

System renin-aldosterone in fat tissue and other organ and tissues

Š. Svačina

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Jedním z mechanismů vysvětlujících vznik hypertenze u obézních je systém renin-aldosteron tukové tkáně. Buňky nadledviny jsou stimulovány také k produkci aldosteronu nadledvinovou tukovou tkání a dalšími látkami pocházejícími z tukové tkáně (lipidy, endokrinní dysruptory). Lokální systém renin-aldosteron se může podílet na patogenezi hypertenze u obézních i v dalších orgánech a tkáních. Kruh může být uzavírán prokázaným vlivem aldosteronu na vznik metabolického syndromu. Vedle systémového působení obezity tak dnes nabývá na významu i nový pohled na obezitu jako na nemoc jednotlivých orgánů a tkání, podle kterého se produkty lokálních tukových buněk mohou podílet např. na vzniku hypertenze.

Klíčová slova: hypertenze – obezita – metabolický syndrom – mineralokortikoidy – adipokininy – renin-independentní sekrece aldosteronu – endokrinní dysruptory

System renin-aldosterone in fat tissue and other organ and tissues

Summary: Important mechanism of pathogenesis of hypertension in obesity is renin-aldosterone system in adipose tissue. Adrenal cells can be also stimulated to aldosterone secretion by local adrenal fat cells and also by other factors from fat tissue (lipids, endocrine disruptors). Local system renin-aldosterone is active also in other tissues and organs in obesity related hypertension. Feed back is closed by recently investigated fact that aldosterone hypersecretion can cause metabolic syndrome. Between systemic approach to obesity a new phenomenon of organ obesity is coming – adipokines from local fat cells can influence organ and tissue function e.g. in essential hypertension.

Key words: hypertension – obesity – metabolic syndrom – mineralocorticoids – endocrine disruptors

Úvod

Proč postihuje obézní hypertenze, je v mnohém nejasné. Hypertenze i obezita jsou přitom uznávanými složkami tzv. metabolického syndromu [15,16]. V mnohém je dokonce nejasné, zda je obezita příčinou hypertenze či je hypertenze příčinou obezity. Rodinná anamnéza hypertenze predikuje vznik obezity a BMI již od horního pásma normy predikuje vzestup tlaku. Vztah obezita – hypertenze tak bývá přirovnáván k diskusi, co bylo dříve, zda vejce, nebo slepice [13]. Patogenetických teorií, jak souvisí hypertenze s obezitou a metabolickým syndromem, je mnoho [1,14]. Velmi pravděpodobně v tom hraje roli aldosteron a mineralokortikoidy stimulující aktivita u obézních, a to nejen v tukové tkáni.

Vztahy hypertenze a obezity

Kvantitativně byl vztah obezity a hypertenze posouzen již ve Framinghamské studii. BMI má u mužů na vzniku hypertenze 78% podíl a u žen 65% podíl [6].

Hormonálně metabolických faktorů hypertenze je zvažováno několik [1,14]:

- vyšší tonus sympatiku podmíněný pravděpodobně centrálně
- efekt inzulinu na cévní stěnu, resp. ledvinu
- stres a hyperkortizolizmus
- hormony produkované tukovou tkání (např. leptin a angiotenzinogen)
- metabolicky podmíněný systémový zánět vyvolávaný zánětem tukové tkáně s endoteliální dysfunkcí
- mechanické teorie

Dnes se však předpokládá, že rozhodující úlohu hrají dva systémy – sekrece hormonů tukové tkáně se vztahem k hypertenzi včetně systému renin-aldosteron v tukové tkáni a systémem renin-aldosteron se vztahem k tukovým buňkám v dalších orgánech [1,7,11].

Leptin působí zvýšení krevního tlaku několika mechanismy, zejména však vyvoláním zvýšené sympatikotonie. Ghrelin a neuropeptid Y (NPY) naopak potlačují aktivitu sympatiku. Leptin centrálně tlumí sympatolytickou aktivitu NPY. Ghrelin pak centrálně moduluje aktivitu baroreceptorů a periferně aktivitu sympatiku v ledvinách a také ovlivňuje srdeční frekvenci [14].

Systém renin-aldosteron a obezita

U obezích je typická retence sodíku a běžně se setkáváme s mírnými otoky. Retence tekutin vzniká často i při výkyvech hmotnosti. Tyto jevy bývají dávány do vztahu s působením inzulínu a změnami inzulinemie, zejména vlivem inzulínu na ledviny [14].

Je však také známo, že u obezích aldosteron koreluje s BMI [1,7]. Lze ukázat, že v souvislosti s obezitou dochází i k větší indukci hyperaldosteronizmu slanou dietou [16]. Hladiny aldosteronu ještě lépe korelují s obezitou viscerální. Aldosteron klesá po redukci hmotnosti a stoupá po novém vzestupu a zároveň silně negativně koreluje s inzulinovou senzitivitou [1,7]. Hladina aldosteronu rovněž predikuje rozvoj hypertenze u obezích.

Lze tedy shrnout, že aldosteron u obezích zejména s viscerální obezitou je zvýšen, že to má vztah k BMI, dalšímu rozvoji hypertenze a k příjmu soli v dietě [16].

Systém renin-aldosteron v tukové tkáni

Systém renin-aldosteron se vyskytuje v mnoha tkáních a orgánech. V poslední době je významně zkoumán zejména v cévní stěně a v tukové tkáni. Obecně platí, že ve všech orgánech a tkáních jde vždy o určitou kombinaci účinku systémového (endokrinního), který je obvykle méně vyjádřen, a účinku lokálního (parakrinního či autokrinního), který je obvykle významnější. Angiotenzinogen je významným hormonem tukové tkáně přítomným v subkutánním i viscerálním tuku [14]. Expresi angiotenzinogenu v tukové tkáni je významně regulována inzulinem in vivo i in vitro na kultuře tukových buněk. Tento hormon se velmi pravděpodobně uplatňuje v patogenezi hypertenze.

Kromě sporného systémového účinku angiotenzinogenu z tukové tkáně na tvorbu angiotenzinu II je prokázán autokrinní lokální účinek v tukové tkáni. Lokálně vytvářený angiotenzin II ovliv-

ňuje produkci leptinu. Leptin je znám svým sympatikotonním účinkem.

Významnou studii vztahu obezity a systému renin-angiotenzin je italská Olivetti Prospective Heart Study [14]. Osoby s genotypem DD pro ACE mají vyšší vztah hypertenze k BMI a obvodu pasu a mají typickou s věkem narůstající obezitu i hypertenzi. Také fyzická aktivita moduluje expresi angiotenzinogenu v tukové tkáni.

Mineralokortikoidy stimulující aktivity tukové tkáně

V tuku je prokazatelná celá řada hormonů souvisejících s mineralokortikoidní aktivitou: angiotenzinogen, ACE, AT II receptory, angiotenzin II, katepsiny G a D i renin. Je zajímavé, že samotný aldosteron v tukové tkáni detekovatelný není [1,14]. Byl prokázán vliv lokálního RAS na diferenciaci adipocytů a na jejich hyperplazii.

Systémové role mineralokortikoidy stimulující aktivity tukové tkáně jsou méně jasné.

U myši s cílenou overexpresí AGT v tuku je výrazně vyšší krevní tlak. U člověka je významné, že klasické hormonální mineralokortikoidy stimulující aktivity systémově pocházející z tukové tkáně jsou asi menší [14].

Renin-independentní mechanismy stimulující nadledvinovou tvorbu aldosteronu

Výdej aldosteronu je klasicky stimulován reninem. V posledních letech bylo však popsáno několik renin-independentních mechanismů stimulujících nadledvinu k sekreci aldosteronu. Tyto 3 mechanismy mohou vysvětlit citovanou korelaci BMI a aldosteronu:

1. V několika studiích bylo doloženo, že produkci aldosteronu mohou stimulovat mastné kyseliny. Tuto vlastnost mají oxidované mastné kyseliny (především oxidovaná kyselina linoleová) [7].

2. V poslední době se v obezitologii stává významný výzkum lokálního působení tuku. Obezita přestává být systémovým onemocněním a tukové

buňky se podílejí na dysfunkci orgánů, např. při steatóze kostní dřevě, jaterní steatóze či při ztukování pankreatu [5]. Stejně významné mohou být i tukové buňky přítomné v nadledvině. Lokální stimulace nadledvin produkty tukové tkáně byla prokázána např. pro angiotenzinogen, angiotenzin II, interleukin-6, TNF α , leptin, které mohou ovlivnit steroidogenezu. Sekreční produkty izolovaných lidských adipocytů ovlivňují v kultuře izolované adrenokortikální buňky. Mají vliv zejména na mineralokortikoidní sekreci. Efekt je částečně nezávislý na známých adipokinech. Fyzikálně lze odlišit 2 produkty tukových buněk působící tento jev – jeden pravděpodobný faktor je termolabilní a druhý je filtračně odstranitelný [3,10].

3. Z dalších zkoumaných látek stimulujících sekreci aldosteronu, resp. modulujících efekt angiotenzinu II, jsou nově také lipoproteiny. Tento efekt byl popsán u LDL-lipoproteinů, a to nejen korelacemi, ale i inkubací s buňkami nadledvin [9]. Naopak tento účinek není popsán u HDL částic ani nekoreluje s poměrem LDL/HDL.

Do steroidogeneze v nadledvinách mohou zasahovat i toxické látky z životního prostředí, tzv. endokrinní disruptory, které jsou kumulovány v tukové tkáni a mohou z ní být uvolněny [8,16].

Systém renin-aldosteron v dalších orgánech a tkáních

Parakrinní (resp. autokrinní) působení tukové tkáně je známo i v dalších orgánech, např. v cévní stěně. Významná je úloha periaortální tukové tkáně a jeho produktů v rozvoji aterosklerózy [18] a rovněž jeho úloha v určování cévního tonu s možným vztahem k hypertenzi [19]. Tento vztah označovaný jako fat cell-target cell [5] je přítomen v řadě orgánů. Jde tedy o nový pohled na obezitu nejen jako na systémové, ale i lokální onemocnění. Tato lokální funkce tukových buněk může být dále ovlivněna odlišnostmi v lokální aktivitě a expresi

angiotenzin-konvertujícího enzymu [5]. Renin-aldosteronový systém je přítomen např. v srdci, mozku, cévách a ledvinách a zde také může být ovlivňován renin-independetními mechanismy [12,17].

Aldosteron a metabolický syndrom

Vztahy aldosteronu a metabolického syndromu byly zkoumány na modelovém případě primárního hyperaldosteronizmu [2,4,16]. Byla popsána vyšší frekvence metabolického syndromu u primárního hyperaldosteronizmu – 41 % – než u esenciální hypertenze – 29 %. Tento vztah vysvětluje vyšší kardiovaskulární riziko pacientů s primárním hyperaldosteronizmem, než odpovídá srovnatelné esenciální hypertenzi. Pacienti s primárním hyperaldosteronizmem mívají častěji glykoregulační poruchu a mají i delší trvání hypertenze. Zajímavým zjištěním je snížení citlivosti na inzulin a snížení hladiny adiponektinu u primárního hyperaldosteronizmu. Oba tyto jevy korelují s hypokalemií, čím vyšší je kalemie, tím vyšší je i HOMA indexem vypočtená citlivost na inzulin, a tím vyšší je hladina adiponektinu.

Adiponektin je hormon tukové tkáně, který secernují více tukové buňky štíhlého jedince a méně tukové buňky při obezitě. Jsou popsány např. jeho imunomodulační, kardioprotektivní a vazoprotektivní účinky i vztah k dobré citlivosti na inzulin [5]. Není pochyb, že vysoká hladina aldosteronu je u primárního hyperaldosteronizmu jevem primárním. Lze tedy pravděpodobně uzavřít, že aldosteron nějakým mechanismem může metabolický syndrom vyvolávat a nejasným mechanismem, možná i vlivem snížené kalemie, ovlivňovat sekreci adiponektinu.

Obráceně také platí, že esenciální hypertenze má vztah k inzulinorezistenci a snížené hladině adiponektinu.

Bylo prokázáno, že tyto vztahy jsou více vyjádřeny u hypertoniků bez nočního poklesu krevního tlaku (tzv. non-dipper) [2].

Závěr

Vztah aldosteronu k obezitě byl v minulosti málo zkoumán. Je pravděpodobné, že výzkum tukové tkáně jako celku i tukové tkáně v jednotlivých orgánech přinese vysvětlení dosud nejasných vztahů v patogenezi hypertenze u obézních. Končí převažující systémový pohled na obezitu. Tukové buňky dislokované v nadledvině či v cévní stěně mohou vysvětlit hyperaldosteronismus u obézních a hypertenze u obézních tak může být vyvolána kombinací jevů systémových i lokálních. Zda aldosteron a renin-independetní mechanismy jeho tvorby hrají hlavní roli v patogenezi hypertenze u pacientů s obezitou a metabolickým syndromem, ukáže až budoucí výzkum.

Literatura

1. Carey RM (ed). Hypertension and hormone mechanism. Totowa: Humana Press 2007.
2. Della Mea P, Lupia M, Bandolin V et al. Adiponectin, insulin resistance, and left ventricular structure in dipper and non-dipper essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2005; 18: 30–35.
3. Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 14211–14216.
4. Fallo F, Veglio F, Bertello C et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 454–459.
5. Fantuzzi C, Mazzone T. Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease. Totowa: Humana Press 2007.
6. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J 3rd, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med* 1987; 16: 235–251.
7. Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE. Aldosterone in obesity. *Endocr Res* 1998; 24: 789–796.
8. Hinson JP, Raven PW. Effects of endocrine-disrupting chemicals on adrenal function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 111–120.
9. Lamounier-Zepter V, Rothhoff T, Ansurudeen I et al. Increased aldosterone/renin quotient in obese hypertensive women: a novel role for low-density lipoproteins? *Horm Metab Res* 2006; 38: 471–475.
10. Lamounier-Zepter V, Ehrhart-Bornstein M. Fat tissue metabolism and adrenal steroid secretion. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8: 30–34.
11. Lamounier-Zepter V, Ehrhart-Bornstein M, Bornstein SR. Mineralocorticoid-stimulating activity of adipose tissue. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 567–575.
12. Lazartigues E, Feng Y, Lavoie JL. The two fACEs of the tissue renin-angiotensin systems: implication in cardiovascular diseases. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 1231–1245.
13. Sharma AM, Grassi G. Obesity and hypertension: cause or consequence? *J Hypertens* 2001; 19: 2125–2126.
14. Svačina Š. Hypertenze při obezitě a diabetu. Praha: Triton 2007.
15. Svačina Š. Víme, proč vzniká hypertenze u obezity? In: Widimský J (ed). Arteriální hypertenze – současné trendy. V. symposium. Praha: Triton 2007: 35–41.
16. Svačina Š. Hyperaldosteronismus, obezita a metabolický syndrom. In: Widimský J (ed). Arteriální hypertenze – současné trendy. V. symposium. Praha: Triton 2007.
17. Thakur V, Richards R, Reisin E. Obesity, hypertension, and the heart. *Am J Med Sci* 2001; 321: 242–248.
18. Vela D, Buja LM, Madjid M et al. The role of periaortic fat in atherosclerosis. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 481–487.
19. Verlohren S, Dubrovská G, Tsang SY et al. Visceral periaortic adipose tissue regulates arterial tone of mesenteric arteries. *Hypertension* 2004; 44: 271–276.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
www.vfn.cz
e-mail: svacin@s1.f1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 24. 2. 2008