

Az aldoszteronról a XXI. század elején

Gláz Edit, Szűcs Nikolett, Varga Ibolya

Az aldoszteron, a fő mineralokortikoid hormon felfedezésével új korszak kezdődött a szervezet só-, folyadékháztartás és a vérnyomás szabályozása, valamint klinikai-patológiai vonatkozásai megismerésében.

Röviden tárgyaljuk az aldoszteron felfedezésének történetét, bioszintézisét, hatásmechanizmusát, regulációját, valamint kórosan megnövekedett termelődésével és a hipertóniával járó körképeket: a primer és szekunder hyperaldosteronismusokat. Jelentőségük miatt kiemeljük a primer aldosteronismusokat, amelyek gyakran tarthatók fel a potenciálisan gyógyítható szekunder hypertonia okozójaként. Részletesen tárgyaljuk ezek elkülönítési lehetőségeit az egyéb etiológiájú hipertóniával járó megbetegedésektől.

Az utolsó másfél évtizedben vált ismertté, hogy az aldoszteron klasszikus genomikai hatásai mellett sokkal szerteágazóbb nem genomikai hatással is rendelkezik, amely már fiziológiai koncentrációban is proinflammatoricus, profibroticus stb. hatású.

Mindezek alapján az aldoszteron rizikóhormonnak tekintendő a cardiomyopathiák, a vasculopathiák és a nephropathiák etiológiájában, amelyeknek terápiás konzekvenciáit is tárgyaljuk.

**aldoszteron, genomikai hatásmechanizmus,
nem genomikai hatásmechanizmus,
primer és szekunder hyperaldosteronismusok,
rizikóhormon**

ALDOSTERONE AT THE BEGINNING OF THE 21ST CENTURY

The discovery of aldosterone as the principal mineralocorticoid hormone led to a new era in the study of the regulation and the pathological/clinical relevance of the fluid-salt homeostasis and blood pressure.

Here, we discuss briefly the history of the discovery of aldosterone, its biosynthesis, the mechanism of action, regulation and the diseases which are associated with its pathologically increased production and hypertension: primary and secondary hyperaldosteronisms. Considering their clinical significance, we focus on primary hyperaldosteronisms as they represent a considerable portion of secondary hypertension that can be definitively cured. Differential diagnosis issues related to other forms of hypertension of different origins are discussed in detail.

Recent findings of the past fifteen years indicate that besides its classical genetical actions aldosterone has much more diverse non-genomic actions as well including proinflammatory and profibrotic effects even in physiological concentrations.

Based on these observations, aldosterone can be regarded as a risk hormone in the aetiology of cardiomyopathies, vasculopathies and neuropathies and therapeutical consequences are also discussed.

**aldosterone, genomic mechanism of action,
non-genomic mechanism of action,
primary and secondary hyperaldosteronism,
risk hormone**

dr. Gláz Edit (levelező szerző/correspondent), dr. Szűcs Nikolett, dr. Varga Ibolya:
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika/
Semmelweis University, Faculty of Medicine, 2nd Department of Internal Medicine;
H-1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.

Érkezett: 2004. október 28. Elfogadva: 2005. január 4.

A humán szervezet fő mineralokortikoid hormonját, a szervezet só- és folyadékháztartásának egyensúlyáért felelős aldosteront több mint 50 éve, 1953-ban fedezték fel. Patofiziológiai és klinikai jelentőségének megismerése párhuzamosan haladt az orvostudomány klasszikus ágainak fejlődésével, azaz a szteroidkémiával, az izotóptechnikával, a biológiával és a genetikával. A XX. század második felétől a molekuláris biológia, a genom alapú biológia, a genomika, valamint a bioinformatika rohamos fejlődése új szemszögből világította meg az aldosteron patofiziológiai és klinikai szerepét. E tudományágak eredményei vezettek ahhoz az új felismeréshez, hogy az aldosteron klasszikus, úgynevezett lassú genomikai hatásai mellett (keringő vérvolumen szabályzó, szisztémás vascularis rezisztenciát növelő, hipertenzív) sokkal szerteágazóbb, úgynevezett rapid nem genomikai hatással is rendelkezik (proinflammatoricus, profibroticus stb.), amely a különböző megbetegedések gyulladáso, fibroticus, arterioscleroticus elváltozásainak az előidézésében nyilvánul meg kóros szöveti átépüléshez (remodellinghez) vezetve. Az aldosteron jelentősége mindezek alapján messze túlmutat a kórosan megnövekedett produkcióját fémjelző klasszikus kórképeken, mint a primer és a hypertoniával járó szekunder hyperaldosteronismusok. (A kézirat terjedelmének korlátai nem teszik lehetővé a normotoniás, szekunder hyperaldosteronizmussal és az aldosteron csökkent produkciójával járó kórképeket, a hypoaldosteronismusok tárgyalását.) Ma már nem kérdőjelezhető meg etiopatogenetikai szerepe a cardiomyopathiák, a vasculopathiák és a nephropathiák szerteágazó formáiban sem, ahol egyértelműen rizikóhormonnak kell tartanunk.

Történelmi visszpillantás

Az aldosteron felfedezésének története jó példa arra, hogyan lehet egy régi problémát új technika alkalmazásával megoldani. Az 1930-as évek óta ismert volt, hogy a mellékvese-kivonat amorf frakciója adrenalectomizált állatokat életben tud tartani (1). E frakció kifejezett Na^+ -retenciót idézett elő és megvédte az állatokat a kiszáradástól. E kivonat nem volt azonos az időközben felfedezett deoxikortikoszteronnal (DOC) és kortizollal.

Simpson és *Tait* 1952-ben a Na^+ -retenció, azaz a mineralokortikoid-aktivitás mérésére igen érzékeny biológiai titrálási módszert dolgoztak ki, amely azon alapult, hogy $^{24}\text{Na}^+$ - és $^{42}\text{K}^+$ -izotópok alkalmazásával adrenalectomizált patkányok vizeletéből meghatározták a Na^+/K^+ hányadost (2). Módszerük lehetővé tette, hogy az akkor forgalomban levő Eucortone készítmény (szarvasmarhamellékvese-kivonat) szokatlanul erős Na^+ -visszatartó hatásával foglalkozzanak. E szteroid természetű anyag azonosítását jelentősen segítette az időközben a kortikoszteroidok szétválasztására alkalmas kromatográfiás módszerek kifejlesztése (3). Miután anyaguk igen kifejezett nátriumretineáló tulaj-

donsága alapján eltért az eddig ismert kortikoszteroidoktól, átmenetileg elektrokortinnak nevezték el. A további azonosításhoz, illetve kristályos előállításához szükséges kellő mennyiségű anyag nyeréséhez 500 kg marhamellékvesét dolgoztak fel sziszifuszi munkával. Különböző extrahálási és tisztítási procedúrák után végül is 27 g kivonatot állítottak elő, amelyet 70 napon át kromatografáltak, és 140 frakciónak a mineralokortikoid-, azaz Na^+ -retineáló aktivitását ellenőrizték az említett biológiai titrálással. Végül átkristályosítások után 21,2 mg anyagot nyertek, azaz a kiindulási mennyiség kétmilliomod részét.

Az izolált vegyület birtokában sikerült megállapítaniuk a kémiai szerkezetet is. Miután ez az új szteroid a többi kortikoszteroidtól eltérően a 18-as szénatomon nem metil- (CH_3), hanem aldehid- (CHO) csoportot tartalmazott, aldosteronnak nevezték el. E munkában az angol *Tait* házaspár (*Simpson* és *Tait*) mellett a svájci CIBA gyár munkatársai, *Wettstein* és *Neher*, valamint a szintén svájci kortikoszteroidkutatók egyik úttörője, *Reichstein* és munkatársa, *Euw* is részt vettek. Munkájukról 1953-ban számoltak be (4), pár héttel megelőzve az amerikai munkacsoportot (5).

Az aldosteron izolálását rövidesen követte szintetikus előállítása (6), valamint a biológiailag aktív, természetes D-izomer forma szintézise is (7).

Az aldosteron felfedezése után két évvel, 1955-ben *Conn* írta le a később róla elnevezett primer aldosteronizmust, a Conn-szindrómát, a mellékvesekéreg aldosteront termelő benignus adenomáját, amely súlyos hypertoniát és hypokalaemiát okozott (8). Hazánkban ezt követően, 1956-ban került sor az első Conn-szindrómás beteg diagnosztizálására, és 1958-ban sikeres műtétjére (9).

1956-ban *Giroud* és munkatársai igazolták az aldosteronképzés helyét a mellékvesekéreg külső zónájában, a zona glomerulosa-ban (10), majd a mellékvesevénában is kimutatták, bizonyítva ezzel hormonvoltát (11).

Az aldosteronelválasztás főbb szabályozóelemeinek a megismerése 1958-ban *Gross* munkásságával kezdődött, aki felvetette a vese stimuláló szerepét az aldosteronelválasztásban (12). Feltételezése az angiotenzin II aldosteronszekréción stimuláló hatásáról a későbbiekben, 1961–1962-ben igazolódott (13, 14). Az aldosterontermelés szabályozásában serkentő hatással rendelkező egyéb faktorok közül az adrenokortikotrop hormon (ACTH) és a K^+ szerepe szintén az 1962-es években vált ismertté (15). Az aldosteron Na^+ -retenciót előidéző és K^+ -exkréciót növelő – mineralokortikoid-aktivitásra jellemző – hatásának mechanizmusát békahúgyhólyag egyrétegű szövetpreparátumán sikerült feltárni 1961-ben (16). A modell alkalmasnak bizonyult még az aldosteronantagonista spironolactonszármazékok kifejlesztésére is (17). Már az 1960-as évek második felében nyilvánvalóvá vált, hogy az aldosteron elektrolitokra, azaz a Na^+/K^+ -mozgásra kifejtett hatása meghatározott latenciáidő után (30–90 perc) érvényesül, klasszikus genomikai mechanizmusokra jellemzően (18).

Az aldosteronelválasztás szabályozásának, hatásmechanizmusának, patofiziológiai és klinikai szerepének további megismerését alapvetően kimutatásának módszertani fejlődése segítette elő. Az aldosteron aktivitását meghatározó biológiai módszereket fizikokémiai metódusok váltották fel, ám ezek pontatlanok voltak. 1960-tól a nagy specificitású, az izotópok biológiai dilúciós elvén alapuló, igen nehézkes, kettős-radioizotóp-derivációs módszerek jelentős előrelépést hoztak (19). 1970-től a viszonylag egyszerűbb, ugyanakkor igen érzékeny és nagy specificitású radioimmunoesszé módszerek rohamos léptekkel vitték előre az aldosteronnal kapcsolatos ismereteket (20). Hasonló jelentőségű volt a reninaktivitás meghatározásában a biológiai titrálást felváltó radioimmunoesszé bevezetése 1976-ban (21).

Az 1970-es évektől fokozatosan a képalkotó eljárások kifejlesztése (koleszterinizotóp-scan, mellékvese-angiográfia, venográfia, a mellékvesevénák hormonanalízise, CT-vizsgálat) nyújtott jelentős segítséget az ismeretek klinikai vonatkozásainak feltárásában (22).

A molekuláris biológia, ezen belül is a molekuláris genetikai módszerek térhódítása nyomán túlnyomóan az 1980-as évektől számos új ismeretet nyertünk az aldosteron bioszintéziséről, szekréciójáról, hatásmechanizmusáról, patofiziológiájáról, illetve a klinikumáról is.

Az aldosteron bioszintézise

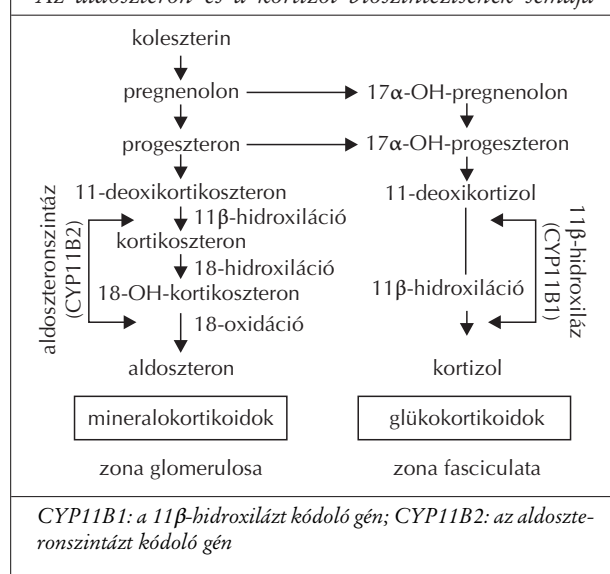
Az aldosteron a mellékvesekéreg három zónája közül a külső zónában, a zona glomerulosában koleszterinből szintetizálódik számos enzimatis reakció útján. Ugyanis csak ez a zóna expresszálja az aldosteronszintézishez szükséges többfunkciójú mitochondrialis enzimet, az aldosteronszintázt, amely a deoxikortikoszteront (DOC) kortikoszteronná, 18-hidroxikortikoszteronná és végül aldosteronná alakítja (1. ábra). Ezt az enzimet aldosteronszintáznak is nevezik, miután az aldosteron bioszintéziséhez szükséges 11-hidroxilációt, a 18-hidroxilációt és a 18-oxidációt egyaránt elvégzi a CYP11B2 gén által kódolva. Hasonló, igen homológ enzim a 11 β -hidroxiláz (CYP11B1 gén által kódolt), amely a zona fasciculatában működik és a 11-deoxikortizolt alakítja át kortizollá. A két gén egymás után helyezkedik el az emberi 8-as kromoszómán, és számos vonatkozásban homológok (93%). Végeredményben az egyes mellékvesekéreg-zónák hormontermelését az egyes zónákban expresszálódó enzimek határozzák meg (22, 23).

Extraadrenális aldosteron-bioszintézis

Az aldosteron bioszintézisét korábbi ismereteink szerint egyértelműen a mellékvesekéreg kizárólagos képességének tartottuk. A szenzitív molekuláris biológiai technikák azonban igazolták az extraadrenális (parakrin) kortikoszteroidogenezis és ezen belül az aldoste-

1. ÁBRA

Az aldosteron és a kortizol bioszintézisének sémája



ronbioszintézis lehetőségét. A legnagyobb érdeklődés a cardiovascularis szisztéma és a központi idegrendszer felé irányult. Ezen rendszerekben a kortikoszteroid-bioszintézishez szükséges enzimek génjeinek, így az aldosteron szintéziséhez szükséges CYP11B2 gén jelenlétét, valamint a bioszintézis fő regulációs tényezőinek (Ang II, ACTH, K⁺) módosító hatását mutatták ki részben állatkísérletekben, részben humán vonatkozásban patológiás állapotokban. Az extraadrenális szintetizálódó aldosteron mennyisége nagyságrendekkel kisebb – több mint ezerszer – a mellékvese-bioszintézis által termelt mennyiséghez képest, amelynek alapján talán megkérdőjelezhető fiziológiai jelentősége. Kóros állapotokban, mint például szívelégtelenségben, a szívizom aldosteronkoncentrációja jelentősen megnövekszik, míg a plazmaaldosteron-koncentráció változatlanul normális marad. Ez lokális, extraadrenális bioszintézisre utal. Az extraadrenális aldosteronszintézis jelentősége – bár számos vonatkozásban még megerősítésre szorul – kiemelkedően fontos az aldosteron patofiziológiai, nem genomikai hatását illetően (24–27).

Az aldosteron hatásmechanizmusa

Ha az aldosteron, a szervezet fő mineralokortikoid hormonjának hatását a nátriumretenciót növelő és káliumexréciót fokozó effektusával jellemezzük, akkor aktivitása 25-ször nagyobb, mint a szervezet második mineralokortikoid hormonjéé, a DOC-é, és 3000-szer nagyobb, mint a kortizolé (fő glükokortikoid hormon). Klasszikus genomikai hatását a célszervein, azaz a mineralokortikoid-receptorokkal rendelkező szervek epithelsejtjein fejtí ki az iontranszport útján, ezáltal szabályozva a szervezet só- és vízháztartását (18, 22).

Az aldosteron sejten belüli Na⁺-transzportot szabályozó szerepe de novo messenger RNS- és fehérjeképződésen alapul. Emiatt klasszikus genomikai hatása

egy 30 perces latencia után érvényesül. Az aldosteronnak a veseepithelsejten a Na^+ -, illetve K^+ -transzportra kifejtett hatásának mechanizmusát sémásan a 2. ábra mutatja be. A basolateralis membránon diffúzióval átjutó aldosteron a citoplazmában lévő receptorokhoz kötődik. Az aktiválódott és a nucleusba került aldosteronreceptor-komplex különböző interakciók útján a megfelelő génekhez kötődik és specifikus messenger RNS transzkripcióját váltja ki, amelynek transzlációja során a nátriumtranszportért felelős új fehérje képződik. Ennek hatására növekszik a Na^+ -visszaszívás és a K^+ -kiválasztás a vesekéreg gyűjtőcsatornáiban, valamint a distális nephronban. A mineralokortikoid-receptor relatív szelektivitásának fenntartásához a kortizolt metabolizáló enzim, a kettes típusú 11β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz (11β -HSD2) működése szükséges. Hatásosan védi a mineralokortikoid-receptor az aldosteronnál százszor nagyobb mennyiségben jelen lévő kortizoltól azáltal, hogy kortizonná, egy biológiailag inaktív származékká alakítja át, így meggátolva a mineralokortikoid-receptorhoz való kötődését (28). A vesén kívül egyéb szervek epithelsejtjei is rendelkeznek klasszikus mineralokortikoid-, azaz aldosteronreceptorokkal (nyál-, izzadásgimír, pneumocyták).

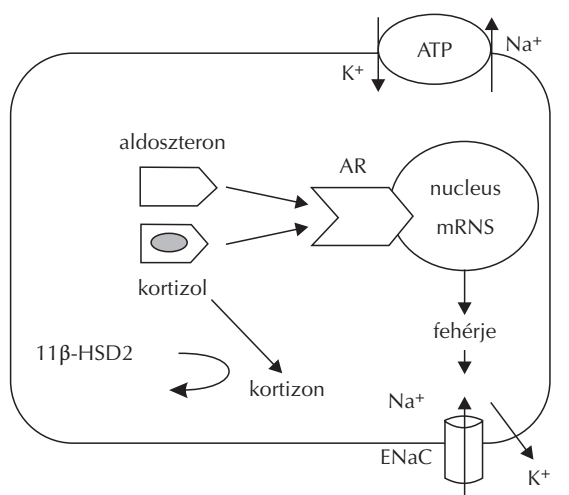
A múlt század végén vált ismertté az aldosteronreceptorok új, nem epithelialis eredetű csoportja. Ezek szerint az endothelsejtek, cardiomyocyták, cardiofibroblastok, vascularis simaizomsejtek, adipocyták, hypocampusneuronok is expresszálnak patológiás állapotokban mineralokortikoid-receptorokat. Hatásukat gyors, pár perces, nem genomikai mechanizmus szerint fejtik ki, mivel működésükhöz új fehérjeszintézis nem szükséges. A nem epithelialis sejtek aldosteronreceptorainak jelentőségét mutatja, hogy az aldosteroneffektus megegyezik a vese- és colonepithelsejteken észlelt klasszikus hatással, azaz Na^+ -visszatartást és K^+ -kiválasztást idéz elő. Miután e csoport egyik fő képviselője, az endothelsejtek mennyisége emberi vonatkozásban megegyezik a térfogatával (körülbelül 5 l), felszínük extrém nagyságrendű, megközelítőleg 1000 m^2 aldosteronreceptorot reprezentálhat. Patológias állapotokban a megnövekedett aldosteroneffektus súlyos következményekkel járhat: kollagénlerakódás, myocardialis fibrosis és necrosis, kóros myocardium-átépülés, perivascularis gyulladós infiltráció, endotel-diszfunkció, arteriosclerosis, szívelégtelenség, agyi és egyéb szervek vascularis károsodása következhet be (24–27).

Az aldosteronszintézis regulációja

Az aldosteron-bioszintézis sejtszintű szabályozásában legfontosabb stimuláló faktor az angiotenzin II (Ang II), amely az aldosteronszintáz gén, a CYP11B2 transzkripciója útján fejt ki hatását. Az extracelluláris K^+ -ion-koncentráció növekedése is alapvető fontosságú. A szérumban K^+ -szint 0,1 mmol/l emelkedése 35%-os aldosteronszint-növekedéshez vezet, míg 0,3 mmol/l

2. ÁBRA

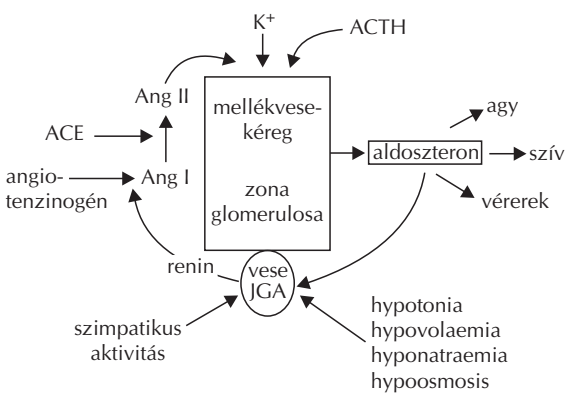
Az aldosteron hatásmechanizmusa az epithelsejteken



AR: aldosteronreceptor; 11β -HSD2: 2. típusú 11β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz; ENaC: epithelium Na^+ -csatorna

3. ÁBRA

Az aldosteronszekréció szabályozásában részt vevő serkentő tényezők



ACE-gátló: angiotenzinkonvertáz-gátló; ACTH: adrenokortikotrop-hormon; Ang: angiotenzin; JGA: juxtaglomerularis apparatus

csökkenése 46%-kal csökkenti a plazmaaldosteronszintet. Mindkét tényező akut hatásként a citoplazma Ca^{2+} koncentrációjának az emelése útján serkenti a szteroidbioszintézis korai fázisát, azaz a koleszterin–pregnenolon átalakulást. Tartós hatás esetén a későbbi fázisra, a kortikoszteroid–aldosteron átalakulásra fejt ki stimuláló hatást. Az ACTH akután (24^h) stimulálja az aldosteron bioszintézisét, míg krónikus esetben az aldosteronszintáz enzim aktivitását csökkentve inkább gátolja azt.

A 3. ábrán az aldosteronszekréció szabályozásának fontosabb stimuláló faktorait tüntettük fel, amelyek részben közvetlenül, részben a renin-angiotenzin rendszeren keresztül (hypovolaemia, hypoosmosis, hyponatraemia) fejtik ki hatásukat. Az aldosteronszekré-

ciót gátló faktorok tekintetében – dopamin, pitvari (ANP) és agyi (BNP) natriuretikus peptid stb. – korábbi összefoglaló munkáinkra hivatkozunk (22, 28).

Primer aldosteronismus

Az aldosteron klinikai vonatkozásai közül a túltermelésével – szupprimált reninaktivitással, hypertóniával és hypokalaemiával – járó primer aldosteronismusként (PA) elnevezett kórképekre kell kiemelkedő figyelmet fordítani. A primer aldosteronismus a leggyakoribb oka a szekunder hypertóniák azon kevés gyógyítható formáinak, amelyeknek terápiája eltér az essentialis hypertonia kezelésétől. A korai felismeréssel és az etiológiától függően alkalmazott specifikus kezeléssel a betegek potenciálisan gyógyíthatók vagy tünetmentessé tehetőek, és megelőzhető a maradandó szervi károsodások és szövődmények is.

Primer aldosteronismust okozhat az aldosterontermelésért felelős zona glomerulosa sejtjeiből kiinduló, többnyire féldoldali benignus adenoma, valamint a bilaterális mellékvese-hyperplasia. E két fő csoporton belül többféle betegséget azonosítottak. A primer aldosteronismus klinikai típusainak jelenlegi osztályozását és relatív gyakoriságát az 1. táblázat foglalja össze az endokrinrészlegünkön kezelt 190, primer aldosteronismusban szenvedő beteg adatainak a nemzetközi irodalmi adatokkal való összevetése alapján.

Prevalencia

A Conn-szindróma, azaz a mellékvesekéreg aldosterontermelő adenomájának (aldosterone-producing

adenoma, APA) gyakoriságát Conn leírását követően, az 1960-as években, az essentialis hypertóniában szenvedő betegeknél körülbelül 20%-ra becsülték (29). Az 1970-es években végzett felmérések lényegesen ritkábban, a hypertóniás betegek 0,5–2,2%-ában, míg az utóbbi években már a normokalaemiás hypertóniás betegek 8–13%-ában diagnosztizálták a primer aldosteronismus különböző megjelenési formáit (30). Az eltérő adatokat a szűrésre alkalmazott, változó érzékenységgű módszerek magyarázzák. Mai ismereteink szerint, hazai viszonylatban a primer aldosteronismus több 10 000 egyént érinthet(!) figyelembe véve a nemzetközi felmérések adatait.

Etiológia és patogenezis

Az aldosterontermelő adenomát, az *aldosteronomát* (APA) 1993-ig a primer aldosteronismus leggyakoribb formájának tartották (30, 31). Az adenoma mérete legtöbbször <1 cm, amely megnehezíti, hogy a képalkotó eljárásokkal felismerjék. Az esetek túlnyomó részében az elváltozás benignus, a carcinoma előfordulása ritkább 1%-nál. Az APA patogenezise nem ismert; többségük sporadikus előfordulású, újabban azonban familiáris eseteket is megfigyeltek (FH II) (32). A daganat aldosterontermelése látszólag autonóm; az aldosteronképzés egyik fő stimulátora az angiotenzin II (Ang II) a betegek többségében nem vált ki plazmaaldosteronszint-növekedést. A renin-angiotenzin rendszer (RAS) aktivitása a nátrium- és folyadékterfogat-növekedés miatt extrém mértékben szupprimált (4. ábra). Az aldosteronomák kevesebb mint 5%-ában újabban renindependenciát mutattak ki, ezekben az esetekben az Ang II hatására az aldosterontermelés növekszik

1. TÁBLÁZAT

Primer aldosteronismus típusainak gyakorisága betegeink között (n=190), összehasonlítva a nemzetközi adatokkal

	Relatív gyakoriság százalékban		
	Saját beteg	Nemzetközi adatok*	
		1993 előtt	1993 után
Aldosterontermelő adenoma (APA)			
ACTH-szenzitív (klasszikus)	75	60**	34**
Ang II-szenzitív	1,1	5**	5**
Idiopathiás hyperaldosteronismus (IHA)			
Bilaterális mellékvesekéreg-hyperplasia	24	34**	60**
Primer adrenocorticalis hyperplasia (PAH)			
Unilaterális mellékvesekéreg-hyperplasia	0	<1	<1**
Familiaris hyperaldosteronismus (FH)			
Glükokortikoidokkal szupprimálható (GSH) (FH I típus)	0	1–3	1–3**
FH II típus: APA vagy IHA	0	(nem ismert)	
Aldosterontermelő mellékvesekéreg-carcinoma	0,1	<1	<1
Aldosterontermelő ectopiás (extraadrenális) adenoma és carcinoma	0	(igen ritka)	

*Relatív gyakoriság: 1992-ig APA:IHA=2:1, 1993-tól, az ARR (aldosteron, renin aránya) bevezetése óta APA:IHA=1:2

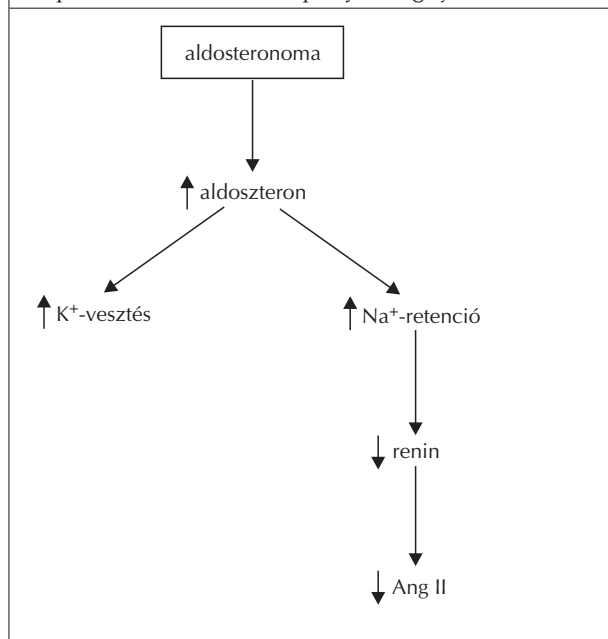
**Normokalaemia: >50%

(Ang II-szenzitív adenomák) (30, 31, 33). Az aldosteronelválasztás részleges autonómiáját jelzi, hogy az APA-ban az ACTH szabályozó szerepe nem szűnik meg, és az aldosteronelválasztás az ACTH-szekréciónapszaki ritmusával párhuzamosan változik. Ennek magyarázatát az aldosteronomák fokozott ACTH-érzékenysége adhatja, ami az ACTH-receptor megnövekedett expressziójának következménye (34). A kálium az aldosteronbioszintézis másik fő stimulátora; káliumvesztés, illetve hypokalaemia APA esetében is gátolja az aldosteronbioszintézist. Az aldosteronoma időben végzett műtéti eltávolítása a tüneteket részben vagy teljesen megszünteti (22, 30, 31, 33).

Az *idiopathiás hyperaldosteronismus* (IHA) a primer aldosteronismus második leggyakoribb formája. Előfordulási gyakoriságát, a primer aldosteronismuson belül, korábbi vizsgálatok alapján 34% körülnek vélték, újabb felismerések alapján ma már 60%-ra becsülik (30, 35). Morfológiailag a bilaterális, diffúz és nodularis (micro- vagy macronodularis) hyperplasia jellemzi. Patogenezise nem ismert, azonban feltételezhető, hogy az elváltozást extraadrenalis stimuláló mechanizmusok váltják ki. Jellegzetessége, hogy az alacsony reninszint

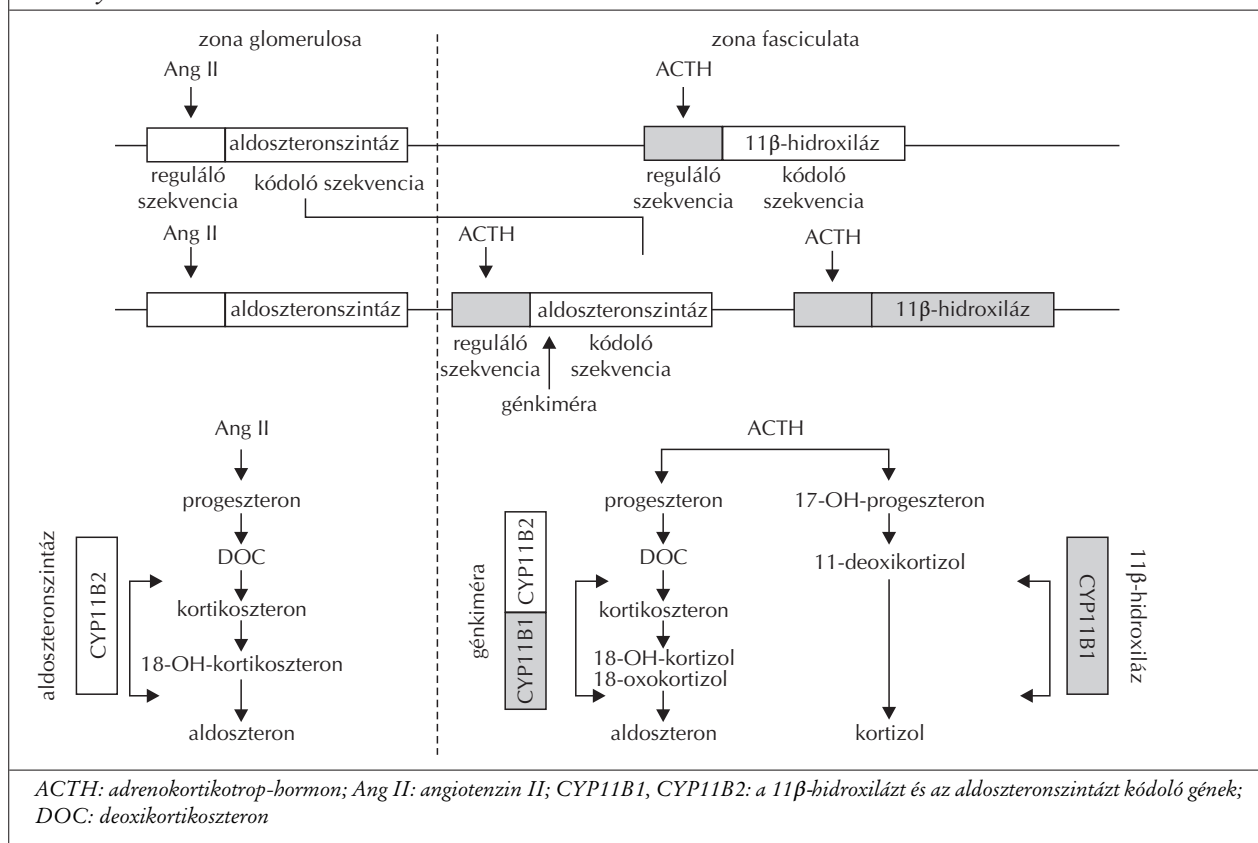
4. ÁBRA

A primer aldosteronismus patofiziológiája



5. ÁBRA

A glükokortikoiddal szupprimálható hyperaldosteronismus patogenezise (GSH, FH I). Az ábra jobb oldalán a kóros gén, a génkiméra képződése látható a 11β-hidroxiláz gén reguláló régiójából és az aldosteronszintáz gén kódoló régiójából egyesülve, amely a mellékvesében az ACTH szabályozása alatt álló zona fasciculatában képez aldosteront. A fiziológias aldosteron-bioszintézis menete az ábra bal oldalán látható, a zona glomerulosaiban, Ang II által szabályozottan



ellenére az Ang II iránti érzékenység fokozott (30, 31, 33, 35). Idiopathiás hyperaldosteronismusban a klinikai tünetek és a biokémiai eltérések lényegesen enyhébbek, mint az aldosteronoma esetében. Adrenalectomiával nem szüntethető meg a hypertonia. Egyes vizsgálok az essentialis hypertonia „low-renin” csoportjával való kapcsolatát hangsúlyozzák, miután e betegcsoportban az aldosteronszintáz génjének (CYP11B2) a polimorfizmusát mutatták ki (36).

Primer unilateralis adrenocorticalis hyperplasia (PAH) előfordulása igen ritka, az összes primer aldosteronismus <1%-át teszi ki. Klinikai megjelenése, a tünetek súlyossága, terápiaja és prognózisa egyaránt az APA-hoz hasonló (31, 37).

A *familiaris hyperaldosteronismusnak* (FH) kétféle altípusát különböztük el. A glükokortikoidokkal szupprimálható hyperaldosteronismus (GSH) bilaterális mellékvesekéreg-hyperplasiával (kivételesen adenomával) járó formáját elsőként 1966-ban írták le (38). Ma öt családban 34 személy érintettsége ismert. A primer aldosteronismuson belüli előfordulása <1%, egyes becslések szerint azonban 3%. Autoszomális domináns öröklődésű, családi halmozódást mutató formáját újabban I. típusú familiaris hyperaldosteronismusnak (FH I) nevezik. A súlyos klinikai tünetek és biokémiai eltérések már gyermek-, illetve fiatal felnőttkorban kialakulnak. A betegséget ismert génelterés okozza: a 8q22 kromoszómaregióban eggyel több szteroidhidroxiláz gén, génkiméra, hibrid gén mutatható ki. A kóros gén terméke egy kóros szteroidhidroxiláz, amely a 11- β -hidroxilázhoz hasonlóan az ACTH szabályozása alatt áll, azonban nem kortizolt, hanem az aldosteronszintázhoz hasonlóan, aldosteront képez. A túlzott mennyiségű aldosteront nem a szokásos zona glomerulosa, hanem az ACTH-stimuláció hatása alatt álló zona fasciculata termeli (5. ábra). Az aldosteron túltermelését és ennek következményeit az ACTH-szekréción szupprimáló dexamethason adásával lehet megszüntetni, ez a terápia alapja (39).

A familiaris hyperaldosteronismus II. típusát (FH II) 1992-ben ismerték fel (32). A kórképet napjainkban 29 család 72 tagjánál diagnosztizálták, autoszomális domináns öröklésmentet igazolva. A klinikai és biokémiai tünetek alapján a sporadikusan előforduló APA-tól, illetve az idiopathiás hyperaldosteronismustól nem különböztethető el, azaz mind adenoma, mind hyperplasia előfordul. A betegség genetikai háttere egyértelműen nem ismert, az újabb vizsgálatok a génmutációt a 7p22 kromoszómaregióban vélik megtalálni.

Az *aldosterontermelő mellékvesekéreg-carcinoma*, amely a primer aldosteronismus tüneteivel jár, igen ritka, kevesebb, mint 1%-ban fordul elő. A klinikai és biokémiai tünetek rendszerint igen súlyosak (31, 33, 35).

Az *aldosterontermelő, ectopiás (extraadrenalis) adenoma és carcinoma* szörványosan fordulhat elő. A vesében benignus, míg a petefészekben malignus aldosterontermelő daganatot (arrhenoblastoma) észleltek (22, 31).

Klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések

A primer aldosteronismus vezető klinikai tüneteit és a laboratóriumi jellemzőket a 2. táblázat tünteti fel. A hypertonia mellett a hypokalaemiát korábban 100%-os gyakoriságúnak véltük, ma már egyértelmű, hogy a normokalaemia nem zárja ki a primer aldosteronismust. Egyéb jellegzetes tünetek vonatkozásában korábbi összefoglaló munkáinkra hivatkozunk (22, 31). Az utóbbi évek megfigyelései alapján egyértelművé vált, hogy primer aldosteronismusban a vascularis rendszer károsodása korábban jelentkezik és súlyosabb, mint más etiológiájú, de hasonló mértékű hypertoniával járó kórképekben. Mindez az aldosteron proinflammatoricus és profibroticus hatásának tulajdonítható (26, 27, 35).

Diagnózis és differenciáldiagnózis

A diagnosztikus vizsgálatok alapvető feladata a primer aldosteronismus és az essentialis hypertonia, illetve a szekunder hyperaldosteronismus hypertoniával járó formáinak elkülönítése, valamint az eltérő kezelést (sebészi és gyógyszeres) igénylő primer aldosteronismus típusainak azonosítása.

A szűrővizsgálatok elsősorban hypertoniához társuló spontán vagy diuretikummal provokált hypokalaemia esetén nyújtanak hasznos segítséget (6. ábra). Primer aldosteronismus irányában történő szűrés normokalaemia esetén is indokolt (mai ismereteink szerint a betegek többsége nem hypokalaemiás) (30, 31, 33, 35), ha a hypertonia a szokványos vérnyomáscsökkentő gyógyszerekre nem reagál, ha a hypertonia családi halmozódású vagy 50 éves kor előtt alakul ki.

Megbízható szűrővizsgálat a plazmaaldosteronkoncentráció (PAC) és a plazma-renin-aktivitás (PRA) hányadosának a meghatározása basalis állapotban (kizárandók a renin-angiotenzin-aldosteron szisztéma aktivitását kórképtől függetlenül módosító tényezők:

2. TÁBLÁZAT

A primer aldosteronismus vezető klinikai tüneteit és laboratóriumi jeleit

Hypertonia
Emelkedett aldosteronszint
Szupprimált reninaktivitás
Hypokalaemia*
Korai vascularis károsodás**
– balkamra-hypertrophia
– myocardialis infarctus
– cardialis dekompenzáció
– agyvérzés
– krónikus renalis insufficiencia

*A spontán hypokalaemia ma már nem obligát tünet. 60%-ban hiányzik 2004. évi adatok szerint.

**Mértéke meghaladja a más etiológiájú – hasonló mértékű – hypertoniában észlelteket.

hypokalaemia, különböző farmakonok) (3. táblázat). Aldosteronomában a PRA csaknem minden esetben alacsony (<1 ng/ml/h) és a PAC emelkedett (>15 ng/dl). Essentialis hypertoniás betegek közel 30%-ában is alacsony PRA fordul elő normális PAC mellett. Ha a PAC és PRA hányadosa >30, és a PAC 15 ng/dl feletti, ez a primer aldosteronismus diagnózisát 90%-os szenzitivitással és 91%-os specificitással valószínűsíti (essentialis hypertoniában a hányados <20). Ha mind a PAC, mind a PRA magas, és hányadosuk ≤10, a vizsgálatokat szekunder aldosteronismus irányában kell folytatni, míg ha a PAC és PRA szintje egyaránt alacsony, egyéb mineralocorticismus valószínűsíthető (7. ábra) (31).

A dinamikus hormontesztek az aldosteronszekréció részleges autonómiájának és a RAS különböző mértékű szuppressziójának kimutatásán alapulnak. Azért alkalmazzuk, hogy – a primer aldosteronismus diagnózisának megerősítése és különböző típusainak elkülönítése révén – az optimális terápiát ki lehessen alakítani (8. ábra) (22, 31, 33, 35).

1992 óta molekuláris genetikai módszer (long PCR) segítségével kimutatható a primer aldosteronismus FH I. típusában a kóros szteroidhidroxiláz gén, azaz a hibrid gén, az úgynevezett génkiméra (39). Várható, hogy a közeljövőben az FH II. típusáért felelős génmutáció is igazolható lesz (32).

A lokalizációs vizsgálatok közül a komputertomográfia (CT) az elsőként alkalmazandó eljárás. Az aldosteronoma rendszerint <1 cm-es mérete miatt ultrahanggal csak kivételes esetben mutatható ki. Az újabban kifejlesztett spirál-CT már <7 mm-es mellékvesekéreg-adenomát is kimutathat, pontossága azonban nagyban függ a megfelelő topográfiától és szeletvastagságtól (<5 mm szeletvastagság ajánlott). A CT-vizsgálat pontossága az 1 cm-nél nagyobb APA esetében 85%-os. A mágnesesrezonancia- (MR) vizsgálat nem múlja felül a CT diagnosztikai értékét (31, 40).

Primer aldosteronismusban a dexamethasonszuppresszió alatt végzett ¹³¹I- vagy ⁷⁵Se-koleszterin-szcintigráfia az aldosteronoma lokalizálásán kívül funkcionális adatokat is szolgáltathat. Aldosteronoma és PAH esetén az adenoma oldalán kifejezett, míg idiopathiás hyperaldosteronismusban mindkét oldalon csökkent izotópduálás mutatható ki. Az aldosteronoma, a PAH és az idiopathiás hyperaldosteronismus elkülönítésében a vizsgálat pontossága 70%-os (22, 31, 41).

A mellékvese vénás vérének hormonanalízise az aldosteronoma lokalizálására alkalmas, igen értékes, de nem veszélytelen módszer, pontossága 95%-os. Elvégzése akkor indokolt, ha a nem invazív módszerek eredménytelenek vagy ellentmondásosak, illetve ha az elváltozás kétoldali. Aldosteronoma esetében a kóros oldalon a plazmaaldoszteron-koncentráció 20–100-szorosan nagyobb, mint az ép, illetve mint a szupprimált működésű oldalon (9. ábra). A plazmaaldoszteronvizsgálattal párhuzamosan a plazmakortizolszintet is meg kell határozni, ugyanis ezzel igazolható, hogy a

6. ÁBRA

A primer aldosteronismus szűrővizsgálatát indokoló tünetek

Tünetek:

- hypertonia
- hypokalaemia (ma már nem feltétel)
- terápiarezisztens hypertonia
- „mellékvese-incidentaloma” és hypertonia
- szekunder hypertonia gyanúja



Ambuláns reggeli vérvétel:

- PRA-meghatározás
- PAC-meghatározás



Pozitív teszt: (↓ PRA, ↑ PAC)
PAC/PRA hányados >30 (ng/dl)/(ng/ml/h)
és a PAC >15 ng/dl/h



Vizsgálat primer aldosteronismus irányában

PRA: plazmarenin-aktivitás; PAC: plazmaaldoszteron-koncentráció

vérminta valóban a mellékvesevénából származott. Az aldosteronoma mellett szól, ha a plazma aldosteron és kortizol hányadosa több, mint háromszorosa a vena cava inferiorban meghatározott hányadosnak. Ezzel a módszerrel az 5 mm-es vagy annál kisebb méretű aldosteronoma is kimutatható: kétoldali adenoma esetében is alkalmas a hormontúltermelés oldaliségének a lokalizálására (22, 31, 41, 42).

3. TÁBLÁZAT

Primer aldosterinismus gyanúja esetén a plazmaaldoszteron- és plazmarenin-aktivitás (PAC/PRA hányados) megbízható értékelésének feltételei

- normális K⁺-szint
- krónikus veseelégtelenség kizárva
- 2–6 hetes „gyógyszermentes” periódus*

Álpozitív eredmény

- β-blokkolók
- α-methyl dopa
- clonidin
- nem szteroid gyulladáscsökkentők

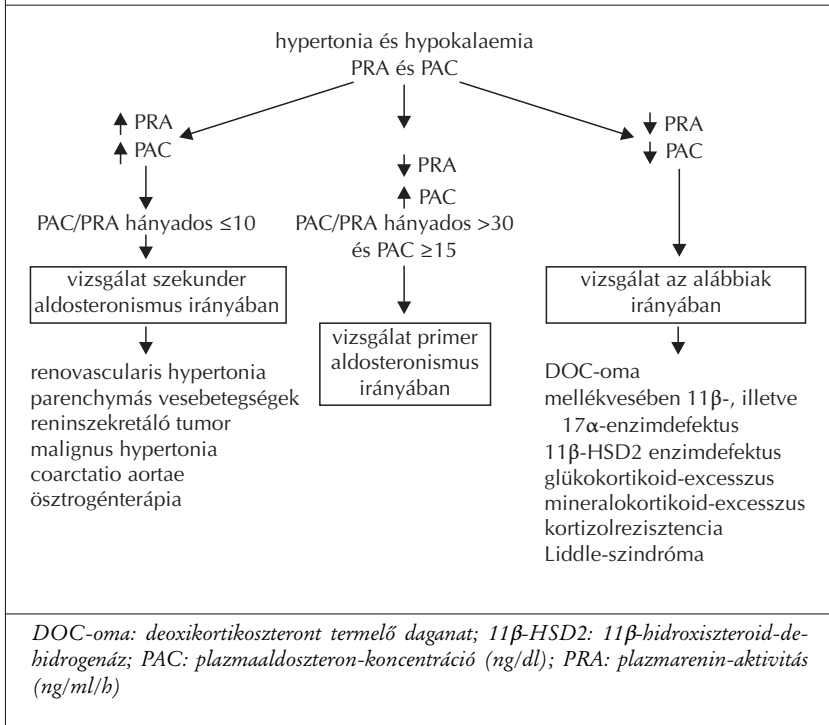
Álnegatív eredmény

- dihidropiridin kalciumcsatorna-blokkolók
- ACE-gátlók
- Ang II-receptor-blokkolók
- diuretikumok
- spironolactonok
- ösztrogének
- liquiritia

**Alkalmazható terápia: doxazosin, prazosin, verapamil, hydralazin.*

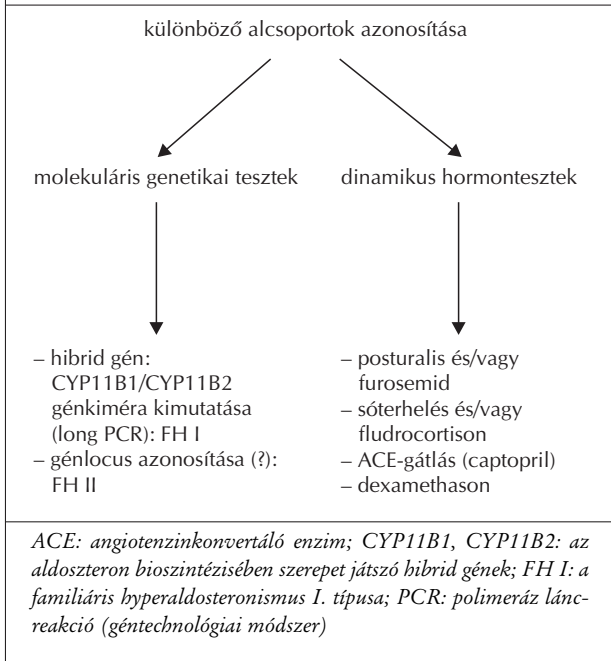
7. ÁBRA

A hypertoniával és hyperkalaemiával járó kórképek elkülönítése a plazma-renin-aktivitás és a plazma aldosteron koncentrációja alapján



8. ÁBRA

A primer aldosteronismus diagnózisának megerősítése



Terápia

A primer aldosteronismus eredményesen kezelhető, illetve az esetek többségében potenciálisan véglegesen gyógyítható. Féloldali mellékvese-elváltozás esetén (klasszikus és Ang II-szenzitív APA, PAH) a választandó terápia elsősorban sebészi, míg bilaterális elváltozás

(IHA GSH), valamint nem egyértelmű lokalizáció esetén gyógyszeres kezelést alkalmazunk. A kezeléshez vezető és a terápia módját meghatározó algoritmust a 10. ábra mutatja (31, 43).

APA, valamint PAH esetében a sebészi terápia, a féloldali laparoskopias vagy laparotomias adrenalectomia, a betegek 70–80%-ában tünetmentességhez vezet. A betegek 55–65%-a a műtét után öt évvel is tünetmentes. A műtét utáni tünetmentesség gyakorisága a hypertonia fennállásának időtartamától és a már kialakult irreverzibilis cerebro-, cardio- és renovascularis károsodások súlyosságától függ (4. táblázat). Az APA sikeres eltávolítása esetén a szérumkáliumszint órákon belül normalizálódik, míg a hypertonia a betegek jelentős részében heteken belül megszűnik vagy jelentősen csökken. Az anesztézia kockázatának csökkentésére a hypokalaemiát és a hypertoniát a műtét előtt gyógyszeres kezeléssel rendezni kell.

Idiopathias hyperaldosteronismus esetében nem javasolt a kétoldali adrenalectomia, csak 16–20%-ban javítja a tüneteket (31, 35, 43).

A gyógyszeres terápiát elsősorban a primer aldosteronismus bilaterális mellékvese-hyperplasiás formában (IHA, GSH) alkalmazzuk, azonban bilaterális APA, illetve a műtétre alkalmatlan vagy műtét után sem tünetmentes APA esetében is gyógyszeres kezelésre van szükség. Egyoldali APA esetén a műtét előtt szintén gyógyszeres kezelést kell alkalmazni (5. táblázat). A kompetitív, aldosteronantagonista spironolactonkészítmények a legeredményesebbek, hatásuk fokozatosan, napok, illetve hetek alatt alakul ki, ezért a hypokalaemia rendezéséhez szükséges per os káliumadagolást, a szérumkáliumszint ellenőrzése mellett, fokozatosan kell csökkenteni. A spironolacton napi 200–400 mg dózisban mind a hypokalaemiát, mind a hypertoniát csökkenti. Az esetek többségében más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek is szükségesek, így például káliumcsatorna-blokkolók, esetleg ACE-gátlók (utóbbiak elsősorban az Ang II-re érzékeny idiopathias hyperaldosteronismus esetén), illetve káliumspóroló diuretikumok. A spironolactonok hetek alatt 25–50 mg napi fenntartó adagra csökkenthetők. Tartósan magas dózisban a progesztagén és antiandrogén hatás miatt kellemetlen mellékhatások léphetnek fel: nőkben menometrorrhagia és mastodynia, férfiakban gynaecomastia és impotencia jelentkezhet. Gastrointestinalis tünetek is előfordulhatnak (hányinger, hasi fájdalmak). Egy-két éven belül várható a szelektív, kompetitív aldosteronreceptor-antagonista készítmény, az eplerenon hazai forgalmazása is, amely csaknem teljesen nélkülözi a spironolacton

nemkívánatos mellékhatásait (44). Az aldosteronreceptor-antagonista (különösen ACE-gátlókkal együtt adva vagy vesefunkció-károsodás esetén) hyperkalaemiát, izomparalysist és fatális kamrafibrillációt okozhat, ezért szükséges a szérumkáliumszint rendszeres ellenőrzése. Spironolacton-intolerancia esetén káliumspóroló diuretikumok (naponta 5–10 mg amilorid vagy 150–300 mg triamteren) alkalmazhatók. A káliumspóroló diuretikumok nem rendelkeznek aldosteronantagonista hatással; a vese distalis tubulusaiban a nátriumreabszorpció gátlásával párhuzamosan a káliumürítést is csökkentik. Kivételesen ritka esetben szteroidbioszintézis-gátló alkalmazása (trilostan) is indokolt lehet. GSH (FH I) esetén az ACTH-szekréció gátlására dexamethasonkezelést kell alkalmazni. A kezelés legtöbbször igen hatásos; az esti órákban adott 0,12–0,25 mg dexamethason a magas plazmaaldosteron-szintet, a hypertoniát és a hypokalaemiát is rendezi. A iatrogén Cushing-szindróma, illetve a glükokortikoidok növekedést gátló hatásának megelőzésére gyermekkorban dexamethason helyett spironolacton és amiloridterápia is eredményes lehet. Utóbbiakat kiegészítő kezelésként felnőttkorban is alkalmazhatjuk (31, 43).

Aldosterontermelő mellékvesekéreg-carcinoma esetében a daganat műtéti eltávolítását követő gyógyszeres kezelés a residuum, illetve a metasztázisok hormonaktivitásától függ. A kemoterápia (o,p-DDD: mitotan) hatásossága nem bizonyított, gravis mellékhatásaik miatt alkalmazásuk vitatható. Átmeneti javulás a recidívák műtéti eltávolításától várható (31, 35, 43).

Prognózis

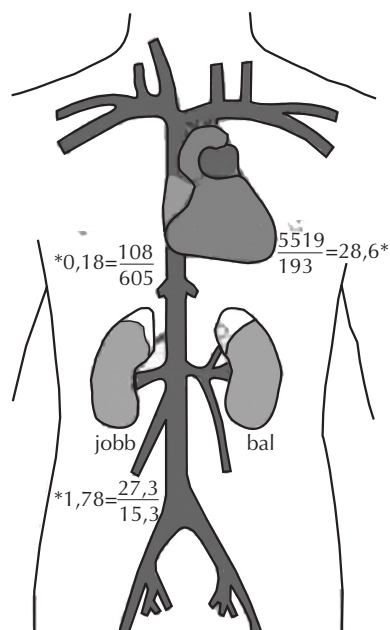
A primer aldosteronismus időben történő felismerése és megfelelő kezelése esetén a prognózis kifejezetten kedvező. A betegek többsége műtéttel véglegesen gyógyítható. A nem műthetők, illetve azok, akiknél a műtét után tünetek maradtak, a gyógyszeres kezeléssel tünetmentessé tehetők vagy állapotuk jelentősen javítható. A betegség kezelés nélkül, a hypertonia és a hypokalaemia szervkárosító hatása miatt, fatális kimenetelű lehet (43).

Az aldosteron nem klasszikus patogenetikai szerepe

Napjainkban az aldosteron elméleti és klinikai kutatásának reneszánszát éljük, miután az utóbbi évtizedben ismertté vált, hogy az aldosteron patogenetikai szerepe

9. ÁBRA

Bal oldali adenoma lokalizálása primer aldosteronismusban a mellékvesevénák hormonanalízisével. G. M. Besser et al. (42) után módosítva az általunk végzett hormonanalízis eredményeivel



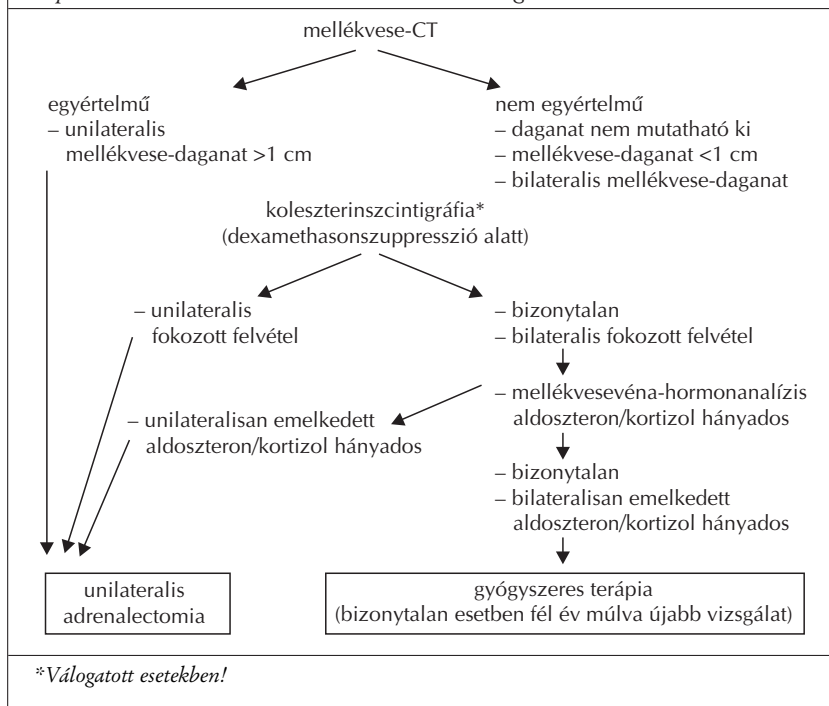
*A hányadosok jelentése: aldosteron (ng/dl)/kortizol (µg/dl)

sokkal szerteágazóbb, mint azt korábban megismertük.

Az első experimentális adat az 1990-es évek elejéről származik, amikor fiziológiás dózisban (fokozott Na⁺-bevitel mellett) alkalmazott aldosteronadagolás pat-

10. ÁBRA

A primer aldosteronismus kezeléséhez vezető algoritmus



*Válogatott esetekben!

4. TÁBLÁZAT

A műtéti terápia eredményességét befolyásoló tényezők primer aldosteronizmusban. Kedvező prognózisként értékelhető az aldosteronoma eltávolítását követő átmeneti hypoaldosteronizmus kialakulása, amely a megbetegedés unilateralis voltát igazolja

- az IHA és az FH I típus megbízható kizárása
- az aldosteronexcesszus fennállásának
 - mértéke
 - időtartama
- unilateralis adrenalectomiát követően
 - 100%-ban normalizálódnak a kóros metabolikus paraméterek
 - $\frac{2}{3}$ részben megszűnik a hypertonia
 - $\frac{1}{3}$ részben gyógyszeres kezeléssel tünetmentesség érhető el

FH I: familiaris hyperaldosteronizmus I. típusa; IHA: idiopatiás hyperaldosteronizmus

5. TÁBLÁZAT

Gyógyszeres terápia primer aldosteronizmusban

Aldoszteonkompetitív antagonisták:
spironolactonok és származékaik
Aldoszteonszelektív antagonisták:
eplerenon*
Káliumpóroló diuretikumok:
triamteren, amilorid
Aldoszteonszelektív-gátlás:
kalciumcsatorna-blokkolók: dihidropiridinszármazékok
3 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz inhibitor: trilostan
aldoszteonszintáz-(CYP11B2) szelektív inhibitor**
szintetikus BNP: nesiritid**
ANP és BNP lebontását gátló endopeptidáz inhibitor
omapatrilat**
dexamethason (kizárólag FH I-ben)
Egyéb antihipertenzív gyógyszerek (renindependencia estén)
ACE-gátlók
Ang II-receptor-antagonisták stb.

*1-2 éven belül a hazai forgalomban is kapható, százszor specifikusabb a spironolactonnál, kevesebb mellékhatással.

** A jövő gyógyszere.

Ang: angiotenzin; ANP: pitvari natriuretikus peptid; BNP: agyi natriuretikus peptid; CYP11B2: az aldoszteonszintáz kódoló gén; FH I: familiaris hyperaldosteronizmus; ACE: angiotenzinkonvertáló enzim

kányokban szívizom-hypertrophiát, cardialis fibrosist és fibrinoid necrosist okozott (45). Más állatkísérletekben végzett hasonló kezelés vascularis és perivascularis inflammatorikus reakciót váltott ki, amely aldosteronantagonista eplerenonnal kivédhető volt (46, 47). A fiziológiás aldosteronszint patogenetikai szerepét erősítik meg azok a 2004-ben ismertett kli-

nikai vizsgálatok is, amikor szubklinikai hyperaldosteronizmus, azaz a fiziológiás értékhatárokon belüli aldosteronszint-növekedés az arra predisponált egyéneknél (sok só fogyasztása) hypertoniát okozott. Nem találtak azonban korrelációt a plazmaaldosteron-szint és a hypertonia mértéke között (48). E megfigyelés nem meglepő, ha figyelembe vesszük az aldosteron vérnyomástól független vascularis károsító, valamint cardio- és nephropathiát okozó hatását (49), amint ezt a primer aldosteronizmusban végzett vizsgálatok is megerősítik. A balkamra-hypertrophia APA-ban kifejezettebb, mint hasonló mértékű, de más etiológiájú hypertoniákban, és nem mutat korrelációt a hypertonia mértékével, sőt, az aldosteronoma eltávolítása után jelentősen regrediál a hypertonia további fennállása esetén is (50). Mindezek mellett nem hagyható figyelmen kívül az újonnan azonosított mineralokortikoid-receptorok szerepe sem a nem klasszikus aldosteronreceptort expresszáló szövetekben, a különféle patológiás állapotokban, például cardialis dekompenzáció, myocardialis infarctus stb. esetében (25, 47, 49, 51). Patológiás állapotokban ehhez járul az endothel- és az érrendszer simaizomsejtjeinek aldosteronreceptor-expressziója mellett az aldosteron paracrin, extra-adrenalis bioszintézise (24, 26, 27, 52, 53). A kóros aldosteroneffektus hatványozódik az „aldosteron escape” jelenség által is, ugyanis az ACE-gátlók és angiotenzinreceptor-antagonista hatású farmakonok tartós alkalmazásakor elvesztik aldosteronprodukción gátló hatásukat (54), amely az aldosteroneffektus sikertelen eliminálásában nyilvánul meg.

A fiziológiás aldosteronszint patogenetikai szerepét a RALES és EPHECUS klinikai tanulmányok adatai is megerősítik. Ezek szerint a szívelégtelenségben szenvedő és myocardialis infarctuson átesett betegek állapotának és mortalitásrátájának szignifikáns javulását látták, ha a terápiát alacsony dózisu nem antihipertenzív hatású aldosteronantagonistákkal (spironolacton vagy eplerenon) egészítették ki (54-56).

Következtetés

Korábbi ismereteinkkel és terápiás szokásainkkal szemben egyre növekvő jelentőségű az aldosteroneffektus eliminálása aldosteronblokkád útján nemcsak a primer és szekunder hyperaldosteronizmussal járó kórképek esetén, hanem a predispozícióval rendelkező egyéneknél az úgynevezett fiziológiás aldosteronszint mellett is. Mai ismereteink szerint az aldosteronantagonista-terápia nem nélkülözhető a vascularis, cerebralis, cardialis, renalis károsodások megelőzésében, krónikus szív- és vesebetegségben, valamint arteriosclerosisban szenvedő és myocardialis és cerebralis infarctuson átesett betegek kezelésében (57).

IRODALOM

- Swingle WW, Pfiffner JJ. Studies on the adrenal cortex. *Amer J Physiol* 1931;96:153.
- Simpson SA, Tait JF. Quantitative method for the bioassay of the effect of adrenal cortical steroids on mineral metabolism. *Endocrinology* 1952;50:150.
- Neher R, Wettstein A. Isolierung und identifizierung neuer Nebennieren-steroid; Charakterisierung weiterer Inhaltsstoffe. *Helv Chim Acta* 1960;43:1171.
- Simpson SA, Tait JF, Wettstein A, et al. Isolierung eines neuen kristallisierten Hormons aus Nebennieren mit Besonderer hoher Wirksamkeit auf den mineralstoffwechsel. *Experientia* 1953; 9:333.
- Mattox VR, Mason HL, Albert A. Isolation of a sodium-retaining substance from beef adrenal extract. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1953;28:569.
- Schmidlin J, Anner G, Billeter J, et al. Über synthesen in der aldosteron – Reihe I. Totalsynthese des racemischen Aldosterons. *Experientia* 1955;1:365.
- Viescher E, Schmidlin J, Wettstein A. Mikrobiologische Spaltung-rezemischer Steroide. Synthese von d-Aldosteron. *Experientia* 1956;12:50.
- Conn JW. Primary aldosteronism: a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1955;45:6-17.
- Vereckei I, Gláz E, Oó M, Sárosi B. A Conn-szindrómáról. *Orvosi Hetilap* 1959;21:752-6.
- Giroud CJP, Stachenko J, Venning FH. Secretion of aldosterone by the zona glomerulosa of rat adrenal glands incubated in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956;92:154-8.
- Singer B. Aldosterone in the adrenal vein blood of nephrotic rats. *Endocrinology* 1957;60:420.
- Gross F. Renin und Hipertensin, physiologische oder pathologische Wirkstoffe? *Klin Wochenschr* 1958;36:693-706.
- Mulrow PJ, Ganong WF. Stimulation of aldosterone secretion by angiotensin II. *Yale J Biol Med* 1961;33:386-95.
- Gláz E, Sugár K. The effect of synthetic angiotensin II on synthesis of aldosterone by the adrenals. *J Endocrinol* 1962;24:299-302.
- Li CH. Synthesis and biological properties of ACTH peptides. *Rec Prog Horm Res* 1967;18:1.
- Crabbe JJ. Stimulation of active sodium transport by the isolated toad bladder with aldosterone in vitro. *J Clin Invest* 1961;40:2103.
- Kagawa CM, Bouska DJ, Anderson MI. Relationship of plasma aldosterone levels and antimineralocorticoid effects of spironolactone in the laboratory. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964;115:837.
- Gláz E, Vecsei P. Aldosterone. *Int Ser Monogr in Pure and Appl Biol* vol 6. *Biochemistry, Pergamon Press Oxford and Akadémiai Kiadó; 1971. p. 1-626.*
- Kliman B, Peterson RE. Double isotope derivative assay of aldosterone in biological extracts. *J Biol Chem* 1960;235:1639.
- Mayes D, Furuyama D, Kem DC, et al. A radioimmunoassay for plasma aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1970;87:1147-67.
- Goodfriend TL, Ball DL. Angiotensin and renin. In: *Handbook of radioimmunoassay. Abraham GE, Decker M (eds.). New York, Basel: 1977. p. 511.*
- Gláz E. A mellékvesekéreg. Gláz E (szerk.). *Klinikai endocrinológia. Budapest: Medicina Kiadó; 1981. p. 449-638.*
- White PC. Mechanism of disease: disorders of aldosterone biosynthesis and action. *N Eng J Med* 1994;331:250-58.
- Young MJ, Cline DC, Cole TJ, et al. Cardiac steroidogenesis in the normal and failing heart. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5121-6.
- Weber KT. Mechanism of disease: Aldosterone in congestive heart failure. *N Eng J Med* 2001;345:1689-97.
- Davies E, Mackenzie SM. Extra-adrenal production of corticosteroids. *Clin Exp Pharm Phys* 2003;30:437-45.
- Satoh M, Nakamura M, Saitoh H, et al. Aldosterone synthase (CYP11B2) expression and myocardial fibrosis in the failing human heart. *Clin Sci* 2002;102:381-6.
- Gláz E, Rácz K. Kortikoszteroidok. *Rosivall L, Kiss I (szerk.). Nephrologia. Budapest: Medintel Könyvkiadó; 2003. p. 151-6.*
- Conn JW, Rovner D, Cohen EL. Normokalemic primary aldosteronism. A frequent cause of curable essential hypertension. *J Lab Clin Med* 1965;66:863.
- Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after "non-selective" screening of hypertensive patients. *J Hypertension* 2003;21:2149-57.
- Gláz E. Primer aldosteronismus és egyéb mineralocorticoidosmok. *Leövey A (szerk.). A klinikai endocrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve. Budapest: Medicina Kiadó; 2001. p. 402-19.*
- Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism: learning from the study of familial varieties. *J Hypertension* 2000;18:1165-76.
- Fehaily MA, Duh Q-Y. Clinical manifestation of aldosteronoma. *Surg Clin N Am* 2004;84:887-905.
- Arnaldi G, Mancini V, Costantini C, et al. ACTH receptor mRNA in human adrenocortical tumors: overexpression in aldosteronomas. *Endocr Res* 1998;24:845-9.
- Young WF. Minireview: primary aldosteronism – changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 2003;144:2208-13.
- Davies E, Holloway CD, Ingram MC. Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2. *Hypertension* 1999;33:703-7.
- Auchus RJ. Aldo is back: recent advances and unresolved controversies in hyperaldosteronism. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:153-8.
- Sutherland DAJ, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension increased aldosterone secretion and low plasma renin relieved by dexamethasone. *Canad Med Ass J* 1966;95:1109.
- McMahon GT, Dluhy RG. Glucokortikoid-remediálható aldosteronismus. *Cardiology Rev* 2004;12:44-8.
- Magill SB, Raff H, Shaker JL, et al. Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1066-71.
- Espiner EA, Ross DG, Yandle TG, et al. Predicting surgically remedial primary aldosteronism: role of adrenal scanning, posture testing, and adrenal vein sampling. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3637-44.
- Besser CM, Thorne MO. Slide atlas of clinical endocrinology. Fig No. 10/8. London: *Pub. Mosby Wolfe; 1994.*
- Gláz E. A primer hyperaldosteronismus kezelése. *Orvosi Hetilap* 2004;145:583-6.
- Funder JW. New biology of aldosterone, and experimental studies on the selective aldosterone blocker eplerenone. *Am Heart J* 2002;144:S8-S11.
- Brilla CG, Weber KT. Mineralocorticoid excess dietary sodium and myocardial fibrosis. *J Lab Clin Med* 1992;120:893-901.
- Rocha R, Martin-Berger CL, Yang P, et al. Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II /salt-induced vascular inflammation in the rat heart. *Endocrinology* 2002;143:4826-36.
- Williams JS, Williams GH. 50th Anniversary of aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2364-72.
- Vasan RS, Evans JC, Larson D, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in non-hypertensive persons. *N Eng J Med* 2004;351:33-41.
- Fritsch NM, Schiffrin EL. Aldosterone a risk factor for vascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2003;5:59-65.
- Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E. Remodeling of the left ventricle in primary aldosteronism due to Conn's adenoma. *Circulation* 1997;95:1471-8.
- Mihailidou AS, Mardini M, Funder JW. Rapid nongenomic effects of aldosterone in the heart mediated by protein kinase C. *Endocrinology* 2004;145:773-80.
- Takeda Y, Miyamori I, Yoneda T, et al. Regulation of aldosterone synthase in human vascular endothelial cells by angiotensin II and adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2797-800.
- Ahmad N, Romero DG, Gomes-Sanches EP, et al. Do human vascular endothelial cells produce aldosterone? *Endocrinology* 2004;145:3626-9.
- Christ M, Grimm W, Maisch B. Stellenwert der aldosteron-antagonistischen. *Therapie Internist* 2004;45:347-54.
- Pitt B, Zannad F, Remme W. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Eng J Med* 1999;341:709-17.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone post-acute myocardial infarction. Heart failure efficacy and survival study investigators. Eplerenone a selective aldosterone blocker in patient with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Eng J Med* 2003;348:1309-21.
- Tan LB, Schlosshan D, Barker D. Fiftieth anniversary of aldosterone: from discovery to cardiovascular therapy. *Int J Cardiology* 2004;96:321-33.