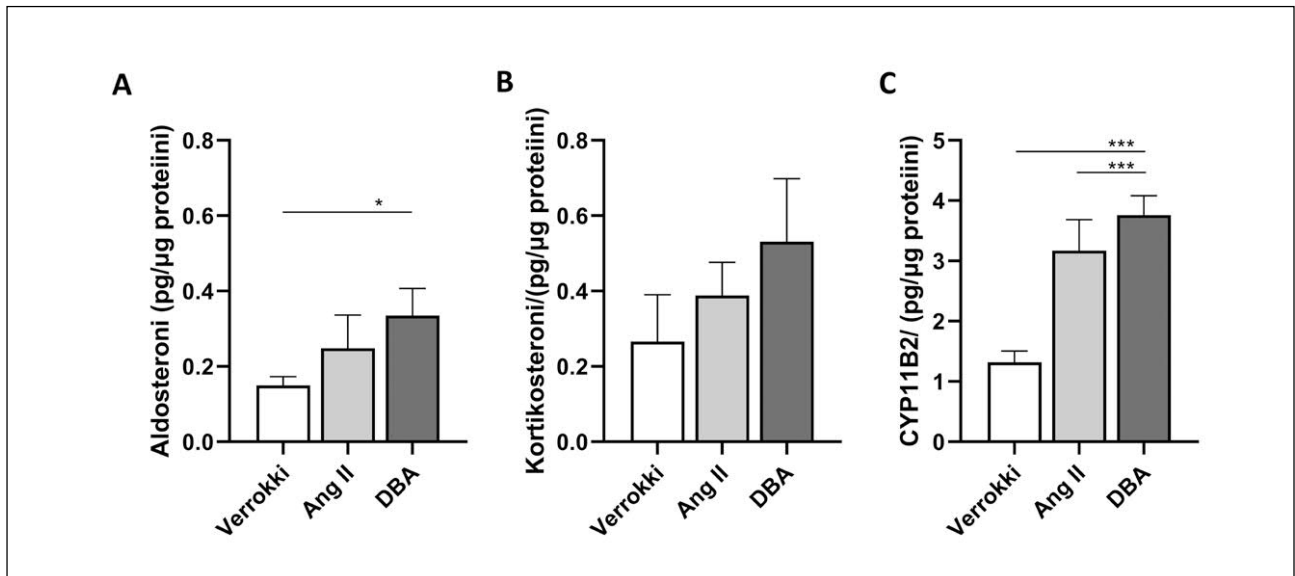
Yhteenveto: Olemme kolmessa eri vertaisarvioitussa tutkimuksessa ensimmäisinä osoittaneet aldosteronisynteesiin tarvittavien tekijöiden ilmentymisen hiiren paksusuolella. Arvelemme paikallisen aldosteronin vaikuttavan suolen omien mineralokortikoidireseptoreiden kautta neste- ja elektrolyyttivaihduntaan. Synteesiin suolella voidaan vaikuttaa samoilla tekijöillä kuin lisämunaisten näytteissä. Mahdollisen klinisen merkityksen osoittaminen on lisätutkimusten varassa. ■

Kiitokset

H.L. ja H.V. ovat saaneet tutkimusapurahaa Finska Läkaresällskapetin Einar och Karin Stroemin rahastosta, Juhani Ahon Lääketieteellisestä Tutkimussäätiöstä (H.L.) ja Paulon Säätiöstä (H.L.).

Sidonnaisuudet

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia tämän artikkelin suhteen.



KUVA 6. Normaalin suolaruoan saaneiden hiirien colon-näytteiden inkubaatiossa angiotensiini II:n ja sykliksen AMP (DBA) stimuloiva vaikutus puskuriin vapautuneen kortikosteronin (A) ja aldosteronin (B) pitoisuuksiin sekä kudoksen aldosteronisyntaasin pitoisuus (C) suhteutettuna kudosten kokonaisproteiiniin. KA ± SEM.

* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$. N on aldosteronin verrokkille 8-10 ja muille 5-6. Viite 18.

Matala ja korkeasuolaisia ravintoja saaneiden eläinten suoli-inkubaatioissa edellä mainitut stimuloijat eivät aiheuttaneet tilastollisesti merkitseviä muutoksia (ei kuvissa).



Lue missä vain!

Kliinlab-lehden arkisto osoitteessa
www.skky.fi/kliinlab-lehti

Kliinlab-lehti

2022
 ❑ Kliinlab 1/2022

2021
 ❑ Kliinlab 4/2021 ❑ Kliinlab 3/2021 ❑ Kliinlab 2/2021 ❑ Kliinlab 1/2021

2020
 ❑ Kliinlab 6/2020 ❑ Kliinlab 5/2020 ❑ Kliinlab 4/2020 ❑ Kliinlab 3/2020 ❑ Kliinlab 2/2020 ❑ Kliinlab 1/2020

2019
 ❑ Kliinlab 6/2019 ❑ Kliinlab 5/2019 ❑ Kliinlab 4/2019 ❑ Kliinlab 3/2019 ❑ Kliinlab 2/2019 ❑ Kliinlab 1/2019

2018



Viitteet

1. Nanba K, Vaidya A, Rainey WE. Aging and adrenal aldosterone production. *Hypertension* 2018; 71(2): 218-23.
2. Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med* 2008; 168(1): 80-5.
3. Mulatero P, Monticone S, Bertello C, et al. Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(12): 4826-33.
4. Vasan RS, Evans JC, Larson MG, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med* 2004; 351(1): 33-41.
5. Henrion D, Benessiano J, Le´vy BI. In vitro modulation of a resistance artery diameter by the tissue renin-angiotensin system of a large donor artery. *Circ Res* 1997; 80: 189-95.
6. Matsuzawa Y, Suematsu S, Saito J, et al. Vascular aldosterone production at the pre-diabetic stage of young Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats, compared with Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) rats. *Molecules* 2013; 18: 15636-47.
7. Fujisaki M, Nagoshi T, Nishikawa T, et al. Rapid induction of aldosterone synthesis in cultured neonatal rat cardiomyocytes under high glucose conditions. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 161396.
8. Geerling JC, Loewy AD. Aldosterone in the brain. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: F559-76.
9. Nehme A, Cerutti C, Dhaouadi N, et al. Atlas of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in human: A transcriptomic meta-analysis. *Sci Rep-UK* 2015; 5: 10035.
10. Briones AM, Nguyen Dinh Cat A, Callera GE, et al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertension* 2012; 59(5): 1069-78.
11. Xue C, Siragy HM. Local renal aldosterone system and its regulation by salt, diabetes, and angiotensin II type 1 receptor. *Hypertension* 2005; 46: 584-90.
12. Selvarajah V, Connolly K, McEniery et al. Skin sodium and hypertension: a paradigm shift? *Curr Hypertens Rep* 2018; 20(11): 94.
13. Aleksiejczuk M, Gromotowicz-Poplawska A, Marcinczyk N, et al. The expression of the renin-angiotensin-aldosterone system in the skin and its effects on skin physiology and pathophysiology. *J Physiol Pharmacol* 2019; 70(3): 325-36.
14. Jenkins HR, Fenton TR, McIntosh N, et al. Development of colonic sodium transport in early childhood and its regulation by aldosterone. *Gut* 1990; 31: 194-7.
15. Salmenkari H, Issakainen T, Vapaatalo H, et al. Local corticosterone production and angiotensin-I converting enzyme shedding in a mouse model of intestinal inflammation. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10072-9.
16. Nakamura T, Kurihara I, Kobayashi S, et al. Intestinal mineralocorticoid receptor contributes to epithelial sodium channel-mediated intestinal sodium absorption and blood pressure regulation. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(13).
17. Launonen H, Pang Z, Linden J, et al. Evidence for local aldosterone synthesis in the large intestine of the mouse. *J Physiol Pharmacol* 2021; 72(5): 807-15.
18. Pang Z, Launonen H, Korpela R, et al. local aldosterone synthesis in the large intestine of mouse: ex vivo incubation study. *J Int Med Res* 2022. Under revision.
19. Varmavuori L, Launonen H, Korpela R, et al. Detection of immunoreactive aldosterone in murine gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol* 2020; 71(4): 597-601.
20. Kivimäki A, Siltari A, Ehlers P, et al. Lingonberry juice negates the effects of a high salt diet on vascular function and low-grade inflammation. *J Funct Foods* 2014; 7: 238-45.
21. Salmenkari H, Pasanen L, Linden J, et al. Beneficial anti-inflammatory effect of angiotensin- converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in the treatment of dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *J Physiol Pharmacol* 2018; 69(4): 561-72.