

Aldosteron w przebiegu pozawałowej niewydolności serca

Heart failure complicating myocardial infarction. Role of aldosterone

Piotr Rozentryt, Jolanta Nowak, Lech Poloński

III Katedra i Kliniczny Oddział Kardiologii ŚUM, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2010; 7 (1): 56–60



Streszczenie

Niewydolność serca jest jednym z najpoważniejszych powikłań zawału serca. Do jej rozwoju może dochodzić zarówno w fazie ostrej, jak i w okresie późniejszym. Badania przeprowadzone w ostatnich latach wskazują na istotną rolę aldosteronu w patogenezie pozawałowej niewydolności serca. W artykule przedstawiono podstawowe informacje na temat regulacji wydzielania tego hormonu i biologicznych konsekwencji jego działania. W dalszej części scharakteryzowano jego rolę w ostrej fazie zawałowej, omówiono przebudowę morfologiczną i elektryczną serca. W końcu autorzy zwrócili uwagę na odległe konsekwencje jego działania w postaci przyspieszenia rozwoju miażdżycy i związku tego czynnika z rozwojem pozawałowej niewydolności serca.

Słowa kluczowe: zawał serca, niewydolność serca, patogeneza, aldosteron.

Abstract

Heart failure is one of the most serious complications of myocardial infarction, either acutely or in the chronic phase. Recent basic and clinical studies underscore the important role of aldosterone in pathogenesis of post-infarct heart failure. The article provides an in-depth review of recent literature on this subject. The first part describes the most important aspects of regulation of aldosterone secretion and its biological action at the organ and tissue level. Subsequently, the contribution of aldosterone in structural and electrical remodelling of the heart after infarction is discussed in detail. The final part of the review focuses on long-term consequences of aldosterone for the structure and function of the arteries and its relation to atherosclerosis development and progression.

Key words: myocardial infarction, heart failure, pathogenesis, aldosterone.

Aldosteron – zarys fizjologii i patofizjologii

Aldosteron jest hormonem sterydowym, głównym mineralokortykoidem ustroju. Badania podstawowe ostatnich lat dowiodły, iż poza warstwą kłębkową kory nadnerczy, aldosteron produkowany jest przez komórki mięśniowe naczyń krwionośnych, śródbłonek, komórki mezangium, kardiomiocyty – szczególnie w sercu po przebytych zawałach, a nawet przez adipocyty [1].

Podstawowym bodźcem wydzielniczym dla aldosteronu są angiotensyna II, katecholaminy, wzrost stężenia potasu w płynie zewnątrzkomórkowym, hormon adrenokortykotropowy, ale także endotelina 1, endorfiny i pochodne kwasu linolowego z tkanki tłuszczowej. Biorąc pod uwagę to szerokie spektrum aktywatorów syntezy aldosteronu, łatwiejsze do zrozumienia staje się zjawisko „ucieczki aldosteronu”. Polega ono na stopniowym wzroście stężenia tego hormonu we krwi pomimo blokowania układu renina-angiotensyna za pomocą inhibitorów konwertazy czy blokerów receptora dla angiotensyny [1].

Biologiczne efekty działania aldosteronu są skutkiem aktywacji przez hormon swoistych receptorów cytoplazmatycznych. Są one zlokalizowane w licznych komórkach pochodzenia ektodermalnego, w tym szczególnie w nabłonku cewek nerkowych, komórkach nabłonka jelitowego, gruczołów potowych i ślinianek. W komórkach tych aldosteron wpływa na czynność kanału sodowego i potasowego, przez co reguluje wydalanie potasu i resorpcję sodu. Receptory te obecne są także w neuronach i komórkach mięśni gładkich.

Połączenie hormonu ze wspomnianym receptorem powoduje jego translokację do jądra i zmianę aktywności szeregu genów. Skutki działania tego mechanizmu są zauważalne klinicznie po kilku godzinach lub nawet dniach.

Poza aktywacją receptora cytoplazmatycznego i zmianami funkcji genów, aldosteron wywiera także działania poprzez pobudzanie mniej poznanych mechanizmów błonowych. Tutaj efekty wywierane są bez udziału aparatu genetycznego, a ich wynik jest możliwy do zmierzenia laboratoryjnie już po kilku minutach [1].

Adres do korespondencji: Piotr Rozentryt, III Katedra i Kliniczny Oddział Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41-800 Zabrze, e-mail: p.rozentryt@scs.pl

Poza aldosteronem receptor cytoplazmatyczny ze zbliżoną siłą wiąże się z kortyzolem. Stężenie tego ostatniego jest co najmniej dwa rzędy wielkości wyższe od stężenia aldosteronu. Dostęp aldosteronu do receptora jest zapewniany drogą enzymatycznego rozkładu nadmiaru kortyzolu w okolicy receptora mineralokortykoidowego przez 11 β -dehydrogenazę hydroksysteroidową typu 2. Jej ekspresja ograniczona jest do tkanek nabłonkowych, nie ma jej na przykład w komórkach kardiomiocytów, śródbłonku i komórkach mięśni gładkich naczyń. Oznacza to, iż w tych tkankach receptor mineralokortykoidowy związany jest z kortyzolem, choć nie jest przez ten hormon pobudzany (hipoteza Fundera). Do jego aktywacji może dochodzić w warunkach hipoksji i zapalenia, w których kortyzol przekształca się w agonistę receptora mineralokortykoidowego [2]. Jest to ważna informacja praktyczna, wskazująca, w jaki sposób glukokortykoidy mogą w pewnych warunkach wywierać silne działanie mineralokortykoidowe. Efektu tego można uniknąć przez zastosowanie odpowiednich blokerów.

W ostatnich latach w badaniach nad fizjologią aldosteronu dokonano olbrzymiego postępu. Poza tradycyjną rolę tego hormonu w zapewnianiu homeostazy wodno-elektrolitowej i homeostazy ciśnienia tętniczego, ujawniono bardzo wiele odmiennych działań. Zauważono, iż u chorych z hiperaldosteronizmem pierwotnym i nadciśnieniem tętniczym ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest znacząco większe niż wynikające jedynie z podwyższonego ciśnienia tętniczego [3, 4]. Zwróciło to uwagę na aldosteron produkowany lokalnie w naczyniach, sercu i syntetyzowany w nadnerczach oraz na jego endo- i parakryne działania w strukturach układu krążenia, w ośrodkowym układzie nerwowym i w mięśniach. Tradycyjne funkcje homeostatyczne aldosteronu wydają się dziś jedynie małym fragmentem rozległych oddziaływań fizjologicznych i patofizjologicznych.

Okazało się, iż w różnych stanach klinicznych aldosteron może być odpowiedzialny za nieprawidłową czynność i zmiany strukturalne w układzie krążenia. Najbardziej dobitnym dowodem na jego toksyczny wpływ były wyniki dużych prób klinicznych, w których antagonizowanie wpływu tego hormonu za pomocą spironolaktonu u chorych z niewydolnością serca w badaniu RALES [5] czy z pozawałową dysfunkcją lewej komory w badaniu EPHEsus [6] przekładało się na istotną redukcję śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Doprowadziło to do zaliczenia nawet niewielkiego nadmiaru tego hormonu do czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Korzyści uzyskane drogą blokady receptora mineralokortykoidowego skłoniły do prowadzenia intensywnych badań nad rolą aldosteronu w patofizjologii wielu patologii z zakresu układu krążenia i nerek.

Poniżej przedstawiono najistotniejsze informacje dotyczące miejsca aldosteronu w patofizjologii niewydolności serca po zawale serca. Rolę tego hormonu można opisać w 3 etapach zarysowanych poniżej.

Aldosteron a przebieg ostrej fazy zawału i jego konsekwencje hemodynamiczne

Przebieg ostrej fazy zawału zależy od bardzo wielu czynników. Poza wiekiem, płcią, chorobami towarzyszącymi oraz czasem trwania i rozległością zawału, decydujące znaczenie mają wyjściowa funkcja rozkurczowa i skurczowa serca oraz stan tętnic. Dotyczy to w największym stopniu tętnic wieńcowych w strefie pozazawałowej, ponieważ ich sprawność kompensuje w części ubytek ukrwienia spowodowany zamknięciem tętnicy dozawałowej i może ograniczyć obszar martwicy. Odnosi się to także do tętnic centralnych i obwodowych, których czynność ma kluczowe znaczenie dla hemodynamicznych możliwości adaptacyjnych ustroju.

W ostrej fazie zawału niewydolność serca manifestuje się najczęściej w postaci kardiogennej obrzęku płuc (z podwyższonym ciśnieniem tętniczym lub bez jego wzrostu) albo pod postacią wstrząsu kardiogenego. Obrzęk płuc jest spowodowany redystrybucją do krążenia płucnego nadmiaru płynu śródnaczyniowego, który nie może być odprowadzony przez uszkodzoną lewą komorę.

Tradycyjną funkcją aldosteronu jest wpływ na czynność kanałów sodowych i potasowych w nerkach, co prowadzi do zwiększenia wydalania potasu z moczem oraz wzrostu wchłaniania sodu, a wraz z nim wody w nefronie. Dzięki temu zwiększeniu ulega wielkość przestrzeni wodnej zewnątrzkomórkowej, pojemność minutowa serca i ciśnienie tętnicze. Nawet u chorych bez nadciśnienia tętniczego aldosteron jest zasadniczym determinantem wielkości przestrzeni wodnej zewnątrzkomórkowej, ciśnienia tętniczego [7] i ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego w przyszłości [8].

Wyższe stężenia aldosteronu skojarzone są z przerośnięciem lewej komory, jej zwłóknieniem [9] i gorszą funkcją rozkurczową [10]. Związek przyczynowy pomiędzy aldosteronem a opisanymi wyżej zjawiskami potwierdzają badania, w których wykazano, iż blokada receptorów mineralokortykoidowych prowadzi do poprawy funkcji rozkurczowej i regresji przerostu mięśnia zarówno w eksperymentach zwierzęcych [10], jak i u ludzi [11].

Aldosteron ma także związek ze stwardnieniem tętnic, co zwiększa szybkość fali tętna oraz obciążenie serca poprzez falę tętna odbitą od dużych tętnic [12]. Na związek przyczynowy pomiędzy tymi zjawiskami wskazuje także fakt poprawy funkcji tych naczyń poprzez blokadę receptorów dla aldosteronu [12, 13]. Zwiększone stężenie aldosteronu powoduje również upośledzenie czynności baroreceptorów, co powoduje zwiększenie aktywności sympatycznej, a zmniejszenie parasympatycznej [14]. Prowadzi to do przyspieszenia czynności serca, co przy upośledzonej podatności rozkurczowej zwiększa ryzyko migotania przedsionków i prawdopodobieństwo poważnych arytmii komorowych, łącznie z migotaniem komór. Zaburzenia rytmu serca nasilają z kolei niestabilność hemodynamiczną.

Niezależnie od wyjściowego stężenia aldosteronu i mniejszego lub większego nasilenia zjawisk opisanych powyżej, w świeżym zawale serca stężenie aldosteronu zwiększa się wskutek aktywacji układu renina-angiotensyna, unerwienia adrenergicznego i prawdopodobnie innych mechanizmów.

Zwiększone pobudzenie receptorów mineralokortykoidowych drogą pozagenową wywołuje zależne od dawki zwiększenie oporu obwodowego i zmniejszenie pojemności minutowej serca. Zjawisko to zauważono już dawno, a ostatnio potwierdzono w prospektywnym badaniu z randomizacją z kontrolą *placebo*, podając zdrowym ochotnikom 1 mg aldosteronu dożylnie [15]. Opisane w badaniu zmiany hemodynamiki zachodziły w zakresie fizjologicznych zmian stężeń aldosteronu. Warto zwrócić także uwagę, iż wzrost stężenia aldosteronu powoduje skurcz tętniczek krążenia wieńcowego, pogłębiając niedokrwienia z następowym upośledzeniem kurczliwości i wzrostem ryzyka ostrej niewydolności serca [16].

Biorąc pod uwagę cały opisany powyżej kontekst hemodynamiczny, zwiększone w zawale serca stężenie aldosteronu może przyczynić się do rozwoju ostrej niewydolności serca w postaci kardiogennej obrzęku płuc. Przypuszczenie to znajduje doświadczalne potwierdzenie w badaniu 356 chorych poddawanych leczeniu angioplastyką wieńcową z powodu STEMI. Prawdopodobieństwo rozwoju *de novo* niewydolności serca w ostrym okresie zawału było dwukrotnie większe u chorych ze stężeniem aldosteronu z górnego kwartyla w porównaniu z pacjentami z dolnego kwartyla. Tak duża różnica nie mogła być wyjaśniona różną rozległością zawału [17].

Powodzenie leczenia zawału, tym samym zapobieganie rozwojowi niewydolności serca, w największym stopniu zależy od skutecznego i możliwie wczesnego przywrócenia krążenia w obszarze mięśnia objętego zawałem, od minimalizacji uszkodzeń wynikających z reperfuzji oraz od zmniejszenia ryzyka restenozy.

Badania z ostatnich lat wskazują, iż aldosteron może utrudniać uzyskanie powyższych celów. Podwyższone jego stężenie wiązało się z nasiloną adhezją leukocytów do śródbłonna [18]. Może to nasilać uszkodzenie reperfuzyjne i zwiększać ryzyko ponownego zamknięcia tętnicy. Blokowanie receptora mineralokortykoidowego za pomocą eplerenonu podawanego bezpośrednio po otwarciu naczynia dozawałowego wiązało się u szczurów z mniejszą rozległością uszkodzenia mięśnia i efektywniejszym gojeniem [19]. Działania te mogą przekładać się na spowolnienie lub zahamowanie patologicznej przebudowy mięśnia po zawałe. Sugerują ponadto, iż im szybciej w przebiegu zawału zostanie dokonana blokada receptorów mineralokortykoidowych, tym korzyści kliniczne mogą być większe. W jedynej opublikowanej do tej pory pracy tego typu znajdujemy potwierdzenie tej hipotezy. Podanie spironolaktonu bezpośrednio po udrożnieniu naczynia dozawałowego powodowało zmniejszenie nasilenia niekorzystnej przebudowy serca i zmniejszenie włóknienia komory [20].

Ostra niewydolność serca podczas hospitalizacji spowodowanej ostrym zespołem wieńcowym występuje znacznie częściej niż do tej pory sądzono. W dużym badaniu epidemiologicznym przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii cechy ostrej niewydolności serca w tej grupie chorych obecne były u 47% hospitalizowanych [21]. Przewlekła niewydolność serca podczas wypisu ze szpitala rozpoznawana była aż u 44% spośród chorych ze zdiagnozowaną podczas po-

bytu ostrą niewydolnością serca. Interesujące są także losy tych, którzy opuścili oddział bez cech niewydolności serca, choć ostra jej postać rozpoznawana była u nich podczas hospitalizacji. U ponad połowy spośród nich ponownie wystąpiły objawy niewydolności serca w perspektywie 6 lat. Wskazuje to na ograniczoną skuteczność postępowania i konieczność poszukiwania lepszych metod zapobiegania niewydolności serca po zawale.

Wpływ na przebudowę morfologiczną i elektryczną serca oraz ewolucję w kierunku przewlekłej niewydolności serca

Jak widać z przedstawionych powyżej danych, mimo ogromnego postępu w terapii rokowanie po zawale pozostaje poważne. W cytowanym badaniu brytyjskim [21], w okresie 6 lat po zawale zmarło ponad 53% chorych. Przed śmiercią ok. 84%, czyli blisko dwukrotnie więcej niż po hospitalizacji z powodu zawału, prezentowało cechy kliniczne niewydolności serca. Wskazuje to na stałą i stosunkowo szybki postęp procesów prowadzących do rozwoju niewydolności serca po zawale. Jednym z nich jest proces patologicznej przebudowy serca.

Jest on podtrzymywany przez wiele mechanizmów. Wśród najważniejszych należy wymienić zwiększone stężenie neurohormonów i aktywację zapalną. Zwiększone stężenie neurohormonów, takich jak angiotensyna II, noradrenalina, endotelina i aldosteron, obecne jest u większości chorych po zawale. Dopiero niedawno jednak zwrócono uwagę na niezależną od innych neurohormonów rolę aldosteronu.

Jego wpływ jest wielokierunkowy i warunkowany przez działania w obrębie nerek, układu nerwowego, bezpośrednio w samym układzie krążenia i zależy od wpływu na czynność układu immunologicznego. Wszystkie te działania mogą przyczynić się do przebudowy morfologicznej i elektrycznej serca oraz naczyń.

W wyniku nasilonej przez aldosteron retencji sodu wzrasta ciśnienie tętnicze i nawet u osób bez nadciśnienia prawdopodobieństwo jego rozwoju zwiększa się wraz ze wzrostem stężenia aldosteronu [8]. Poza podwyższeniem ciśnienia tętniczego, zwiększona w wyniku działania aldosteronu zawartość sodu w komórkach mięśniowych podwyższa ich wrażliwość na krążące katecholaminy i inne hormony presyjne.

Zmniejszenie filtracji kłębuszkowej skojarzone jest z pogłębieniem objawów niewydolności serca i pogarsza rokowanie. Zwiększone stężenie aldosteronu nasila proces utraty filtracji, a efekt ten może być częściowo powstrzymany przez zastosowanie eplerenonu [22].

Ze względu na swoją lipofilność aldosteron przenika przez barierę krew-mózg i zwiększając stres oksydacyjny w obrębie ośrodków naczynioruchowych, doprowadza do ośrodkowej aktywacji układu renina-angiotenzyna, a pośrednio także sympatycznego. Jest to jeden z nowych ogólnoustrojowych mechanizmów błędnego koła w regulacji syntezy aldosteronu [23]. Aldosteron zwiększa ekspresję w ścianie naczyniowej wszystkich komponentów syntezy angiotensyny II, a jej lokalna produkcja przyczynia się do patologicznej przebudowy serca i naczyń [24].

Aldosteron wpływa na produkcję kolagenu w sercu i w naczyniach [25], co skutkuje zwiększeniem szybkości przewodzenia fali tętna w tętnicach, zmniejszeniem podatności rozkurczowej serca, ale także wpływa niekorzystnie na propagację potencjału czynnościowego w sercu. Włóknienie serca po zawale zmniejsza się przy zastosowaniu blokady receptora mineralokortykoidowego przez eplerenon [20].

Wzrost stężenia aldosteronu powoduje zwiększone wydalanie potasu, ale także magnezu i wapnia z moczem. W kardiomiocytach hormon ten nasila także prąd wapniowy (I_{Ca}), a hamuje prąd potasowy (I_K). Wraz ze zmniejszoną wrażliwością baroreceptorów [14] i wydłużeniem czasu trwania potencjału czynnościowego w sercu, wszystkie te okoliczności sprzyjają generowaniu arytmii. Ponownie ich ryzyko zmniejsza się podczas stosowania eplerenonu [26].

Istnieje wiele danych wskazujących na istotne związki aldosteronu z układem immunologicznym. Podawanie aldosteronu zwierzętom doświadczalnym powoduje powstawanie zapalenia naczyń z naciekami okołonaczyniowymi, w których uczestniczą komórki immunokompetentne i składowe dopełniacza. W warunkach braku aldosteronu efektu tego nie obserwowano [27].

Wpływ na postęp miażdżycy jako czynnika etiologicznie związanego z niewydolnością serca

Progresja niewydolności serca u chorych po zawale uzależniona jest od nasilenia miażdżycy tętnic wieńcowych, skuteczności i zakresu rewaskularyzacji dokonanej w ostrej fazie zawału [28] i progresji miażdżycy w okresie późniejszym. Dane epidemiologiczne sugerują, iż uszkodzenie serca w czasie kolejnych ostrych epizodów wieńcowych w większym stopniu przyczynia się do pogłębiania niewydolności serca i do śmierci niż przebudowa serca bez zauważalnych epizodów wieńcowych [21]. Przypuszczenie to mogą potwierdzać dane autopsyjne, w których zmiany w tętnicach wieńcowych wiodące do istotnego niedokrwienia ujawniano często bez wcześniejszego rozpoznania klinicznego niedokrwienia [29].

Można wymienić cały szereg czynników odpowiedzialnych za postęp miażdżycy u chorych po zawale. Poza nieskuteczną kontrolą klasycznych czynników ryzyka, takich jak hipercholesterolemia, nikotynizm, w tym miejscu ograniczymy się do wskazania kilku mechanizmów wiążących aldosteron z postępem miażdżycy.

Aldosteron zwiększa generację jonów ponadtlenkowych w śródbłonku, co przyczynia się do jego dysfunkcji [30]. Konsekwencją jest zmniejszona podatność naczyń, ograniczenie przez komórki endotelialne syntezy substancji antyagregacyjnych (tlenek azotu i prostacyklina), a nasilenie produkcji substancji upośledzających fibrynolizę (inhibitor aktywatora plazminogenu – PAI-1) [31]. Stwarza to dogodne warunki do tworzenia zakrzepu.

Aldosteron powoduje aktywację zapalną śródbłonka, co przejawia się zwiększoną ekspresją cząstek adhezyjnych, takich jak ICAM i VCAM. Powoduje to zwiększoną adhezję monocytów do ściany naczyniowej i nasila ich przechodze-

nie do głębszych warstw ściany naczyniowej i postępującą destrukcją naczynia. W tkance okołonaczyniowej pojawiają się nacieki zapalne, dochodzi do aktywacji fibroblastów i syntezy kolagenu, szczególnie typu I i III oraz do włóknienia naczyń [31]. Podobne procesy zachodzą w sercu. Są to kolejne ważne ogniwa ułatwiające postęp miażdżycy.

Każdy uraz naczyniowy poddawany jest procesom reperyacyjnym z udziałem endotelialnych komórek progenitorowych pochodzących ze szpiku. Aldosteron hamuje mobilizację takich komórek, upośledzając tym samym proces tworzenia nowych naczyń i reendotelializację uszkodzeń [32]. Jest to nowy mechanizm, którego znaczenie musi być jeszcze dokładniej zbadane.

Należy wspomnieć także, iż w komórkach mięśni gładkich naczyń aldosteron zmniejsza dokomórkowy transport glukozy, co prowadzi do destrukcji komórek, stwarza ogniska martwicze i nasila miażdżycę [33]. Dodatkowo, aldosteron wiązany jest z patogenezą otyłości, zespołu metabolicznego, a w dalszej konsekwencji cukrzycy typu 2, które są niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju miażdżycy i jej powikłań [34].

Nasilanie miażdżycy przez aldosteron znajduje wsparcie w badaniach epidemiologicznych chorych z hiperaldosteronizmem pierwotnym. Coraz liczniejsze dane wskazują, iż ryzyko zawału, udaru i innych powikłań naczyniowych jest u tych pacjentów znacznie większe niż wynikające jedynie z obecności podwyższenia ciśnienia tętniczego [3].

Najbardziej przekonujące dane o związku aldosteronu z rozwojem i progresją miażdżycy pochodzą z badań, w których wykorzystywano blokadę receptorów mineralokortykoidowych u zwierząt [35]. U ludzi dane z badań klinicznych nie pozwoliły, jak dotąd, jednoznacznie udowodnić wpływu spironolaktonu w badaniu RALES [5] czy eplerenonu w badaniu EPHEBUS [6] na częstość typowych powikłań miażdżycy, takich jak zawał serca, udar mózgu czy epizody stenokardii. Badania te nie były jednak projektowane z intencją wykazania wpływu tych leków na wspomniane powikłania. Z braku takich zależności nie należy wyciągać pochopnych wniosków.

W podsumowaniu należy podkreślić, iż blokery receptorów mineralokortykoidowych należą do niedocenianej grupy leków o znaczącym potencjale zapobieganiu, w leczeniu pozawałowej niewydolności serca. Dotychczas przeprowadzone badania dostarczają nie tylko mocnych przesłanek do ich stosowania w tej częściej sytuacji klinicznej, ale także zachęcają do prowadzenia dalszych badań nad wpływem tych leków na przebieg miażdżycy i jej powikłań.

Piśmiennictwo

1. Connell JM, Davies E. The new biology of aldosterone. *J Endocrinol* 2005; 186: 1-20.
2. Funder JW. RALES, EPHEBUS and redox. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 93: 121-125.
3. Rossi GP, Bernini G, Giovambattista D, Fabris B, Claudio F, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mannelli M, Matterello MJ, Montemurro D, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Pessina AC, Mantero F, for the PAPY Study Investigators. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension* 2006; 48: 232-238.

4. Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, Sechi LA. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med* 2008; 14: 80-85.
5. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
6. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurler S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.
7. Yoshimoto T, Hirata Y. Aldosterone as a cardiovascular risk hormone. *Endocr J* 2007; 54: 359-370.
8. Vasani RS, Evans JC, Larson MG, Wilson PW, Meigs JB, Rifai N, Benjamin EJ, Levy D. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 33-41.
9. El Gharbawy AH, Nadig VS, Kotchen JM, Grim CE, Sagar KB, Kaldunski M, Hamet P, Pausova Z, Gaudet D, Gossard F, Kotchen TA. Arterial pressure, left ventricular mass, and aldosterone in essential hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 845-850.
10. Ohtani T, Ohta M, Yamamoto K, Mano T, Sakata Y, Nishio M, Takeda Y, Yoshida J, Miwa T, Okamoto M, Masuyama T, Nonaka Y, Hori M. Elevated cardiac tissue level of aldosterone and mineralocorticoid receptor in diastolic heart failure: beneficial effects of mineralocorticoid receptor blocker. *Am J Physiol* 2007; 292: R946-R954.
11. Chan AK, Sanderson JE, Wang T, Lam W, Yip G, Wang M, Lam YY, Zhang Y, Yeung L, Wu EB, Chan WW, Wong JT, So N, Yu CM. Aldosterone receptor antagonism induces reverse remodeling when added to angiotensin receptor blockade in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 591-596.
12. Mahmud A, Feely J. Aldosterone-to-renin ratio, arterial stiffness, and the response to aldosterone antagonism in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18: 50-55.
13. Savoia C, Touyz RM, Amiri F, Schiffrin EL. Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients. *Hypertension* 2008; 51 [part 2]: 432-439.
14. Monahan KD, Leuenberger UA, Ray CA. Aldosterone impairs baroreflex sensitivity in healthy adults. *Am J Physiol* 2007; 292: H190-H197.
15. Wehling M, Spes CH, Win N, Janson CP, Schmidt BM, Theisen K, Christ M. Rapid cardiovascular action of aldosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3517-3522.
16. Kushibiki M, Yamada M, Oikawa K, Tomita H, Osanai T, Okumura K. Aldosterone causes vasoconstriction in coronary arterioles of rats via angiotensin II type-1 receptor: influence of hypertension. *Eur J Pharmacol* 2007; 31: 182-188.
17. Beygui F, Collet JP, Benoliel JJ, Vignolles N, Dumaine R, Barthélémy O, Montalescot G. High plasma aldosterone levels on admission are associated with death in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2006; 114: 2604-2610.
18. Krug AW, Kopprasch S, Ziegler CG, Dippong S, Catar RA, Bornstein SR, Morawietz H, Gekle M. Aldosterone rapidly induces leukocyte adhesion to endothelial cells: a new link between aldosterone and arteriosclerosis? *Hypertension* 2007; 50: e156-e157.
19. Fracarrolo D, Galuppo P, Schraut S, Kneitz S, van Rooijen N, Ertl G, Bauersachs J. Immediate mineralocorticoid receptor blockade improves myocardial infarct healing by modulation of the inflammatory response. *Hypertension* 2008; 51: 905-914.
20. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Tsutsui T, Ishii C, Ohno K, Fujii M, Taniguchi A, Hamatani T, Nozato Y, Kataoka K, Morigami N, Ohnishi M, Kinoshita M, Horie M. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2559-2565.
21. Torabi A, Cleland JG, Khan NK, Loh PH, Clark AL, Alamgir F, Caplin JL, Rigby AS, Goode K. The timing of development and subsequent clinical course of heart failure after a myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008; 29: 859-870.
22. Van den Meiracker AH, Baggen RG, Pauli S, Lindemans A, Vulto AG, Poldermans D, Boomsma F. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: Effects on proteinuria, blood pressure and renal function. *J Hypertens* 2006; 24: 2285-2292.
23. Zhang ZH, Yu Y, Kang YM, Wei SG, Felder RB. Aldosterone acts centrally to increase brain renin-angiotensin system activity and oxidative stress in normal rats. *Am J Physiol* 2008; 294: H1067-H1074.
24. Harada E, Yoshimura M, Yasue H, Nakagawa O, Nakagawa M, Harada M, Mizuno Y, Nakayama M, Shimasaki Y, Ito T, Nakamura S, Kuwahara K, Saito Y, Nakao K, Ogawa H. Aldosterone induces angiotensin-converting-enzyme gene expression in cultured neonatal rat cardiocytes. *Circulation* 2001; 104: 137-139.
25. Park JB, Schiffrin EL. Cardiac and vascular fibrosis and hypertrophy in aldosterone-infused rats: role of endothelin-1. *Am J Hypertens* 2002; 15: 164-169.
26. Pitt B, Pitt GS. Added benefit of mineralocorticoid receptor blockade in the primary prevention of sudden cardiac death. *Circulation* 2007; 115: 2976-2982.
27. Ahokas RA, Warrington KJ, Gerling IC, Sun Y, Wodi LA, Herring PA, Lu L, Bhattacharya SK, Postlethwaite AE, Weber KT. Aldosteronism and peripheral blood mononuclear cell activation: a neuroendocrine-immune interface. *Circ Res* 2003; 93: e124-e135.
28. Stenestrand U, Wallentin L. Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359: 1805-1811.
29. Uretsky BF, Thygesen K, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Packer M, Poole-Wilson PA, Ryden L. Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death: results from the Assessment of Treatment With Lisinopril and Survival (ATLAS) Trial. *Circulation* 2000; 102: 611-616.
30. Pu Q, Neves MF, Virdis A, Touyz RM, Schiffrin EL. Endothelin antagonism on aldosterone-induced oxidative stress and vascular remodeling. *Hypertension* 2003; 42: 49-55.
31. Drelicharz Ł, Mikita J, Chabielska E, Chtopicki S. Śródbłonkowe działanie aldosteronu – implikacje terapeutyczne płynące z badań podstawowych i klinicznych. *Kardiologia Polska* 2005; 63 (Supl. 2): 409-419.
32. Marumo T, Uchimura H, Hayashi M, Hishikawa K, Fujita T. Aldosterone impairs bone marrow-derived progenitor cell formation. *Hypertension* 2006; 48: 490-496.
33. Hitomi H, Kiyomoto H, Nishiyama A, Hara T, Moriwaki K, Kaifu K, Ihara G, Fujita Y, Ugawa T, Kohno M. Aldosterone suppresses insulin signaling via the downregulation of insulin receptor substrate-1 in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 2007; 50: 750-755.
34. Krug AW, Ehrhart-Bornstein M. Adrenocortical dysfunction in obesity and the metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2008; 40: 515-517.
35. Takai S, Jin D, Muramatsu M, Kirimura K, Sakonjo H, Miyazaki M. Eplerenone inhibits atherosclerosis in nonhuman primates. *Hypertension* 2005; 46: 1135-1139.