

Aldosteron, Mineralokortikoid Reseptörleri ve Vasküler İnflamasyon

Aldosterone, Mineralocorticoid Receptors, and Vascular Inflammation

Anette FIEBELER,^a
Dominik N. MULLER,^a
Erdenechimeg SHAGDARSUREN,^b
Friedrich C. LUFT^a

^aMedical Faculty of the Charité, Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Franz Volhard Clinic, HELIOS Klinikum, Berlin and ^bInstitute for Molecular Cardiovascular Research, University Hospital Aachen, Germany

Yazışma Adresi/Correspondence:
Anette FIEBELER,
Franz Volhard Clinic, Wiltberg Strasse
50, 13125 Berlin, Germany
fiebel@charite.de

Curr Opin Nephrol Hypertens 16:134–142. 2007
Lippincott Williams & Wilkins.

ACE anjiyotensin dönüştürücü enzim
ARB AT1 reseptör blokerleri
BMK1 büyük mitojen etkin protein kinaz-1
DHEA dehidroepiandrosteron
DOCA deoksikortikosteron asetat
EGFR epidermal büyüme faktör reseptörü
ENaC epitelyal sodyum kanalı
MAPK mitojen aktive protein kinaz
MCP monosit kemoatraktan protein
MDM2 mürin double minute tip 2
NOS nitrik oksit sentetaz
PAI-1 plasminojen aktivator inhibitör-1
PRA plasma renin aktivitesi
SGK1 serum ve glukokortikoid indüklenebilir kinaz 1
VEGFR2 vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü 2
VSMC vasküler düz kas hücresi

Current Opinion in Nephrology and Hypertension
2007, 16:134–142

Copyright © 2008 by Türkiye Klinikleri

ÖZET Derlemenin amacı: Aldosteron ve onun mineralokortikoid reseptörü en eski iletişim sistemini temsil etmektedir. Gerçekten, mineralokortikoid reseptörü kendisinin agonistinden daha eskidir. Her ikisi de muhtemelen uzunca süreler boyunca çeşitli fonksiyonlar yapmışlardır ve tuz tutulum fonksiyonları belki kısmen daha son zamanlarda ortaya çıkmıştır. Oldukça fazla sayıdaki kanıtlar aldosteronun vasküler hücrelerde haberleşmeyi yürüttüğünü ve vasküler yeniden yapılanma ve hedef organ hasarında önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Kan basıncı ve tuz dengesinden bağımsız etkiler ilk olarak iki büyük kalp yetmezliği çalışmasında gözlenmiştir. **Son bulgular:** Mineralokortikoid reseptör blokajının şimdilerde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonunun ve AT1 reseptör blokajının varlığında bile proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir. Mineralokortikoid reseptör blokajı test edilen her hipertansif modelde dolaşımdaki renin ve aldosteron seviyelerinden bağımsız olarak hedef organ hasarını azaltmaktadır. Bu korunma hipertansif olmayan diyabetik ve hiperlipidemik modellerde de gözlenmiştir. Vasküler hücrelerdeki iletişim primer olarak epidermal büyüme faktörünün katılımıyla mitojen etkin protein kinaz yolağını kapsar. Yeni iletişim moleküllerinin antiapoptotik ve proliferatif etkilere katılan mürin double-minute tip 2 proteinini içeren aldosteron aracılı olaylara katıldıkları gösterilmiştir. Klinik olarak, mineralokortikoid reseptörlerdeki mutasyonlar bu konunun önemine ayrıca ışık tutmaktadır. **Özet:** Aldosteron üzerine ilginin yeniden canlanması onun önemini ve vasküler yeniden yapılanma ve hedef organ hasarıyla klinik ilişkisini yansıtmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Aldosteron, anjiyotensin, mineralokortikoid reseptör, reaktif oksijen türleri, renin, hedef organ hasarı

ABSTRACT Purpose of review: Aldosterone and its mineralocorticoid receptor represent an ancient signaling system. Indeed, the mineralocorticoid receptor is older than its agonist. Both have probably served various functions through the eons and salt preservation may be relatively recent. A large body of evidence suggests that aldosterone conducts signaling in vascular cells and contributes substantially to vascular remodeling and target organ damage. A blood pressure and salt balance-independent effect was first observed in two large heart failure trials. **Recent findings:** Mineralocorticoid receptor blockade has now been shown to reduce proteinuria even in the face of angiotensin converting enzyme inhibition and AT1 receptor blockade. Mineralocorticoid receptor blockade effectively reduces target organ damage in every hypertensive model tested, irrespective of circulating renin and aldosterone levels. Protection is also observed in nonhypertensive diabetic and hyperlipidemic models. Signaling in vascular cells involves primarily the mitogen activated protein kinase pathway with participation of the epidermal growth factor receptor. Novel signaling molecules have been shown to participate in aldosterone-mediated actions including the murine doubleminute type 2 protein that participates in antiapoptotic and proliferative effects. Clinically, mutations in the mineralocorticoid receptor have shed additional light on its importance. **Summary:** A resurgence of interest in aldosterone reflects its importance and clinical relevance for vascular remodeling and target organ damage.

Key Words: Aldosterone, angiotensin, mineralocorticoid receptor, reactive oxygen species, renin, target-organ damage

Türkiye Klinikleri J Nephrol 2008, 3:25-35

Geleneksel olarak, aldosteron distal renal tübüllerde etkisini gösteren tuz-düzenleyici hormon olarak değerlendirilir. Aldosteron için primer uyarıcı faktörler anjiotensin II ve potasyumdur. Aldosteronun renal tübüldeki fonksiyonları hakkındaki bilgilerimiz belirgin olarak artmıştır. Aldosteron mineralokortikoid reseptörlere bağlanır ve çeşitli transkripsiyon faktörleri ile birlikte sodyum geri emilimi ve potasyum atılımında rol alan proteinlerin yapımını indükler. Özellikle önemli olan serum ve glukokortikoid uyarılabilir kinaz 1'dir (SGK1).¹ SGK1 sodyum geri emilimini kısmen luminal membrandan ubikuitin ligaz Nedd4-2-aracılı epitelyal sodyum kanalının geri alımını inhibe ederek indükler. Peroksisom çoğaltıcı etkin reseptör gamma (PPAR γ) aktivatörleri SGK1 ve ENaC mRNA ekspresyonunu artırır ve insan kortikal-toplayıcı tübüllerdeki ENaC α alt-ünitinin hücre-yüzey ekspresyonunu artırır. CAMP/protein kinaz A SGK1'in Nedd4-2-bağımsız fosforilasyon ve inhibisyonunu uyarır. SGK1 ayrıca sodyum/glukoz taşıyıcısını SGLT1, sodyum-bağlı dikarboksilat taşıyıcısını NaDC-1, epitelyal kanalı TRPV5, renal dış medüller potasyum kanalını ROMK ve voltaj bağımlı potasyum kanallarını KCNE1/KCNQ1 ve Kv1.3 içeren çeşitli renal taşıyıcı proteinleri aktive eder. Aldosteron cevabına aracılıkta rol oynayan ikinci önemli protein glukokortikoid ile uyarılan lösün fermuarlı (GILZ) proteindir.² GILZ hücre yüzey ENaC ekspresyonunu ve sonrasında da sodyum geri emilimini artırır.³ GILZ bu fonksiyonu ekstraselüler regüle olan kinazı (ERK) azaltarak gerçekleştirir.

Filogenetik kanıtlar aldosteronun uzak geçmişte tuz dengesini düzenleyici fonksiyonlarının dışında başka fonksiyonlarının da olduğunu düşündürmektedir.^{4**} Aldosteron sentazı kodlayan gen sarcoptergian saçakyüzgeçli balık/dörtbacaklısı serisinde son devonyan (Balıklar çağı) dönemde dört bacaklılar tarafından karasal kolonizasyonun başlangıcının öncesinde actinopterygian veya ışınlı yüzgeçli balık/dörtbacaklısından ayrılmasından sonra CYP11B geninin duplikasyonu ile ortaya çıkmıştır. Aldosteron su canlıları ve hava solunumu yapan organizmalar arasında evrimsel bir geçiş yapan fakat tamamen suda yaşayan Dipnoi akciğerli balıklarda bulunur. Bu durum aldosteronun rolünün suyun dışında volüm

kaybını ve dehidratasyonu önlemekten ziyade hipoksiye kortikoid cevabını arttırmak olduğunu düşündürmektedir. Sauropsidlerde plazma aldosteron konsantrasyonları amphibianlara göre daha düşüktür ve tuz dengesi regülasyonu hem aldosteron hem de kortikosterona bağlıdır. Karada yaşayan memelilerde aldosteron spesifik mineralokortikoid fonksiyon gerektirir çünkü aldosteronun mineralokortikoid reseptörlerle etkileşimi kortizol ve kortikosteronu inaktive eden 11b-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 (11bHSD2)'nin birlikte ekspresyonu ile korunur. Aldosteronun bu çeşit korunması olmayan ve kendisinin glukokortikoidlerin etkilerine mani olacak beyin nöronlarında ve kardiyak monositlerde adrenal dışı üretildiğine dair kanıtlar vardır.

Filogeni, mineralokortikoid reseptörlerinin aldosterondan daha eski olduğunu düşündürmektedir. Atasal bir kortikosteroid reseptörü muhtemelen 450 milyon yıldan daha önce bir gen ikilenmesi olayıyla glukokortikoid ve mineralokortikoid reseptörüne sebebiyet vermiştir. Ancak aldosteron çok sonra evrimleşmiştir. Bridgham ve ark.^{4**} aldosteronun evrimleşmesinden uzun süre önce aldosteron için mineralokortikoid reseptör afinitesinin kimyasal olarak benzer daha eski liganlarla onun yapısal bir yan ürünü olarak bulunduğunu göstermek için, atasal geni yeniden canlandırma stratejisini kullanmışlardır. Atasal nükleik asid serisine iki amino asit değişikliği getirmek günümüzdeki reseptör özgülüğünün evrimini özetlemektedir. Bridgham ve ark. sıkı bağlantıların önceden farklı bir rolde kullanılmış daha eski bir molekülünün seçilmesi-kullanılması ile yeni bir fonksiyonel komplekse değiştiğini belirtmişlerdir. Dolayısıyla mineralokortikoid reseptör ile birlikte aldosteron renal distal tübüldeki etkilerinin çok ötesinde etkilere sahiptir. Aldosteron vasküler hücreleri içeren birçok hücre tiplerini etkiler gibi gözükmektedir. Burada, moleküler mekanizmalar yönünden bilgilerimiz oldukça sınırlıdır. Ne var ki, geçerli olan kanıtlar aldosteronun sadece tuz-ve-su hormonu olmaktan çok öte olduğunu göstermektedir.

SON ZAMANLARDAKİ KLİNİK KANITLAR

Aldosteronun kardiyovasküler risk ve hedef organ hasarındaki rolü klinik kanıtlara dayanmaktadır. En büyük etki kalp yemezliği hastalarındaki iki araştır-

manın kavranması ile olmuştur: Randomize Aldosteron Değerlendirme Çalışması (RALES)⁵ ve Eplerenon Akut dönem sonrası Miyokard İnfarktüsü Kalp Yetmezliği Etkinliği ve Yaşam süresi Çalışması (EPHESUS).⁶ Bu iki çalışmanın etkisi aşırı vurgulanamaz. Ancak vasküler inflamasyon ve hedef organ hasarındaki haberleşmede aldosteron ve mineralokortikoid reseptörlerinin rollerinin altını çizen çok sayıda klinik araştırma vardır. Cohn ve Colucci⁷ son zamanlarda çeşitli klinik çalışmalarda aldosteron blokajının kardiyovasküler patofizyolojideki faydalı etkilerini özetlemiştir. Araştırmacılar çalışmayı yaparlarken mineralokortikoid reseptör blokajı ile birlikte nitrik oksitin biyoyararlanımını, daha az kollajen döngüsünü gösteren tip III prokollojenin amino-terminal propeptidindeki (PIIINP), azalmış sol ventrikül kitlesini, artmış miyokardiyal norepinefrin alımını, azalmış kalp hızı değişkenliğini, düzelmiş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu, azalmış PIIINP seviyelerini ve akut miyokard infarktüsü sonrası daha küçük sol ventrikül volümlerini, düzelmiş diyastolik fonksiyonu, ve akut miyokard infarktüsü sonrası azalmış mortaliteyi bildirmişlerdir.⁸ Bunlar etkileyici sonuçları olan izlenimlerdir. Bu faydalı etkiler hiçbir şekilde kalbe sınırlı değildir. Schjoedt ve ark.⁹ son zamanlarda spironolaktonun diyabetik nefropatili nefrotik düzeyde proteinürlü hastalar üzerindeki randomize çift-gizlenmiş kesitsel çalışmasını yorumlamışlardır. Hastalar anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerini veya AT1 reseptör blokerlerini (ARB) veya her ikisini de almışlardır. Ancak mineralokortikoid reseptör blokajının eklenmesi proteinüriyi ayrıca %30 azaltmıştır. Sonuçlar kan basıncı etkilerinden bağımsız elde edilmiştir ve glomerüler filtrasyon hızı bozulmamıştır. Bu çalışma daha önceki vaka bildirilerinin ve kontrolsüz klinik çalışmaların yerini almıştır.

Eğer aldosteron kardiyovasküler olayların major bir tetikleyicisi ise, primer aldosteronizmi hastalar özellikle risk altında olmalıydı. Milliez ve ark.¹⁰ primer aldosteronizmi 124 kişiyi benzer kan basınçları olan ve diğer şaşırtıcı değişkenleri uyuşan 465 hipertansif kontrol bireyleri ile karşılaştırmışlardır ve primer aldosteronizmi hastaların daha sıklıkla artiyal fibrilasyon, miyokardiyal infarktüs, sol ventriküler hipertrofisi ve inme yaşadığını bulmuşlardır. Sekon-

der hipertansiyon aynı hastalarda görünüşe göre multifaktöryel olabilmektedir. Pizzolo ve ark.¹¹ renovasküler hipertansiyonlu hastalarda primer aldosteronizmin insidansında artış gözlemlemiştir.

Örneğin Afrikano-Amerikalılar gibi düşük-renin hipertansiyon insidansı yüksek olanların diüretik-kalsiyum kanal blokeri kombinasyonundan fayda gördüğü söylenmektedir; ancak, bir diüretik-valsartan kombinasyonu benzer etkiye sahiptir.¹² Weinberger ve ark.¹³ direkt olarak aldosteronun rolünü düşük-renin hipertansiyonlu hastalarda eplerenon ve losartan ile karşılaştırarak çalışmışlardır ve kan basıncını düşürmede eplerenon'un losartan'dan daha etkili olduğunu bulmuşlardır. İlginçtir ki mineralokortikoid reseptör blokajı daha düşük plazma renin aktivitesi (PRA) değerlerine rağmen, etkili gözükmemektedir.¹⁴ Mineralokortikoid reseptör bloke edici tedavi ile atriyal fibrilasyonun azaldığı düşünülmektedir, ancak aldosteron inhibisyonu ACE inhibisyonu veya ARB tedavisi kadar sağlam bir şekilde yerleşmemiştir.¹⁰ Stewart ve ark.¹⁵ Afro-Karayibli hastalarda beyazlara göre daha yüksek aldosteron ve daha düşük PRA değerleri tespit etmişlerdir. Bu grupta sol ventrikül kitle indeksi aldosteron konsantrasyonları ile yüksek oranda koreledir. Seychelles'den Afrikalı hastalar PRA değerlerinden bağımsız olarak daha yüksek aldosteron değerlerine sahiptir. Dikkate değer olarak, aldosteron seviyeleri bel çevresi ile, diğer bilinen aldosteron salınımını uyaran maddelerden daha iyi korelasyon gösterir. Keidar ve ark.¹⁶ mineralokortikoid reseptör blokajının konjestif kalp yetmezliği hastalarındaki monosit kaynaklı makrofajlardaki oksidatif stresin belirteçlerini belirgin olarak azalttığını gözlemlemiştir. Spironolakton lipid peroksid içeriğini, süperoksit ion salınımını, ve düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonunu sırasıyla %28, 53 ve 70'e kadar azaltmaktadır. Buna ek olarak, ACE2 ve ACE2 mRNA 3 ila 6 kat artarken ACE aktivitesi azalmıştır. ACE2 anjiyotensin II'yi reseptörü vasıtasıyla haberleşen anjiyotensin 1-7'ye dönüştürür ve koruyucu etkisini gösterir.

ADRENAL VE ADRENAL-DIŞI ALDOSTERON ÜRETİMİ

PRA ve anjiyotensin konsantrasyonlarının düşük olduğu zamanda bile aldosteronun artan oranlarda

üretildiği bulgusuna muhtemel bir açıklama lino-
leik asit -12,13-epoksi-9-keto-10(trans)- oktadese-
noik asit'in (EKODE) okside türevinin üretimiyle
ilgili olabilir. Bu bileşik 0,5 mM seviyesi kadar dü-
şük konsantrasyonlarda bile aldosteroneogenezi
uyarır [17]. Son zamanlarda EKODA'nın adrenal
glomerulozadaki depolardan kalsiyumu serbestleş-
tirdiği ve sonrasında inositol (1,4,5) trifosfat sin-
yalleşmesi ile adrenal hücrelerden aldosteron
sekresyonunu arttırdığı tespit edilmiştir.¹⁸ Bu çalış-
ma obezite, metabolik sendrom ve klasik anjioen-
sin II-bağımlı ve potasyum-bağımlı yollardan
bağımsız olarak aldosteron üretimi için yeni bir
uyaran arasında önemli bir bağlantı sağlamıştır.

Aldosteronun adrenal dışında da üretilip üretil-
mediği hala tartışma konusudur. Mizuno ve ark.¹⁹
kalp yetmezlikli hastalarda çalışma yapmışlar ve aort
kökü, intraventriküler kardiyak ven ve koroner sin-
nüse kateter yerleştirmişlerdir ve aort köküne göre
intraventriküler ven örneklerinde ve koroner sinüs-
lerde aldosteron seviyelerini anlamlı olarak yüksek
bulmuşlardır. Kalp yetmezliği olan kontrol grubu
farklılık göstermemiştir. Beyin natriüretik peptid po-
zitif kontrol olarak ölçülmüştür ve ACE aktivitesin-
de olduğu gibi beklenen farklılıkları göstermiştir.
Yazarlar aldosteron, beyin natriüretik peptid, ve
ACE'nin kalp yetmezliği şiddeti ile orantılı olarak
yetmezlikli insan ventriküllerinde üretildiği sonu-
cuna varmışlardır. Nakamura ve ark.²⁰ otopsilardan
elde edilen sol ventrikül dokularını kullanmışlardır
ve Southern blot analizini takiben rivörs transkrip-
taz polimeraz zincir reaksiyonunu uygulamışlar ve
CYP17 gen ekspresyonunu incelemişlerdir. Sonrasın-
da kardiyak kateterizasyon sırasında koroner sinüs-
te ve aort kökünde plazma aldosteron ve
dehidroepiandrosteron (DHEA) seviyelerini ölçmüş-
ler ve aldosteronun değil DHEA'nın kontrol birey-
lerinde sekrete edildiğini saptamışlardır. Bunun
yanında kalp yetmezliği hastalarında DHEA değil fa-
kat alsosteron sekrete edilmiştir. Gomez-Sanchez ve
ark.²¹ in vivo sağlıklı sıçan kalbindeki aldosteron içe-
riğinin seviyesini başka yerlerde bildirilenlerden be-
lirgin olarak düşük bulmuşlardır ve bu da sağlam
sıçanlardaki plazma seviyelerin yansıtmaktadır. Ye
ve ark.²² aldosteron sentetaz ve (CYP11B2) ve 11 β-
hidroksilaz genlerinin sıçan kalbinde bulunmadığı-
nı saptamışlardır. Sıçanlar insanlardan bu bakımdan

farklı olabilir veya kalp yetmezliği hali kardiyak al-
dosteron ekspresyonunu mümkün kılacak du-
rumları ortaya çıkarabilmektedir.

SON ZAMANLARDAKİ HEDEF ORGAN HASARININ HAYVAN ARAŞTIRMALARI

Hayvan modelleri aldosteron ve mineralokortikoid
reseptörlerinin patofizyolojik kardiyovasküler etki-
lerine daha fazla ışık tutmaktadır. Son zamanlardaki
çeşitli çalışmalar inflamatuvar doku yeniden yapılan-
ması ve mineralokortikoid reseptör aktivasyonu ara-
sında kan basıncından bağımsız bir ilişki
göstermişlerdir. Aldosteron ve artmış tuz alımı damar
çeperi içerisinde inflamasyon ve oksidatif stres üre-
tir. Lam ve ark.²³ deoksikortikosteron asetat (DOCA)
tuz rat (sıçan) modelini kullanmışlar ve daha önce
kalp için gösterildiği gibi doku yeniden yapılanması-
nın böbrek için geri dönüşümlü olduğunu bulmuş-
lardır. Düzelmış doku iskeleti siklooksijenaz 2
ekspresyonunun onarımı ve NADPH-oksidaz ve he-
moksijenaz-1 alt ünitelerinin ekspresyonundaki azal-
ma ile ilişkilidir. Dahası, transforme edici büyüme
faktörü-β ekspresyonu azaltılmıştır. İlginç olarak, in-
filtre edici mononükleer hücreler ve osteopontin gi-
bi diğer inflamatuvar belirteçler DOCA tuz
ratlarında uyarılmıştır. Ancak, mineralokortikoid re-
septör blokajı bu durumu değiştirmemiştir. Aldigier
ve ark.²⁴ sıçanlarda 5/6 nefrektomiden sonra glome-
ruloskleroz indeksini ve renal fonksiyonlar üzerinde
mineralokortikoid reseptör blokajının rolünü çalış-
mışlardır. Nefrektomiden 8 hafta sonra, hayvanlara
yalnızca spironolakton veya ARB veya nonspesifik
antihipertansif bir ilaçla kombinasyonu verilmiştir.
Tedavi öncesinde, renal sklereoz indeksi renal biop-
si ile değerlendirilmiştir. Tedaviden 4 hafta sonra, re-
nal fonksiyonlar korunmuştur ve glomeruloskleroz
spironolakton ile tedavi edilen bütün sıçanlarda geri-
lemiştir. Elektron mikrokopisi spironolakton ile bir-
likte ARB ile tedavi edilen grupta daha belirgin olmak
üzere, spironolakton ile tedavi edilen sıçanlarda po-
dositlerdeki ayaksı çıkıntılardaki kısmi restorasyonu
ortaya çıkarmıştır. Nagase ve ark.²⁵ Dahl tuz-hiper-
tansiyon sıçanlarında aldosteron ve mineralokortiko-
id reseptör blokerlerinin podositlere etkilerini
hipertansiyondaki proteinürinin patogenezi aydın-
latmak için araştırmışlardır. Nagase ve ark. podosit
ayaksı çıkıntılarındaki silinmeyi tuz yüklemeyen 2

hafta kadar erken proteinüri sadece orta derecede artmışken göstermişlerdir. Tedavi edilmemiş tuz-yüklenmiş organizmalarda podosit hasarı için belirteçler (desin ve B7-1) artarken, yarık diafram proteini, nefrin için immün boyanma azalmıştır. Hidralazin veya eplrenon ile tedavi kan basıncını düşürmüştür. Ancak elektron mikroskopu ile değerlendirilmesine göre, sadece eplrenon podosit morfolojisini korumuştur. Korunmuş podositler azalmış proteinüri ve daha az glomerüloskleroz ile koreledir. Böylece, renal hasarın iki farklı modelinde mineralokortikoid reseptör blokajı filtrasyon bariyeri ve podositler üzerinde koruyucu etki göstermiştir.

Diyabetik nefropatide mineralokortikoid reseptör blokajının koruyucu rolü son zamanlarda Han ve ark.^{26,27} tarafından Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty sıçanlarında iki çalışmada gösterilmiştir. Spironolakton bağ dokusu, büyüme faktörü ve kollajen gibi profibrotik proteinlerin yanında monosit kemoatraktan protein (MCP)-1 ve nükleer faktör- κ B gibi inflamasyon belirteçlerini azaltmıştır. Bunun yanı sıra, Pechanova ve ark.²⁸ nitrik oksit ve S-nitroinositol muhafazasının mineralokortikoid reseptör blokajının faydalı etkilerinin bir parçası olduğunu göstermişlerdir. Pechanova ve ark. N^G-nitro-L-arginin (L-NAME) ile tedavi edilmiş sıçanlarda çalışmışlardır. L-NAME hipertansiyonu indükler, oksidatif stresi artırır ve nitrik oksit sentaz (NOS) vasıtasıyla nitrik oksit yapımını inhibe ederek inflamatuvar ve fibrotik hedef organ hasarını uyarır. Suzuki ve ark.²⁹ apolipoprotein E eksikliği olan farelerde mineralokortikoid reseptör blokajını çalışmışlardır. Yüksek kolesterolü diyet ile beslenen ApoE^{-/-} fareler aterosklerotik lezyonların gelişimi ve artmış oksidatif stres için iyi bir model olmaktadır. Eplrenon tedavisi aterosklerotik plakların gelişimini %70 önlemiştir ve inflamatuvar cevabın yanında oksidatif stresi azaltmıştır. Mineralokortikoid reseptör blokajı azalmış süperoksit üretimi, p47phox ekspresyonu, tümör nekroz faktör (TNF)- α salınımı ve MCP-1 ekspresyonunun artışı ile neticelenmiştir. Johar ve ark.³⁰ bir düz kas NADPH alt üniti olan Nox2'nin aldosteronla uyarılan reaktif oksijen türlerinin üretimi ve hedef organ hasarı için gerekli olduğunu göstermiştir. Ma ve ark.³¹ plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)'i

kodlayan genden yoksun fareleri araştırmışlardır. Yabani tip kontrol fareleri ile karşılaştırıldığında, aldosteron PAI-1^{-/-} farede proteinüriyi uyaramamıştır. Dolayısıyla, sadece kontroller renal kollajen içeriği, infiltre eden inflamatuvar hücre sayısı, osteopontin ve MCP-1 ekspresyonunda artış göstermiştir. Yazarların bulguları PAI-1'in böbrekte aldosteronun zararlı etkilerine aracılık ettiğini düşündürmektedir. Tirozin kinaz Rho aldosteron aracılı kardiyovasküler etkiler için bir diğer önemli hedefdir. Sun ve ark.³² tek taraflı nefrektomize ratlarda aldosteron/tuz ile uyarılan hipertansiyonu çalışmak için fasudil (spesifik bir Rho-kinaz inhibitörü)'i kullanmışlardır. Fasudil kan basıncını etkilememiştir, ancak proteinüri, glomerüler hücre proliferasyonu ve tubulointerstisiyel fibrozisten korumuştur. Vallon ve ark.³³ SGK1'den yoksun fareleri çalışmışlardır. Kontrol ve SGK1 geninden yoksun fareler DOCA tuz hipertansiyonu uyarısına maruz bırakılmışlardır. Üç hafta sonra, her iki hayvan grubunda da kan basıncı yükselmiştir. Ancak, kontroller ile karşılaştırıldığında, sadece SGK1'den yoksun fareler kardiyak fibrozisten korunmuştur.

Aldosteron iletişim (sinyalleşme) yolları kalp ve böbrekte bezerdirler. Kobayashi ve ark.³⁴ Dahl tuz-hassas sıçanların yetmezlikli kalplerinde eplrenon'un kardiyoprotektif etkilerinde rol oynayan proteinleri araştırmışlardır. Eplrenon NADPH oksidaz alt ünitelerini, uyarılabilir NOS ve LOX-1'in indüksiyonunun yanında eNOS azalmasından korumuştur. Eplrenon tedavisi ayrıca kalpte nükleer faktör- κ B, ERK1/2, c-Src ve p70S6 kinaz aktivitesini azaltmıştır. Nagata ve ark.³⁵ nisbeten düşük serum aldosteron değerlerine sahip Dahl tuzduyarlı sıçanlarda eplrenon'un kardiyak hipertrofi ve yetmezlik üzerine etkilerini araştırmışlardır. Eplrenon bu sıçanlarda tuz indüksiyonundan sonra kardiyak hipertrofi ve kalp yetmezliğini azaltmıştır. Koroner damarlar çevresinde makrofaj infiltrasyonu, intersitisiyel fibrozis ve reaktif oksijen türlerinin üretimi mineralokortikoid reseptör blokerleri ile korunan sıçanlarla karşılaştırıldığında tedavi edilmeyen grupta artmıştır.

İki ligand –aldosteron ve kortikosteron- mineralokortikoid reseptörlere eşit afinite ile bağlanır ve ikisi de reseptörü aktive edebilir. Adrenalekto-

mize sıçanlarda dolaşımda her iki ligand büyük oranda yoktur ve sıçanlar hem inflamatuvar hem de fibrotik kardiyovasküler yeniden biçimlenmeden korunmuşlardır. Biz insan renin ve insan anjiotensinojen genlerini eksprese eden çift-transgenik sıçanlarda çalıştık.^{36••} Hayvanlarda yüksek plazma anjiotensin II ve aldosteron konstrasyonları görüldü. Adrenalektomi kan basıncını etkilemese de, mortaliteyi büyük oranda azalttı ve kardiyak ve renal fonksiyonları korudu. Bizim modelde adrenalektomi sonrası, aldosteron kalpte tespit edilmedi, bu da modelimizde aldosteronun adrenal bezlerde üretildiğini ve dolaşımdan kalbe taşındığını göstermektedir. Xue ve Siragy tarafından gösterildiği üzere, bu durum böbrekte farklı olabilir.³⁷ Onlar aldosteronu adrenalektomiden 5 gün sonra sıçanların böbrek dokularında tespit etmişlerdi. Ek olarak enzimin mRNA ve proteini aldosteron sentezinin son basamağında rol alır ki -Cyp11B2- temel olarak renal kortekste tespit edilmiştir. Düşük tuz diyeti ve anjiotensin II verilmesi renal Cyp11B2 mRNA ekspresyonunu arttırmıştır. Ek olarak, Cyp11B2, streptozosin ile diyabetik oluşturulan hiperglisemik sıçanlarda diyabet indüksiyonundan hemen 1 hafta sonrasında Cyp11B2 mRNA ekspresyonunu arttırmıştır. Kan şekeri konsantrasyonlarından bağımsız olarak artmış Cyp11B2 ekspresyonu ARB verilmesi ile azaltılmıştır. Böbrek tarafından üretilen aldosteronun özellikli rolü belirlenmeyi beklemektedir. Dolaşımdaki aldosteron konsantrasyonları diyabetik hayvanlarda düşük olduğundan etkiler muhtemelen otokrin veya parakrindir.

Her koşul altında mineralokortikoid reseptör ligandı tamamen tanımlanmamıştır. Wang ve ark.³⁸ bununla beraber mineralokortikoid reseptörlerinin böbrekte mineralokortikoidlerin patofizyolojik etkilerine aracılıkta son derece önemli olduğunu göstermişlerdir. Soğukla indüklenen hipertansiyon ve renal hasarı içeren bir sıçan modelinde, Wang ve ark. küçük interferans RNA ile mineralokortikoid reseptör fonksiyonunu bloke etmişlerdir. Tedavi grubu kontrollere göre belirgin olarak düşük kan basıncına sahipti ve renal fonksiyonlar muhafaza edilmişti. Böbreklerin immunokimyasal analizi mineralokortikoid reseptörleri etkisizleştirildikten sonra glomerülde azalmış reseptör ekspresyonunu,

azalmış renal hipertrofiyi ve en aza indirgenmiş tübül atrofisi göstermiştir.

Kardiyovasküler sistem ve böbreklerdeki düzenleyici etkisinin dışında, aldosteron kemik yeniden yapılanmasını da etkiler. Chhokar ve ark.³⁹ kalsiyum ve magnezyum dengesi üzerine aldosteronun etkilerini göstermek amacıyla bir sıçan modeli kullanmışlardır. Aldosteron-tuz verilmesinden bir hafta sonra azalmış serum kalsiyum ve magnezyum konsantrasyonlarının yanında uriner ve fekal kalsiyum ve magnezyum atılımı meydana gelmiştir. Bunun yanı sıra doku kalsiyum içeriği hayvanlarda artmıştır. 6 haftalık tedaviden sonra kemik mineral dansitesi ve kemik dayanıklılığı azalırken paratiroid hormon konsantrasyonları yükselmiştir. Periferik yaymada mononükleer hücreler, kalsiyum ve magnezyum yükü aldosteron-tuz tedavisinin daha ilk haftası içinde artmıştır. Ek olarak, kan lenfositleri muhtemel immün hücre modülasyonunu düşündüren artmış hidrojen peroksit üretimi göstermiştir. Bu bağlamda Vidal ve ark.⁴⁰ paratiroid hormonun aldosteronla uyarılan kalsiyum ve magnezyum kan dengesinden sorumlu olduğunu göstermişlerdir. Paratiroidektomi aldosteronun kemik ve mineral metabolizması üzerine olan etkilerini tersine çevirmiştir. Hiperaldostrenizmi insanlarda kalsiyum ve magnezyum hemostazının dikkatli bir değerlendirilmesi yapılmamaktadır. Mineralokortikoid reseptör blokajı, muhtemelen osteoporoz ve kırıklara yatkınlık üzerine etkiye sahip olabilir.

İmmünkompetan hücrelerde aldosteronun etkisinin gözlemlenmesi bizi kendi grubumuzda daha önceki hayvan çalışmalarındaki hedef organları tekrar analiz etmeye yöneltti. Bu bağlamda, biz aktive olmuş renin-anjiotensin-aldosteron sistemi ile immün sistem arasındaki yakın ilişkiyi göstermiştik.^{41•} Yüksek plazma anjiotensin II ve aldosteron konsantrasyonlu sıçan modellerinin renal ve kardiyovasküler hasarı deksametazon, mikofenolat mofetil, ve siklosporini içeren immunosupresif ajanlar ile veya TNF- α blokajı ile önlenir.^{41•,42,43} Tedavi edilmemiş sıçanlar kompleman faktörleri C3 ve C5b-9 için artmış protein miktarlarının yanı sıra yüksek miktarlarda infiltratif monositler, makrofajlar, T-lenfositler, ve dendritik hücreleri

bulundurulur. Tersine, adrenaletomize sıçanlar doğal ve kazanılmış immün cevaba aracılık eden immünkompetan hücrelerin kompleman faktör birikiminin yanı sıra hücresel infiltrasyonundan korunmuşlardır.^{36••} Resim 1 glomerüllerde ve kan damarlarında immünofloresan C3 ekspresyonunu göstermektedir. Resim 2 ise damarlarda ve glomerüllerde C5b-9 membran-atak kompleksinin immünohistokimyasını göstermektedir. Adrenaletomi (aldosteronun elimine edilmesi) boyanmayı belirgin olarak azaltmıştır. Ahokas ve ark.^{nın}⁴⁴ verileri aldosteronun dolaşımdaki immün hücrelerin uyarılmasında muhtemel bir rolü olduğunu daha önce göstermişti. Aldosteronun fizyolojik ve

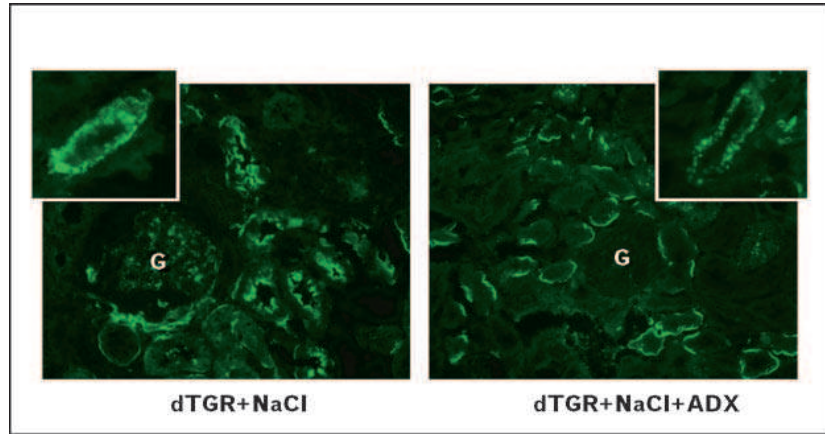
patofizyolojik durumlarda immün cevabın modülasyonundaki rolü açıklanmayı beklemektedir.

Aldosteron protrombotik etkiler de gösterebilir. Bodary ve ark.⁴⁵ fareleri ve fotokimyasal arteriyel hasardan sonra aldosterona cevabını araştırmışlardır. Aldosteron arteriyel hasardan sonra tıkalı trombus oluşum zamanını kısaltmıştır. Bu etki spironolaktone ile engellenmiştir. Bu bulguların klinik anlamları varsa da henüz netlik kazanmamıştır.

HÜCRESEL MEKANİZMALAR

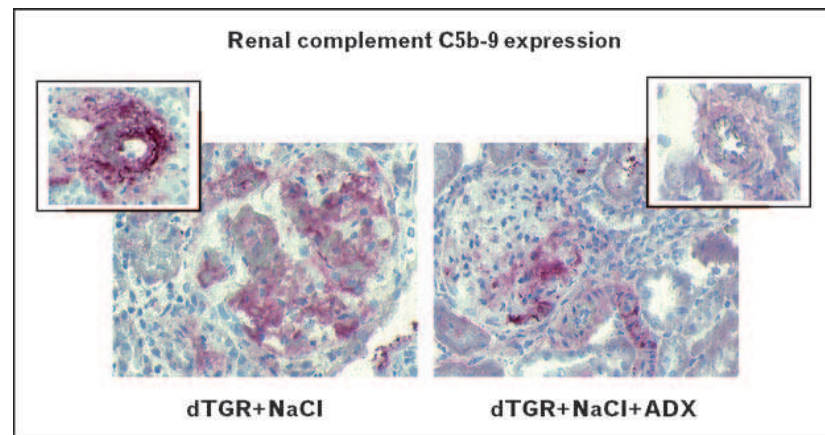
Aldosteronun hücresel etkilerini tanımlamak için iki ayrı zaman noktası gereklidir. Klasik olarak, mi-

Böbrek korteks kesitleri tübüler epitelyal hücrelerde, küçük damarların mediasında ve glomerüllerde C3 immün reaktivitesini gösteriyor. Adrenaletomize sıçanların (ADX) böbreklerinde tübüllerin bazal kısımlarında dağınık immünoreaktivite bulunuyor. dTGR, çift transgenik sıçan; G, glomerül.



RESİM 1: Kompleman C3'ün renal ekspresyonu

C5b-9 immünoreaktivitesi resim 1'deki C3 dağılımına benzer bir boyanma paterni gösteriyor. dTGR, çift transgenik sıçan



RESİM 2: Kompleman C5b-9'un renal ekspresyonu

neralokortikoidler diğer bütün steroidler gibi protein sentezi üzerine etki yaparlar. Bu genomik tesir olarak da adlandırılan etkinin dışında son zamanlardaki raporlarda aktinomisin D veya sikloheksimid ile bloke edilemeyen steroid ile indüklenen etkiler tarif edilmiştir. Bu gözlemler genomik olmayan etkilerin protein sentezine bağlı olmadığını düşündürmektedir. Genomik olmayan etkiler reseptörün nükleer translokasyonu gerçekleşmeden önce dakikalar içinde gelişir. Muhtemelen, diğer iletişim molekülleri ile etkileşebilen hücre membranında lokalize başka reseptörler bulunmaktadır.

Çeşitli hücre tiplerinde aldosteronun varlığında değişen çok sayıda iletişim yolu tanımlanmaktadır. Mesela, Nagata ve ark.⁴⁶ aldosteronun insan umbilikal ven endotelial hücrelerinde reaktif oksijen türlerini arttırdığını göstermişlerdir. Eplerenon ile bu etki kaldırılabilir. Nishiyama ve ark.⁴⁷ mezengiyal hücreleri araştırmışlar ve aldosteron ile inkübasyonun mRNA-ekspresyonunu değiştirmeden NADPH oksidaz aktivitesini arttırdığını bulmuşlardır. Callera ve ark.⁴⁸ vasküler düz kas hücrelerinde (VSMC) yukarı yönlü sitoplazmik tirozin kinaz c-src'nin aldosteron ile indüklenen ERK1/2 fosforilasyonu için son derece önemli olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, NADPH-oksidad aktivitesi ve (³H) prolin birleşmesi- kollajen sentezi için bir belirteç- hücrelerde indüklenmiştir. Spontan hipertansif ratlardaki vasküler düz kas hücrelerinde aldosteron ile indüklenen etkiler için geçen zaman Wistar-Kyoto sıçanlarından alınan kontrol hücreler ile karşılaştırıldığında sola kaymıştır. Jaffe ve Mendelsohn⁴⁹ anjiotensin II ile aldosteron arasındaki ilişkinin moleküler altyapısını anlamak için VSMC'de mineralokortikoid reseptör ekspresyon paternini ve anjiotensin II'nin etkilerini araştırmışlardır ve insan aort ve koroner arter hücrelerinde fonksiyonel mineralokortikoid reseptör ekspresyonunu göstermişlerdir. Dahası, Jaffe ve ark. hem anjiotensin hem de aldosteronun immortalize ve primer insan koroner VSMC'sinde element-lusiferaz raportör cevabını aktive ettiğini göstermişlerdir. Bu aktivasyon aldosteron veya mineralokortikoid reseptörlere değil AT1 reseptöre bağlıdır. Böylece, ERK1/2 fosforilasyonu gibi anjiotensin II'nin erken etkileri VSMC'deki bir fonksiyonel reseptör tarafından düzenleniyor gibi düşünülmektedir,⁵⁰ mineralo-

kortikoid reseptör promoter'i üzerindeki aldosteron II'nin düzenleyici rolü mineralokortikoid reseptöründen bağımsız görünmektedir.

Min ve ark.⁵¹ VSMC'lerde aldosteronun anjiotensin II'nin mitojenik etkisini arttırdığını göstermiştir. Bu etki anjiotensin II için 10⁻¹⁰ mol/l ve aldosteron için 10⁻¹² mol/l kadar düşük konsantrasyonlarda gözlemlenmiştir. Her iki uyarı da bu konsantrasyonlarda tek başına bağımsız bir etkiye sahip değilken birlikte DNA sentezini belirgin olarak artırır. İntersitisyumdaki fibroblastlar renal-tübulo-intersitisyal fibrozis gelişimi için hedef hücrelerdir. Nagai ve ark.⁵² aldosteronun renal fibroblastlardaki genomik ve genomik olmayan etkilerini tanımlamışlardır. 10⁻⁸ mol/l konsantrasyonlarında, aldosteron 5 dakika içinde eplerenon tarafından engellenen ERK1/2 fosforilasyonunu indüklemiştir. Aldosteron prolinin inkorporasyonu ile belirlenen kollajen sentezinin yanı sıra, kollajen I, III ve IV'ün mRNA-ekspresyonunu uyarır. Her iki etki fonksiyon gören ERK1/2'nin yanı sıra mineralokortikoid reseptöre bağlıdır. Terada ve ark.⁵³ mezengiyal hücrelerde mitojen etkin protein kinaz (MAPK) yolunu tanımlamışlardır. Aldosteron spironolakton ile azaltılan ERK1/2, MEK, Ki-RasA ve c-Raf aktivasyonunu tetiklemiştir. Bunun dışında, aldosteron promoter aktivitesini ve siklin D1 ve siklin A protein seviyelerini arttırmıştır. Her iki protein de hücre siklusunun G1/S fazında eksprese olmaktadır. Böylece MAPK ve ERK1/2 aktiviteleri hücrel iletişim ve daha önce VSMC'ler için gösterildiği üzere mesangiyal hücreler ve fibroblastlarda proliferasyon için son derece önemlidir.

Nakamura ve ark.⁵⁴ hücre siklusunun regülasyonunda yer alan genlerin kültüre edilmiş insan VSMC'lerinde ve insandaki küçük dirençli arterlerde tek başına aldosteron tarafından uyarılıp uyarılmadığını test etmiştir. Bu yazarların mikrodizi çalışmaları mürin double-minute tip 2 (MDM2) ekspresyonunun - p53 (major tümör supresyon geni)'ün regülasyonundan sorumlu gen ürünü ve hücre büyümesi ve antiapoptoziste rol alan genlerden biri-mineralokortikoid reseptörü pozitif olan VSMC'lerde aldosteron tarafından belirgin olarak arttırıldığını göstermiştir. Bu bulgu, rivörs transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu, immünblot ve im-

münfloresans analizleri ile doğrulanmıştır. Ek olarak, küçük interferans RNA kullanarak yapılan bir analiz bu gen ürününün aldosteron ile uyarılan VSMC'lerin hücre proliferasyonunda yer aldığını göstermiştir. Eplerenon bu gen indüksiyonunu VSMC'lerde aldosteron ile inhibe etmiştir. MDM2 proteini bir kontrol popülasyonu ile karşılaştırıldığında primer aldosteronizmlı hastalarda küçük direnç arterlerinin VSMC'lerinde daha yoğun bulunmaktadır. Nakamura ve ark. MDM2'nin mineralokortikoid reseptör aracılı aldosteron stimülasyonu ile tetiklenen VSMC'nin hücre proliferasyonunu regüle eden mineralokortikoid-cevaplı genlerden biri olduğunu ileri sürmektedir. Böylece MDM2, aldosteron ile indüklenen vasküler yeniden yapılanma için önemli bir aday olmaktadır.

Ishizawa ve ark.⁵⁵ büyük MAPK-1 olarak adlandırılan (BMK1) ayrıca ERK5 olarak da bilinen sinyalleşme zincirinde ERK1/2'nin aşağı yönünde yer alan diğer bir MAPK üzerine etkilerini araştırmışlardır. 10 dakika sonra aldosteron fonksiyonel ERK1/2 kinaz, serbest oksijen radikalleri ve mineralokortikoid reseptörler bağlı VSMC'lerde artmış BMK1 aktivitesine yol açmıştır. BMK1'den yoksun hücrelerde aldosteron ile indüklenen hücresel proliferasyonun azalmış olması bu yeni MAPK'nın önemli fonksiyonel rolünü göstermektedir.

Anjiyotensin II ve aldosteron etkileşiminin moleküler mekanizmaları yeni terapötik stratejilere yol açabilir. Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) bu yönden ilginç bir adaydır. EGFR'in anjiyotensin II ve aldosteron-uyarılı iletişimde son derece önemli olduğu önceki zamanlarda gösterilmişti. Grossmann ve ark.^{56,57} aldosteron ile uyarılan sinyal iletişiminde EGFR'nin moleküler mekanizmalarının katkılarını araştırmış ve mineralokortikoid reseptörlerinin ERK1/2 fosforilasyonunu stimüle etmek için EGFR iletişim yolağını kullandığını bulmuşlardır. Bunun yanında bu yazarlar aldosteron bağlı mineralokortikoid reseptörlerin EGFR promoter vasıtasıyla EGFR ekspresyonunu arttırdığını saptamışlardır. Ayrıca yazarlar EGFR promoter ve mineralokortikoid reseptörlerinin delesyonlu yapılarında, bu etkileşimde rol alan spesifik alanlar tanımlamışlardır. Bir kere spesifik inhibitör kullanılabilir duruma gelince, in-vivo deneylerin mineralokortikoid reseptör-EGFR etkile-

şiminin farmakolojik etki gücünü göstermek amacıyla yapılması gerekecektir.

Marumo ve ark.⁵⁸ son zamanlarda kemik iliği kaynaklı öncül hücrelerde (BMPC) aldosteronun etkilerini bildirmişlerdir. Aldosteron 10^{-7} mol/l kadar düşük konsantrasyonlarda BMPC formasyonunu in vitro inhibe etmiştir. Bu etki spironolaktonun varlığında azalmıştır. Aldosteron vasküler endotelial büyüme faktör reseptörünü (VEGFR2) baskılayarak aktivite gösterir. VEGFR2 hücre proliferasyonu, hücre sağkalımı, migrasyon, diferansiasyon, ve inhibe edilmiş Akt fosforilasyonuna aracılık eder. Akt bir onkogendir ve hücresel proliferasyonda yer alan serin/tirozin protein kinaz olarak görev yapar. Diğer hücrelerde gözlemlendiği üzere aldosteron reaktif oksijen türlerin miktarını artırır. Antioksidan N-asetilsistein aldosteronun Akt fosforilasyonu ve VEGFR2 ekspresyonu üzerine olan inhibitör etkilerini azaltır. Mineralokortikoid reseptör bloke eden ilaçlar belirli hastaların hücre bazlı anjiyogenik tedaviye cevabını muhtemelen iyileştirebilir.

BAKİŞ AÇILARI

Mineralokortikoid reseptör birçok farklı hücre tiplerinde çok sayıda kompleks etkilere aracılık ediyor gözükmektedir. Hücre-bazlı çalışmalar çok sayıda karışık neticeyi bildirmişlerdir. Hayvan çalışmaları hedef organ korunması yönünden ümîr vericidir. Günlük klinik pratik yönünden mineralokortikoid reseptör blokajının sonuçları sadece kısmi olarak araştırılmıştır. Mineralokortikoid reseptör en eski, adaptif, iletişim yolağını temsil eder. Bridgham ve ark.^{4**} daha önce tartıştığımız mineralokortikoid reseptör özgülüğünün evrimsel basamaklarını tanımlamışlardır. Onlar hem aldosteron hem de kortizol için reseptörü ayrı ayrı fonksiyone olmayan duruma dönüştüren atasal reseptördeki iki hayati mutasyonu göstermişlerdir. Mutasyonlar beraber olduğu zaman reseptör kortizol için sensitiv ve spesifik hale gelmiştir ve böylece glukokortikoid reseptör fenotipini göstermiştir. İnsan hastalıklarının moleküler genetiği reseptörün daha başka rollerini ileride açıklığa kavuşturacaktır. Geller ve ark.⁵⁹ agonistinin yokluğunda bile reseptörü aktive eden bir mineralokortikoid reseptör mutasyonunu tanımlamışlardır. Bunun yanında, mutasyona uğramış reseptör

progesteron ve spironolakton ile bloke edilmekten ziyade stimüle edilmiştir. Son olarak mineralokortikoid reseptörlerdeki inaktive edici mutasyonlar otozomal dominant psödohipoaldosteronizm tip 1'deki neticeyi ortaya çıkarabilir. Geller ve ark.⁶⁰ bazı mutasyonların neonatal bebek ölümü ile sonuçlandığını bulmuşlardır. Onlar ayrıca erişkin çağa erişen ve asemptomatik olan kişileri de araştırmışlardır. Geller ve ark. otozomal dominant psödoaldosteronizm tip 1'in daha önceki çağlarda öldürücü bir neonatal hastalık olabileceğini ve hastalık allellerinin çoğalmayı önlediğini düşünmüşlerdir. İyileşmiş medikal bakım ve tuzun fazla alımı ile mutasyona uğramış reseptör şimdilerde daha az önem taşımaktadır. İnaktive olmuş reseptör mutasyonları olan erişkinler muhtemelen hayat boyu yüksek renin, anjiyotensin II, ve aldosteron seviyeleri dışında onların doğal-tip akrabalarından klinik olarak ayırlamazlar. Geller ve ark. tarafından sunulan veriler yaşamın erken safhalarında tuz dengesinin devamında mineralokortikoid reseptörlerinin önemini göstermiştir ve tuz bağımlı renin, anjiyotensin II, ve aldosteron ilişkili patolojik etkileri aydınlatmıştır. Onlar bunun yanında aldosteronun genomik olmayan mineralokortikoid reseptörden bağımsız etkilerinin kardiyovasküler hastalıkların uzun sürede gelişiminde minör rol oynayacağını tartışmaktadırlar. Son olarak tuz tüketiminin etkile-

ri evrimsel baskılarda olduğu gibi tartışmaların sürmesine yol açmaktadır. Aldosteronun kardiyovasküler etkileri ve mineralokortikoid reseptörlerin rolleri araştırmaya açık sahalar olarak kalacaktır.

SONUÇ

Aldosteron ve onun reseptörü kardiyovasküler bilim adamları ve klinisyenlerin ilgisini çekmeye devam etmektedir. Mineralokortikoid reseptör blokajı anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonu ve AT1 reseptör blokajı varlığında bile proteinüriyi daha da düşürmektedir. Mineralokortikoid reseptör blokajı etkin olarak hedef organ hasarını dolaşımdaki renin ve aldosteron seviyelerinden bağımsız olarak test edilen her hipertansif modelde azaltmıştır. Bu koruma ayrıca hipertansif olmayan diyabetik ve hiperlipidemik modellerde de oluşmuştur. Vasküler hücrelerdeki iletişim epidermal büyüme faktörünün katılımıyla MAPK yolağını içerir. Ancak son zamanlarda antiapoptozis ve hücre proliferasyonuna katılan yeni iletim molekülü MDM2'yi içeren yeni yollar keşfedilmiştir. Kalıtsal mineralokortikoid reseptör hastalıkları olan olguları araştırarak mineralokortikoid reseptör fonksiyonu ile ilgili daha fazla bilgi edinmekteyiz. Evrimsel çalışmalar atasal mineralokortikoid reseptör mutasyonlarının bizim şimdiki haliyle bildiğimiz reseptör ile neticelendiğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar

• özel ilgi uyandıran

** önemli ve ilgi uyandıran

olarak işaretlenmiştir.

- Vallon V, Lang F. New insights into the role of serum and glucocorticoid-inducible kinase SGK1 in the regulation of renal function and blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14:59-66.
- Soundararajan R, Zhang TT, Wang J, et al. A novel role for glucocorticoid-induced leucine zipper protein in epithelial sodium channel-mediated sodium transport. *J Biol Chem* 2005; 280:39970-39981.
- Bhalla V, Soundararajan R, Pao AC, et al. Disinhibitory pathways for control of sodium transport: regulation of ENaC by SGK1 and GILZ. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291:F714-721.
- Bridgman JT, Carroll SM, Thornton JW. Evolution of hormone-receptor complexity by molecular exploitation. *Science* 2006;312: 97-101.

** Son derece önemli bir seri mutasyonlar üzerinden mineralokortikoid reseptörün muhtemel evrimini gösteren Darwinski karmaşıklıkta bir derstir.

- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309-1321.
- Cohn JN, Colucci W. Cardiovascular effects of aldosterone and postacute myocardial infarction pathophysiology. *Am J Cardiol* 2006; 97:4F-12F.
- Pitt B, Fonarow GC, Gheorghide M, et al. Improving outcomes in postacute myocardial infarction heart failure: incorporation of aldosterone blockade into combination therapy to optimize neurohormonal blockade. *Am J Cardiol* 2006; 97:26F-33F.
- Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, et al. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006;70:536-542.

** Bu erken kontrollü çalışma diyabetes mellituslu hastalarda mineralokortikoid reseptör blokajının proteinüriyi nasıl azalttığını göstermiştir.

- Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1243-8.
- Primer aldosteronizmli hastalar aldosteronun etkilerini öğrenme açısından yol gösterici olmaya devam etmektedir.
- Pizzolo F, Pavan C, Guarini P, et al. Primary hyperaldosteronism: a frequent cause of residual hypertension after successful endovascular treatment of renal artery disease. *J Hypertens* 2005; 23:2041-2047.
- Weir MR, Ferdinand KC, Flack JM, et al. A noninferiority comparison of valsartan/hydrochlorothiazide combination versus amlodipine in black hypertensives. *Hypertension* 2005; 46:508-513.
- Weinberger MH, White WB, Ruilope LM, et al. Effects of eplerenone versus losartan in patients with low-renin hypertension. *Am Heart J* 2005; 150:426-433.

- * Bu çalışma spesifik olarak düşük-renin hipertansiyonlu hastalara yöneltilmiş ilginç bir çalışmadır. Eplerenone bu çalışmada üstün görünmektedir.
14. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16:925-930.
15. Stewart AD, Millasseau SC, Dawes M, et al. Aldosterone and left ventricular hypertrophy in Afro-Caribbean subjects with low renin hypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19:19-24.
16. Keidar S, Gamiel-Lazarovich A, Kaplan M, et al. Mineralocorticoid receptor blocker increases angiotensin-converting enzyme 2 activity in congestive heart failure patients. *Circ Res* 2005; 97:946-953.
- * ACE 2'nin rolü gitide açığa çıkmaktadır. Bu enzim kalp yetmezlikli hastalarda aldosterondan etkileniyor gözükmektedir.
17. Goodfriend TL, Ball DL, Raff H, et al. Oxidized products of linoleic acid stimulate adrenal steroidogenesis. *Endocr Res* 2002; 28:325-330.
18. Payet MD, Goodfriend TL, Bilodeau L, et al. An oxidized metabolite of linoleic acid increases intracellular calcium in rat adrenal glomerulosa cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; Jul 5 [Epub ahead of print].
19. Mizuno Y, Yasue H, Yoshimura M, et al. Adrenocorticotropic hormone is produced in the ventricle of patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2005; 23:411-416.
20. Nakamura S, Yoshimura M, Nakayama M, et al. Possible association of heart failure status with synthetic balance between aldosterone and dehydroepiandrosterone in human heart. *Circulation* 2004; 110:1787-93.
21. Gomez-Sanchez EP, Ahmad N, Romero DG, Gomez-Sanchez CE. Origin of aldosterone in the rat heart. *Endocrinology* 2004; 145:4796-4802.
22. Ye P, Kenyon CJ, MacKenzie SM, et al. The aldosterone synthase (CYP11B2) and 11beta-hydroxylase (CYP11B1) genes are not expressed in the rat heart. *Endocrinology* 2005; 146:5287-5293.
23. Lam EY, Funder JW, Nikolic-Paterson DJ, et al. Mineralocorticoid receptor blockade but not steroid withdrawal reverses renal fibrosis in deoxycorticosterone/salt rats. *Endocrinology* 2006; 147:3623-3629.
24. Aldigier JC, Kanjanbuch T, Ma LJ, et al. Regression of existing glomerulosclerosis by inhibition of aldosterone. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3306-3314.
25. Nagase M, Shibata S, Yoshida S, et al. Podocyte injury underlies the glomerulopathy of Dahl salt-hypertensive rats and is reversed by aldosterone blocker. *Hypertension* 2006; 47:1084-1093.
- * Bu ilginç çalışma tuz-duyarlı hipertansiyonun bir klasik sıçan modelinde podosit ve proteinüriye yöneliktir.
26. Han SY, Kim CH, Kim HS, et al. Spironolactone prevents diabetic nephropathy through an anti-inflammatory mechanism in type 2 diabetic rats. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1362-1372.
27. Han KH, Kang YS, Han SY, et al. Spironolactone ameliorates renal injury and connective tissue growth factor expression in type II diabetic rats. *Kidney Int* 2006; 70:111-120.
28. Pechanova O, Matuskova J, Capikova D, et al. Effect of spironolactone and captopril on nitric oxide and S-nitrosothiol formation in kidney of L-NAME-treated rats. *Kidney Int* 2006; 70:170-176.
29. Suzuki J, Iwai M, Mogi M, et al. Eplerenone with valsartan effectively reduces atherosclerotic lesion by attenuation of oxidative stress and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:917-921.
30. Johar S, Cave AC, Narayanapanicker A, et al. Aldosterone mediates angiotensin II-induced interstitial cardiac fibrosis via a Nox2-containing NADPH oxidase. *Faseb J* 2006; 20:1546-1548.
31. Ma J, Weisberg A, Griffin JP, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 deficiency protects against aldosterone-induced glomerular injury. *Kidney Int* 2006; 69:1064-1072.
32. Sun GP, Kohno M, Guo P, et al. Involvements of rho-kinase and tgf-Beta pathways in aldosterone-induced renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2193-2201.
- * Bu çalışma aldosteron ve hedef organ hasarını içeren iletişim mekanizmaları görüşü açısı sunmaktadır.
33. Vallon V, WyattAW, Klingel K, et al. SGK1-dependent cardiac CTGF formation and fibrosis following DOCA treatment. *J Mol Med* 2006; 84: 396-404.
34. Kobayashi N, Yoshida K, Nakano S, et al. Cardioprotective mechanisms of eplerenone on cardiac performance and remodeling in failing rat hearts. *Hypertension* 2006; 47:671-679.
35. Nagata K, Obata K, Xu J, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates cardiac hypertrophy and failure in low-aldosterone hypertensive rats. *Hypertension* 2006; 47:656-664.
36. Fiebeler A, Nussberger J, Shagdarsuren E, et al. Aldosterone synthase inhibitor ameliorates angiotensin II-induced organ damage. *Circulation* 2005; 111:3087-94.
- ** Bu çalışma kan basıncıyla ilişkili etkilere tamamen bağımsız olarak aldosteron ile indüklenen hedef organ hasarını açıkça göstermektedir.
37. Xue C, Siragy HM. Local renal aldosterone system and its regulation by salt, diabetes, and angiotensin II type 1 receptor. *Hypertension* 2005; 46:584-590.
38. Wang X, Skelley L, Cade R, Sun Z. AAV delivery of mineralocorticoid receptor shRNA prevents progression of cold-induced hypertension and attenuates renal damage. *Gene Ther* 2006; 13:1097-1103.
39. Chhokar VS, Sun Y, Bhattacharya SK, et al. Hyperparathyroidism and the calcium paradox of aldosteronism. *Circulation* 2005; 111:871-878.
40. Vidal A, Sun Y, Bhattacharya SK, et al. Calcium paradox of aldosteronism and the role of the parathyroid glands. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290:H286-H294.
41. Shagdarsuren E, Wellner M, Braesen JH, et al. Complement activation in angiotensin II-induced organ damage. *Circ Res* 2005; 97:716-724.
- * Kompleman ve C-reaktif protein anjotensin II aracılı hedef organ hasarına katkıda bulunuyor gözükmektedir. Görünen o ki aldosteronun kompleman aktivasyonu üzerine de etkileri bulunmaktadır.
42. Mervaala E, Muller DN, Park JK, et al. Cyclosporin A protects against angiotensin II-induced end-organ damage in double transgenic rats harboring human renin and angiotensinogen genes. *Hypertension* 2000; 35:360-366.
43. Muller DN, Shagdarsuren E, Park JK, et al. Immunosuppressive treatment protects against angiotensin II-induced renal damage. *Am J Pathol* 2002; 161:1679-1693.
44. Ahokas RA, Warrington KJ, Gerling IC, et al. Aldosteronism and peripheral blood mononuclear cell activation: a neuroendocrine-immune interface. *Circ Res* 2003; 93:e124-e135.
45. Bodary PF, Sambaziotis C, Wickenheiser KJ, et al. Aldosterone promotes thrombosis formation after arterial injury in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:233.
46. Nagata D, Takahashi M, Sawai K, et al. Molecular mechanism of the inhibitory effect of aldosterone on endothelial NO synthase activity. *Hypertension* 2006; 48:165-171.
47. Nishiyama A, Yao L, Fan Y, et al. Involvement of aldosterone and mineralocorticoid receptors in rat mesangial cell proliferation and deformability. *Hypertension* 2005; 45:710-716.
48. Callera GE, Montezano AC, Yogi A, et al. c-Src-dependent nongenomic signaling responses to aldosterone are increased in vascular myocytes from spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2005; 46:1032-1038.
49. Jaffe IZ, Mendelsohn ME. Angiotensin II and aldosterone regulate gene transcription via functional mineralocorticoid receptors in human coronary artery smooth muscle cells. *Circ Res* 2005; 96:643-650.
50. Mazak I, Fiebeler A, Muller DN, et al. Aldosterone potentiates angiotensin II-induced signaling in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2004; 109:2792-2800.
51. Min LJ, Mogi M, Li JM, et al. Aldosterone and angiotensin II synergistically induce mitogenic response in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 2005; 97:434-42.
52. Nagai Y, Miyata K, Sun GP, et al. Aldosterone stimulates collagen gene expression and synthesis via activation of ERK1/2 in rat renal fibroblasts. *Hypertension* 2005; 46:1039-1045.
53. Terada Y, Kobayashi T, Kuwana H, et al. Aldosterone stimulates proliferation of mesangial cells by activating mitogen-activated protein kinase 1/2, cyclin D1, and cyclin A. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2296-2305.
54. Nakamura Y, Suzuki S, Suzuki T, et al. MDM2: A novel mineralocorticoid responsive gene involved in aldosterone-induced human vascular structural remodeling. *Am J Pathol* 2006; 169:362-371.
- ** Onkoloji camiası tarafından iyi bilinen MDM2'nin vasküler hücrelerdeki iletişimde rol aldığı görünmektedir.
55. Ishizawa K, Izawa Y, Ito H, et al. Aldosterone stimulates vascular smooth muscle cell proliferation via big mitogen-activated protein kinase 1 activation. *Hypertension* 2005; 46: 1046-1052.
56. Grossmann C, Freudinger R, Gassner B, Gekle M. Interaction between the mineralocorticoid receptor and the epidermal growth factor receptor [abstract]. *Acta Physiologica Congress*; 2006. Abstract number 13357. <http://www.blackwellpublishing.com/aph-meeting/abstract.asp?MeetingID=716&id=48356>. [Accessed 27 October 2006]
57. Grossmann C, Benesic A, Krug AW, et al. Human mineralocorticoid receptor expression renders cells responsive for nongenotropic aldosterone actions. *Mol Endocrinol* 2005; 19:1697-1710.
58. Marumo T, Uchimura H, Hayashi M, Hishikawa K, Fujita T. Aldosterone impairs bone marrow-derived progenitor cell formation. *Hypertension* 2006; 48:490-496.
59. Geller DS, Farhi A, Pinkerton N, et al. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science* 2000; 289:119-123.
60. Geller DS, Zhang J, Zennaro MC, et al. Autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type 1: mechanisms, evidence for neonatal lethality, and phenotypic expression in adults. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1429-36.
- * Bu makale mineralokortikoid reseptördeki nadir bir defekt ile ilgili önemli klinik bilgiler sağlamaktadır.