

# Natremia și natriureza în hipertensiunea arterială esențială

## *Natremia and natriuresis in essential arterial hypertension*

Asist. Univ. Dr. LUPUȘORU GABRIELA ELENA,

Asist. Univ. Dr. LUPUȘORU MIRCEA OVIDIU DENIS, Prep. Univ. Dr. PERIDE ILEANA

Spitalul Clinic de Urgență „Sfântul Ioan“, UMF „Carol Davila“, București

### REZUMAT

Hipertensiunea arterială esențială este cauza principală de mortalitate și morbiditate cardiovasculară în întreaga lume și mai ales în țările industrializate, cu o frecvență în continuă creștere. Rinichiul ocupă un loc central în patogeneza HTA prin alterarea natriurezei de presiune și secreția de renină, participarea lui primordială producându-se pe un fond de predispoziție genetică. Având în vedere sensibilitatea la sare și determinismul genetic al capacității natriuretice, ca și importanța jocurilor volemice, a natriurezei, a capitalului genetic individual, viitorul unei terapii corecte a HTA este reprezentat de terapia personalizată, până atunci studiile clinice oferind doar soluții de moment.

**Cuvinte cheie:** hipertensiunea arterială esențială, natriureza, natremia, sensibilitatea la sare

### ABSTRACT

Essential hypertension is the main cause of cardiovascular mortality and morbidity in the whole world, and especially in the industrial states, having a continuous increasing rate. The kidney is the central pivot in the pathogenesis of hypertension, due both to the deterioration of pressure-natriuresis and to the secretion of renin, its role being related to the genetic idiosyncrasy. For the moment, the clinical studies offer limited solutions, but the future belongs to the personalized therapy, related with the salt-sensitivity, genetic determinism of the natriuretic capacity and also with the importance of the volemic variations.

**Key words:** essential hypertension, natriuresis, natremia, salt-sensitivity

### INTRODUCERE

**H**ipertensiunea arterială esențială este o importantă problemă de sănătate publică și cea mai frecventă cauză de morbiditate și mortalitate în societățile dezvoltate, conform studiului Framingham (1).

Numărul estimat al adulților cu hipertensiune arterială esențială din lume era de 972 de milioane în anul 2000, dintre care 333 de milioane în țările dezvoltate economic și 639 de milioane în țările în curs de dezvoltare (2).

Date din anul 2003 arătau o prevalență medie a HTA în Europa de 44% – mai mare decât în SUA, unde se înregistrau valori de 27% (3).

Răspândirea bolii pe glob este inegală, fiind influențată de diferiți factori cum ar fi condițiile socioeconomice sau mediul geografic iar frecvența este în creștere din cauza mijloacelor moderne de tratament și creșterii duratei de viață a pacienților cu afecțiuni cardiovasculare.

În România, incidența HTA este de 40,1% cu un procent mai mare al HTA nou diagnosticate comparativ cu HTA diagnosticată anterior (22,9% versus 17,2%) conform studiului național SEPHAR – Studiul de prevalență a hipertensiunii arteriale și evaluarea riscului cardiovascular în România (4).

Implicarea rinichiului în patogeneza hipertensiunii așa zise „esențiale” (HTAE) este obiectul a numeroase studii de cercetare fundamentală. Tot mai mulți autori consideră ca participarea rinichiului este primordială și se produce pe un fond de predispoziție genetică.

Principali factori patogenici care intervin sunt cei genetici, hemodinamici, neurogeni, sodiul, factorii endocrini și umorali, reactivitatea vasculară. Nu s-a identificat încă secvența intervenției acestor factori, fiecare dintre ei putând iniția creșterea tensională, menținută apoi prin intrarea în joc a celorlalți factori într-o ordine variabilă. □

### NATREMIA ȘI NATRIUREZA ÎN HTA – IMPORTANȚĂ

În 1972, Guyton enunța teoria conform căreia „rinichiul este anormal în HTA esențială încă de la inițiere” (5). În 1989, tot el vorbește de **natriureză** ca element fundamental, dovedind că HTA necesită afectare renală pentru a persista iar mecanismul fundamental pentru controlul pe termen lung al TA este alterarea mecanismului de excreție renală a sodiului (5).

În ce privește teoria „Rinichiul – cauză a hipertensiunii arteriale” sau „Hipertensiunea arterială urmează rinichiului”, există două elemente cu determinism genetic ce stau la baza acestor concepții (6):

- Alterarea natriurezei de presiune;
- Vasoconstricția renală excesivă (care influențează la rândul ei natriureza).

Scăderea capacității natriuretice – genetic determinată – duce la creșterea volemiei și, secundar, a debitului cardiac (DC) (6); HTA inițial volumdependentă se transformă în HTA persistentă prin creșterea rezistenței vasculare periferice (RVP).

Faptul că sodiul (Na) joacă rolul fundamental în mărimea valorii presiunii osmotice care, la rândul său, asigură mărimea diurezei, este susținut de formula de calcul a presiunii osmotice:  $[(Na + 10) \times 2 + uree/60 + glucoză/180]$ .

Natriureza reprezintă diferența dintre cantitatea de sodiu filtrată și cea reabsorbită și depinde de mai mulți factori:

- aportul de sodiu;
- presiunea de perfuzie renală;
- filtrarea glomerulară a sodiului;
- integritatea anatomică și funcțională a epiteliului tubular;
- concentrația de aldosteron și de AgII (angiotensină II);
- integritatea sistemelor de transport transmembranar ionic;
- factori neurogeni;
- creșterea numărului de pompe Na/K în membrana tubulară (cu creșterea reabsorbției Na).

Asigurarea, de către rinichiul normal, a unei natriureze eficiente, ca răspuns la creșterea natremiei și implicit a volemiei, protejează individul sănătos de hipertensiunea volumdependentă. □

### APORTUL ALIMENTAR DE SARE

Cel mai important factor implicat în apariția hipertensiunii arteriale este aportul excesiv de sare. Cercetări epidemiologice experimentale, clinice și terapeutice au sugerat încă din 1936 rolul patogen al sodiului în HTAE.

Încă din 1979, Luft și colaboratorii au demonstrat creșterea prevalenței HTAE la popoarele mari consumatoare de sare comparativ cu cele la care consumul de sare este foarte mic (7); la șobolan, au fost obținute modele experimentale de HTA numai prin creșterea ingestiei de sare. Dahl (1972) demonstrează că există un tip genetic de șobolan (șobolanul cu sensibilitate la sare) care dezvoltă rapid HTA malignă dacă i se administrează dietă hipersodată timp de câteva săptămâni. Experiențe asemănătoare s-au făcut și pe cimpanzei (Denton și colab., 1995) (8).

Efectele benefice ale dietei hiposodate și ale tratamentului cu diuretice la hipertensivi susțin importanța participării Na în patogenia HTAE.

În ciuda rolului bine determinat al Na în patogeneza HTA, există o mare variabilitate individuală a răspunsului hipertensiv între membrii aceleiași colectivități cu un consum relativ asemănător de sare. Acest lucru s-ar explica prin rolul pe care îl are rinichiul în eliminarea sodiului (rinichiul normal își poate adapta eliminările de sodiu în funcție de nivelul natremiei și al volemiei) și prin sensibilitatea la sare a unor indivizi (9).

Dieta hipersodată poate altera echilibrul total al sodiului, inducând HTA prin două mecanisme majore: a) creșterea volemiei, deci a întoarcerii

venoase și a debitului cardiac (hipertensiune volumdependentă); b) creșterea conținutului de Na al celulei musculare netede vasculare, ca urmare a alterării sistemelor celulare de transport ionic transmembranar, ceea ce duce la încărcarea celulei cu calciu, balonizarea ei, scăderea razei vasului, creșterea reactivității vasculare, deci a RVP (hipertensiunea devenind persistentă).

Alterarea mecanismelor de transport transmembranar al sodiului este genetic determinată. □

### CAPACITATEA NATRIURETICĂ – GENETIC DETERMINATĂ

Tot Guyton este cel care pledează pentru determinismul genetic al HTA, mediat prin intermediul modificărilor renale precodificate genetic: „Rinichiul programat genetic pentru HTA, va face HTA indiferent, și deasupra altor sisteme de adaptare” (6). În sprijinul acestei teorii există studii care au dovedit că transplantarea unui rinichi hipertensiv la un bolnav normotensiv va fi urmată de dezvoltarea HTA a primitorului. De asemenea, s-a constatat remisiunea HTA după transplantul renal cu rinichi normal (10).

Antecedentele heredocolaterale de HTA la pacienții hipertensivi demonstrează implicarea eredității în patogenia acestei afecțiuni. Multiple studii farmacogenetice și farmacogenomice susțin etiologia multifactorială și anomalii poligenice din HTA (11, 12, 13).

În sprijinul ipotezei că alterarea mecanismelor de transport transmembranar al sodiului este genetic determinată au fost descrise câteva forme monogenice rare de hipertensiune, în care o singură mutație genică explică complet patogeniza hipertensiunii și sugerează modalitatea de tratament (14), dar și gene susceptibile la mutații (de ex. gena angiotensinogenului) care prezintă ca una dintre consecințe o presiune arterială crescută și polimorfism de gene (polimorfismul genei care codifică adducina).

Dintre formele monogenice amintim:

- Sindromul Liddle – pacienți cu tendință la alcaloză metabolică și hipokalemie, cu niveluri scăzute de renină și aldosteron și care nu răspund la spironolactonă, însă răspund la tiazide și triamteren. Ei au un defect tubular distal care duce la creșterea reabsorbției sodiului și clorului, iar defectul este la nivelul genei care codifică subunitatea  $\beta$  a canalului transmembranar de sodiu.
- Sindromul excesului mineralocorticoid aparent – pacienți cu hipervolemie, niveluri scăzute de renină și aldosteron și o formă de hipertensiune cu sensibilitate la sare. Ei

răspund la tratamentul cu tiazide și spironolactonă iar defectul este o mutație la nivelul genei care codifică 11 $\beta$ -hidroxisteroiddehidrogenaza.

- Hiperaldosteronismul glucocorticoid – pacienți cu hipervolemie, hipertensiune cu sensibilitate la sare, tendință la alcaloză metabolică și hipokalemie.

În sprijinul aceleiași idei, de determinism genetic al transportului transmembranar de sodiu, vine și *polimorfismul genelor ce codifică adducina* – proteină din componența citoscheletului (14).

Există studii recente în care sunt citate mutații ale genelor alfaadducinei implicate în hipertensiunea arterială esențială (15).

Un număr de hipertensivi au polimorfism al genelor care codifică alfaadducina (ADD) ceea ce determină creșterea numărului de pompe de sodiu în membrana tubulară, creșterea reabsorbției sodiului în tubul contort proximal și implicit HTAE (sensibilă la sare, cu reninemie scăzută și răspuns favorabil la regim alimentar desodat). □

### SENSIBILITATEA LA SARE

Sensibilitatea la sare a fost definită de Weinberger, în 1986, ca fiind scăderea TA medii cu cel puțin 10 mm Hg de la nivelul măsurat după 4 ore de perfuzie a 2 l de ser fiziologic, comparativ cu valoarea măsurată în dimineața ce urmează unei zile cu un aport de 10 mmoli de Na și în timpul căreia individului respectiv i s-a administrat câte o fiolă (20mg) de furosemid, la orele 10, 14 și 18 (16). Folosind acest criteriu, s-a constatat că 51% dintre hipertensivi și doar 26% dintre normotensivi au sensibilitate la sare.

Există multiple mecanisme care explică sensibilitatea la sare:

1. existența unui defect în excreția Na manifestat prin creșterea filtrării glomerulare și reabsorbția totală a Na la nivelul tubului contort proximal (17) ceea ce reflectă o supresie scăzută față de normal a eliberării de renină (18), o scădere paradoxală a secreției de factor natriuretic atrial (19), sau o activitate scăzută a kalikreinei, hiperreactivitate simpatică; reducerea distensibilității arteriale etc.
2. sensibilitatea la sare, rezultatul unei hiperactivități simpatică sau a unei hiperactivități vasculare.
3. sensibilitatea la sare poate fi cauzată de creșterea influxului de calciu în celulele musculare netede vasculare care poate reflecta creșterea producției de inhibitori

endogeni ai transportului transmembranar de sodiu.

- creșterea tensiunii arteriale poate fi dată și de creșterea distensibilității arteriale datorată nu atât hipervolemiei, cât sintezei inadecvate de oxid nitric.

Indiferent de modul în care apare, sensibilitatea la sare este corelată și cu o serie de alte anomalii, cum ar fi rezistența la insulină și microalbuminuria. □

### MECANISMUL REGLĂRII RINICHI-VOLEMIE-PRESIUNE (NATRIUREZA DE PRESIUNE)

Conform acestei ipoteze propuse de Guyton, există o strânsă legătură între tensiunea arterială și diureză-natriureză, excreția renală adaptându-se la nivelul TA și invers (16). În mod normal, la o creștere de presiune, rinichiul răspunde printr-o creștere a eliminărilor de sodiu (între cei doi parametri existând o relație aproape liniară). Acesta este fenomenul natriurezei de presiune. La individul hipertensiv, excreția de sodiu este disproporționat de mică în raport cu nivelul TA, curba fiind deplasată la dreapta sau aplatizată (Fig. 1). Hipertensiunea astfel apărută este o HTA hipervolemică. Readaptarea curbei presiune-natriureză la noile niveluri tensionale împiedică revenirea la normal a TA chiar în condițiile creșterii eliminărilor de sodiu (16). În evoluția HTA hipervolemică, rezistența vasculară totală scade inițial din cauza vasodilatației induse de activarea reflexă a baroreceptorilor, pentru ca apoi să crească prin intermediul fenomenului de autoreglare vasculară. Intervenția pe termen lung a fenomenului de autoreglare care tinde să scadă debitul cardiac, convertește HTA cu debit cardiac crescut în HTA cu rezistență vasculară totală crescută.

Alterarea relației presiune-natriureză este mai profundă la hipertensivii cu sensibilitate la sare. □

### CONCLUZII

În ciuda progreselor efectuate privind cunoașterea mecanismelor fiziopatologice ale hipertensiunii arteriale esențiale, incidența acestei

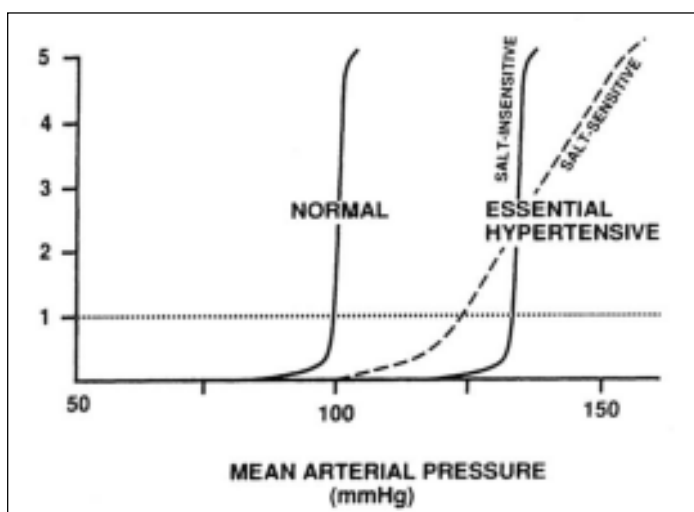


Figura 1. Relațiile dintre tensiunea arterială și aportul și excreția de sodiu la normotensivi și la pacienții cu hipertensiune sodiu-sensibilă și sodiu-insensibilă – Norman M. Kaplan/Clinical Hypertension (16)

boli este în continuă creștere și rămâne principala cauză de mortalitate și morbiditate cardiovasculară în întreaga lume și în țările industrializate.

Rinichiul ocupă un loc central în patogeneza HTA prin două mecanisme majore: excreția de sodiu (alterarea natriurezei de presiune) și secreția de renină (și ea cu efect pe capitalul de sodiu al organismului).

În legătură cu sensibilitatea la sare și determinismul genetic al capacității natriuretice, există studii (20) ce recomandă evitarea excesului de sare care să exacerbeze susceptibilitatea genetică individuală pentru HTA atât la hipertensivi, cât și în grupele populaționale normotensive dar cu antecedente heredocolaterale de hipertensiune.

Având în vedere importanța jocurilor volemeice, a natriurezei, a capitalului genetic și a unei multitudini de factori ce intervin în sens pozitiv sau negativ pentru aducerea presiunii arteriale la valori normale, viitorul unei terapii corecte a HTA este reprezentat de terapia personalizată, pe baza datelor individuale, având doar ca punct de plecare tiparele mari și recomandările date de ghiduri. Până atunci, studiile clinice bazate pe loturi mari populaționale oferă soluții de moment. □

## BIBLIOGRAFIE

1. **Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ** – Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347-1360. RV
2. **Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J** – Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217-223. Studiu observațional
3. **Wolf-Mayer K, Cooper RS, Kramer H și colab** – Hypertension Treatment and Control in Five European Countries, Canada, and the United States, *Hypertension*, 2004; 43: 10-17
4. **Dorobanțu M, Darabont RO, Bădilă E și colab** – Studiul SEPHAR – Studiu de Prevalență a Hipertensiunii Arteriale și evaluare a riscului cardiovascular în România Partea I – Metodologie. *Revista română de cardiologie* 2006; vol XXI, nr 2, 89-96
5. **Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW, Scheel KW, Manning RD, Norman RA** – Arterial pressure regulation: Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med* 52:584-594, 1972
6. **Ciocaltu Alexandru** – Tratat de nefrologie. Editura Național 2006: 422-444
7. **FC Luft, NS Fineberg and RS Sloan** – Estimating dietary sodium intake in individuals receiving a randomly fluctuating intake. *Hypertension* 1982; 4; 805-808
8. **Derek Denton, Richard Weisinger, Nicholas I. Mundy și col** – The effect of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees. *Nature Medicine* vol 1, 1995, 1009-1016
9. **Carp C, Dorobanțu M** – Hipertensiunea arterială. În: Carp C. Tratat de Cardiologie. Editura Medicală Națională 2002, p 997
10. **JJ Curtis, RG Luke, HP Dustan, M Kashgarian, JD Whelchel, P Jones, and AG Diethelm** – Remission of essential hypertension after renal transplantation. *New England Journal of Medicine* Volume 309:1009-1015, 27 oct 1983
11. **Luft FC** – Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1871-1878. RV.
12. **Melander O** – Genetic factors in hypertension-what is known and what does it mean? *Blood Press* 2001;10:254-270. RV.
13. **Cadman PE, O'Connor DT** – Pharmacogenomics of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12:61-70. RV.
14. **Lift on RP, Gharavi AG, Geller DS** – Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104:545-556. RV.
15. **Giuseppe Bianchi, Patrizia Ferrari, Jan A Staessen** – Adducin Polymorphism; *Hypertension*. 2005;45:331
16. **Kaplan NM** – Clinical Hypertension 1998; 50-53
17. **Barba G, Cappuccio FP, Russo L și col** – Renal function and blood pressure response to dietary salt restriction in normotensive man. *Hypertension* 1996; 27:1160-1164
18. **van Paassen P, de Zeeuw D, Navis G** – Does the renin-angiotensin system determine the renal and systemic hemodynamic response to sodium in patients with essential hypertension? *Hypertension* 1996; 27: 202-208
19. **Campese VM, Tawadrous M, Bigazzi R și col** – Salt intake and plasma atrial natriuretic peptide and nitric oxide in hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 335-340
20. **Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg SE, Weinberger M** – Salt Sensitivity, Pulse Pressure, and Death in Normal and Hypertensive Humans; *Hypertension*, 2001, 37, pp. 429-432

## Revista presei medicale

## Clues seen to how fructose may promote diabetes

*A new animal study may help explain why diets high in the sugar fructose have been linked to insulin resistance, a precursor to type 2 diabetes.*

*Scientists found that a particular gene, known as PGC-1 beta, appears to play a key role in the development of insulin resistance in response to a high-fructose diet. Rats that had the gene's activity blocked were protected from insulin resistance despite feasting on a diet loaded with fructose.*

*A sweetener known as high-fructose corn syrup has been widely used in sodas and processed foods since the 1980s, and some researchers have*

*blamed this trend at least in part for the concurrent rise in obesity and diabetes.*

*The authors of the current report, in the journal Cell Metabolism, explain that some studies have shown that fructose is metabolized differently than glucose is, being more readily converted into fat.*

*Other studies have linked diets heavy in high-fructose corn syrup to elevated risks of high triglycerides (a type of blood fat), fat buildup in the liver, and insulin resistance, note Dr. Gerald Shulman and colleagues at Yale University School of Medicine.*

*For their study on the genetic underpinnings of fructose-induce*

*insulin resistance, they zeroed in on PGC-1 beta because it activates another gene that governs the production of fat by the liver.*

*When the researchers blocked the gene's activity in rats fed a high-fructose diet, the animals did not develop insulin resistance and elevated triglycerides.*

*The implication, according to Shulman's team, is that inhibiting PGC-1 beta could help treat some cases of high triglycerides, fatty liver disease and insulin resistance. Much more research remains to be done, however.*

Source: REUTERS HEALTH – New York