

# Endocrinologia dell'aldosterone

Vanessa Ronconi, Gilberta Giacchetti, Marco Boscaro

*Clinica di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Interna ad Orientamento Cardiovascolare e Metabolico, Università Politecnica delle Marche, Azienda Ospedali Riuniti Umberto I, G.M. Lancisi, G. Salesi, Ancona*

**Key words:**  
Adrenal gland;  
Aldosterone;  
Cardiovascular  
complications.

**Aldosterone is the major mineralocorticoid hormone produced by the zona glomerulosa of the adrenal cortex. Aldosterone secretion is mainly regulated by the renin-angiotensin system, and to a minor extent by serum concentration of potassium, sodium, adrenocorticotrophic hormone, and dopamine.**

This hormone, as well as other adrenal corticosteroids, exert many of its physiological actions through modulation of gene expression. It binds cytosolic receptors that translocate to the nucleus in a ligand-dependent manner and induces transcription of specific genes that encode for proteins involved in the cardiovascular homeostasis. Such proteins act regulating vascular tone, sympathetic nervous system activity, and hydroelectrolyte transport in epithelial tissues. Classical aldosterone target tissues are kidney, colon, sweat and salivary glands.

Apart from the genomic effects, which imply a direct action on DNA, rapid non-genomic actions of aldosterone have been recently described in both epithelial and non-epithelial tissues and structures such as heart, vasculature, and kidney. At these sites aldosterone contributes to the development of cardiac fibrosis, myocardial hypertrophy, heart failure and arrhythmias; other deleterious effects exerted by aldosterone include vascular remodeling, endothelial dysfunction, perivascular inflammation, renal fibrosis, and progressive renal failure. Finally, recent evidence has focused on the possible implications of aldosterone excess on metabolic alterations, as described in patients with primary aldosteronism.

On these premises lies the pathogenetic role of aldosterone in the development of cardiovascular diseases and the rationale for the use of mineralocorticoid receptor antagonists in the primary and secondary prevention of the complications related to these diseases.

(Ital Heart J 2005; 6 (Suppl 1): 5S-15S)

© 2005 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Marco Boscaro

*Clinica di Endocrinologia  
Dipartimento di Medicina  
Interna ad Orientamento  
Cardiovascolare  
e Metabolico  
Università Politecnica  
delle Marche  
Azienda Ospedali Riuniti  
Umberto I, G.M. Lancisi,  
G. Salesi  
Via Conca, 1  
60020 Torrette (AN)  
E-mail: m.boscaro@  
ao-umbertoprime.marche.it*

Cinquanta anni di esperimenti e di scoperte si sono susseguiti dopo l'identificazione dell'aldosterone nel 1953.

Per i primi quattro decenni si è ritenuto che la principale, se non l'esclusiva, azione dell'aldosterone fosse quella sodio-ritentiva a livello renale, lasciando in disparte le prime evidenze delle azioni "non classiche" di tale ormone.

Tuttavia, nel corso dell'ultima decade, grazie all'applicazione di nuove tecniche di biologia molecolare, si è assistito ad un rinnovato interesse per l'aldosterone, legato in particolare alla scoperta delle azioni non genomiche di tale ormone e al suo ruolo nello sviluppo di processi infiammatori e fibrotici nell'ambito di svariate patologie cardiovascolari.

## Sistema renina-angiotensina-aldosterone

L'aldosterone, il principale ormone mineralocorticoide presente in circolo, rappresenta l'effettore finale del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Quest'ultimo è

costituito da una cascata bioenzimatica che svolge un ruolo fondamentale nell'omeostasi cardiovascolare influenzando il tono vasale, l'equilibrio idroelettrolitico e l'attività del sistema nervoso simpatico (Fig. 1).

La secrezione di aldosterone è regolata da vari fattori che agiscono tramite una complessa rete di interazioni. Il sistema renina-angiotensina e il potassio sono i maggiori regolatori, mentre ormone adrenocorticotropo (ACTH), sodio, vasopressina, dopamina, peptide natriuretico atriale, sostanze  $\beta$ -adrenergiche, serotonina e somatostatina sono modulatori minori.

**Regolazione della secrezione mineralocorticoide.** La tappa limitante dell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone è rappresentata dai livelli circolanti di renina.

La renina, un enzima prodotto dalle cellule juxtaglomerulari renali, tramite il clivaggio dell' $\alpha$ -macroglobulina epatica angiotensinogeno, sintetizza angiotensina I. L'angiotensina I a sua volta viene rapidamente trasformata dall'enzima di conver-

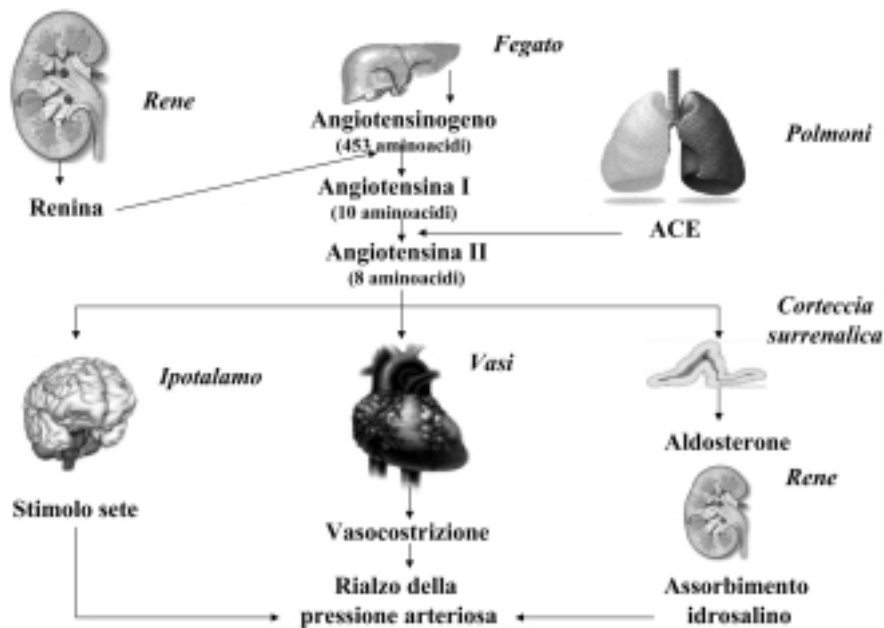


Figura 1. Azioni del sistema renina-angiotensina-aldosterone. ACE = enzima di conversione dell'angiotensina.

sione dell'angiotensina (ACE) nell'octapeptide angiotensina II. Il clivaggio del residuo NH-terminale dell'angiotensina II produce angiotensina III. Mentre angiotensina I non ha attività biologica nota, l'angiotensina II e l'angiotensina III stimolano la secrezione di aldosterone in modo equiparabile, sebbene l'angiotensina II sia un agente vasocostrittore più potente<sup>1</sup>. Le angiotensine vengono poi inattivate nell'arco di alcuni minuti ad opera di peptidasi plasmatiche e tissutali.

La sintesi della renina è controllata dalla pressione del flusso arteriolare renale, dalla concentrazione del sodio nel fluido tubulare percepito dalla macula densa e dall'attività del sistema nervoso simpatico renale<sup>1</sup>. Fattori che riducono il flusso renale, quali disidratazione, emorragie, restrizione sodica, posizione ortostatica o stenosi delle arterie renali, aumentano i livelli di renina. Al contrario, fattori che aumentano il flusso renale, come aumentato introito di sodio, vasocostrizione periferica, o posizione clinostatica, riducono la secrezione di renina. Inoltre, l'angiotensina II inibisce la secrezione di renina tramite un meccanismo diretto di feedback negativo<sup>2</sup>. La somministrazione di aldosterone riduce i livelli di renina tramite un'azione indiretta attraverso meccanismi di ritenzione idrosalina ed espansione di volume.

Anche le concentrazioni sieriche di potassio hanno un ruolo importante nella regolazione della secrezione mineralcorticoide. L'ipokaliemia aumenta e l'iperkaliemia riduce il rilascio di renina<sup>2</sup>. Esiste, infatti, un rapporto reciproco tra i livelli sierici di potassio e le concentrazioni dell'aldosterone. Il potassio aumenta direttamente la secrezione di aldosterone da parte della corteccia surrenalica e l'aldosterone riduce i livelli di potassio, stimolando la sua escrezione a livello renale.

Anche piccole modificazioni delle concentrazioni sieriche di potassio nel range di normalità interferiscono sulla secrezione di aldosterone. Un elevato apporto di potassio con la dieta aumenta la secrezione di aldosterone plasmatico.

La secrezione di aldosterone è influenzata anche dall'introito di sodio, in parte tramite effetti indiretti sulla secrezione di renina e, in minor misura, tramite un'azione diretta sulla responsività della zona glomerulosa all'angiotensina II. Un elevato introito di sodio aumenta il volume circolante che sopprime la secrezione di renina e la sintesi di angiotensina II, mentre la deprivazione di sodio comporta un aumento della secrezione di renina. Una dieta a basso contenuto di sodio aumenta, mentre una dieta ad alto contenuto di sodio riduce, la sensibilità e l'entità della risposta dell'aldosterone all'angiotensina II sia *in vivo*, sia *in vitro*<sup>3,4</sup>.

Tra i fattori ipofisari va ricordato l'ACTH, che stimola la secrezione di aldosterone in modo acuto ma non cronico. La mancanza di una risposta prolungata all'ACTH sembra dovuta ad un effetto diretto sulle cellule della glomerulosa del surrene per fenomeni di downregulation dei recettori dell'ACTH o dei meccanismi di traduzione del segnale<sup>5</sup>.

Dati *in vitro* mostrano che anche la vasopressina ha un modesto e transitorio effetto di stimolo sulla secrezione di aldosterone<sup>6</sup>.

Tra i fattori inibitori va annoverata la dopamina, che inibisce la secrezione di aldosterone tramite un meccanismo indipendente dalla sua azione su prolattina, ACTH, elettroliti e sistema renina-angiotensina<sup>7,8</sup>. Tale meccanismo di inibizione sembra coinvolgere il legame ai recettori dopaminergici D<sub>2</sub> a livello delle cellule della glomerulosa<sup>9</sup>.

Il peptide natriuretico atriale inibisce direttamente la secrezione di aldosterone e blocca gli effetti stimolatori dell'angiotensina II, potassio e ACTH, in parte interferendo con l'influsso intracellulare di calcio<sup>10,11</sup>.

Infine, la somatostatina inibisce la produzione di aldosterone<sup>12</sup>; tale inibizione si avrebbe tramite il legame a siti specifici sulle cellule della glomerulosa surrenalica<sup>13</sup>.

### Aldosterone

L'aldosterone è il principale ormone mineralcorticoide, prodotto dalle cellule della zona glomerulosa della corteccia surrenalica.

Nel 1934 Zwemer e Sullivan<sup>14</sup> suggerivano l'esistenza di una "sostanza" prodotta dal corticosurrene capace di influenzare il metabolismo cellulare di acqua e sale. Durante la decade che precedette la scoperta dell'aldosterone, siti bersaglio di tale ormone furono identificati nelle cellule epiteliali di rene, colon, ghiandole sudoripare e salivari<sup>15,16</sup>.

Inizialmente chiamato "elettrocortina", in virtù della sua struttura steroidea con un gruppo aldeide in posizione 18 e per la sua origine surrenalica, venne successivamente rinominato aldosterone, e isolato e caratterizzato nel 1953 da Simpson et al.<sup>17</sup>.

L'aldosterone non viene immagazzinato in grandi quantità a livello surrenalico, pertanto la regolazione della sua secrezione si accompagna a modificazioni dell'attività di uno o più enzimi necessari alla sua sintesi.

Il substrato necessario per la sintesi dell'aldosterone a livello della corteccia surrenalica, così come per

gli altri ormoni corticosteroidi, è il colesterolo, che viene trasformato in pregnenolone, ad opera della colesterolo desmolasi. Il pregnenolone si muove attraverso il reticolo endoplasmatico dove viene convertito in progesterone dall'enzima 3β idrossisteroide-deidrogenasi (3βHSD). Il progesterone viene a sua volta idrossilato in deossicorticosterone e questo in corticosterone e 18-idrossi-corticosterone.

Il passaggio finale della sintesi dell'aldosterone è un'ulteriore ossidazione del gruppo 18-idrossilico ad aldeide.

La tappa enzimatica limitante la sintesi dell'aldosterone è rappresentata dall'aldosterone sintetasi, che catalizza gli step terminali della sintesi dell'aldosterone stesso (Fig. 2).

**Produzione extrasurrenalica.** L'avvento di tecniche di biologia molecolare altamente sensibili ha consentito di dimostrare l'esistenza di sistemi di sintesi di mineralcorticoidi extrasurrenalici in svariati tessuti, quali vasi, cuore, rene, encefalo e tessuto adiposo, con conseguenti effetti autocrini e paracrini<sup>18-20</sup>. Tali tessuti esprimono componenti del sistema renina-angiotensina, quali angiotensinogeno, renina ed ACE<sup>20-22</sup>. Particolare attenzione è stata rivolta al sistema cardiovascolare e al sistema nervoso centrale, dove è stata dimostrata la presenza degli enzimi necessari per la sintesi *de novo* di corticosteroidi a partire dal precursore colesterolo. A livello cardiaco, la produzione locale di aldosterone può essere indotta dalla somministrazione di angiotensina II o da manipolazioni dell'apporto di sodio e potassio con la dieta<sup>23</sup>.

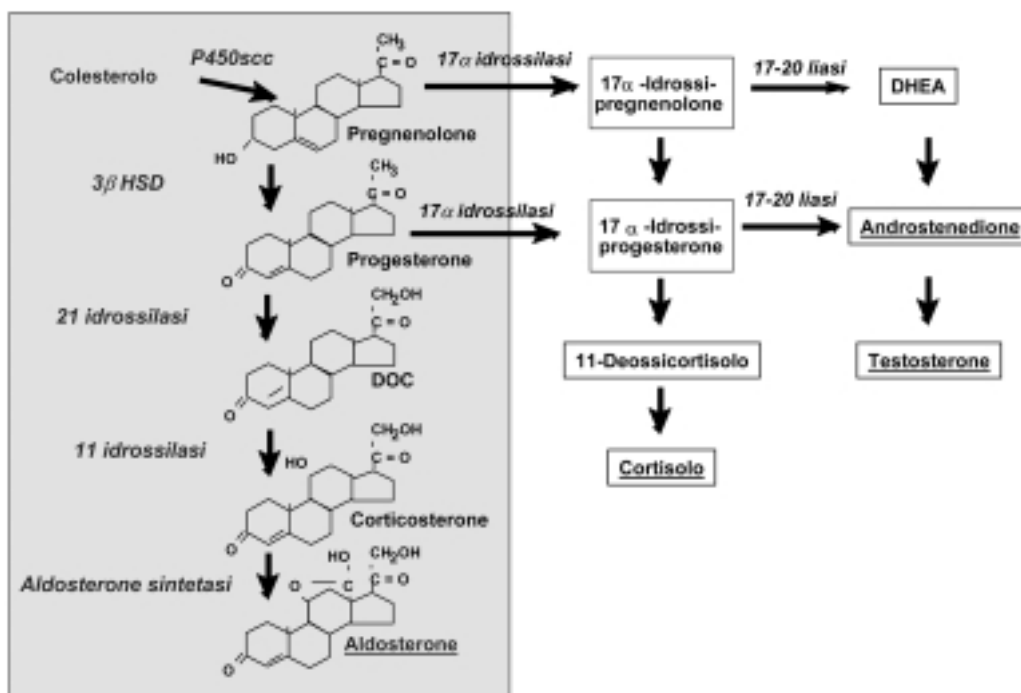


Figura 2. Rappresentazione schematica della steroidogenesi surrenalica. DHEA = deidroepiandrosterone; DOC = deossicorticosterone; 3βHSD = 3β idrossisteroide-deidrogenasi.

È tuttavia necessario sottolineare che tali quantità di ormoni prodotti sono davvero minime e che è tutta la materia di discussione il ruolo fisiologico da essi svolto.

Occorre inoltre ricordare che l'angiotensina II può essere sintetizzata tramite una via alternativa, renina-ACE-indipendente, attraverso enzimi quali chimasi, catepsina G, CAGE (enzima generante angiotensina II chemiostatico-sensibile), attivatore tissutale del plasminogeno e tonina<sup>24,25</sup>. Tali vie sono importanti, se si pensa che circa il 40% dell'angiotensina II presente a livello renale è prodotta tramite vie alternative ACE-indipendenti<sup>26</sup>.

**Trasporto.** Circa il 20% dell'aldosterone plasmatico è debolmente legato alla "corticosteroid-binding globulin" e il 40% all'albumina<sup>27,28</sup>. Si pensa che la restante parte dell'aldosterone sia libera o non legata a proteine di trasporto. Tuttavia, è stata anche descritta una proteina specifica legante l'aldosterone, ad alta affinità<sup>29</sup>.

**Metabolismo.** L'aldosterone è distribuito sia nel comparto liquido intracellulare, sia in quello extracellulare. Studi con aldosterone radioattivo hanno mostrato un'emivita di circa 30 min<sup>30</sup>. Al pari del cortisolo l'aldosterone viene ridotto a livello epatico prevalentemente ad opera della 5 $\beta$ -redattasi e della 3 $\alpha$ HSD, in modo da ottenere un 3 $\alpha$ 5 $\beta$ -tetraidroaldosterone, che costituisce dal 35 al 40% dei metabolici urinari dell'aldosterone<sup>31</sup>.

Il tetraidroaldosterone viene coniugato nel fegato a glucuronide e il tetraidroaldosterone glucuronide è il principale metabolita urinario dell'aldosterone<sup>32</sup>, rappresentando circa il 40% dell'ormone secreto. Un altro composto coniugato è l'aldosterone 18-glucuronide, prodotto dalla coniugazione diretta dell'aldosterone non ridotto, che rappresenta circa il 10% dell'aldosterone circolante. C'è infine una minima quantità (0.5% circa) di aldosterone libero (non coniugato) che viene eliminato con le urine.

### Recettore dei mineralcorticoidi

L'aldosterone esercita la maggior parte delle sue azioni tramite il legame al recettore dei mineralcorticoidi (MR).

MR appartiene alla superfamiglia di recettori orfani steroide/tiroide/retinoico e agisce come fattore ligando attivato responsabile della regolazione dell'espressione di vari geni<sup>33,34</sup>. Tali recettori hanno una stretta omologia di sequenza con i recettori per i glucocorticoidi e sono costituiti da 984 aminoacidi. Studi *in vitro* hanno evidenziato come MR abbia la stessa affinità di legame sia per i mineralcorticoidi sia per i glucocorticoidi (cortisolo)<sup>35,36</sup>, mentre *in vivo* MR esprima maggiore specificità di legame per l'aldosterone, nonostante il cortisolo raggiunga concentrazioni plasmatiche da 100 a 1000

volte maggiori rispetto al mineralcorticoide. Tale specificità di legame è conferita: 1) dalla presenza di proteine di legame ("glucocorticoid-binding protein" ed albumina) che permettono solo al 10% del cortisolo presente in circolo di passare liberamente le membrane cellulari<sup>37</sup>; 2) dalla presenza nei tessuti bersaglio dell'enzima 11 $\beta$ HSD2), il quale, converte il cortisolo nella sua forma biologicamente inattiva, cortisone, incapace di legarsi al MR e di esplicare quindi la sua attività mineralcorticoide<sup>38</sup>.

MR sono stati identificati non solo nei tessuti bersaglio epiteliali, ma anche in organi e strutture non epiteliali. Sebbene le caratteristiche di tali MR in tali tessuti siano simili, diversi appaiono gli effetti MR-mediati.

Tessuti bersaglio su cui va ad agire l'aldosterone sono rappresentati da monostrati di cellule epiteliali sodio-trasportatrici allineate lungo la parte terminale di organi con funzioni escrettrici come il nefrone distale del rene (dal tubulo distale alla papilla), il colon distale (retto), le ghiandole sudoripare e quelle salivari.

Mediatori dell'azione sodio ritentiva indotta dall'aldosterone sono il canale epiteliale apicale del sodio (ENaC) e la pompa basolaterale (Na/K ATPasi). L'espressione di tali proteine sodio-trasportatrici sul tubulo renale è indotta dall'aldosterone stesso tramite un'azione genomica (Fig. 3)<sup>39</sup>.

Sia l'aldosterone sia altri ormoni corticosteroidi surrenalici agiscono tramite modulazione dell'espressione genica. Ciò si esplica in un periodo stimato da mezz'ora ad 1 ora, che precede l'attività cellulare.

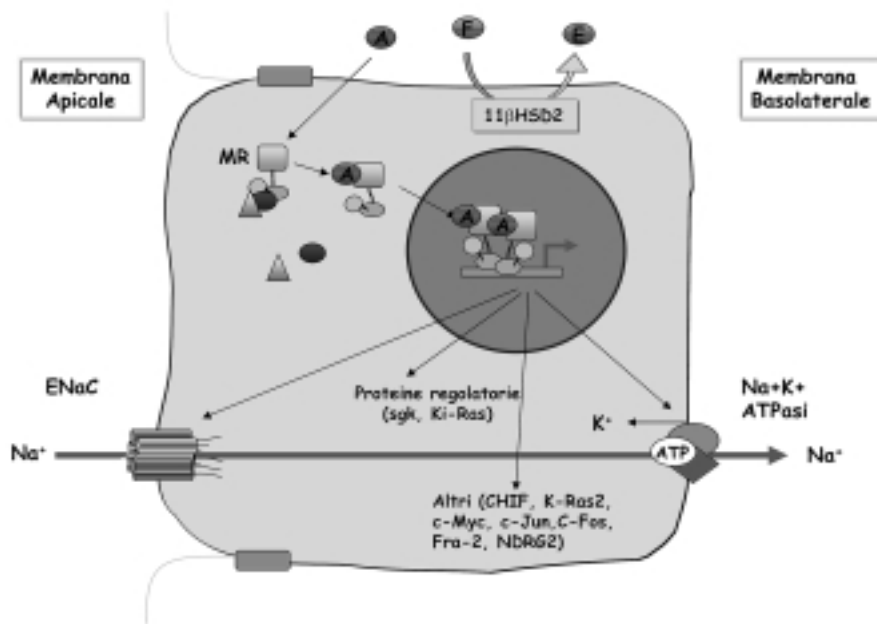
### Effetti genomici dell'aldosterone

Le azioni classiche dell'aldosterone sono mediate da recettori intracellulari che traslocano nel nucleo in modo ligando-dipendente<sup>40</sup>. Una volta nel nucleo i recettori steroidei funzionano da fattori di trascrizione con meccanismi di transattivazione o transrepressione tramite l'interazione diretta con DNA genomico a livello di elementi steroideo-responsivi (SRE) o di elementi responsivi negativi, rispettivamente.

Studi più recenti hanno dimostrato l'esistenza di meccanismi di interferenza e di sinergia di trascrizione che vengono mediati da interazioni proteine/proteine tra recettori steroidei attivati ed altri fattori. In questo caso il recettore steroideo non lega fisicamente il DNA sebbene poi l'attivazione di tale via induca comunque espressione genica.

La via classica di transattivazione prevede poi il legame del pentadecamerone SRE con i monomeri del complesso recettoriale dimerizzato, legando ogni emiporzione, dando quindi il via alla trascrizione di specifici geni.

Il più recente meccanismo molecolare di trascrizione descritto prevede l'intervento di fattori transattivanti che legano essi stessi il DNA. L'interazione proteina/proteina consente la modulazione genica in risposta



**Figura 3.** Azioni genomiche dell'aldosterone a livello epiteliale. ATP = adenosina trifosfato; CHIF = corticosteroid hormone-induced factor; ENaC = canale epiteliale apicale del sodio; 11βHSD2 = 11β idrossisteroide-deidrogenasi di tipo 2; Ki-Ras = Kirsten-Ras protein; MR = recettori dei mineralcorticoidi; NDRG2 = N-Myc downregulated gene 2; sgk = serum and glucocorticoid kinase. Da Zennaro e Lombes<sup>39</sup>, modificata.

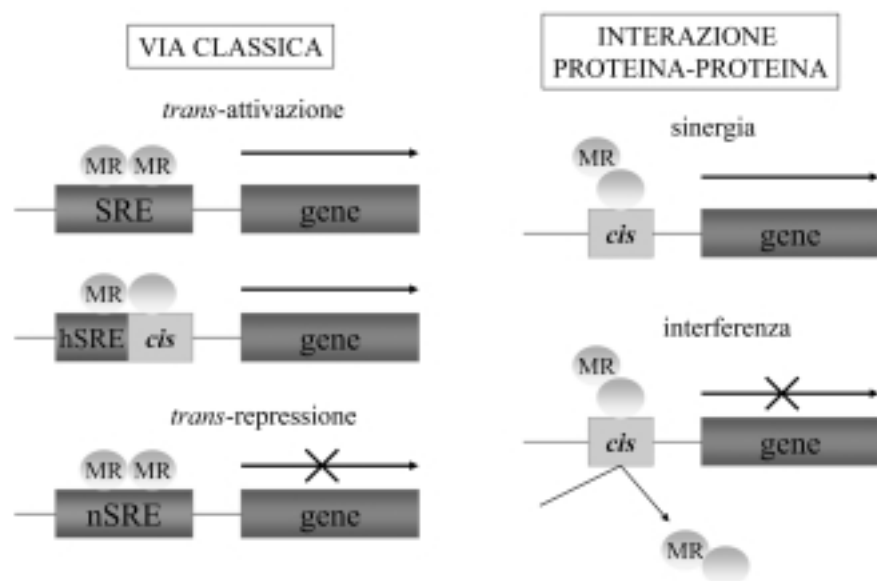
allo steroide senza che il recettore steroideo interagisca direttamente con il DNA.

Allo stesso modo l'interferenza della trascrizione può coinvolgere un reciproco antagonismo per il legame del DNA tra il recettore steroideo e altri fattori transattivanti coinvolti nel processo<sup>41</sup> (Fig. 4).

Le fasi dell'azione genomica dell'aldosterone possono essere distinte in due tempi, una fase precoce ed una fase tardiva. È stato suggerito che la fase precoce sia necessaria per rispondere a cambiamenti in acuto dell'equilibrio idroelettrolitico in modo da consentire ri-

sposte più rapide in caso di alterazioni dello stesso. La fase tardiva definisce la capacità degli epitelii di trasporto di riassorbire acqua e soluti e rappresenta quindi una risposta trofica o cronica<sup>42-44</sup>. I geni coinvolti codificano infatti per proteine di trasporto ed altre proteine.

Durante le fasi precoci l'aldosterone induce proteine di segnale che comportano l'attivazione post-trasla-zionale di canali ionici e di altre proteine trasportatrici, già esistenti. Tra i geni aldosterone-indotti uno codifica per l'sgk ("serum and glucocorticoid kinase") e per il Ki-Ras ("Kirsten-Ras protein").



**Figura 4.** Meccanismi dell'azione genomica dell'aldosterone. hSRE = elementi steroide-responsivi empiorzione; MR = recettori dei mineralcorticoidi; nSRE = elementi steroide-responsivi negativi; SRE = elementi steroide-responsivi.

L'sgk è una chinasi serina/treonina che attiva la Na/K ATPasi ed il cotrasportatore Na/K/Cl a livello renale e si lega fisicamente alle subunità  $\alpha$  e  $\beta$  dell'ENaC svolgendo un ruolo di primaria importanza nella risposta ai mineralcorticoidi *in vivo* e nella regolazione dell'equilibrio idrosalinico.

In particolare, l'sgk sembra agire aumentando il numero di ENaC sulla membrana apicale, mentre il Ki-Ras agirebbe favorendo l'apertura dei canali ionici.

### Effetti non genomici dell'aldosterone

Recenti studi condotti su tessuti non epiteliali hanno permesso di identificare effetti rapidi dell'aldosterone (< 15 min) che non possono essere impediti da inibitori di trascrizione, traslocazione genica e recettoriale e da antagonisti recettoriali dell'aldosterone<sup>45-47</sup>. Tali effetti, sono infatti indipendenti dall'azione dell'aldosterone sull'espressione genica e sono mediati da diversi recettori di membrana e citosolici (Fig. 5, Tab. I).

Nel 1992 Wehling et al.<sup>48</sup> hanno individuato un'azione rapida (non genomica) dell'aldosterone in cellule muscolari lisce. Tali effetti rapidi sono stati successivamente descritti a carico di altri tessuti quali il muscolo scheletrico<sup>49</sup>, cellule epiteliali del colon<sup>50</sup> e cellule miocardiche<sup>51</sup>, e sono stati legati all'aumento delle resistenze periferiche<sup>52</sup>, potendo pertanto, contribuire allo sviluppo di ipertensione e di patologie cardiovascolari.

Già negli anni '50 Selye<sup>53</sup> scoprì gli effetti non epiteliali dell'aldosterone quali l'induzione dei processi infiammatori, la deposizione di collagene, l'induzione di fibrosi e necrosi. Studi recenti in vari modelli animali hanno confermato tali osservazioni e la presenza di danno renale e cardiaco in strutture non epiteliali<sup>54</sup>.

### Azioni dell'aldosterone sui tessuti epiteliali

L'aldosterone è un importante regolatore dell'omeostasi di sodio, potassio e dell'equilibrio acido-base. In ogni organo bersaglio epiteliale l'aldosterone agisce determinando il riassorbimento di sodio e l'escrezione di potassio. La regolazione del trasporto di ioni idrogeno sembra invece una prerogativa del rene. Quest'ultimo è l'organo bersaglio per eccellenza. Dotti e tubuli collettori corticali e midollari sono i principali segmenti del nefrone su cui agisce l'aldosterone (Fig. 6).

L'aldosterone induce il riassorbimento del 3-4% del carico di sodio filtrato. Questa piccola frazione è cruciale nella regolazione dell'equilibrio salino di tutto il corpo. In entrambe le sezioni del nefrone (dotti e tubuli collettori) gli ioni Na<sup>+</sup> sono riassorbiti attraverso canali del sodio nella membrana apicale luminale (una membrana ad alta resistenza elettrica) in base al gradiente elettrochimico. Gli ioni sodio vengono poi attivamente pompati attraverso la membrana sierosa basolaterale contro un potenziale elettrochimico, dalla pompa Na/K ATPasi, che utilizza l'energia fornita dall'idrolisi di ATP per scambiare tre ioni sodio intracellulari con due ioni potassio extracellulari. Tali ioni potassio vengono quindi mossi lungo il gradiente elettrochimico nel lume tubulare, attraverso canali del potassio calcio-dipendenti.

### Azioni dell'aldosterone su organi e strutture non epiteliali

**Cuore.** Sia MR sia l'11 $\beta$ HSD2 sono espressi a livello cardiaco nell'uomo<sup>55-57</sup>, in accordo con l'ipotesi secondo cui l'aldosterone è in grado di esplicare i suoi effet-

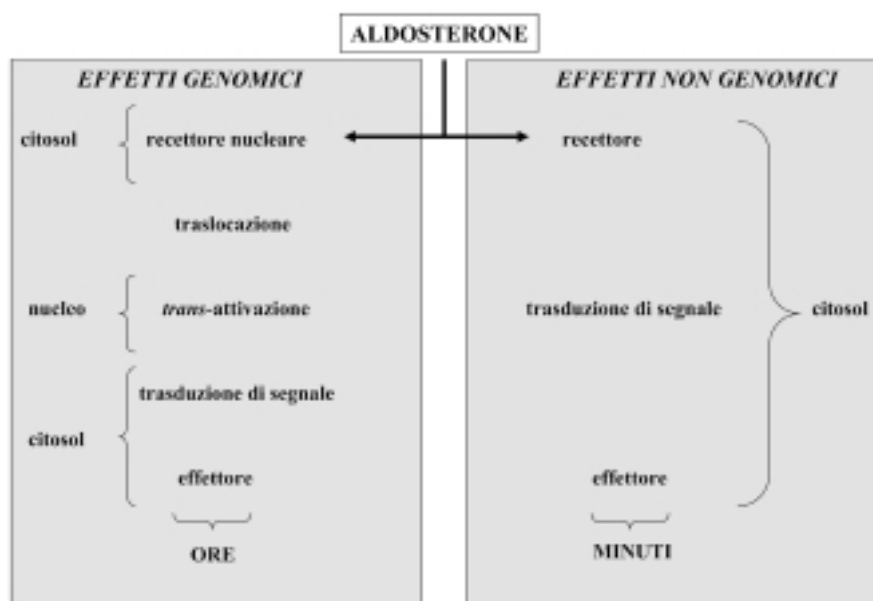


Figura 5. Effetti genomici e non genomici dell'aldosterone.

**Tabella I.** Effetti genomici e non genomici dell'aldosterone.

Sito	Effetti
<i>Cellule muscolari lisce vascolari</i>	
Genomici	
Aumento sintesi proteica	Crescita e rimodellamento cardiovascolare
Aumento sintesi collagene	
Aumento espressione PAI-1	
Aumento espressione recettore AT <sub>1</sub>	
Non genomici	
Attivazione scambio Na <sup>+</sup> -H <sup>+</sup>	Aumento infiammazione
Aumento fosforilazione tirosinica	
Aumento attivazione proteinchinasi C	
<i>Cellule endoteliali</i>	
Non genomici	
Aumento PAI-1	Aumento trombosi
Riduzione attivatore del plasminogeno	
Riduzione produzione NO	
<i>Cardiomiociti</i>	
Genomici	
Aumento sintesi proteica	Ridotta vasodilatazione
Aumento sintesi collagene	
Aumento steroidogenesi	Aumento adesione di piastrine, monociti e leucociti
Aumento infiammazione	
Non genomici	
Attivazione scambio Na <sup>+</sup> -H <sup>+</sup>	Ipertrofia
Aumento fosforilazione tirosinica e attivazione inositolo-3-fosfato	
Aumento attivazione proteinchinasi C	
Alcalinizzazione	
Aumento infiammazione	
<i>Rene</i>	
Genomici	
Aumento iperplasia mesangiale	Ritenzione di sodio
Aumento matrice extracellulare	
Aumento infiammazione	
Non genomici	
Attivazione scambio Na <sup>+</sup> -H <sup>+</sup> mesangiale	Deplezione di potassio
Aumento attività ENaC	
<i>Encefalo e barocettori</i>	
Non genomici	
Aumento aterosclerosi vascolare	Aumento prevalenza di stroke
Aumento infiammazione	
Aumento attività sistema nervoso simpatico	
Aumento attività del SRA	
Riduzione sensibilità dei barocettori	
<i>Sistema nervoso autonomo</i>	
Non genomici	
Ridotta variabilità intervallo RR	Ridotta variabilità intervallo RR
Allungamento intervallo QT	
Aumento attività simpatica	
Riduzione attività parasimpatica	

ENaC = canale epiteliale apicale del sodio; NO = ossido nitrico; PAI-1 = inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1; SRA = sistema renina-angiotensina.

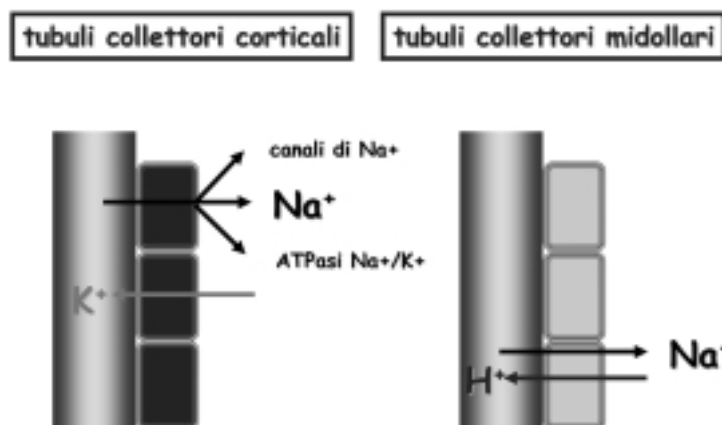
ti sul cuore non solo tramite modificazioni dei valori pressori, ma anche in modo diretto.

A sostegno di tale ipotesi sta la dimostrazione che in pazienti affetti da iperaldosteronismo primario si osserva una più spiccata ipertrofia cardiaca rispetto a quella osservata in pazienti con simili valori pressori, ma con più bassi valori di aldosterone.

Al pari dell'angiotensina II l'aldosterone è in grado di indurre fibrosi cardiaca caratterizzata da accumulo di collagene e aumento della proliferazione dei miofibroblasti *in vivo*<sup>51,58</sup>.

Gli effetti dell'aldosterone sull'ipertrofia miocardica, fibrosi e necrosi, sono stati ben caratterizzati in studi animali. In modelli di iperaldosteronismo primario e secondario, l'aldosterone causa ipertrofia miocardica e fibrosi con deposizione di collagene<sup>59</sup>. Questi ed altri esperimenti supportano la teoria secondo cui processi infiammatori precedono la comparsa di fibrosi<sup>60</sup>.

Studi condotti sull'uomo hanno permesso di comprendere il ruolo dell'aldosterone nella comparsa di ipertrofia ventricolare sinistra. Sia in pazienti con iper-



**Figura 6.** Azioni dell'aldosterone a livello renale: riassorbimento di sodio ed escrezione di potassio ed idrogeno.

tensione lieve-moderata sia in pazienti non diabetici con insufficienza renale allo stadio terminale, i livelli di aldosterone correlano significativamente con il grado di ipertrofia miocardica, indipendentemente dai valori pressori<sup>61,62</sup>.

La fibrosi miocardica aumenta la rigidità ventricolare, predisponendo l'individuo alla disfunzione ventricolare e allo scompenso cardiaco congestizio<sup>63,64</sup>.

L'aldosterone è anche in grado di influenzare la comparsa di aritmie cardiache. Il potenziale aritmico è determinato in parte dall'equilibrio tra il sistema nervoso parasimpatico e simpatico, avendo quest'ultimo capacità aritmiche. L'aldosterone potenzia l'attività simpatica delle catecolamine bloccando il loro uptake tissutale<sup>65</sup>, incluso il loro uptake a livello miocardico<sup>66</sup>. Ciò comporta una riduzione dell'intervallo RR ed un allungamento dell'intervallo QT favorendo la comparsa di morte cardiaca improvvisa.

**Vasi.** Come già anticipato, l'aldosterone ha effetti deleteri sull'endotelio. Oltre a ridurre la produzione endoteliale di ossido nitrico attraverso la formazione di anioni superossido, esso contribuisce alla proliferazione e al rimodellamento vascolare<sup>67-69</sup>.

Modelli sperimentali dimostrano come l'infusione cronica di aldosterone e sale sia in grado di indurre severe lesioni infiammatorie coronariche, caratterizzate da infiltrato di monociti e macrofagi che comportano modificazioni ischemiche e necrotiche focali<sup>60</sup>. L'infiammazione perivascolare è verosimilmente dovuta in parte alla disfunzione endoteliale che consente l'adesione di cellule infiammatorie alla parete vasale e alla loro fuoriuscita verso lo spazio perivascolare. L'aldosterone, infatti, causa disfunzione endoteliale nell'uomo *in vivo*<sup>70</sup>, probabilmente riducendo la produzione di ossido nitrico.

L'aldosterone inibisce anche la fibrinolisi. Infatti l'equilibrio fibrinolitico vascolare è determinato principalmente dagli effetti competitivi degli attivatori ed inibitori dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1)<sup>71</sup>. Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'aldosterone

aumenta la sintesi di PAI-1, e tale effetto può essere attenuato da antagonisti dei MR<sup>72</sup>.

L'aldosterone sembra inoltre indurre influsso di sodio all'interno di cellule muscolari lisce, aumentare l'ipertrofia di tali cellule, la produzione di radicali liberi dell'ossigeno, l'inibizione dell'uptake di noradrenalina, l'upregulation dei recettori dell'angiotensina II, e lo stimolo della sintesi del "transforming growth factor" (TGF)- $\beta$ 1<sup>73</sup>.

Tali effetti sono mediati da azioni genomiche e non genomiche. Gli effetti genomici includono un aumento della sintesi proteica, infiammazione e fibrosi. Effetti non genomici sui vasi includono incremento della fosforilazione della tirosina, attivazione dell'inositolo fosfato, aumento dello scambio  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  e alcalinizzazione delle cellule muscolari lisce vasali<sup>67-69</sup>. Alcuni di tali effetti sono mediati, in parte, dall'attivazione dell'enzima 11 $\beta$ HSD<sup>69</sup>, ed altri effetti sono mediati dall'interazione dell'aldosterone con altri fattori di crescita come ad esempio l'angiotensina II<sup>67</sup>. Recenti studi sperimentali hanno dimostrato, infatti, non soltanto la capacità di produrre aldosterone da parte delle cellule endoteliali, ma anche la presenza di MR e di canali epiteliali del sodio a questo livello<sup>73-75</sup>.

**Rene.** L'aldosterone possiede proprietà mitogeniche e profibrotiche. La sintesi di aldosterone appare aumentata in modelli animali uninefrectomizzati ed è stata associata ad aumento della fibrosi renale e alla progressiva perdita di funzione renale<sup>76</sup>. Possibili meccanismi del danno renale aldosterone-indotto includono: disfunzione endoteliale, alterazioni delle fibrocellule muscolari lisce, aumentata produzione di PAI-1, TGF- $\beta$  e radicali liberi dell'ossigeno<sup>77</sup>. Tutti questi meccanismi potrebbero essere implicati anche nel rimodellamento vascolare indotto dall'aldosterone, tramite l'abnorme produzione di peptidi vasoattivi e fattori di crescita che comportano alterazioni della matrice extracellulare e della migrazione cellulare, crescita ed apoptosi nella parete vasale.

A tali effetti diretti dell'aldosterone vanno poi aggiunti gli effetti deleteri dell'angiotensina II, che indu-

ce sviluppo di glomerulosclerosi e fibrosi tubulo-interstiziale, favorendo la produzione di radicali liberi dell'ossigeno nefrotossici, stimolando la proliferazione cellulare e il rimodellamento tissutale e stimolando la sintesi di citochine e fattori di crescita profibrotici<sup>78,79</sup>.

**Encefalo.** L'attivazione dei MR a livello centrale riveste un ruolo importante nella regolazione di varie funzioni, quali apprendimento e memoria, regolazione dell'asse neuroendocrino ipotalamo-ipofisi-surrene, funzione autonoma, controllo dell'omeostasi del sodio e regolazione della pressione arteriosa. A tale riguardo, l'aldosterone agisce direttamente a livello del sistema nervoso centrale determinando rialzo dei valori pressori. Tale azione è indipendente dai suoi effetti sistemici e non si associa a modificazioni dell'equilibrio elettrolitico, dell'introito salino o a reattività vascolare. A sostegno di tali dati ci sono evidenze sperimentali ottenute da studi su ratti infusi con aldosterone a livello intracerebroventricolare<sup>80</sup>.

**Aldosterone e metabolismo.** Un aspetto particolare, per il quale si è assistito ad un recente rinnovato interesse, è quello relativo alle possibili interazioni tra aldosterone e metabolismo glucidico.

Lo stesso Conn<sup>81</sup> notò nel 1964 che i pazienti affetti da adenoma secernente aldosterone avevano una maggiore prevalenza di intolleranza glucidica rispetto alla popolazione normale. In realtà, a tutt'oggi, dati epidemiologici relativi alla reale prevalenza delle alterazioni del metabolismo glucidico, in ampie coorti di pazienti affetti da iperaldosteronismo primario, non sono disponibili. Dati relativi a piccole casistiche riportano una prevalenza compresa tra il 15 ed il 25%.

Mentre le reciproche interazioni tra il sistema renina-angiotensina e l'insulina sono note, ancora scarsi sono i dati che riguardano il possibile cross-talk tra insulina ed aldosterone.

Studi *in vitro* dimostrano che adipociti prelevati da tessuto adiposo sottocutaneo di pazienti con iperaldosteronismo primario hanno una riduzione del numero di recettori insulinici ed una minore espressione dei recettori stessi, verosimilmente tramite un meccanismo di downregulation del MR<sup>82</sup>.

A tale riguardo è interessante notare come alterazioni quantitative e qualitative dei recettori insulinici e dei glucotrasportatori rappresentino alcuni dei più importanti meccanismi chiamati in causa nello sviluppo di insulino-resistenza, non solo in pazienti affetti da diabete mellito ed ipertensione arteriosa, ma anche in pazienti con iperaldosteronismo primario<sup>20</sup>.

## Conclusioni

Negli ultimi anni molto si è appreso riguardo all'aldosterone e alle sue azioni, superando il dogma secondo cui tale ormone agirebbe esclusivamente a livello di

tessuti epiteliali, tramite azioni di tipo genomico, al fine di modulare l'omeostasi idroelettrolitica.

La recente scoperta di nuovi tessuti bersaglio, di meccanismi molecolari ed effettori alternativi, dimostra in modo sorprendente come praticamente ogni azione dell'aldosterone, sia essa mediata da meccanismi genomici e non genomici, sia essa a livello epiteliale e non, sia comunque in definitiva mirata alla regolazione del sistema cardiovascolare. Pertanto, alla luce di questa nuova chiave di lettura, l'aldosterone non va più semplicemente considerato un regolatore dei valori pressori che agisce a livello renale, bensì un ormone che svolge un ruolo di primaria importanza nell'omeostasi dell'intero apparato cardiovascolare.

## Riassunto

L'aldosterone è il principale ormone mineralcorticoide prodotto dalle cellule della zona glomerulosa della corteccia surrenalica. La sua sintesi è primariamente sotto il controllo del sistema renina-angiotensina e, in minor misura, dei livelli sierici di potassio, sodio, ormone adrenocorticotropo e dopamina.

L'aldosterone, al pari di altri ormoni corticosteroidi, agisce legandosi ad un recettore intracellulare che, traslocando nel nucleo, induce la trascrizione di specifici geni, i quali codificano per proteine coinvolte nell'omeostasi cardiovascolare, regolando il tono vasale, l'attività del sistema nervoso simpatico e il bilancio idroelettrolitico a livello di tessuti epiteliali. Classici tessuti bersaglio di tale ormone sono infatti il rene, il colon, le ghiandole sudoripare e le ghiandole salivari.

Accanto a tali effetti genomici, che implicano quindi un'azione diretta sul DNA, sono stati recentemente descritti effetti rapidi e non genomici dell'aldosterone, che si esplicano sia in tessuti epiteliali, ma più specificatamente in tessuti e strutture non epiteliali di cuore, vasi e rene. A tale livello l'aldosterone contribuisce allo sviluppo di fibrosi cardiaca, ipertrofia miocardica, scompenso cardiaco congestizio, ed aritmie; altri effetti deleteri dell'aldosterone includono rimodellamento vascolare, disfunzione endoteliale, lesioni infiammatorie perivascolari, fibrosi e progressiva perdita della funzione renale. Infine, recenti evidenze hanno prospettato possibili implicazioni dell'eccesso di aldosterone nello sviluppo di alterazioni metaboliche, come evidenziato in pazienti affetti da iperaldosteronismo primario.

Sulla base di tali evidenze, appare quindi chiaro il ruolo patogenetico svolto dall'aldosterone nello sviluppo di patologie cardiovascolari e il razionale della terapia con farmaci antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi nella prevenzione primaria e secondaria delle complicanze ad esse correlate.

*Parole chiave:* Aldosterone; Complicanze cardiovascolari; Surrene.

## Bibliografia

1. Gibbons GH, Dzau VJ, Farhi ER, Barger AC. Interactions of signals influencing renin release. *Annu Rev Physiol* 1984; 46: 291-308.
2. Williams GH, Dluhy RG. Control of aldosterone secretion. In: Genest J, Kuchel O, Hamet P, et al, eds. *Hypertension: pathophysiology and treatment*. 2nd edition. New York, NY: McGraw-Hill 1983: 320-7.
3. Hollenberg NK, Chenitz WR, Adams DF, Williams GH. Reciprocal influence of salt intake on adrenal glomerulosa and renal vascular responses to angiotensin II in normal man. *J Clin Invest* 1974; 54: 34-42.
4. Williams GH, Braley LM. Effects of dietary sodium and potassium intake and acute stimulation on aldosterone output by isolated human adrenal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 55-64.
5. Abayasekara DR, Vazir H, Whitehouse BJ, Price GM, Hinson JP, Vinson GP. Studies on the mechanisms of ACTH-induced inhibition of aldosterone biosynthesis in the rat adrenal cortex. *J Endocrinol* 1989; 122: 625-32.
6. Northup JK, Valentine-Braun KA, Johnson LK, Severson DL, Hollenberg MD. Evaluation of the anti-inflammatory and phospholipase-inhibitory activity of calpactin II/lipocortin I. *J Clin Invest* 1988; 82: 1347-52.
7. Sowers JR, Brinkman AS, Sowers DK, Berg G. Dopaminergic modulation of aldosterone secretion in man is unaffected by glucocorticoids and angiotensin blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 1078-84.
8. Carey RM. Acute dopaminergic inhibition of aldosterone secretion is independent of angiotensin II and adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 463-9.
9. Missale C, Liberini P, Memo M, Carruba MO, Spano P. Characterization of dopamine receptors associated with aldosterone secretion in rat adrenal glomerulosa. *Endocrinology* 1986; 119: 2227-32.
10. Chartier L, Schiffrin EL. Role of calcium in effects of atrial natriuretic peptide on aldosterone production in adrenal glomerulosa cells. *Am J Physiol* 1987; 252 (Part 1): E485-E491.
11. Rebuffat P, Mazzocchi G, Gottardo G, Meneghelli V, Nussdorfer GG. Further investigations on the atrial natriuretic factor (ANF)-induced inhibition of the growth and steroidogenic capacity of rat adrenal zona glomerulosa in vivo. *J Steroid Biochem* 1988; 29: 605-9.
12. Boscaro M, Scaroni C, Edwards CR, Mantero F. Inhibitory effect of somatostatin on the aldosterone response to angiotensin II: in vitro studies. *J Endocrinol Invest* 1982; 5: 173-7.
13. Quinn SJ, Williams GH. Regulation of aldosterone secretion. *Annu Rev Physiol* 1988; 50: 409-26.
14. Zwemer RL, Sullivan RC. Blood chemistry of adrenal insufficiency in cats. *Endocrinology* 1934; 18: 97-106.
15. Davis JO. The physiology of congestive heart failure. In: Hamilton WF, ed. *Handbook of physiology*. Washington, DC: American Physiological Society, 1965: 2071-122.
16. Davis JO. Mechanisms of salt and water retention in congestive heart failure. *Am J Med* 1960; 29: 486-506.
17. Simpson SA, Tait JF, Wettstein A, Neher R, von Euw J, Reichstein T. Isolation from the adrenals of a new crystalline hormone with especially high effectiveness on mineral metabolism. *Experientia* 1953; 9: 333-5.
18. Campbell DJ. Circulating and tissue angiotensin systems. *J Clin Invest* 1987; 79: 1-6.
19. Johnston CI. Renin-angiotensin system: a dual tissue and hormonal system for cardiovascular control. *J Hypertens Suppl* 1992; 10: S13-S26.
20. Giacchetti G, Faloia E, Mariniello B, et al. Overexpression of the renin-angiotensin system in human visceral adipose tissue in normal and overweight subjects. *Am J Hypertens* 2002; 15: 381-8.
21. Vinson GP, Ho MM, Puddefoot JR. The distribution of angiotensin II type 1 receptors, and the tissue renin-angiotensin systems. *Mol Med Today* 1995; 1: 35-9.
22. Phillips M, Speakman E, Kimura B. Levels of angiotensin and molecular biology of the tissue renin-angiotensin systems. *Regul Pept* 1993; 43: 1-20.
23. Silvestre JS, Heymes C, Oubenaissa A, et al. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation* 1999; 99: 2694-701.
24. Urata H, Nishimura H, Ganten D. Mechanisms of angiotensin II formation in humans. *Eur Heart J* 1995; 16: 79-85.
25. Urata H, Nishimura H, Ganten D, Arakawa K. Angiotensin-converting enzyme-independent pathways of angiotensin II formation in human tissues and cardiovascular diseases. *Blood Press* 1996; 2: 22-8.
26. Hollenberg NK. Pharmacologic interruption of the renin-angiotensin system and the kidney: differential responses to angiotensin-converting enzyme and renin inhibition. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (Suppl 11): S239-S242.
27. Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: interaction of 70 drugs with testosterone binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 58-68.
28. Pardridge WM. Transport of protein-bound hormones into tissues in vivo. *Endocr Rev* 1981; 2: 103-23.
29. Katayama S, Yamaji T. A binding-protein for aldosterone in human plasma. *J Steroid Biochem* 1982; 16: 185-92.
30. Tait JF, Tait SA, Little B, Laumas KR. The disappearance of 7-<sup>3</sup>H-d-aldosterone in the plasma of normal subjects. *J Clin Invest* 1961; 40: 72-80.
31. Melby JC. Intermediary metabolism of aldosterone. In: Page IH, Bumpus FN, eds. *Handbook of experimental pharmacology*. Vol 37. New York, NY: Springer-Verlag, 1973: 298-321.
32. Ulick S, Laragh JH, Lieberman S. The isolation of a urinary metabolite of aldosterone and its use to measure the rate of secretion of aldosterone by the adrenal cortex of man. *Trans Assoc Am Physicians* 1958; 71: 225-35.
33. Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, et al. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science* 1987; 237: 268-75.
34. Funder JW, Krozowski Z, Myles K, Sato A, Sheppard KE, Young M. Mineralocorticoid receptors, salt, and hypertension. *Recent Prog Horm Res* 1997; 52: 247-62.
35. Krozowski ZS, Funder JW. Renal mineralocorticoid receptors and hippocampal corticosterone-binding species have identical intrinsic steroid specificity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 6056-60.
36. Myles K, Funder JW. Type I (mineralocorticoid) receptors in the guinea pig. *Am J Physiol* 1994; 267 (Part 1): E268-E272.
37. Funder JW, Feldman D, Edelman IS. The roles of plasma binding and receptor specificity in the mineralocorticoid action of aldosterone. *Endocrinology* 1973; 92: 994-1004.
38. Funder JW, Pearce PT, Smith R, Smith AI. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor mediated. *Science* 1988; 242: 583-5.
39. Zennaro MC, Lombes M. Mineralocorticoid resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 264-70.
40. Farman N, Rafestin-Oblin ME. Multiple aspects of mineralocorticoid selectivity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F181-F192.
41. Booth RE, Johnson JP, Stockand JD. Aldosterone. *Adv Physiol Educ* 2002; 26: 6-18.

42. Stockand JD, Edinger R, Eaton DC, et al. Toward understanding the role of methylation in aldosterone-sensitive Na transport. *News Physiol Sci* 2000; 15: 161-5.
43. Verrey F. Transcriptional control of sodium transport in tight epithelial by adrenal steroids. *J Membr Biol* 1995; 144: 93-110.
44. Verrey F, Pearce D, Pfeiffer R, et al. Pleiotropic action of aldosterone in epithelia mediated by transcription and post-transcription mechanisms. *Kidney Int* 2000; 57: 1277-82.
45. Falkenstein E, Tillmann HC, Christ M, Feuring M, Wehling M. Multiple actions of steroid hormones - a focus on rapid, non genomic effects. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 513-56.
46. Funder JW. Aldosterone, salt, and cardiac fibrosis. *Clin Exp Hypertens* 1997; 19: 885-99.
47. Gomez-Sanchez EP, Venkataraman MT, Thwaites D, Fort C. ICV infusion of corticosterone antagonizes ICV-aldosterone hypertension. *Am J Physiol* 1990; 258 (Part 1): E649-E653.
48. Wehling M, Eisen C, Christ M. Aldosterone-specific membrane receptors and rapid non-genomic actions of mineralocorticoids. *Mol Cell Endocrinol* 1992; 90: C5-C9.
49. Passaquin AC, Lhote P, Ruegg UT. Calcium influx inhibition by steroids and analogs in C2C12 skeletal muscle cells. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 1751-9.
50. Doolan CM, Condliffe SB, Harvey BJ. Rapid non-genomic activation of cytosolic cyclic AMP-dependent protein kinase activity and [Ca(2+)] (i) by 17 $\beta$ -oestradiol in female rat distal colon. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 1375-86.
51. Barbato JC, Mulrow PJ, Shapiro JI, Franco-Saenz R. Rapid effects of aldosterone and spironolactone in the isolated working heart. *Hypertension* 2002; 40: 130-5.
52. Wehling M, Spes CH, Win N, et al. Rapid cardiovascular action of aldosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3517-22.
53. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Endocrinol* 1946; 6: 117-230.
54. Williams JS, Williams GH. 50th Anniversary of aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2364-72.
55. Lombes M, Alfraïd N, Eugene E, Lessana A, Farman N, Bonvalet JP. Prerequisite for cardiac aldosterone action. Mineralocorticoid receptor and 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart. *Circulation* 1995; 92: 175-82.
56. Slight S, Ganjam VK, Gomez-Sanchez CE, Zhou MY, Weber KT. High affinity NAD<sup>+</sup>-dependent 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 28: 781-7.
57. Kayes-Wandover KM, White PC. Steroidogenic enzyme gene expression in the human heart. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2519-25.
58. Rocha R, Stier CT Jr, Kifor I, et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology* 2000; 141: 3871-8.
59. Brilla CG, Matsubara S, Weber KT. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. *J Mol Cell Cardiol* 1993; 25: 563-75.
60. Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H1802-H1810.
61. Bauwens FR, Duprez DA, De Buyzere ML, et al. Influence of the arterial blood pressure and nonhemodynamic factors on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension. *Am J Cardiol* 1991; 68: 925-9.
62. Sato A, Funder JW, Saruta T. Involvement of aldosterone in left ventricular hypertrophy of patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis. *Am J Hypertens* 1999; 12: 867-73.
63. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Antifibrotic effects of spironolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: 12A-16A.
64. Thiedemann KU, Holubarsch C, Medugorac I, Jacob R. Connective tissue content and myocardial stiffness in pressure overload hypertrophy: a combined study of morphologic, morphometric, biochemical, and mechanical parameters. *Basic Res Cardiol* 1983; 78: 140-55.
65. Struthers AD. Pathophysiology of aldosterone and its antagonists. *Fundam Clin Pharmacol* 2000; 14: 549-52.
66. Barr CS, Lang CC, Hanson J, Arnott M, Kennedy N, Struthers AD. Effects of adding spironolactone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1259-65.
67. Duprez D, De Buyzere M, Rietzschel ER, Clement DL. Aldosterone and vascular damage. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 327-34.
68. Hatakeyama H, Miyamori I, Fujita T, Takeda Y, Takeda R, Yamamoto H. Vascular aldosterone. Biosynthesis and a link to angiotensin II-induced hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1994; 269: 24316-20.
69. Ebata S, Muto S, Okada K, et al. Aldosterone activates Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange in vascular smooth muscle cells by nongenomic and genomic mechanisms. *Kidney Int* 1999; 56: 1400-12.
70. Farquharson CA, Struthers AD. Aldosterone induces acute endothelial dysfunction in vivo in humans: evidence for an aldosterone-induced vasculopathy. *Clin Sci* 2002; 103: 425-31.
71. Epstein M. Aldosterone as a determinant of cardiovascular and renal dysfunction. *J R Soc Med* 2001; 94: 378-83.
72. Brown NJ, Kim KS, Chen YQ, et al. Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator inhibitor-1 production. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 336-44.
73. Schneider SW, Yano Y, Sumpio BE, et al. Rapid aldosterone-induced cell volume increase of endothelial cells measured by atomic force microscope. *Cell Biol Int* 1997; 21: 759-68.
74. Lombes M, Oblin ME, Gasc JM, Baulieu EE, Farman N, Bonvalet JP. Immunohistochemical and biochemical evidence for a cardiovascular mineralocorticoid receptor. *Circ Res* 1992; 71: 503-10.
75. Golestaneh N, Klein C, Valamanesh F, Suarez G, Agarwal MK, Mirshahi M. Mineralocorticoid receptor-mediated signaling regulates the ion gated sodium channel in vascular endothelial cells and requires an intact cytoskeleton. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 1300-6.
76. Hostetter TH, Rosenberg ME, Ibrahim HN, Juknevicus I. Aldosterone in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 105-10.
77. Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int* 2004; 66: 1-9.
78. Wolf G. Angiotensin II as a mediator of tubulointerstitial injury. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 61-3.
79. Luft FC. Proinflammatory effects of angiotensin II and endothelin: targets for progression of cardiovascular and renal diseases. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 59-66.
80. Gomez-Sanchez EP. Intracerebroventricular infusion of aldosterone induces hypertension in rats. *Endocrinology* 1986; 118: 819-23.
81. Conn JW. Plasma renin activity in primary aldosteronism. Importance in differential diagnosis and in research of essential hypertension. *JAMA* 1964; 190: 222-5.
82. Campion J, Maestro B, Molero S, Davila N, Carranza MC, Calle C. Aldosterone impairs insulin responsiveness in U-937 human promonocytic cells via the downregulation of its own receptor. *Cell Biochem Funct* 2002; 20: 237-45.