

<sup>1</sup>Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii w Chorzowie<sup>2</sup>Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

# Układ renina–angiotensyna–aldosteron — nowe aspekty patogenetyczne i lecznicze

## Część 2. Aldosteron — ważny induktor szlaków patogenetycznych uszkadzających układ sercowo-naczyniowy i nerki

The renin-angiotensin-aldosterone system — new pathogenetic and therapeutic aspects  
Part 2. Aldosterone — important inducer of pathogenetic pathways damaging  
the cardiovascular system and kidneys

### Summary

Participation of aldosterone in the pathogenesis of vascular fibrosis, glomerulosclerosis, progression of different glomerulopathies and heart muscle remodelling in hypertensive patients has already been proven, both in clinical and experimental studies. This fact was the reason why aldosterone antagonists or blockers of mineralocorticosteroid receptors (MR) became important drugs used in prevention or/and treatment of cardiovascular injuries in hypertensive patients and in patients with chronic renal glomerulopathies. Most of the damaging effects of aldosterone are induced by stimulation of the MRs and expression of the MDM2 gene (genomic pathway), by stimulation of proinflammatory cytokines and by generation of reactive oxygen species — ROS (nongenomic pathway). These injuring effects of aldosterone can be prevented or attenuated by using specific or nonspecific aldosterone antagonists. Therapeutic benefits of aldosterone treatment have already been proven in patients with dia-

betic nephropathy and other glomerulopathies, in post-acute myocardial infarction patients and in patients with active atherosclerotic vascular lesions. Thus aldosterone antagonists seem to be important components of contemporary therapeutic strategies used in hypertensive patients and patients with kidney diseases.

**key words:** aldosterone, aldosterone antagonists, aldosterone — inducer of important pathogenetic pathways  
*Arterial Hypertension 2007, vol. 11, no 4, pages 357–363.*

### Aldosteron — wczoraj i dziś

Aldosteron uważany jest za podstawowy hormon mineralokortykoidowy, uczestniczący w utrzymaniu homeostazy wodno-elektrolitowej ustroju. Głównym miejscem jego syntezy są komórki warstwy kłębkowej kory nadnerczy. Fizjologicznymi aktywatorami syntezy aldosteronu są: angiotensyna II, hiperkaliemia, hormon adrenokortykotropowy (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*), a najpewniej również endorfina, serotonina i endotelina 1. Zmniejszenie objętości krwi krążącej, spadek ciśnienia tętniczego oraz

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Franciszek Kokot  
Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii  
Śląskiej Akademii Medycznej  
ul. Francuska 20, 40–027 Katowice  
tel./faks: (032) 259–14–20



Copyright © 2007 Via Medica, ISSN 1428–5851

ukrwienia nerek, zubożenie ustroju w Na oraz wzrost aktywności układu adrenergicznego są również stymulatorami syntezy aldosteronu. Klasycznym miejscem działania tego hormonu jest cewka kręta II rzędu, gdzie łączy się on z cytozolowym receptorem mineralokortykoidowym, modulując czynność nabłonkowego kanału sodowego (ENaC) oraz kanałów potasowych (ROMK, *renal outer medulla K-channel*) w zewnętrznej części rdzenia nerki. Efektem tej modulacji jest wzrost wchłaniania zwrotnego sodu przez cewki nerkowe oraz wzrost wydalania potasu z moczem [1]. W świetle współczesnych badań ta „historyczna” rola aldosteronu wydaje się być dzisiaj jedynie skromnym fragmentem jego wieloczynnikowego, ogólnoustrojowego działania. Wyniki badań doświadczalnych i klinicznych ostatnich lat w sposób zasadniczy zmieniły pogląd na temat syntezy i znaczenia patofizjologicznego aldosteronu, a szczególnie jego istotnej roli w rozwoju wielu chorób stanowiących wyzwanie współczesnej medycyny, tj. chorób układu sercowo-naczyniowego, przewlekłych chorób nerek, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i jego powikłań [2–6].

### Synteza aldosteronu oraz czynniki pobudzające aldosteronogenezę

Głównym miejscem syntezy krążącego („systemowego”) aldosteronu są komórki warstwy kłębkowej kory nadnerczy. Aldosteron jest także produkowany lokalnie przez komórki mięśni gładkich naczyń oraz śródbłónka naczyniowego. Uważa się, że naczynia krwionośne są „per se” aldosteronogenne [1]. Zdolność syntezy aldosteronu posiadają także kardiomiocyty, chociaż produkcja hormonu w sercu jest względnie niewielka [1]. Wykazano, że lokalna produkcja aldosteronu w sercu istotnie wzrasta po przebytym zawale serca [3]. Sugeruje się, że produkcja aldosteronu przez kardiomiocyty zależy od stopnia uszkodzenia i niewydolności mięśnia sercowego [3]. W badaniach doświadczalnych udokumentowano ekspresję CYP11B2 (syntazy aldosteronowej) w nerkach, co przemawia za możliwą lokalną produkcją tego hormonu w tym narządzie [6]. Rola lokalnej produkcji aldosteronu w uszkodzeniu nerek jest jednak przedmiotem kontrowersyjnych poglądów. W zdrowej nerce mRNA dla CYP11B2 wykazano jedynie w korze nerek. Jego ekspresja zależy od stężenia angiotensyny-1-8 (AT II) oraz sodu. W doświadczalnej nefropatii cukrzycowej wzrost ekspresji syntazy aldosteronowej stwierdzono w obrębie kłębuszków nerkowych oraz komórkach cewek proksymalnych [7]. Interesującym faktem jest, że ludzkie komórki mezangium mają zdolność syntezy aldosteronu

w odpowiedzi na wysokie stężenie cholesterolu frakcji LDL (*low density lipoprotein*) [5]. Wiadomo, że synteza aldosteronu w nadnerczach jest stymulowana przede wszystkim przez angiotensynę II, wysokie stężenie potasu, niedobór sodu w ustroju, a także hormon adrenokortykotropowy [8]. W badaniach ostatnich lat wykazano, że produkcja aldosteronu może wzrastać nawet w warunkach małego stężenia AT II w surowicy i małej aktywności reninowej osocza. Źródłem substancji stymulujących aldosteronogenezę w tych przypadkach ma być tkanka tłuszczowa, której rola endokrynną nie budzi już dziś wątpliwości (patrz: część I pracy). Ostatnio zwrócono uwagę na stymulujący aldosteronogenezę wpływ utlenowanej pochodnej kwasu linolowego — kwasu 12,13-epoksy-9-keto-10-trans-oktadekadienowego (EKODE, *epoxy-keto derivative of linoleic acid*) [9, 10]. Związek ten ma zdolność stymulowania aldosteronogenezę w stężeniu niższym niż 0,5 mM [9]. Przypuszczalny mechanizm działania EKODE polega na mobilizacji jonów wapnia zmagazynowanych w komórkach warstwy kłębkowej nadnerczy z następową aktywacją syntezy aldosteronu szlakiem trójfosforanowo-inozytolowym [9]. Odkrycie tego stymulatora aldosteronogenezę sugeruje udział tkanki tłuszczowej w syntezie tego hormonu i jego potencjalnego udziału w patogenezie otyłości i zespołu metabolicznego [9, 10].

### Zjawisko „uniku” aldosteronu — ważny problem terapeutyczny

W warunkach fizjologii wytwarzanie i uwalnianie aldosteronu przez nadnercza głównie zależą od angiotensyny II. Farmakologiczna blokada enzymu konwertującego angiotensyny I skutkuje obniżeniem stężenia aktywnego peptydu i destabilizacją angiotensyny II tego fizjologicznego sprzężenia. Długotrwała terapia inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) lub/i antagonistami receptora AT1 jest przyczyną wystąpienia u niektórych chorych nieoczekiwanego wzrostu syntezy aldosteronu określanego jako zjawisko „uniku” [4, 8]. Zjawisko „uniku” aldosteronu jest najpewniej odpowiedzialne za pojawienie się lub wzrost białkomoczu w trakcie długotrwałego leczenia lekami blokującymi układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Taką syntezę aldosteronu pomimo blokady ACE i/lub podawania leków blokujących receptor AT1 wykazano u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, przewlekłą niewydolnością serca, w ostrej fazie zawału serca oraz w nefropatii cukrzycowej [4, 8]. Jest ona prawdopodobnie wywo-

łana niezależną od enzymu konwertującego syntezą AT II szlakiem alternatywnym (chymazowym) przy udziale bradykininy i innych amin wazoaktywnych. Rozważa się także udział dodatkowych czynników stymulujących aldosteronogenezę, takich jak: endotelina, noradrenalina, parathormon (PTH, *parathyroid hormone*) oraz wzrost stężenia potasu [11]. Wyniki badań doświadczalnych sugerują, że w warunkach blokowania receptora AT1 przez sartany, wzrasta aktywacja receptora AT2 z następową stymulacją syntezy i uwalniania aldosteronu [8]. Za występowaniem takiego mechanizmu przemawia to, że farmakologiczna blokada receptora AT2 przez PD 123319 obniża stężenie aldosteronu [8]. Interesujące jest, że zjawisko „uniku” aldosteronu występuje jedynie u 40% chorych z wczesną nefropatią cukrzycową oraz u 46% z nadciśnieniem samoistnym, leczonych inhibitorami ACE i lekami blokującymi receptor AT1 [8]. Wzrost stężenia aldosteronu w tych grupach chorych nie pozostawał w związku ani ze stopniem kontroli ciśnienia tętniczego, ani aktywnością reninową osocza, ani też stopniem blokady enzymu konwertującego angiotensyny [3, 8]. Cicoira i wsp. wykazali, że niepełna blokada aldosteronogenezy w trakcie terapii blokującej RAAS u chorych z niewydolnością serca jest asocjowana z odmianą DD genu ACE [3, 12]. Wyniki badań niektórych autorów sugerują, że międzyosobnicze różnice w stopniu supresji syntezy aldosteronu są wyrazem istnienia polimorfizmów genetycznych w obrębie genu dla ACE [13].

Występowanie zjawiska „uniku” aldosteronu należy rozważyć u chorych długotrwale leczonych inhibitorami ACE lub/i lekami blokującymi receptory AT1, u których po początkowej poprawie klinicznej stwierdza się nasilenie choroby (wzrost białkomoczu) [14]. Takim powikłaniom można zapobiec przez wczesne podawanie antagonistów aldosteronu [14].

### **Aldosteron — mediator postępującego uszkodzenia nerek**

Wyniki bardzo licznych badań eksperymentalnych oraz klinicznych przemawiają za udziałem aldosteronu w szeregu zjawisk patofizjologicznych leżących u podłoża uszkodzenia narządów [3, 5–8, 10]. Działanie to odbywa się w ścisłym współdziałaniu z angiotensyną II. Zwiększona produkcja aldosteronu skutkuje przebudową naczyń krwionośnych, włóknieniem myokardium, stwardnieniem kłębuszków nerkowych, uogólnioną dysfunkcją śródbłonna i wzrostem stresu oksydacyjnego. Efekty te są niezależne od wysokości ciśnienia tętniczego [5, 10].

W 1996 roku Greene, Dren i Hoestetter dostarczyli pierwszych dowodów świadczących o bezpośrednim udziale aldosteronu w patogenezie uszkodzenia nerek [7]. Badacze ci udowodnili, że blokada enzymu konwertującego angiotensyny I oraz receptora AT1 redukuje stopień uszkodzenia nerek, zaś infuzje aldosteronu z docelowym uzyskaniem ponadfizjologicznego jego stężenia w surowicy w sposób bezsprzeczny nasila białkomocz i szklwienie kłębuszków nerkowych [7]. Rzadko w historii medycyny i biologii wyniki badań doświadczalnych tak szeroko wykorzystano dla wyjaśnienia zjawisk klinicznych. Stały się one podstawą opracowania nowych strategii terapeutycznych, spowalniających progresję przewlekłej niewydolności nerek. Dowodem wpływu aldosteronu na hemodynamikę kłębuszka nerkowego jest fakt występowania białkomoczu u wszystkich chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem, a więc w sytuacji, gdzie układ renina–angiotensyna jest w sposób naturalny hamowany [5]. Świadczy to o bezpośrednim udziale aldosteronu w regulacji ciśnienia wewnątrz naczyń kłębuszkowych. Efekt działania aldosteronu na nerki jest następstwem zarówno jego wpływu na hemodynamikę kłębuszków, jak i wywołania zmian niehemodynamicznych. Niektóre z nich zostaną omówione w dalszej części pracy.

Udowodniono rolę aldosteronu w aktywacji szeregu szlaków sygnalizacyjnych będących przyczyną zapalenia i włóknienia nerek (aktywacja szlaku kinazy MAP, stymulacja syntezy PAI-1, generacja aktywnych rodników tlenowych, wzrost ekspresji prozapalnych i nasilających fibrotyzację cytokin, np. TGF $\beta$ , zwiększenie napływu Ca<sup>2+</sup> do komórek, aktywacja ACE-1 i receptora AT1) [5]. Aldosteron syntetyzowany zarówno w nadnerczach, jak i poza nimi działa głównie w nerkach za pośrednictwem receptora mineralokortykoidowego (MR, *mineralocorticoid receptor*). Wykazuje on ekspresję w naczyniach przedkłębuszkowych, w kłębuszkach oraz wzdłuż cewek dystalnych. Zlokalizowano go także w komórkach mezangium i fibroblastach nerkowych [5]. Poza działaniem zależnym od aktywacji MR, aldosteron wywołuje w nerkach niegenomowy efekt na naczynia krwionośne. Bianchi wykazał, że aldosteron wywiera szybki, niegenomowy efekt na krążenie nerkowe poprzez zwiększenie oporu naczyń i wzrost frakcji filtracyjnej [15]. Ten efekt wazokonstrykcyjny nie jest blokowany przez spironolakton, co potwierdza jego niegenomowy charakter [10]. W przypadku uszkodzenia komórek śródbłonna u chorych na nadciśnienie tętnicze, zespół metaboliczny lub przewlekłą chorobę nerek, wrażliwość tętniczek doprowadzających na aldosteron wzrasta, co powoduje

spadek zarówno przesączania kłębuszkowego, jak i przepływu krwi przez nerki. Ten efekt aldosteronu jest wynikiem upośledzonego wytwarzania tlenu azotu, spowodowanego uszkodzeniem śródbłonna bądź farmakologiczną blokadą syntazy NO [5]. Molekularne mechanizmy uszkodzenia nerek przez aldosteron nie zostały jednak w pełni wyjaśnione. Główną rolę przypisuje się nadmiernej generacji wolnych rodników tlenowych oraz zwiększonej ekspresji cytokin prozapalnych. Aldosteron w sposób bezpośredni indukuje syntezę wolnych rodników tlenowych, indukowaną wzrostem aktywności oksydazy NADPH przez komórki mezangium [5]. Uwalnianie wolnych rodników tlenowych jest przyczyną napływu komórek prozapalnych oraz produkcji macierzy mezangialnej [5]. Aldosteron wywiera także bezpośredni efekt proliferacyjny poprzez aktywację szlaku MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), który uważany jest za kluczowe ogniwo uszkodzenia nerek indukowanego przez aldosteron [5, 16]. Zmianom morfologicznym w nerkach towarzyszy wzrost ekspresji szeregu prozapalnych cytokin, w tym osteopontyny, CCL-2, MCP-1, IL6- IL1 $\beta$ , oraz infiltracja komórek jednojądrzastych. Aldosteron wykazuje także bezpośredni efekt profibrotujący, indukując włóknienie cewkowo-śródmiąższowe poprzez wzrost stężenia czynnika wzrostu tkanki łącznej (CTGF, *connective tissue growth factor*) oraz TGF- $\beta_1$  (cytokinę pobudzającą różnicowanie i proliferację fibroblastów śródmiąższowych) [17]. Zależnie od stężenia, aldosteron stymuluje także syntezę i gromadzenie kolagenu I, III i IV. Głównym mediatorem syntezy kolagenu przez fibroblasty nerkowe jest kinaza ERK 1/2 [12]. Kinaza ERK 1/2, aktywowana drogą genomową i niegenomową przez aldosteron, stymuluje ekspresję genów kolagenu i jego syntezę [16, 17].

Znaczącą rolę w procesie glomerulosklerozy odgrywa inhibitor aktywatora plazminogenu PAI-1, hamując biodegradację macierzy pozakomórkowej w mezangium [5]. Zarówno AT II, jak i aldosteron nasilają syntezę PAI-1 przez różne rodzaje komórek [7, 18], hamując zjawisko fibrylizacji. Występowanie zwiększonej syntezy PAI-1 wykazano w blaszkach miażdżycowych naczyń, w kłębuszkach nerkowych chorych z mikroangiopatią zakrzepową lub z toczniem trzewnym [18].

Udokumentowana w badaniach doświadczalnych oraz obserwacjach klinicznych redukcja białkomoczu po leczeniu spironolaktonem lub eplerenonem potwierdza istotną rolę aldosteronu w patogenezie białkomoczu oraz progresji uszkodzenia nerek [8, 15, 19]. Podobnego efektu nie obserwowano po stosowaniu samych inhibitorów ACE oraz AT1R. Pierwszy raport o możliwości zastosowania antagonisty aldo-

steronu w przewlekłych chorobach nerek pochodzi z 2001 roku i od tego czasu leki te stały się integralnym składnikiem farmakoterapii nefroprotektoryjnej, spowalniającej progresję chorób nerek [6, 15]. W trakcie stosowania leków blokujących receptor mineralokortykoidowy należy pamiętać o częstym monitorowaniu stężenia K w surowicy, szczególnie u chorych z GRF < 60 ml/min/1,73 m<sup>3</sup> [7]. Aldigier i wsp. wykazali w badaniach doświadczalnych, że blokowanie działania aldosteronu spironolaktonem nie tylko spowalnia, lecz powoduje regresję glomerulosklerozy [20]. Nie stwierdzono podobnie korzystnego efektu po stosowaniu inhibitorów receptora AT1 lub wielolekowego leczenia hipotensyjnego, nie obejmującego inhibitorów receptora MR. Spironolaktony skutecznie hamują rozwój arteriopatii i włóknienia cewkowo-śródmiąższowego w doświadczalnej nefropatii pocyklosporynowej [8, 17].

## Wpływ aldosteronu na naczynia krwionośne

Naczynia krwionośne są nie tylko głównym narządem docelowym działania krążącego aldosteronu, ale także miejscem jego syntezy. Zdolność syntezy aldosteronu posiadają zarówno komórki mięśni gładkich naczyń, jak i komórki śródbłonna [1]. Aldosteron wywiera swe działanie na wszystkie warstwy ściany naczyniowej — śródbłonek, mięśnie gładkie oraz przydanek. Działanie to odbywa się drogą bezpośrednią poprzez MR, bądź też jest pośredniczone przez AT II, endotelinę, aktywację COX-2, czy zwiększenie stresu oksydacyjnego. Aldosteron nasila ekspresję wszystkich składowych układu RAA w ścianie naczyń [1]. Koreluje to ze zwiększonym miejscowym wytwarzaniem AT II i wzrostem ekspresji receptorów AT1. Poprzez wpływ na receptor AT1 aldosteron wywala synergistyczny efekt z AT II w zakresie przerostu mięśni gładkich naczyń oraz odpowiedzi presyjnej [19]. Niektóre działania aldosteronu na naczynia krwionośne są wynikiem jego wpływu na gospodarkę potasową i sodową ustroju [1]. W badaniach doświadczalnych Nakamury i wsp. wykazali, że w procesie przebudowy naczyń związanej z proliferacją komórek mięśni gładkich i upośledzeniem apoptozy zaangażowany jest gen MDM2 (*murine double minute 2*) [21]. Wzrost ekspresji tego genu następuje w wyniku działania aldosteronu na receptor mineralokortykoidowy. U chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem wykazano wysokie stężenie białka — produktu ekspresji genu MDM2 w naczyniach krwionośnych. MDM2 jest białkiem jądrowym two-

rzącym kompleks z glikoproteiną p53. MDM2 jest znanym regulatorem aktywności biologicznej p53 — ma zdolność hamowania apoptozy, a także pobudza przejście cyklu komórkowego z fazy G1 do fazy S oraz z fazy G2 do M przez niwelowanie działania p53 blokującego cykl w fazie G2. Ekspresja genu MDM2 jest więc skutkiem działania aldosteronu na regulację cyklu komórkowego i proliferację komórek mięśni gładkich naczyń [10, 21].

Wrażliwość układu sercowo-naczyniowego na szkodliwe działanie aldosteronu wybitnie wzrasta w warunkach dużej podaży sodu [16]. Wzrost podaży sodu nasila reakcje zapalne, wyrażające się wzrostem syntezy NFκB, cząsteczek adhezyjnych VCAM-1 i ICAM-1, białka aktywującego typu 1 oraz endoteliny. Aldosteron wywiera bezpośredni wpływ na przekazywanie sygnałów w komórkach mięśni gładkich naczyń, zwiększając ekspresję kinaz białkowych aktywowanych przez mitogeny (MAPK) [1, 16, 21].

### Wpływ aldosteronu na serce

Układ sercowo-naczyniowy pozostaje pod bezpośrednim wpływem aldosteronu ze względu na jego fizjologiczną rolę w utrzymaniu homeostazy wodno-elektrolitowej oraz ciśnienia tętniczego krwi. W stanach niewydolności serca synteza tlenu azotu (NO, *nitric oxide*) w naczyniach obwodowych ulega upośledzeniu, co skutkuje wzrostem napięcia naczyń oraz oporu obwodowego. Stres oksydacyjny i wzrost syntezy wolnych rodników tlenowych powodują uszkodzenie komórek. Aldosteron nasila wytwarzanie aktywnych rodników nadtlenkowych poprzez wzrost aktywności oksydazy NADPH w mięśniu sercowym [3]. Efektem działania aldosteronu na substancję międzykomórkową jest istotny wzrost ilości włókien kolagenowych. W modelu doświadczalnym wykazano, że aldosteron wywołuje przerost mięśnia sercowego z ogniskami włóknienia i następującą niewydolnością krążenia [3].

Wyniki licznych badań wskazują, że wiele zjawisk patofizjologicznych w układzie sercowo-naczyniowym, przypisywanych dawniej AT II, jest wynikiem bezpośredniego działania aldosteronu. Hormon ten uczestniczy w procesach przebudowy serca po ostrym zawale [3], co potwierdza czterokrotny wzrost jego stężenia w myokardium. Przebudowa serca po zawale nosi znamiona procesu reperacyjnego, lecz finalnie prowadzi do zmiany architektury komory serca, zaburzając jej funkcję skurczową. Upośledzenie funkcji lewej komory, w następstwie toczącej się przebudowy, uważane jest za parametr złej progno-

zy po przebytych zawale serca. Proces przebudowy mięśnia sercowego znajduje się pod bezpośrednią kontrolą aktywności MR [3].

Aldosteron nasila też odkładanie kolagenu w ścianie lewej komory, procesy włóknienia, dysfunkcję śródbłonna naczyń wieńcowych z następowym niedokrwieniem mięśnia sercowego i powstawaniem wtórnych ognisk martwicy oraz zaburza funkcję baroreceptorów i wychwytywanie norepinefryny przez myokardium [3]. Upośledzając wychwytywanie norepinefryny przez myokardium, aldosteron może powodować zaburzenie rytmu serca. Niekorzystny wpływ aldosteronu na autonomiczny układ nerwowy manifestuje się m.in. upośledzeniem odruchów z baroreceptorów [3].

Z przytoczonych wyżej faktów wydaje się wynikać zasadność stosowania inhibitorów MR w leczeniu zmian sercowo-naczyniowych u chorych na nadciśnienie tętnicze [22] oraz w leczeniu różnych glomerulopatii [5].

### Wpływ aldosteronu na czynność układu immunologicznego

Przesłanką do poszukiwania szlaków łączących układ RAA z układem immunologicznym były wyniki badań doświadczalnych wskazujących na możliwość zapobiegania przez niektóre leki immunosupresyjne (MMF, CsA, leki blokujące TNF-α) uszkodzeniu układu sercowo-naczyniowego i nerek, indukowanemu aldosteronem [23]. U zwierząt doświadczalnych poddanych działaniu dużych stężeń aldosteronu, w sercu stwierdzono nacieki komórek immunokompetentnych: makrofagów, monocytów, limfocytów T, komórek dendrytycznych, jak również białek układu dopełniacza C3, C5b-9. W warunkach braku aldosteronu u zwierząt nie wykazano nacieków komórkowych, ani też zmian pośredniczonych przez komórki immunokompetentne [23]. W badaniach tych wskazano na potencjalną możliwość udziału aldosteronu w aktywowaniu komórek immunokompetentnych [23].

Jak to niedawno wykazano, przy uszkodzeniu naczyń progenitorowe komórki śródbłonna, zlokalizowane w szpiku kostnym, ulegają mobilizacji i uczestniczą w tworzeniu nowych naczyń i w procesie ich reendotelizacji [24]. Z badań Marumo i wsp. wydaje się wynikać, że aldosteron wykazuje niekorzystny wpływ na komórki progenitorowe szpiku kostnego i ich udział w procesach naprawczych śródbłonna [24]. Sugeruje się, że aldosteron hamuje różnicowanie komórek szpiku kostnego poprzez redukcję ekspresji VEGFR-2 [10, 24].

## Wpływ aldosteronu na metabolizm tkanki kostnej

Aldosteron uczestniczy w procesie przebudowy tkanki kostnej poprzez wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową. Chhokar i wsp. wykazali na modelu doświadczalnym, że podaż aldosteronu nasila wydalanie Ca i Mg z moczem oraz kałem z następowym obniżeniem stężeń tych jonów w surowicy [25]. Po 6 tygodniach stosowania tego hormonu autorzy ci stwierdzili wzrost stężenia PTH oraz istotne obniżenie gęstości mineralnej i wytrzymałości kości [25]. Wyniki tych badań mogą sugerować korzystny wpływ blokady MR na rozwój osteoporozy.

### Streszczenie

Wyniki badań doświadczalnych i klinicznych potwierdzają jednoznacznie udział aldosteronu w procesie włóknienia naczyń, szklwienia kłębuszków nerkowych i progresji chorób nerek oraz przebudowy mięśnia sercowego u chorych na nadciśnienie tętnicze. Stały się one podstawą wprowadzenia do praktyki klinicznej leków antagonizujących działanie aldosteronu, zapobiegających lub leczących zaburzenia sercowo-naczyniowe oraz zwalniających progresję różnych glomerulopatii. Szkodliwe działania aldosteronu mogą być wyzwalane drogą stymulacji MR i ekspresji genu MDM2 (szlak genomowy) lub generacji reaktywnych rodników tlenowych i cytokin prozapalnych (szlak niegenomowy). Potwierdzono skuteczność leczniczą stosowania antagonistów MR w nefropatii cukrzycowej i w innych glomerulopatiach, u chorych po przebytych zawałach serca oraz u chorych z aktywnymi zmianami miażdżycowymi naczyń krwionośnych. Tak więc antagoniści aldosteronu stanowią ważną składową współczesnych strategii leczniczych stosowanych u chorych na nadciśnienie tętnicze i choroby nerek.

**słowa kluczowe:** aldosteron, leki blokujące receptor mineralokortykoidowy, aldosteron — induktor ważnych szlaków patogenetycznych

*Nadciśnienie Tętnicze 2007, tom 11, nr 4, strony 357–363.*

*Uwaga: Uwzględniając bardzo liczne piśmiennictwo, ograniczono się głównie do cytacji prac o charakterze poglądowym.*

### Piśmiennictwo

1. Schiffrin E.L. Wpływ aldosteronu na naczynia. *Hypertension (wyd. polskie)* 2006; 2: 1–7.

2. Dobrucki T., Januszewicz A., Sitkiewicz D., Januszewicz W. Aldosteron — hormon o nowym obliczu. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003; 7: 271–279.

3. Cohn J.N., Colucci W. Cardiovascular effects of aldosterone and post-acute myocardial infarction pathophysiology. *Am. Cardiol.* 2006; 97: 4–12.

4. Sato A., Hayashi K., Naruse M. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003; 41: 64–68.

5. Vecchio L.D., Procaccio M., Vigarò S. i wsp. Mechanism of disease: the role of aldosterone in kidney damage and clinical benefits of its blockade. *Nature Clin. Pract. Nephrol.* 2007; 3: 42–49.

6. Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenic and clinical implication. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37: 677–688.

7. Hollenberg N.K. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int.* 2004; 4: 1–9.

8. Rump L.Ch. Secondary rise of albuminuria under AT1-receptor blockade — what is the potential role of aldosterone escape? *Nephrol. Dial. Transplant* 2007; 22: 5–8.

9. Goodfriend T.L., Ball D.L., Egan M.B. i wsp. Epoxy-keto-derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. *Hypertension* 2004; 43: 358–363.

10. Fiebeler A., Müller D., Shagdarsuren E. i wsp. Aldosterone, mineralocorticoid receptors, and vascular inflammation. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2007; 16: 134–142.

11. Kokot F., Ficek R. Rola układu reninowo-angiotensynowo-aldosteronowego (RAA) w patogenezie nadciśnienia tętniczego. *Postępy Nauk Medycznych* 2002; 15: 117–122.

12. Ciccoira M., Zanolta L., Rossi A. i wsp. Failure of aldosterone suppression despite angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor administration in chronic heart failure is associated with ACE DD genotype. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 1808–1812.

13. Nagata K., Obata K., Xu J. i wsp. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates cardiomyocyte hypertrophy and failure in low-aldosterone hypertensive rats. *Hypertension* 2006; 47: 565–664.

14. Chrysostomou A., Pedagogos E., McGregor L. i wsp. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II-receptor blocker. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1: 256–262.

15. Bianchi S., Bigazzi R., Campese V.M. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006; 70: 2116–2123.

16. Min L.J., Mogi M., Li J.M. i wsp. Aldosterone and angiotensin II synergistically induce mitogenic response in vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* 2005; 2: 433–442.

17. Nagai Y., Miyata K., Sun G.P. Aldosterone stimulates collagen gene expression and synthesis via activation of ERK1/2 in rat renal fibroblast. *Hypertension* 2005; 46 (2): 1039–1045.

18. Brown N.J., Nakamura S., Ma L. Aldosterone modulates plasminogen activator inhibitor-1 and glomerulosclerosis in vivo. *Kidney Int.* 2000; 58: 1219–1227.

19. Rossi G.P., Bernini G., Dezideri G. i wsp. Renal damage in primary aldosteronism: Results of the PAPY study. *Hypertension* 2006; 48: 232–238.

20. Aldigier J.C., Kanjanbuch T., Ma L. i wsp. Regression of existing glomerulosclerosis by inhibition of aldosterone. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 3306–3314.
21. Nakamura Y., Suzuki S., Suzuki T. i wsp. MDM2: A novel mineralocorticoid-responsive gene involved in aldosterone-induced human vascular structural remodeling. *Am. J. Path.* 2006; 169: 362–371.
22. Fiebeler A., Nussberger J., Shagdarsuren E. i wsp. Aldosterone synthase inhibitor ameliorates angiotensin II — induced organ damage. *Circulation* 2005; 14: 3079–3094.
23. Ahokas R.A., Warrington K.J., Gerling I.C. i wsp. Aldosteronism and peripheral blood mononuclear cell activation: a neuroendocrine-immune interface. *Circ. Res.* 2003; 93: e124–e135.
24. Marumo T., Uchimura H., Hayashi M. i wsp. Aldosterone impairs bone marrow — derived progenitor cell formation. *Hypertension* 2006; 2: 490–496.
25. Chhokar V.S., Sun Y., Bhattacharya S.K. i wsp. Hyperparathyroidism and the calcium paradox of aldosteronism. *Circulation* 2005; 111: 871–878.