PRACE POGLĄDOWE

Adv. Clin. Exp. Med. 2004, **13**, 1, 101–107
ISSN 1230-025X

MARTA NEGRUSZ-KAWECKA

Udział sodu w etiopatogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego

The Role of Sodium in the Pathogenesis of Primary Hypertension

Katedra i Klinika Kardiologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

W licznych badaniach klinicznych i epidemiologicznych wskazano na znaczenie sodu w etiopatogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego. W artykule omówiono współczesne poglądy dotyczące udziału sodozależności ciśnienia tętniczego oraz zaburzeń przezbłonowego transportu jonów sodu w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Podkreślono zwiększone ryzyko zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca, innych schorzeń układu krążenia oraz śmiertelności całkowitej u osób spożywających zwiększoną ilość soli kuchennej. Przedstawiono wpływ wybranych leków hipotensyjnych na homeostazę sodu, podkreślono znaczenie ograniczenia spożywania soli kuchennej jako jednej z obowiązujących zasad niefarmakologicznego leczenia nadciśnienia tętniczego (**Adv. Clin. Exp. Med. 2004, 13, 1, 101–107**).

Słowa kluczowe: sód, sodozależność, nadciśnienie tętnicze, transport przezbłonowy.

Abstract

The role of sodium in the pathogenesis of primary hypertension was proved in many clinical and epidemiological investigations. The current opinion on sodium-sensitivity in hypertension and disturbances in transmebraneal sodium fluxes in pathogenesis of hypertension are discussed in this paper. The higher risk of cardiac mortality and higher total mortality in patients with high salt in diet were revealed. The influence of some hypotensive drugs on sodium homeostasis is described. The importance of reduced sodium consumption in nonpharmacological treatment is pointed out (**Adv. Clin. Exp. Med. 2004, 13, 1, 101–107**).

Key words: sodium, sodium sensitivity, hypertension, sodium transmembraneal transport.

W licznych badaniach klinicznych i epidemiologicznych wskazano na znaczenie sodu w etiopatogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Zwiększona zawartość sodu w diecie może być jednym z czynników sprzyjających rozwojowi nadciśnienia tętniczego, nadal jednak istnieją kontrowersje dotyczące tej zależności. Wszechstronne poszukiwania w programie MEDLINE wskazują, że w latach 1966–2001 opublikowano łącznie 17 090 artykułów dotyczących soli, sodu i nadciśnienia tętniczego [1]. Zakończone w 1988 r. badania epidemiologiczne prowadzone przez Intersalt Cooperative Research Group w 52 ośrodkach klinicznych w 32 krajach, obejmujące łącznie 10 074 kobiet i mężczyzn w wieku 20–59 lat, wykazały istnienie dodatniej korelacji między spożyciem sodu, ocenianym na podstawie jego dobowego wydalania z moczem, a ciśnieniem tętniczym oraz ujemnej między spożyciem potasu a ciśnieniem tętniczym [2]. Autorzy badania wykazali, że zwiększenie dobowej zawartości sodu w diecie o 100 mmol powoduje wzrost ciśnienia skurczowego o 9 mm Hg, a w 4 ośrodkach, w których badana populacja wykazała niskie dobowe wydalanie sodu niższe było średnie ciśnienie tętnicze, rzadziej występowało nadciśnienie tętnicze, również w miarę starzenia populacji. Późniejsze analizy wyników grupy Intersalt potwierdziły związek sodu z nadciśnieniem tętniczym, ponieważ średnie ciśnienie tętnicze zwiększało się wraz ze wzrostem spożycia soli. Zwiększeniu dobowego wydalania sodu z moczem o 100 mmol w grupie osób

w wieku 55 lat towarzyszył wzrost ciśnienia skurczowego o 10 mm Hg, a rozkurczowego o 5 mm Hg [3] ze zwiększeniem o 34% śmiertelności z powodu udaru mózgu i o 21% z powodu choroby niedokrwiennej serca [4].

W przeprowadzonych w Finlandii epidemiologicznych, prospektywnych badaniach u 1173 mężczyzn i 1263 kobiet w wieku 25–64 lat wykazano, że zwiększone spożycie sodu, oceniane na podstawie jego dobowego wydalania z moczem, było w całej populacji niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu z powodu chorób układu krążenia i śmiertelności całkowitej. Stwierdzono, że zwiększenie spożycia sodu, powodujące wzrost jego dobowego wydalania o 100 mmol, zwiększało 1,51-krotnie ryzyko zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca, 1,45-krotnie z powodu innych schorzeń układu krążenia i 1,26-krotnie śmiertelność całkowitą. Wraz ze wzrostem wydalania sodu z moczem znamiennie zwiększała się ponadto częstość ostrych incydentów wieńcowych, czego nie potwierdzono w odniesieniu do udarów mózgu. Analiza uwzględniająca płeć badanych potwierdziła istnienie takich zależności tylko u mężczyzn a dodatkowo wykazano, że wysokie spożycie sodu jest czynnikiem ryzyka niezależnym od innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym również nadciśnienia tętniczego [5].

Wyniki badań wskazujących na wpływ zwiększonego spożycia sodu na wartość ciśnienia tętniczego przyczyniły się do uznania zalecenia ograniczenia soli w diecie jako jednej z podstawowych zasad niefarmakologicznego leczenia nadciśnienia tętniczego. Po uwzględnieniu wskaźnika masy ciała, ilości spożywanego alkoholu, płci i wieku wykazano, że zmniejszenie dobowego spożycia sodu o 100 mmol obniża ciśnienie tętnicze skurczowe średnio o 2,2 mm Hg, a rozkurczowe o 0,1 mm Hg w całej populacji, a u chorych na nadciśnienie tętnicze redukcja wynosi odpowiednio: dla ciśnienia skurczowego średnio 3,7 mm Hg, a dla rozkurczowego 0,9 mm Hg, a u osób bez nadciśnienia odpowiednio: 1 mm Hg i 0,1 mm Hg. Większe obniżenie ciśnienia tętniczego obserwowano w starszych grupach wiekowych, mniejsze u osób młodszych i bez nadciśnienia [6]. Graudal et al. [7] dokonali metaanalizy 58 programów badawczych oceniających wpływ diety o różnej zawartości sodu u chorych na nadciśnienie tętnicze oraz 56 programów u osób bez nadciśnienia i stwierdzili, że tylko w grupie chorych był korzystny wpływ restrykcji sodu na wartość ciśnienia tętniczego. Zmniejszenie ilości spożywanego sodu, wyrażone średnim dobowym wydalaniem sodu w moczu wynoszącym 118 mmol, istotnie zmniejszało ciśnienie tętnicze: skurczowe średnio o 3,9 mm Hg, a rozkurczowe średnio o 1,9 mm Hg; w populacji osób bez nadciśnienia tętniczego obserwowane zmiany nie były istotne i wynosiły średnio dla ciśnienia skurczowego 1,2 mm Hg i rozkurczowego 0,26 mm Hg. Podobne były obserwacje Sacksa et al. [8], którzy porównywali wpływ diety DASH bogatej w warzywa i owoce, a ubogiej w tłuszcze zwierzęce z typową dietą amerykańską w populacji 412 osób stosujących ponadto dietę o różnej zawartości sodu. Autorzy wykazali korzystny wpływ łącznego stosowania diety DASH i ubogosodowej z obniżeniem spożycia sodu < 100 mmol/dzień w porównaniu do diety amerykańskiej z wysokim spożyciem sodu, obserwowali bowiem po 30-dniowym jej przestrzeganiu zmniejszenie ciśnienia skurczowego średnio o 7,1 mm Hg w grupie osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i o średnio 11,5 mm Hg u chorych na nadciśnienie tętnicze.

Udział jonu sodu w patogenezie nadciśnienia tętniczego jest związany głównie ze zjawiskiem sodozależności ciśnienia tętniczego oraz z zaburzeniami mechanizmów odpowiedzialnych za jego transport przezbłonowy. Zwiększone spożycie soli w diecie może sprzyjać podwyższeniu ciśnienia tętniczego, a obserwacje poczynione w różnych grupach chorych przyczyniły się do potwierdzenia zjawiska określanego jako sodozależność ciśnienia tętniczego. Sodowrażliwość ciśnienia tętniczego oznacza jego zmienność pod wpływem zawartości sodu w diecie; u osób sodowrażliwych zwiększenie jego podaży powoduje podwyższenie wartości ciśnienia tętniczego, ograniczenie wywiera skutek odwrotny, co u tych chorych przekłada się na korzystną reakcją hipotensyjną po zastosowaniu restrykcji ilości przyjmowanej wraz z dietą soli. Grupę chorych sodoopornych charakteryzuje brak wpływu zawartości soli w diecie na wartość ciśnienia tętniczego [9].

Sodowrażliwość i sodooporność ciśnienia tętniczego są najprawdopodobniej wynikiem złożonych uwarunkowań genetycznych i środowiskowych, nie można jednak wykluczyć w ich etiologii ewolucyjnie wykształconego mechanizmu chroniącego organizm przed utratą soli. Argumentem mogącym przemawiać za genetycznym powiązaniem sodowrażliwości i nadciśnienia tętniczego jest częstsze występowanie sodowrażliwości u normotensyjnych potomków rodzin z dodatnim wywiadem rodzinnym nadciśnienia tętniczego w porównaniu z osobami bez obciążającego wywiadu rodzinnego [10]. U osób wykazujących sodowrażliwość ciśnienia tętniczego obserwowano zwiększoną reaktywność naczyń na substancje presyjne, zwiększony opór naczyniowy, zmniejszony stosunek receptorów α_2- do β_2-adrenergicznych, niższą aktywność reninową osocza i oporność tkanek obwodowych na insulinę [11].

Dotychczas nie została jednoznacznie, arbitralnie zaakceptowana podstawowa metoda określająca sodozależność ciśnienia tętniczego. Jedną z nich, najbardziej obiektywną i powtarzalną, jest ocena zmian wartości ciśnienia tętniczego po szybkim obciążeniu sodem (4-godzinny wlew 2 l fizjologicznego roztworu NaCl), a następnie po zastosowaniu diety o zawartości 10 mmol sodu na dobę i podaniu kolejnego dnia 40 mg furosemidu co 8 godzin. Jako kryterium sodowrażliwości ciśnienia tętniczego zarówno u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, jak i u chorych na nadciśnienie przyjmuje się spadek średniego ciśnienia tętniczego następnego dnia o ponad 10 mm Hg w odniesieniu do wartości po zakończeniu dożylnego wlewu soli fizjologicznej [9]. Częstość występowania cechy sodowrażliwości u osób rasy białej bez nadciśnienia tętniczego jest określona na około 20%; w grupie chorych na nadciśnienie tętnicze dotyczy około połowy badanych. Zjawisko sodozależności częściej obserwuje się u rasy żółtej i czarnej. Z opisywaną cechą ściśle wiąże się sprawność nerkowych mechanizmów wydalania sodu, określanych jako natriureza ciśnieniowa, a podwyższone ciśnienie tętnicze związane ze zwiększonym spożyciem sodu świadczy o zaburzeniu tych mechanizmów. W warunkach prawidłowej homeostazy kationu sodowego, zwiększeniu jego zawartości w organizmie towarzyszą procesy adaptacyjne, dzięki którym zwiększa się natriureza, co prowadzi do powrotu bilansu sodowego organizmu do normy bez uchwytnych zmian ciśnienia tętniczego. Reakcje adaptacyjne towarzyszące zwiększeniu objętości płynu wewnątrznaczyniowego, wynikającemu ze wzrostu stężenia sodu w organizmie, są związane z udziałem wielu czynników, takich jak: zwiększenie nerkowego przepływu krwi, zwiększenie stężenia przedsionkowego peptydu natriuretycznego i tlenku azotu oraz zmniejszenie stężenia amin katecholowych, aktywności reninowej osocza, stężenia angiotensyny II i aldosteronu. Końcowym efektem tych reakcji jest zwiększenie filtracji kłębuszkowej oraz hamowanie cewkowej reabsorpcji sodu i wody, i dlatego bilans sodowy nie jest zaburzony. W przypadku zakłóceń mechanizmu natriurezy ciśnieniowej dochodzi do podwyższenia ciśnienia tętniczego wskutek hiperwolemii i/lub wazokonstrykcji w celu utrzymania równowagi sodowej organizmu; liniowa zależność między wydalaniem sodu równym jego dostarczaniu a średnim ciśnieniem tętniczym przesuwa się więc ku wyższym wartościom ciśnienia. W zależności od charakteru czynnika zaburzającego sprawność natriurezy ciśnieniowej, stosunki między wydalaniem sodu i ciśnieniem tętniczym warunkują obecność nadciśnienia tętniczego sodoopornego (zwiększona podaż sodu nie powoduje dalszego podwyższenia ciśnienia tętniczego) lub sodowrażliwego (wartość średniego ciśnienia tętniczego zmienia się w zależności od ilości spożywanego sodu) [12].

Dzięki licznym modelom nadciśnienia tętniczego doświadczalnego zidentyfikowano różne czynniki odpowiedzialne za sodozależność: nadciśnienie sodooporne jest związane ze stałym zwiększeniem oporu przedkłębuszkowego, z wysokim stężeniem czynników wazopresyjnych w osoczu, z czynnikami wewnątrznerkowymi upośledzającymi sprzężenia zwrotne cewkowo-kłębuszkowe w plamce gęstej oraz z czynnikami nasilającymi reabsorpcję sodu w cewkach nerkowych przed plamką gęstą. Czynniki nasilające reabsorpcję sodu poza plamką gęstą, nasilona wazokonstrykcja obwodowa i zmniejszona podatność naczyniowa oraz choroby przebiegające ze zmniejszeniem liczby czynnych nefronów mogą być przyczyną nadciśnienia sodowrażliwego.

Znaczenie sodu w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego jest związane z jego przezbłonowym transportem. Do mechanizmów przenoszących sód przez błony komórkowe należą: czynny transport sodu zależny od adenozynotrójfosfatazy, wrażliwy na strofantozyd G – ouabainę (Na/K ATP-aza ouabainozależna, pompa sodowo-potasowa), bierny transport jonu sodu łącznie z jonami potasu i chloru, wrażliwy na furosemid (współtransport Na/K/2Cl furosemidozależny) oraz znacznie mniej istotny przeciwtransport sodowo-potasowy, często nazywany też sodowo-litowym, hamowany przez floretynę i furosemid [13].

Główny ciężar utrzymania stałej różnicy stężeń sodu i potasu między wnętrzem komórek a przestrzenią pozakomórkową spoczywa jednak na sprawnym działaniu pompy sodowo-potasowej ouabainozależnej. Upośledzenie czynności mechanizmów transportujących sód przez błony komórkowe zwiększa jego wewnątrzkomórkowe stężenie i zgodnie z hipotezą Blausteina z 1977 r. wymiana jonów sodu na jony wapniowe usposabia do skurczu mięśni gładkich naczyń krwionośnych z wtórnym wzrostem oporu obwodowego [14]. Wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia jonów sodu zwiększa ponadto wrażliwość ściany naczyń na działanie amin katecholowych i angiotensyny II, prowadząc do dalszego wzrostu oporu obwodowego i ciśnienia tętniczego [15]. Pompa sodowo-potasowa w błonach komórkowych odpowiada za małe stężenie jonów sodu i duże potasu we wnętrzu komórek. Transport jonów sodu i potasu przez błony komórkowe odbywa się wbrew gradientowi stężeń, a w przypadku sodu również wbrew gradientowi elektrycznemu. Energia niezbędna do jego przeprowadzenia pochodzi z hydrolizy adenozynotrójfosforanu (ATP) do adenozynodwufosfo-

ranu (ADP). Transport ten odbywa się w cyklach, w każdym z nich jedna cząsteczka ATP jest rozszczepiana i 3 jony sodu są uwalniane na zewnątrz, a 2 jony potasu wnikają do wnętrza komórki. Oznacza to, że jest elektrogeniczna: generuje i podtrzymuje potencjał błonowy, co udokumentowano *in vitro* w mięśniu przedsionka [16]. Na^+-K^+-ATP-aza katalizująca hydrolizę ATP do ADP jest jednym z lepiej poznanych enzymów komórkowych [17]. Jest białkiem złożonym z trzech podjednostek: katalitycznej α syntetyzowanej w polisomach, biorącej udział w rozszczepieniu ATP (o masie cząsteczkowej około 112 kDa), podjednostki β o budowie glikoproteidowej (o masie cząsteczkowej około 35 kDa) oraz podjednostki χ (o masie cząsteczkowej 12 kDa). Znane są izoformy podjednostki α: α_1, α_2 oraz α_3, które mogą być oznaczane z użyciem swoistych przeciwciał [18]. Porównanie powinowactwa do sodu i potasu nie wykazało różnic między izoformami α_1 i α_2, co świadczy o transporcie niezależnym od względnej zawartości obu rodzajów podjednostek α, izoforma α_3 natomiast wykazuje mniejsze powinowactwo do wewnątrzkomórkowego stężenia sodu i w komórkach, w których pompa sodowo-potasowa jest złożona głównie z tych podjednostek, wewnątrzkomórkowe stężenie jonów sodu pozostaje większe [17]. Stosunek mas cząsteczkowych i wagowych obu podjednostek, α i β, wyizolowanej z nerek ATP-azy wynosi 2,8 : 1, a w badaniach cytochemicznych ich ilościowy stosunek wynosi 1 : 1, co pozwala przyjąć, że jedna cząsteczka enzymu jest złożona z jednej podjednostki α i jednej β [19]. Rola biologiczna podjednostki χ nie została dotychczas poznana, przypuszcza się jednak, że wraz z podjednostką α stanowi receptor dla swoistego inhibitora pompy sodowo-potasowej, jakim jest ouabaina [20]. Pompa sodowo-potasowa jest hamowana przez glikozydy naparstnicy, które swoiście wiążą segment podjednostki α. Na-K-ATP-aza zajmuje całą grubość błony komórkowej, w związku z tym zawiera miejsca receptorowe zewnątrz- i wewnątrzkomórkowe, charakteryzujące się swoistymi mediatorami, różnymi dla obu biegunów i działającymi tylko wewnątrz lub na zewnątrz błony komórkowej. Przykładem mediatora wewnątrzkomórkowego jest ATP, a zewnątrzkomórkowego ouabaina.

Dotychczas udokumentowano wpływ wielu czynników na aktywność i stężenie pompy sodowo-potasowej [21]. Głównymi jej aktywatorami są: zwiększenie stężenia jonów sodu wewnątrzkomórkowego i jonów potasu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Znanymi czynnikami stymulującymi aktywność pompy sodowej są: adrenalina, aldosteron, angiotensyna II, wazopresyna, steroidy nadnerczowe, hormony tarczycy, insulina i czynnik insulinopodobny (IGF1), kalcytonina i peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP) oraz podobna do nich budową amylina. Również dieta bogata w wapń wywiera działanie aktywujące pompę sodowo-potasową. Zmniejszenie liczby pomp obserwuje się podczas hipoksji, głodzenia, hipokaliemii, w cukrzycy, niedoczynności tarczycy. Noradrenalina, parathormon, dopamina, prostaglandyny, tlenek azotu i przedsionkowy czynnik natriuretyczny hamują jej aktywność. Czynniki, które zwiększają aktywność pompy sodowo-potasowej przyczyniają się do zatrzymania sodu i wzrostu objętości płynu pozakomórkowego, a czynniki hamujące działają natriuretycznie i prowadzą do spadku objętości płynu pozakomórkowego w organizmie.

Badania prowadzone na izolowanych mięśniach szkieletowych, mięśniu serca i wątrobie wykazały, że insulina pobudza aktywny transport jonów sodu i potasu przez błony komórkowe, prowadząc do wewnątrzkomórkowego wzrostu stężenia jonów potasu [21]. Często występująca hipokaliemia po zastosowaniu insuliny wynika z jej działania stymulującego aktywność pompy sodowo-potasowej, podobnie jak po doustnym obciążeniu glukozą wzrost stężenia insuliny powoduje obniżenie stężenia potasu w surowicy, a zahamowanie wydzielania insuliny przez somatostatynę prowadzi do hiperkaliemii. Jest więc bardzo prawdopodobne, że obserwowana w nieleczonej cukrzycy hiperkaliemia może być przynajmniej częściowo związana z niewystarczającym wpływem insuliny na aktywność pompy sodowo-potasowej [22]. Należy ponadto zaznaczyć, że pobudzający wpływ insuliny na aktywny transport jonów sodu i potasu w izolowanych mięśniach nie zależy od zmian transportu glukozy, a ponieważ stymulacja prowadzi do obniżenia stężenia wewnątrzkomórkowego jonów sodu, nie może być to przypisywane zwiększonemu napływowi sodu do komórki [21, 23]. Również insulinopodobny czynnik wzrostu (IGFR) powoduje hipokaliemię u zdrowych osób, jest to związane z jego wpływem na aktywność pompy sodowo-potasowej, co obserwowano w mięśniach szkieletowych [24, 25]. Istnieją także inne dowody doświadczalne potwierdzające zdolność insuliny do stymulacji aktywnego transportu jonów sodu i potasu na poziomie komórek kanalików nerkowych wyrażającego się reabsorpcją jonów sodu i działaniem przeciwnatriuretycznym, a ponieważ ATP-aza sodowo-potasowa w nerkach jest zbudowana głównie z izoformy α_1, a mięśniowa z α_2 wskazuje to, że obie formy są wrażliwe na insulinę [13].

Również adrenalina silnie stymuluje działanie pompy sodowo-potasowej, a wyrazem tego wpływu jest obserwowana hipokaliemia po jej dożyl-

nym podaniu. Wykazano, że działanie to odbywa się za pośrednictwem receptorów β_2-adrenergicznych i aktywacji cyklazy adenylowej, a $3^1,5^1$--cAMP zmniejsza wewnątrzkomórkowe stężenie jonów sodu, co wskazuje, że stymulacja pompy nie jest spowodowana zwiększonym napływem tych jonów do komórki [12, 26]. Obserwowana u zdrowych ochotników hipokaliemia po inhalacji salbutamolu i fenoterolu będących β_2 agonistami, skorelowana z towarzyszącym zwiększeniem stężenia w surowicy $3^1,5^1$-cAMP, potwierdza ponadto udział tego drugiego przekaźnika we wpływie β_2 agonistów na czynność pompy sodowo-potasowej [27].

Glikozydy naparstnicy są znanymi inhibitorami czynności pompy sodowo-potasowej. Gwałtowne zahamowanie jej aktywności prowadzi do zmniejszenia napływu jonów potasu do komórki i do hiperkaliemii. W ostrych zatruciach glikozydami naparstnicy potwierdzono znamienny wzrost stężenia tego jonu w surowicy nawet do 13 mM/l, a leczenie zatruć naparstnicą u dzieci z użyciem swoistego przeciwciała normalizowało stężenie potasu w surowicy [28]. Efekt inotropowy naparstnicy, wykorzystywany u chorych ze skurczową niewydolnością lewej komory serca, zależy głównie od jej wpływu na aktywność pompy sodowo--potasowej [29]. Zahamowanie pompy sodowo-potasowej, prowadząc do wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia jonów sodu, zmniejsza wypływ jonów wapnia przez wymianę wapniowo-sodową. Jak wykazali Levy et al. [29], wzrost cytoplazmatycznego stężenia jonów wapnia zwiększa jego akumulację w retikulum sarkoplazmatycznym i uwalnianie jonów wapnia w czasie skurczu mięśnia serca. Istotny wpływ na aktywność Na-K--ATP-azy wywierają jony wapnia albo bezpośrednio hamując jej aktywność przez konkurencyjne wypieranie jonów potasowych z miejsc receptorowych lub jonów magnezu jako kofaktora reakcji, albo pośrednio przez aktywację białek wewnątrzkomórkowych, a osiągnięty w ten sposób efekt może być różny. Wykazano bowiem, że zmiany stężenia wapnia w cytoplazmie w granicach fizjologicznych mogą powodować zarówno aktywację, jak i hamowanie pompy sodowo-potasowej, a osiągnięty efekt zależy od rodzaju komórki, jej stanu fizjologicznego oraz od rodzaju białka biorącego udział w reakcji [30]. Silnymi inhibitorami Na-K--ATP-azy są wanad i magnez [31].

Poglądy dotyczące endogennych inhibitorów pompy sodowo-potasowej, tzw. czynników ouabainopodobnych, nadal pozostają kontrowersyjne. Mimo przypuszczeń o ich istnieniu w ludzkich tkankach, jak dotychczas nie wyizolowano i nie zidentyfikowano takich substancji, a jak wynika z analizy przeprowadzonej przez Goto et al. [32] dowody wskazujące na ich istnienie nie są bezpośrednie i często oparte na badaniach z użyciem przeciwciał i niedokładnie oczyszczonych preparatów. Uważano, że ouabaina wydzielana z nadnerczy jest obecna w osoczu i odgrywa potencjalnie ważną rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego, badania Lewisa et al. nie potwierdziły jednak tej hipotezy [33]. Próby identyfikacji takich czynników wykazały ich związek z przedsionkowym peptydem natriuretycznym, który nie blokuje bezpośrednio pompy sodowo-potasowej [17], a zwiększając wskaźnik filtracji kłębkowej, zmniejsza reabsorpcję sodu i wody w kanalikach nerkowych, nasilając natriurezę [34].

W piśmiennictwie podkreśla się udział zaburzeń aktywnego transportu jonów sodu w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Upośledzenie czynności Na-K-ATP-azy, powodując zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia sodu i uruchomienie jego wymiany na zewnątrzkomórkowy wapń i wzmożone uwalnianie wapnia z zasobów wewnątrzkomórkowych, przyczynia się do wzrostu napięcia mięśni gładkich ściany naczyń oraz wzrostu oporu naczyń i zwiększenia wrażliwości tętnic na działanie amin katecholowych i angiotensyny II, co odgrywa istotną rolę w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego. Upośledzenie czynności pompy sodowo-potasowej wykazuje się u około 50% chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze, a częstość zaburzeń jej czynności wzrasta wraz z ciężkością schorzenia. U chorych na nadciśnienie tętnicze stopnia umiarkowanego stwierdzono je pięciokrotnie częściej niż u chorych na nadciśnienie tętnicze graniczne [35]. Wykazano także częstsze występowanie zaburzeń czynności aktywnego transportu sodu u osób z nadwagą. W grupie chorych z nadwagą i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym aż u 76% badanych obserwowano upośledzoną czynność Na-K-ATP-azy, a zwiększone wewnątrzkomórkowe stężenie sodu u 52% chorych [36]. Przypuszcza się ponadto, że istnieje skłonność rodzinna do występowania zaburzeń czynności pompy sodowo-potasowej, co potwierdzają również badania potomków z prawidłowym ciśnieniem tętniczym osób z rodzinnym występowaniem nadciśnienia tętniczego [37].

Innym mechanizmem transportu sodu przez błony komórkowe, biernym i niewymagającym nakładu energii, zgodnym z gradientem stężeń, który może wpływać na zawartość sodu wewnątrzkomórkowego, jest współtransport sodu, potasu i chloru. Transport ma charakter dwukierunkowy i jony są przenoszone w stosunku 1 : 1 : 2 odpowiednio dla sodu, potasu i chloru. Jest hamowany przez diuretyki, leki blokujące kanał wapniowy, noradrenalinę, acetylocholinę, VIP i ANP, a stymulowany przez mineralokortykoidy, angiotensynę, wazopresynę, bradykininę oraz aktywa-

cję receptorów β-adrenergicznych [38]. Mechanizm wpływu zaburzeń współtransportu na układ krążenia jest podobny jak w przypadku Na-K--ATP-azy, a częstość ich obecności u chorych na pierwotne nadciśnienie sięga 40% chorych, podkreśla się uwarunkowania genetyczne do ich występowania [39].

Zaburzenia homeostazy sodu odgrywają istotną rolę w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego, a zalecenie dotyczące restrykcji dietetycznych należy do jednej z podstawowych zasad niefarmakologicznego leczenia nadciśnienia tętniczego. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują jednak, że populacja chorych na nadciśnienie tętnicze nie jest jednorodna pod względem wrażliwości na sód. Zjawisko sodozależności ciśnienia tętniczego może tłumaczyć różną odpowiedź na dietę ubogosodową obserwowaną w praktyce klinicznej. Analiza licznych badań epidemiologicznych wskazuje, że przy ograniczeniu dobowego spożycia sodu do 100 mmol, co odpowiada 6 g soli kuchennej, ciśnienie skurczowe obniża się na ogół o 4–6 mm Hg, a rozkurczowe o 2–3 mm Hg, a w przypadku nadciśnienia sodozależnego zwykle obniżenie ciśnienia tętniczego jest większe. Efekt hipotensyjny diety niskosodowej jest szczególnie wyraźny u chorych w wieku podeszłym, co wiąże się z częściej stwierdzaną w tej grupie wiekowej sodowrażliwością ciśnienia tętniczego oraz niższą aktywnością reninową osocza. Mimo udowodnionego korzystnego wpływu diety niskosodowej na wartość ciśnienia tętniczego oraz związanego z dietą bogatosodową zwiększonego ryzyka śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej w ogólnej populacji [4, 5], nie zaleca się jednak drastycznych restrykcji dietetycznych odnośnie do sodu u chorych na nadciśnienie tętnicze ze względu na obserwowane niekorzystne skutki takiego postępowania. Z metaanalizy wyników licznych badań epidemiologicznych wynika bowiem, że znacznemu ograniczeniu spożycia sodu towarzyszyły również i niekorzystne skutki w postaci zwiększenia aktywności reninowej osocza, zwiększenia stężenia aldosteronu, noradrenaliny, cholesterolu całkowitego i frakcji LDL w surowicy oraz zmniejszenia wrażliwości na insulinę [7].

Do leków hipotensyjnych mających wpływ na homeostazę sodu należą werapamil oraz hydrochlorotiazyd. Werapamil wzmaga szybkość wypływu sodu przez błony komórkowe przez zwiększenie aktywności Na-K-ATP-azy i hamowanie współtransportu Na/K/2Cl, a ponadto blokuje wnikanie do komórki jonów wapnia, który jest czynnikiem hamującym aktywność Na-K-ATP-azy. Również hydrochlorotiazyd nasila szybkość wypływu sodu przez błony komórkowe, działając jednocześnie moczopędnie. Towarzysząca temu działaniu stymulacja wydzielania aldosteronu zwiększa dodatkowo aktywność Na-K-ATP-azy. Normalizację wypływu jonów sodu obserwowano u 85% chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze otrzymujących przez 3 tygodnie werapamil lub hydrochlorotiazyd [40].

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia pierwotnego nadciśnienia tętniczego zaleca się wdrożenie metod niefarmakologicznego postępowania u wszystkich chorych, a dieta niskosodowa jest szczególnie korzystna u chorych z nadciśnieniem sodozależnym. Wskazane jest ograniczenie zawartości sodu w diecie < 100 mmol/24 godz., co odpowiada 6 g soli kuchennej.

Piśmiennictwo

[1] Messerli F. H.: Salt and hypertension. Going to the heart of the matter. Arch. Intern. Med. 2001, 161, 505–506.

[2] Intersalt Cooperative Research Group: Intersalt: An international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Br. Med. J. 1988, 297, 319–328.

[3] Elliott P., Stamler J., Nichols R., Dyer A. R., Stamler R., Marmot R.: Intersalt revisited: further analyses from the Intersalt study on 24 hour sodium and blood pressure. BMJ 1996, 312, 1249–1253.

[4] MacMahon S., Peto R., Cutler J., Collins R., Sorlie P., Neaton J., Abbott R., Godwin J., Dyer A., Stamler J.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part I, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990, 335, 765–774.

[5] Tuomilehto J., Jousilahti P., Rastenyte D., Moltchanov V., Tanskanen A., Pietinen P.: Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. Lancet 2001, 357, 848–851.

[6] Midgley J. P., Matthew A. G., Greenwood C. M., Logan A. G.: Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1996, 275, 1590–1597.

[7] Graudal N. A., Galloe A. M., Garred P.: Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, and triglyceride: a meta-analysis. JAMA, 1998, 279, 1383–1391.

[8] Sacks F. M., Svetkey L. P., Vollmer V. M., Appel L. J., Bray G. A., Harsha D., Obarzanek E., Conlin P. R., Miller E. R., Simons-Morton D. G., Karanja N., Pao-Hva Lin: Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to stop hypertension (DASH) diet. DASH- Sodium Collaborative Research Group. N. Engl. J. Med. 2001, 344, 3–10.

[9] Weinberger M. H.: Salt sensitivity of blood pressure in humans. Hypertension 1996, 27, 481–490.

[10] Sharma A. M.: Salt sensitivity as a phenotype for genetic studies of human hypertension. Nephrol. Dial. Transplant. 1996, 11, 927–959.

[11] Melander O., Groop L., Hulthen U. L.: Effect of salt on insulin sensitivity differs according to gender and degree of salt sensitivity. Hypertension 2000, 35, 827–831.
[12] Kurokawa K.: Kidney, salt, and hypertension. How and why. Kidney Int. 1996, 49, Suppl. 55, S46–S51.
[13] Clausen T.: Clinical and therapeutic significance of the Na^+, K^+ pump. Clin. Sci. 1998, 95, 3–17.
[14] Blaustein M.: Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reassessment and a hypothesis. Am. J. Physiol. 1977, 132, C165–C173.
[15] Lombard J. H., Eskinder H., Kauser K., Osborn I. L., Harder D. R.: Enhanced norepinephrine sensitivity in renal arteries at elevated transmural pressure. Am. J. Physiol. 1990, 259, H29–H33.
[16] Rasmussen H. H., Ten Eick R. E., Okita G. T., Hartz R. S., Singer D. H.: Inhibition of electrogenic Na-pumping attributable to binding of cardiac steroids to high-affinity pump sites in human atrium. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1985, 235, 629–635.
[17] Munzer J. S., Daly S. E., Jewell-Motz E. A., Lingrel J. B., Blostein R.: Tissue- and isoform-specific kinetic behavior of the Na-K-ATPase. J. Biol. Chem. 1994, 269,16668–16676.
[18] Sweadner K. J.: Multiple digitalis receptors- a molecular perspective. Trends Cardiovasc. Med. 1993, 3, 2–6.
[19] Craig W. S., Kyte J.: Stechiometry and molecular weight of the minimum asymmetric unit of canine renal sodium and potassium ion-activated adenosine triphosphatase. J. Biol. Chem. 1980, 255, 13, 6262–6269.
[20] Therien A. G., Goldshleger R., Kerlish S. J., Blostein R.: Tissue-specyfic distribution and modulatory role of the gamma subunit of the Na-K-ATPase. J. Biol. Chem. 1997, 272, 32628–32634.
[21] Clausen T.: Regulation of active Na^+-K^+ transport in skeletal muscle. Physiol. Rev. 1986, 66, 542–580.
[22] Jarman P. R., Kehely A. M., Mather H. M.: Hyperkalaemia in diabetes: prevalence and associations. Postgrad. Med. J. 1995, 71, 551–552.
[23] Blaustein M. P.: Endogenous ouabain: role in the pathogenesis of hypertension. Kidney Int. 1996, 49, 1748–1753.
[24] Giordano M., DeFronzo R. A.: Acute effects of human recombinant insulin-like growth factor I on renal function in humans. Nephron 1995, 71, 10–15.
[25] Dorup I., Clausen T.: Insulin-like growth factor I stimulates active transport in rat soleus muscle. Am. J. Physiol. 1995, 268, E849–E857.
[26] Clausen T.: Long- and short-term regulation of the Na^+-K^+ pump in skeletal muscle. N. Physiol. Sci. 1996, 11, 24–30.
[27] Scheinin M., Koulu M., Laurikainen E., Allonen H.: Hypokalaemia and other non-bronchial effects of inhaled fenoterol and salbutamol: a placebo-controlled dose-response study in healthy volunteers. Br. J. Clin. Pharmacol. 1987, 24, 645–653.
[28] Woolf A. D., Wenger T., Smith T. W., Lovejoy Jr F. H.: The use of digoxin-specific Fab fragments for severe digitalis intoxication in children. N. Engl. J. Med. 1992, 326, 1739–1744.
[29] Levi A. J., Boyett M. R., Lee C.O.: The cellular actions of digitalis glycosides on the heart. Prog. Biophys. Mol. Biol. 1995, 62, 1–54.
[30] Yingst D. R.: Modulation of the Na, K, ATP-ase by Ca and intracellular proteins. Ann. Rev. Physiol.,1988, 50, 291–303.
[31] McDonough A. A., Farley R. A.: Regulation of Na, K, ATP-ase activity. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 1993, 2, 725–734.
[32] Goto A., Yamada K., Yagi N., Yoshioka M., Sugimoto T.: Physiology and pharmacology of endogenous digitalis-like factors. Pharmacol. Rev. 1992, 44, 377–399.
[33] Lewis L. K., Yandle T. G., Lewis J. G.: Ouabain is not detectable in human plasma. Hypertension 1994, 24, 549–555.
[34] Buckalaw V. M., Paschal-McCormick Ch.: Natriuretic hormone: current status. Am. J. Nephrol. 1989, 9, 329–342.
[35] Halawa B.: Szybkość wypływu sodu przez błony komórkowe oraz stężenie wapnia i magnezu w granulocytach u chorych na nadciśnienie tętnicze pierwotne. Pol. Tyg. Lek. 1985, 40, 101–104.
[36] Halawa B., Mazurek W., Słopecka-Borejko G.: Szybkość wypływu sodu przez błony komórkowe i stężenie sodu w granulocytach u osób ze zwiększoną masą ciała chorych na nadciśnienie tętnicze i z prawidłowym ciśnieniem. Pol. Tyg. Lek., 1987, 42, 624–627.
[37] Ferrandi M., Salardi S., Tripodi G., Bassardi P., Rivera R., Manunta P., Goldshleger R., Ferrari P., Bianchi G., Karlish S. J.: Evidence for an interaction between adducin and Na-K-ATPase: relation to genetic hypertension. Am. J. Physiol. 1999, 277, 1338–1349.
[38] O'Donnell M. E.: Regulation of Na-K-Cl-cotransport in endothelial cells by atrial natriuretic factor. Am. J. Physiol. 1989, 257, C36.
[39] Ackerman M. J., Clapham D. E.: Mechanism of disease: Ion channels - basic science and clinical disease. N. Engl. J. Med. 1997, 336, 1575–1586.
[40] Halawa B., Mazurek W.: Wpływ wybranych leków hipotensyjnych na szybkość wypływu sodu przez błony komórkowe limfocytów oraz stężenie sodu w limfocytach u chorych na nadciśnienie tętnicze pierwotne. Pol. Tyg. Lek. 1991, 46, 35–38.

Adres do korespondencji:

Marta Negrusz-Kawecka
Katedra i Klinika Kardiologii AM
Wybrzeże L. Pateura 4
51-367 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 5.02.2003 r.
Po recenzji: 25.03.2003 r.
Zaakceptowano do druku: 14.04.2003 r.

Received: 5.02.2003
Revised: 25.03.2003
Accepted: 14.04.2003