
Η καρδιά ως ενδοκρινής αδένας

Η καρδιακή λειτουργία επηρεάζεται από τις διαταραχές της έκκρισης των ορμονών είτε πρωτοπαθώς είτε δευτεροπαθώς, προκειμένου να αντirroπιστούν οι συστηματικές διαταραχές που προκαλούνται. Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι η καρδιά λειτουργεί και ως ενδοκρινής αδένας και αποκαλύπτουν ότι συνθέτει και εκκρίνει ένα σημαντικό αριθμό στεροειδικών και πεπτιδικών ορμονών. Η σύνθεση και η έκκριση της αλδοστερόνης έχει τεκμηριωθεί όχι μόνο υπό φυσιολογικές συνθήκες, αλλά και σε παθολογικές καταστάσεις, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η καρδιακή ανεπάρκεια.

Η αλδοστερόνη είναι μια στεροειδής ορμόνη που συντίθεται από το φλοιό των επινεφριδίων και δρα στο νεφρό, στο έντερο και στους ιδρωτοποιούς/σιελογόνους αδένες, για να προάγει την αμφίδρομη μεταφορά του Na. Υπάρχουν αξιόπιστες ενδείξεις ότι η αλδοστερόνη δρα άμεσα στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), αυξάνοντας την πίεση του αίματος και προκαλώντας υπερτροφία και ίνωση στην καρδιά. Υποδοχείς της αλδοστερόνης έχουν βρεθεί στα μυϊκά καρδιακά κύτταρα, στα ενδοκαρδιακά ενδοθηλιακά κύτταρα και στους καρδιακούς ινοβλάστες.¹

Τα τελευταία 5 χρόνια, πολλές μελέτες αναφέρουν την έκφραση βιοσυνθετικών ενζύμων της αλδοστερόνης και τη σύνθεση ανιχνεύσιμων επιπέδων αλδο-

στερόνης σε εξω-επινεφριδιακούς ιστούς, όπως είναι τα αιμοφόρα αγγεία, ο εγκέφαλος και πρόσφατα και η καρδιά.¹⁻⁴

Μέχρι το 1997 δεν υπήρχαν πληροφορίες για σύνθεση αλδοστερόνης και κορτικοστερόνης στην καρδιά, εκτός από τις μελέτες των Knox και Lockett,⁵ που είχαν αναφέρει ότι η απομονωμένη καρδιά παράγει μια ουσία, οι φυσικοχημικές ιδιότητες της οποίας είναι παρόμοιες με αυτές της αλδοστερόνης. Ακολούθως, μια σειρά από εμπειριστατωμένες μελέτες απέδειξαν ότι η διατήρηση της ομοιόστασης της καρδιακής λειτουργίας δεν επιτυγχάνεται μόνο από τη δράση των κυκλοφορούντων αλατοκορτικοειδών και γλυκοκορτικοειδών που παράγονται από τα επινεφρίδια, αλλά και διαμέσου τοπικής παραγωγής τους από την καρδιά.³ Στη συνέχεια,⁴ μελετήθηκε η ενεργοποίηση των γονιδίων για τη σύνθεση των ενζύμων της 11β-υδροξυλάσης και της συνθετάσης της αλδοστερόνης, τα οποία είναι τα τελικά ένζυμα για την παραγωγή αλδοστερόνης και κορτικοστερόνης, και υπολογίστηκε η βασική παραγωγή αλδοστερόνης και κορτικοστερόνης από την απομονωμένη καρδιά επίμυος. Τέλος, εξετάστηκε η ρύθμιση του καρδιακού ενδοκρινικού συστήματος, χρησιμοποιώντας για μία εβδομάδα θεραπεία με δίαιτα χαμηλού νατρίου/υψηλού καλίου, αγγειοτασίνη II ή ACTH. Η συγκεκριμένη μελέτη αποδεικνύει άμεσα τη σύνθεση αλδοστερόνης και κορτικοστερόνης στην καρδιά επίμυος. Επιπλέον, η καρδιακή παραγωγή στεροειδών ρυθμίζεται από τους κλασικούς διεγέρτες της επινεφριδιακής σύνθεσης στεροειδών. Τα κύρια συμπεράσματα της μελέτης είναι ότι ο καρδιακός ιστός παράγει στεροειδείς ορμόνες, αλδοστερόνη, κορτικοστερόνη και δεσοξυκορτικοστερόνη, ότι αυτό το ορμονοπαραγωγό μυοκαρδιακό σύστημα ρυθμίζεται από τους ίδιους παράγοντες όπως και το επινεφριδιακό σύστημα (νάτριο, κάλιο, αγγειοτασίνη II, ACTH) και, τέλος, ότι οι συγκεντρώσεις των στεροειδών⁶ το πλάσμα και στην καρδιά φαίνεται να ρυθμίζονται ανεξάρτητα. Από τη μελέτη αυτή αποδεικνύεται επίσης η έκφραση γονιδίων στην καρδιά, που κωδικοποιούν ένζυμα-κλειδιά, τα οποία εμπλέκονται στη βιοσύνθεση των επινεφριδιακών αλατο- και γλυκοκορτικοειδών.

Η ανακάλυψη ενός συστήματος στην καρδιά που παράγει στεροειδείς ορμόνες και το οποίο ανταποκρίνεται σε μικρής και μεγάλης διάρκειας φυσιολογικά ερεθίσματα, σε συνδυασμό με την ύπαρξη υποδοχέων για αυτές τις ορμόνες στον καρδιακό ιστό, τεκμηριώνουν την ύπαρξη της αυτοκρινικής και πα-

ρακρινικής δράσης τους και θέτουν υπό διερεύνηση το ρόλο τους σε παθολογικές καταστάσεις.

Η μελέτη των Silvestre et al⁴ αποτελεί την πρώτη απόδειξη ότι, κάτω από μη φυσιολογικές συνθήκες, παρατηρείται ενδογενής παραγωγή αλδοστερόνης από την καρδιά, που σχετίζεται με την παθοφυσιολογία της νόσου και, τέλος, προσδιορίζει το ρόλο της καρδιακής αλδοστερόνης στην ανάπτυξη της μετα-εμφραγματικής ίνωσης του μυοκαρδίου.

Σε πειραματόζωα, μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου παρατηρείται, στο τμήμα της αριστερής κοιλίας που δεν έχει υποστεί έμφραγμα, διπλασιασμός των επιπέδων της αλδο-συνθετάσης.⁵ Κάτω από τις ίδιες πειραματικές συνθήκες παρατηρήθηκε αύξηση της παραγωγής της αλδοστερόνης κατά 3,7 φορές. Επίσης, προκλήθηκε αύξηση των επιπέδων της καρδιακής αγγειοτασίνης II κατά 1,9 φορές. Η ορμονική αυτή καρδιακή δραστηριότητα καταστέλλεται μόνο με τη χορήγηση του αναστολέα των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (losartan). Το έμφραγμα του μυοκαρδίου προκαλεί επίσης κολλαγονικές εναποθέσεις στο μη εμφραγματικό τμήμα του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας, οι οποίες μειώνονται κατά 1,6 φορές με τη χορήγηση χαμηλών ή υψηλών δόσεων του αναστολέα των υποδοχέων της αλδοστερόνης, της σπειρονολακτόνης, και κατά 2,5 φορές με τη χορήγηση του losartan.

Τα κυριότερα συμπεράσματα από τις μελέτες αυτές είναι τα εξής:

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου τροποποιεί τη βιοσυνθετική οδό της σύνθεσης των στεροειδών στην καρδιά, αυξάνοντας τη σύνθεση αλδοστερόνης και τα επίπεδα της καρδιακής αγγειοτασίνης II.^{6,7} Αυτές οι μεταβολές των ορμονών στο καρδιακό περιβάλλον αναστέλλονται με τη χορήγηση του αναστολέα των υποδοχέων τύπου 1 της αγγειοτασίνης II (AT1), αλλά δεν επηρεάζονται με την αναστολή των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών από τη σπειρονολακτόνη.

Αξιοσημείωτο είναι ότι η κωδικοποίηση των γονιδίων για την έκφραση της αλδο-συνθετάσης, όπως και τα επίπεδα των στεροειδών στο πλάσμα, παραμένουν ανεπηρέαστα από το έμφραγμα του μυοκαρδίου.^{8,9}

Ίσως, η πιο σημαντική κλινική παρατήρηση είναι ότι η αγωγή με σπειρονολακτόνη ή losartan αναστέλλει τη δημιουργία της ίνωσης που παρατηρείται μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ειδικότερα, στο έμφραγμα του μυοκαρδίου παρατηρείται αύξηση της σύνθεσης της αλδοστερόνης, η οποία συσχετίζεται με τη δημιουργία της μετα-εμφραγματικής αγ-

γειακής ίνωσης.¹⁰ Η σπειρονολακτόνη, αναστέλλοντας τη δράση της αλδοστερόνης στον καρδιακό ιστό, μειώνει την καρδιακή ίνωση. Επίσης, με τη χορήγηση losartan, που δεσμεύει τους υποδοχείς AT1, παρατηρείται αναστολή της καρδιακής υπερτροφίας και της ίνωσης.

Κλινικής σημασίας είναι επίσης το εύρημα ότι η παραγωγή αλδοστερόνης αυξάνει την παραγωγή της επινεφρίνης στο ισχαιμικό μυοκάρδιο και είναι πιθανό ότι συμβάλλει στις αρρυθμίες που παρατηρούνται. Συμβατό με αυτή την παρατήρηση είναι το γεγονός ότι η σπειρονολακτόνη μειώνει τις αρρυθμίες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς και τα θανατηφόρα συμβάματα.

Πρόσφατα, δημοσιεύτηκαν¹¹⁻¹³ τρεις πολυκεντρικές (250 κέντρα, 28 χώρες, 1715 ασθενείς), τυχαίοποιημένες διπλές τυφλές μελέτες, στις οποίες αποδεικνύεται ο προστατευτικός ρόλος των αποκλειστών της AT1 στην εμφάνιση και στην εξελίξη της διαβητικής νεφροπάθειας και καρδιακής ανεπάρκειας, ανεξάρτητα από την επίδραση στην αρτηριακή πίεση. Τα ευρήματα αυτά θεμελιώνουν τη συμβολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης στην παθογένεια των θανατηφόρων αυτών καταστάσεων και διευρύνουν το ρόλο του και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις.

Ε. Διαμάντη-Κανδαράκη

*Ιατρική Σχολή
Πανεπιστήμιο Αθηνών*

1. YOUNG M, FUNDER JW. Aldosterone and the heart. *TEM* 2000;11
2. DELCAYRE C, SILVESTRE JS, GARNIER A, OUBENAÏSSA A, CAILMAIL S, TATARA E ET AL. Cardiac aldosterone production and ventricular remodeling. *Kidney Int* 2000, 57:1346-1351
3. SILVESTRE JS, ROBERT V, HEYMES C, AUPETIT-FAISANT B, MOUAS C, MOALIC JM ET AL. Myocardial production of aldosterone and corticosterone in rat. Physiological regulation. *J Biol Chem* 1998, 273:4883-4891
4. SILVESTRE JS, HEYMES C, OUBENAÏSSA A, ROBERT V, AUPETIT-FAISANT B, CARAYON A ET AL. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction. *Circulation* 1999, 99:2694-2701
5. KNOX JR, LOCKETT MF. Myocardial infarction of mineralocorticoids in the rat. *J Endocrinol* 1969, 43:315-316
6. TAKEDA Y, DEMURA M, MIYAMORI I, MABUCHI H. Cardiac aldosterone production in genetically hypertensive rats. *Hypertension* 2000, 36:495-500
7. TAKEDA Y, TAKASHI Y, DEMURA M, MIYAMORI I, MABUCHI H. Sodium-induced cardiac aldosterone synthesis causes cardiac hypertrophy. *Endocrinology* 2000, 141:1901-1904
8. GOMEZ-SANCHEZ CE, MING YI ZHOU, COZZA EN, MORITA H, FOECKING MF, GOMEZ-SANCHEZ EP. Aldosterone biosynthesis in the rat brain. *Endocrinology* 1997, 138:3369-3373
9. TAKEDA Y, MIYAMORI I, YONEDA T, HATAKEYAMA H, INARA S, FURUKAWA K ET AL. Regulation of aldosterone synthase in human vascular endothelial cells by angiotensin II and adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81:2797-2800
10. TAKEDA Y, MIYAMORI I, YONEDA T, IKI K, HATAKEYAMA H, BLAIR I ET AL. Production of aldosterone in isolated rat blood vessels. *Hypertension* 1995, 25:170-173
11. LEWIS EJ, HUNSICKER LG, CLARKE WR, BERL T, POHL MA, LEWIS JB ET AL. Renoprotective effects of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001, 345:851
12. BRENNER BM, COOPER ME, ZEEUW D, KEANE WF, MITCH WE, PARVING H ET AL. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001, 345:861
13. PARVING H, LEHNERT H, BROCHNER-MORTENSEN J, GOMIS R, ANDERSEN ST, ARNER P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *J Med Sept* 2001, 345:870