

# Ruolo dell'aldosterone nella sindrome metabolica

P. Mulatero<sup>1</sup>, C. Bertello<sup>1</sup>, A. Verhovez<sup>1</sup>, E. Testa<sup>1</sup>, E. Puglisi<sup>1</sup>, F. Morello<sup>1</sup>, S. Monticone<sup>1</sup>, F. Fallo<sup>2</sup>, F. Veglio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Medicina Interna e Ipertensione, Università di Torino, Torino

<sup>2</sup>Divisione di Medicina Interna "3", Università di Padova, Padova

## Role of aldosterone in the metabolic syndrome

*The purpose of this review is to summarize the current knowledge regarding metabolic syndrome prevalence and features in primary aldosteronism. We will also discuss the link between aldosterone and the different metabolic changes typical of the metabolic syndrome. Hypertensive patients have a high prevalence of obesity, dyslipidemia and hyperglycaemia. These are risk factors for the metabolic syndrome, and are associated with an increased cardiovascular risk profile. In particular, insulin resistance seems to be the major alteration in patients affected by primary aldosteronism.*

*We will then describe the experimental and clinical evidences of the role of aldosterone in the pathogenesis of insulin resistance. Higher rates of cardiovascular events have been recently reported in primary aldosteronism: they could be partly due to the increased prevalence of the metabolic syndrome in this disorder. (G Ital Nefrol 2006; 23: 406-14)*

**KEY WORDS:** Aldosterone, Metabolic syndrome, Insulin resistance, Primary aldosteronism

**PAROLE CHIAVE:** Aldosterone, Sindrome metabolica, Insulino-resistenza, Iperaldosteronismo primitivo

L'aldosterone è il più importante ormone mineralcorticoide ed è prodotto nella zona glomerulosa della corteccia surrenalica (1-4), dove la trascrizione del CYP11B2 (aldosterone sintasi), enzima limitante nel processo di sintesi dell'aldosterone, è strettamente regolato dall'angiotensina II (5, 6) e dal potassio (7).

L'iperaldosteronismo primitivo (IAP) è una forma frequente di ipertensione endocrina in cui la secrezione di aldosterone è inappropriata e almeno parzialmente autonoma dal sistema renina angiotensina. I pazienti affetti da questa patologia costituirebbero il 4% di tutta la popolazione di ipertesi (8) ed oltre il 10% in popolazioni selezionate (9). L'aumento negli ultimi anni della prevalenza di questa patologia è derivato dal cambiamento nelle metodiche di *screening*, in particolare dall'utilizzo su ampia scala del rapporto aldosterone/attività reninica plasmatica (PRA) (10). Questo metodo di *screening* ha permesso di porre il sospetto clinico di iperaldosteronismo primitivo in soggetti, quali i normokaliemici, che sarebbero altrimenti stati esclusi da un ulteriore approfondimento diagnostico. Un aumento del rapporto aldosterone/PRA (ARR) deve peraltro essere seguito per arrivare ad una definizione diagnostica da un *test* di conferma, quali il

carico salino orale o endovenoso oppure il *test* di soppressione con fludrocortisone (11).

Il riconoscimento di un iperaldosteronismo primitivo è fondamentale nell'approccio terapeutico del paziente, per evitare le conseguenze legate all'eccesso mineralcorticoide: è stata infatti osservata una maggiore incidenza di infarto miocardico, ictus e fibrillazione atriale in pazienti affetti da iperaldosteronismo nei confronti di pazienti con ipertensione essenziale, con analoghe caratteristiche di durata e gravità dell'ipertensione arteriosa (12).

Inizialmente era stato ipotizzato che l'aldosterone agisse solo su un numero limitato di organi bersaglio di origine epiteliale, come il rene, il colon e le ghiandole salivari, giocando un ruolo centrale nel controllo del bilancio idroelettrolitico (13). In seguito divenne chiaro che lo spettro dei tessuti e degli organi coinvolti dall'azione di questo ormone mineralcorticoide era più ampio di quanto ci si aspettasse. L'aldosterone infatti agisce anche su tessuti bersaglio "non epiteliali" come il cuore, i vasi sanguigni e il cervello (14-20) determinando un aumento del danno d'organo di per sé, indipendentemente dall'incremento dei valori pressori causato dall'eccessiva secrezione dell'ormone stesso. È stato

dimostrato che a livello cardiaco l'eccessiva produzione di aldosterone induce fibrosi stimolando direttamente i miociti cardiaci e la proliferazione dei fibroblasti come risposta riparativa indiretta all'infiammazione e alla morte cellulare (21). Un'elevata concentrazione plasmatica di aldosterone è associata con l'aumento di incidenza e gravità dell'ipertrofia ventricolare sinistra: in pazienti ipertesi essenziali e in pazienti con iperaldosteronismo i livelli di aldosterone sono direttamente correlati con lo spessore della parete del ventricolo sinistro. È stata inoltre evidenziata un'alterazione della struttura miocardica con un aumento della componente fibrotica e una riduzione della *compliance* della parete ventricolare (22-25). Sui vasi sanguigni l'aldosterone agisce a livello endoteliale diminuendo la bioattività del monossido d'azoto (NO): un'ipotesi è che l'aldosterone, analogamente all'angiotensina II, induca uno *stress* ossidativo endoteliale che determina la degradazione dell'NO (26). A livello di parete l'aldosterone riduce la *compliance* vascolare diminuendo la distensibilità della muscolatura liscia (27). Infine, l'aldosterone incrementa i livelli di PAI-1 (inibitore dell'attivatore tissutale del plasminogeno) con effetto protrombotico e antifibrinolitico (28). A livello encefalico elevati livelli plasmatici di aldosterone sono considerati un fattore di rischio per l'insorgenza di *stroke*, come dimostrato in esperimenti sui ratti SHRSP (*stroke-prone spontaneously hypertensive rats*) (29). È possibile che il diametro ridotto dei vasi sanguigni nei SHRSP sia il prodotto del rimodellamento vascolare dovuto almeno in parte all'aumentata proliferazione delle cellule muscolari lisce, probabilmente per la maggior responsività di queste cellule al EGF (*epidermal growth factor*) (30). Un altro studio ha suggerito che il segnale EGF potrebbe essere alterato nell'ipertensione indotta da mineralcorticoidi (31).

Oltre agli effetti sugli organi citati, è emersa recentemente una relazione biunivoca fra aldosterone e insulino-resistenza, base patogenetica della sindrome metabolica. Quest'ultima, secondo la definizione dell'ATP III, è caratterizzata dalla presenza di tre o più delle seguenti cinque variabili: elevati valori pressori (130/85), dislipidemia (trigliceridi maggiori di 150 mg/dL, colesterolo HDL minore di 40 mg/dL nei maschi e 50 mg/dL nelle femmine), obesità addominale (circonferenza addominale maggiore di 102 cm per i maschi e 88 cm per le femmine), e iperglicemia (glicemia a digiuno maggiore di 110 mg/dL) (32).

## Test di verifica

### 1) Quali sono le azioni principali dell'aldosterone?

- Controllo del bilancio idroelettrolitico
- Induzione di danno d'organo cardio cerebrovascolare e renale indipendentemente dai valori pressori
- Aumento dell'insulino-resistenza
- Nessuna delle precedenti
- Tutte le precedenti.

### 2) È affetto da sindrome metabolica un paziente che presenta le seguenti caratteristiche, secondo la definizione dell'ATP III:

- Maschio PAO 120/80, trigl 130, HDL 55, circ. add. 90, glicemia 90
- Femmina PAO 130/85, trigl 160, HDL 35, circ. add. 94, glicemia 100
- Maschio PAO 130/80, trigl 155, HDL 45, circ. add. 100, glicemia 100
- Femmina PAO 110/70, trigl 100, HDL 60, circ. add. 75, glicemia 80
- Maschio PAO 140/90, trigl 120, HDL 50, circ. add. 98, glicemia 115.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

## Obesità addominale e insulino-resistenza: effetti sui livelli plasmatici di aldosterone

In due studi condotti da Goodfriend et al. su soggetti normotesi sia magri che obesi, è stato dimostrato che i livelli di aldosterone plasmatico correlavano direttamente con la quantità di tessuto adiposo viscerale e inversamente con l'insulino-sensibilità. Queste associazioni, maggiormente visibili nelle donne, erano indipendenti dall'attività reninica plasmatica. I valori di aldosterone si riducevano significativamente se i pazienti perdevano peso: permaneva tuttavia nelle donne la correlazione tra livelli di aldosterone, grasso viscerale e insulino-sensibilità (33, 34).

In uno studio recente è stata indagata la relazione tra livelli di aldosterone, insulina e parametri di insulino-resistenza (indice HOMA e QUIKI) su 182 pazienti ipertesi essenziali. I livelli di insulina e gli indici di insulino resistenza sono risultati essere correlati con i livelli di aldosterone plasmatico indipendentemente dall'attività reninica e dalla massa corporea. È stato quindi suggerito dagli Autori l'utilizzo di antagonisti dell'aldosterone nel trattamento di pazienti ipertesi con ridotta sensibilità all'insulina (35).

L'insulina, presente a livelli plasmatici elevati in condizioni di insulino resistenza, potrebbe avere un effetto diretto sulla produzione di aldosterone: uno studio *in vitro* (36) condotto su cellule della zona glomerulosa del surrene mostrava come l'aggiunta di insulina determinava un aumento dose-dipendente della produzione di aldosterone. Questo effetto dell'insulina non era mediato dal recettore dell'angiotensina II.

Il tessuto adiposo è oggi considerato un organo endocrino complesso in grado di secernere una grande varietà di peptidi bioattivi conosciuti come adipochine, che agiscono sia a livello locale (autocrino e paracrino) che sistemico. Le adipochine includono la leptina, il *Tumor necrosis factor  $\alpha$*

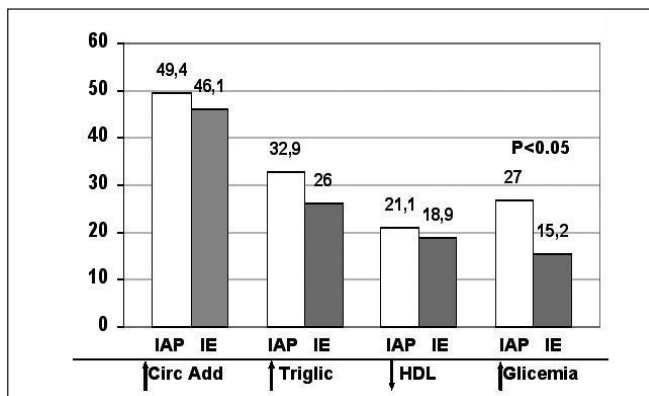


Fig. 1 - Prevalenza dei singoli componenti della sindrome metabolica in pazienti con iperaldosteronismo primitivo ed ipertensione arteriosa essenziale. IAP= iperaldosteronismo primitivo, IE= ipertensione essenziale.

(TNF $\alpha$ ), l'interleukina-6, la *monocyte chemoattract protein 1* (MCP), l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI 1), l'adiponectina, la resistina e l'adipsina. Inoltre nel tessuto adiposo sono anche prodotti diversi componenti del sistema renina-angiotensina, in particolare la renina, l'angiotensinogeno, l'angiotensina I e II, i recettori di tipo 1 e 2 dell'angiotensina II, l'enzima di conversione dell'angiotensina I (ACE) e altre proteasi in grado di produrre angiotensina II (chimasi, catepsina D e G, tonina) (37).

L'angiotensina II agisce a livello surrenalico, stimolando la secrezione di aldosterone; tuttavia, gli elevati livelli di aldosterone plasmatico nei pazienti obesi sembrano essere indipendenti dall'attività reninica plasmatica e sembrano essere determinati da altri fattori (33, 34, 38-40). Alcuni derivati ossidati dell'acido linoleico, il più potente dei quali è l'EKODE (acido epossiketooctadecenoico) sono stati recentemente identificati come potenziali stimolatori della secrezione di aldosterone (41). Essi potrebbero rivestire un ruolo particolarmente importante in pazienti obesi o insulino-resistenti con aumentati livelli di acidi grassi plasmatici. In questi pazienti lo *stress* ossidativo potrebbe determinare un aumento della produzione di questi derivati ossidati (42, 43). È stato dimostrato che l'EKODE stimola l'aldosteronogenesi a concentrazioni da 0.5 a 5  $\mu\text{mol/L}$  e la inibisce a dosi maggiori. L'effetto stimolante di EKODE sarebbe maggiormente evidente quando l'angiotensina e il potassio agiscono a livelli submassimali, quando cioè sia i livelli di potassio che quelli di angiotensina II sono ai limiti inferiori del *range* di normalità. È stata inoltre descritta l'esistenza di fattori di rilascio dei mineralcorticoidi, secreti dagli adipociti umani, che raggiungerebbero per via endocrina o paracrina il surrene stimolando la steroidogenesi (44). Un inibitore della secrezione di aldosterone è il peptide natriuretico atriale (ANP): vi sono evidenze che i livelli di ANP siano significativamente inferiori in soggetti obesi sottoposti a carico salino rispetto ai soggetti magri (45). È stato anche dimostrato che l'ANP inibisce l'effetto stimolatorio dell'EKODE sull'aldosteronogenesi (41).

## Test di verifica

### 3) Quale affermazione sull'EKODE è vera?

- È un derivato dell'acido linolenico
- Stimola la secrezione di insulina
- Stimola la secrezione di aldosterone
- L'effetto stimolante dell'EKODE è maggiormente evidente quando l'angiotensina II e il potassio agiscono a livelli massimali
- Nessuna delle precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

## Iperaldosteronismo e sindrome metabolica

Se è dimostrato che l'insulino resistenza causata dall'obesità addominale induce un aumento delle concentrazioni di aldosterone plasmatico (33, 34), vi sono evidenze in letteratura che un eccesso di aldosterone determina, a sua volta, insulino-resistenza con alterata tolleranza al glucosio (IGT) (46-50). Già nel 1965 Conn et al. notarono che in un gruppo di 39 soggetti affetti da IAP, 21 (54%) presentavano un'IGT, valutata con il carico orale di glucosio (46). È stata riportata un'elevata prevalenza, dal 15 al 25%, di intolleranza al glucosio nell'IAP (47, 48) ed è emerso che le disfunzioni metaboliche regrediscono in seguito all'asportazione chirurgica dell'adenoma produttore aldosterone (APA) mentre il trattamento con spironolattone dei pazienti con iperaldosteronismo idiopatico non influenzerebbe significativamente la sensibilità all'insulina (49). Nel 2000 l'*Expert Committee* sulla diagnosi e Classificazione del Diabete Mellito ha indicato l'aldosteronoma come una delle cause endocrine di diabete (50).

In uno studio caso controllo, è stata indagata la presenza di insulino-resistenza in 12 pazienti con IAP, confrontati con 9 pazienti normotesi, utilizzando la metodica del *clamp* euglicemico iperinsulinemico. Nei pazienti con IAP, con valori plasmatici basali normali di glucosio e insulina, il tasso di utilizzo del glucosio (M), l'indice di sensibilità tissutale dell'insulina (M/I), definito come rapporto tra tasso di utilizzo del glucosio e concentrazione insulinica, e il tasso di *clearance* metabolica del glucosio (MCRg) risultavano significativamente più bassi rispetto agli ipertesi essenziali. Non è emersa tuttavia alcuna correlazione tra l'indice di sensibilità tissutale all'insulina e le concentrazioni plasmatiche di aldosterone e dei livelli plasmatici di potassio (51). In un successivo lavoro condotto dallo stesso gruppo su 36 soggetti con IAP e 21 controlli ipertesi essenziali per valutare l'incidenza di alterazione del metabolismo del glucosio non vi erano differenze statisticamente significative tra i due gruppi nella proporzione di diabe-

tici (20% vs 14%), di pazienti con alterata tolleranza al glucosio (18% vs 10%) o nella presenza di insulino-resistenza (52). Gli stessi autori ipotizzavano che una relazione causale tra diabete mellito e IAP avrebbe potuto essere dimostrata reclutando un maggior numero di pazienti (52). In effetti un nostro recente studio (53) su 466 pazienti ipertesi (85 con IAP e 381 con ipertensione essenziale) ha dimostrato una prevalenza di sindrome metabolica, definita in base ai criteri proposti dall'ATP-III, significativamente più alta nei pazienti con iperaldosteronismo primitivo rispetto agli ipertesi essenziali (41.1% vs 29.6%). Valutando la distribuzione dei singoli componenti della sindrome metabolica è emerso che solo l'iperglicemia era significativamente più frequente nei pazienti con IAP rispetto agli ipertesi essenziali (27% vs 15.2%) (Fig. 1). Inoltre, la proporzione di pazienti in terapia con farmaci ipoglicemizzanti prima dello studio o affetti da diabete era maggiore nei pazienti con iperaldosteronismo primitivo rispetto ai soggetti ipertesi essenziali. Valutando la prevalenza dei singoli componenti della sindrome metabolica è emerso che l'elevata circonferenza addominale era il criterio più rappresentato in entrambe le popolazioni. La sindrome metabolica in pazienti con IAP sembra quindi essere caratterizzata dall'associazione di ipertensione, iperglicemia ed elevata circonferenza addominale.

Tuttavia, un altro studio recente (54) su 46 pazienti con IAP, 321 ipertesi essenziali e 92 soggetti normotesi, ha osservato, nei pazienti con IAP, valori di indice HOMA, utilizzato come misura della resistenza all'insulina, tendenzialmente superiori sebbene non in modo significativo rispetto a quelli presenti nei soggetti normotesi ma significativamente inferiori rispetto agli ipertesi essenziali. In contrasto con quanto evidenziato nei lavori precedentemente descritti, un singolo studio avrebbe riscontrato un'associazione tra IAP ed aumento dell'insulino-sensibilità (55).

Secondo alcuni Autori, la presenza di intolleranza glucidica nell'iperaldosteronismo sarebbe dovuta non tanto all'insulino-resistenza quanto all'alterata secrezione pancreatica di insulina (56). I bassi valori di potassiemia sono stati considerati una delle cause della ridotta secrezione insulinica in pazienti con iperaldosteronismo primitivo: studi clinici hanno dimostrato che la replezione di potassio determinava una correzione dell'IGT (57, 58).

Esperimenti *in vitro* e su animali hanno evidenziato che la bassa concentrazione di potassio extracellulare riduceva il rilascio dell'insulina da parte delle beta cellule delle isole di Langerhans (59). Controverso è il ruolo della leptina nell'influenzare l'insulino-sensibilità in pazienti con IAP. La leptina è un ormone secreto dagli adipociti in modo direttamente proporzionale alla massa di tessuto adiposo e allo stato nutrizionale (60, 61). La leptina funge da segnale metabolico di "energia sufficiente" piuttosto che di "eccesso" (62). I livelli di leptina declinano rapidamente con la restrizione calorica e la perdita di peso. Questa riduzione è associata a risposte adattative fisiologiche alla fame come l'au-

mento dell'appetito e la riduzione della spesa energetica. Queste stesse risposte sono osservate in topi o umani con deficit di leptina, nonostante la presenza di obesità. All'opposto, le comuni forme di obesità sono caratterizzate da elevati livelli di leptina circolante, conseguenti ad uno stato di leptino-resistenza (37). La leptina partecipa inoltre alla regolazione del sistema endocrino, della funzione immune, dell'emopoiesi, dell'angiogenesi e dello sviluppo osseo (37). I livelli di leptina in pazienti con IAP sono stati dimostrati essere soppressi (63); è stato evidenziato un incremento della concentrazione plasmatica di questo ormone in 16 pazienti su 18 dopo surrenectomia per asportazione di adenoma aldosterone secernente. L'incremento della leptina potrebbe essere spiegato con una migliorata capacità secretoria dell'insulina associata alla correzione della potassiemia (63). In un altro studio (64) non emergevano differenze significative della concentrazione plasmatica di leptina tra pazienti con IAP e controlli sani, sebbene vi fosse un'alterata sensibilità all'insulina nei soggetti con IAP. I livelli basali di leptina in entrambi i gruppi correlavano positivamente con il BMI e la concentrazione di insulina sierica. Nei pazienti con IAP prima del trattamento e nei controlli sani era presente una relazione inversa tra livelli di leptina e insulino-sensibilità. Nei pazienti con IAP sottoposti a terapia medica o chirurgica, questa relazione veniva meno e si osservava un aumento della concentrazione della leptina associata ad un paradossale aumento dell'insulino-sensibilità.

## Test di verifica

### 4) Quale delle componenti della sindrome metabolica è maggiormente rappresentata in pazienti affetti da iperaldosteronismo primitivo rispetto agli ipertesi essenziali?

- Pressione arteriosa > di 130/85
- Trigliceridi >150 mg/dL
- HDL >40 mg/dL nei maschi e > di 50 mg/dL nelle femmine
- Glicemia a digiuno > di 110 mg/dL
- Circonferenza addominale > di 102 nei maschi e > di 88 nelle femmine.

### 5) La presenza di intolleranza glicidica in pazienti affetti da iperaldosteronismo primitivo sarebbe dovuta a:

- Aumento dell'insulino-resistenza
- Alterata secrezione pancreatica di insulina
- Ipotassiemia
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

### 6) Quale affermazione sulla leptina è vera?

- È un ormone secreto dagli adipociti in modo direttamente proporzionale alla massa di tessuto adiposo e allo stato nutrizionale
- I livelli di leptina aumentano rapidamente con la restrizione calorica e la perdita di peso
- Le comuni forme di obesità sono caratterizzate da



- ridotti livelli di leptina circolante
- d. Nell'iperaldosteronismo primitivo i livelli di leptina sono risultati essere elevati
- e. Tutte le precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

## Aldosterone e meccanismi molecolari della sindrome metabolica (Fig. 2)

L'azione dell'aldosterone è mediata dall'interazione con il recettore mineralcorticoide (MR), un membro della superfamiglia dei recettori nucleari (65). L'aldosterone diffonde passivamente attraverso la membrana cellulare e lega l'MR nel citoplasma/nucleo della cellula; l'MR attivato agisce quindi come fattore di trascrizione legando gli "hormone response elements" nella regione *promoter* dei geni responsivi (66, 67). Non essendoci tuttavia "response elements" selettivi per i mineralcorticoidi, l'MR e il recettore per i glucocorticoidi (GR) sembrano legarsi con la stessa affinità ai "glucocorticoid response elements" (GRE) nei *promoter* dei geni bersaglio (68-70).

L'aldosterone potrebbe avere un effetto inibitorio diretto sulla secrezione di insulina indotta dal glucosio, indipendentemente dalla deplezione di potassio, com'è dimostrato in uno studio su isole di Langerhans di topo in coltura (71), o potrebbe determinare un'alterazione dell'insulino-sensibilità.

Alcuni Autori (72) hanno in effetti dimostrato che, in promonociti umani, dosi fisiologiche di aldosterone, mediante l'interazione con il suo recettore, riducevano fino al 54% i livelli di mRNA del recettore insulinico (IR). Era altresì evidente una diminuzione del 34% del numero totale di recettori che rendeva ragione del ridotto legame dell'insulina, senza che fosse peraltro presente un'alterazione dell'affinità recettoriale. Questa regolazione negativa dell'IR da parte dell'aldosterone potrebbe quindi causare una ridotta risposta insulinica in queste cellule. In effetti, in un'estensione successiva dello studio, si evidenziava una riduzione della risposta massima all'insulina del 23% per quanto riguardava il trasporto di glucosio e del 31% per quanto riguardava la sintesi del DNA (70). La diminuzione del numero e dell'affinità dei recettori insulinici era presente anche in adipociti umani prelevati da tessuto adiposo sottocutaneo di un paziente sottoposto a surrenectomia per adenoma surrenalico aldosterone secernente che presentava intolleranza glucidica (73). Dallo studio di Champion emergeva tuttavia un effetto bifasico dell'aldosterone: se a concentrazioni fisiologiche l'aldosterone inibiva i livelli di mRNA del recettore insulinico, legandosi al recettore MR, a più alte concentrazioni ne aumentava l'espressione, probabilmente mediante l'interazione con il recettore dei glu-

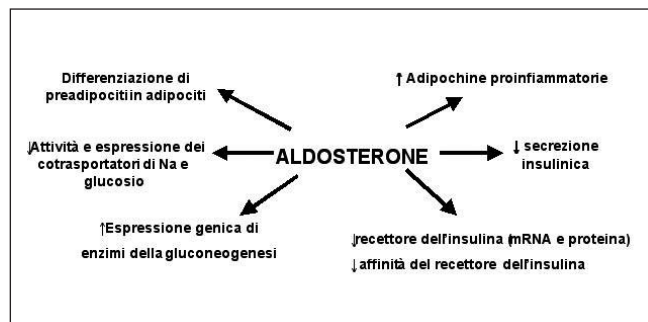


Fig. 2 - Possibili effetti patogenetici dell'aldosterone nel determinismo dell'insulino-resistenza e della sindrome metabolica.

cocorticoidi (72). Questa inibizione della risposta insulinica era determinata dalla *down-regulation* dei recettori MR e del loro mRNA indotta dall'aldosterone stesso con un meccanismo trascrizionale. Quest'ipotesi è supportata dal fatto che esisterebbe un GRE funzionale nella regione *promoter* del gene del MR nel topo in grado di mediare la risposta all'aldosterone (74).

Il recettore mineralcorticoide, quindi, si comporterebbe come fattore di trascrizione legando l'"hormone response elements" nel *promoter* del gene del recettore dell'insulina umana e inducendo un'inibizione della trascrizione.

L'aldosterone sembra anche agire sul metabolismo del glucosio mediante un effetto sull'espressione genica degli enzimi epatici coinvolti nella gluconeogenesi (75). È stato dimostrato nel topo ICR che la somministrazione di una singola dose sovralfisiologica di aldosterone determinava un aumento della concentrazione plasmatica di glucosio (75). Negli epatociti di topo in coltura questo corrispondeva ad un'aumentata espressione genica da parte dell'aldosterone degli enzimi della gluconeogenesi, come la glucosio 6 fosfatasi, la fruttosio 1-6 bifosfatasi e la fosfoenolpiruvato carbossikinasi, con un meccanismo dose dipendente, già presente a concentrazioni fisiologiche. È inoltre emerso che l'aldosterone sopprimeva l'inibizione dell'insulina sulla G6 fosfatasi e anzi aumentava, in epatociti umani in coltura (HepG2), l'attività del *promoter* del gene codificante per questo enzima.

È da sottolineare che quest'ultimo effetto era inibito dall'utilizzo di antagonisti glucocorticoidi ma non dallo spironolattone, suggerendo che la stimolazione della gluconeogenesi avveniva mediante il legame dell'aldosterone con il recettore dei glucocorticoidi. È da sottolineare che l'azione dell'aldosterone sulla gluconeogenesi si esplica in modo totalmente indipendente dal segnale insulinico (75).

L'aldosterone, secondo un altro studio (76), sarebbe in grado di inibire direttamente l'attività e l'espressione dei cotrasportatori del sodio e del glucosio (SGLT) a livello del colon. È stato infatti dimostrato, in galline adattate ad una dieta iposodica, che la somministrazione di sale induceva la riduzione della concentrazione plasmatica di aldosterone con conseguente aumento della *short circuit current* indot-

ta dal trasporto di glucosio. Ciò non avveniva se alle galline oltre al supporto di sale veniva anche somministrato aldosterone.

È stato ipotizzato e dimostrato (77) un ruolo dell'aldosterone nella differenziazione di preadipociti 3T3-L1 di topo in adipociti. La somministrazione di 1-10 nM di aldosterone determina in queste cellule un accumulo microscopico di goccioline di grasso, un aumento dei trigliceridi e un'induzione della glicerolo 3 fosfato deidrogenasi, un enzima specifico per la differenziazione dell'adipocita. Questo effetto sembrerebbe mediato dal legame dell'aldosterone con il recettore MR.

L'MR, oltre all'aldosterone, lega anche il cortisolo, presente in circolo a concentrazioni maggiori: la specificità del recettore è mantenuta dalla presenza dell'enzima 11 $\beta$ -idrossisteroidodeidrogenasi di tipo 2, che converte il cortisolo nel suo metabolita cortisone, non in grado di legarsi al recettore (78-81). Nel tessuto adiposo umano è espressa la 11 $\beta$ -idrossisteroidodeidrogenasi (82) suggerendo la possibile esistenza di un'azione fisiologica dell'aldosterone sugli adipociti *in vivo*. Non vi sono tuttavia evidenze in letteratura che dimostrino la presenza del recettore MR negli adipociti umani. L'aldosterone potrebbe anche agire direttamente sugli adipociti alterando l'*uptake* di glucosio indotto dall'insulina. A livello trascrizionale, l'esposizione all'aldosterone aumentava l'mRNA delle adipochine proinfiammatorie, leptina e "monocyte chemoattractant protein 1" rispettivamente del 5000% e del 40% (83).

Un'ulteriore indicazione dell'interazione dell'aldosterone con l'omeostasi del glucosio deriva da uno studio di genetica su due polimorfismi dell'aldosterone sintasi, uno nel *promoter* (T-344C) e l'altro che codifica per una sostituzione lisina /arginina all'aminoacido 173, che risulterebbero associati sia alla concentrazione ematica di glucosio a digiuno che a 60 e a 120 minuti dal carico di glucosio. I soggetti omozigoti per Arg173 e -344C avevano maggiore probabilità di essere diabetici e di avere alterati livelli di glicemia a digiuno (*odds ratio* 2.51 e 3.53 rispettivamente)(84).

Sono emerse nuove evidenze sull'esistenza di effetti "non genomici" dell'aldosterone, cioè effetti biologici che non possono essere attribuiti alla classica azione sul recettore mineralcorticoide e la cui rilevanza sistemica deve essere ancora dimostrata. Gli effetti non genomici sarebbero mediati dal legame con un recettore di membrana o associato alla membrana con la conseguente attivazione di secondi messaggeri il più importante dei quali si identifica con la protein Kinasi C (85).

È stato suggerito che gli effetti "non genomici" dell'aldosterone potrebbero risultare in un aumento della sintesi di collagene e della fibrosi, non solo nel cuore ma anche in altri tessuti insulino sensibili, come il pancreas, il fegato, il tessuto adiposo e muscolare, determinando un danno tissutale che potrebbe determinare un'alterazione nella secrezione o nella sensibilità all'insulina (48).

## Test di verifica

### 7) L'aldosterone agisce sul metabolismo del glucosio determinando:

- Ridotta espressione genica degli enzimi della gluconeogenesi
- Aumentata attività e espressione dei cotrasportatori di Na e glucosio
- Aumento del numero e dell'affinità del recettore dell'insulina
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

### 8) L'aldosterone agisce sul metabolismo del glucosio:

- Solo mediante il suo recettore MR
- Solo mediante il recettore GR
- Solo mediante effetti non genomici
- Con tutti e tre i meccanismi
- Con nessuno dei tre.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

## Conclusione

In conclusione, dalla letteratura emerge una stretta relazione causale tra iperaldosteronismo e sindrome metabolica sebbene l'effettivo meccanismo con cui i pazienti affetti da iperaldosteronismo sviluppano alterazioni metaboliche, in *primis* un'alterata tolleranza al glucosio, non sia ancora completamente chiarito (47). È stato dimostrato che l'aldosterone determina insulino-resistenza, mediante un riduzione dell'espressione e dell'affinità del recettore insulinico, e altera la secrezione insulinica sia direttamente che indirettamente a causa dell'ipopotassiemia talvolta associata all'iperaldosteronismo. Quest'ormone, così come avviene a livello cardiaco, potrebbe inoltre aumentare la sintesi di collagene e la fibrosi in organi come il pancreas, il fegato, nel tessuto adiposo e muscolare causando alterazione del rilascio insulinico o insulino-resistenza.

L'aldosterone è anche coinvolto nella regolazione dei livelli plasmatici di glucosio mediante l'incremento dell'espressione genica di enzimi coinvolti nella gluconeogenesi e la riduzione dell'attività e dell'espressione dei cotrasportatori del sodio e del glucosio. È stato inoltre dimostrato un ruolo dell'aldosterone nella differenziazione del tessuto adiposo *in vitro*.

I pazienti affetti da iperaldosteronismo sono soggetti ad una serie di complicanze renali, cardio e cerebrovascolari determinate dall'azione diretta dell'aldosterone sugli organi bersaglio, indipendentemente dall'aumento dei valori pressori. La maggior prevalenza in questi soggetti di sindrome metabolica, in grado di per sé di determinare un incremento del rischio (86, 87), potrebbe contribuire ulteriormente ad aumentare la morbilità e mortalità cardiovascolare dei pazienti con iperaldosteronismo primitivo.

## Riassunto

Scopo di questa rassegna è riassumere le attuali conoscenze riguardo la prevalenza e le caratteristiche della sindrome metabolica nell'iperaldosteronismo primitivo. Prenderemo in considerazione anche il rapporto tra l'aldosterone e le diverse alterazioni caratteristiche della sindrome metabolica. Pazienti con ipertensione arteriosa hanno un'elevata prevalenza di obesità, dislipidemia e iperglicemia. L'insieme di questi fattori di rischio nella sindrome metabolica è associato con un aumentato profilo di rischio cardiovascolare. In particolare, l'insulino-resistenza sembra essere la più frequente alterazione nei pazienti con iperaldosteronismo primitivo. Verranno discusse le evidenze

sperimentali e cliniche in favore del ruolo dell'aldosterone nella patogenesi dell'insulino-resistenza. Recentemente è stata riportata nei pazienti con iperaldosteronismo primitivo una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari che potrebbero essere dovuti almeno in parte all'aumentata prevalenza della sindrome metabolica in questa condizione patologica.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Paolo Mulatero  
Centro Ipertensione  
Ospedale S.Vito  
Strada San Vito, 34  
10133 Torino  
e-mail: paolo.mulatero@libero.it

## Bibliografia

1. Deane HW, Shaw JH, Greep RO. The effect of altered sodium or potassium intake on the width and cytochemistry of the zona glomerulosa of the rat's adrenal cortex. *Endocrinology* 1948; 43: 133-53.
2. Erdmann B, Gerst H, Bulow HE, Lenz D, Bahr V, Bernhardt R. Zone-specific localization of cytochrome P45011B1 in human adrenal tissue by PCR-derived riboprobes. *Histochem. Cell Biol* 1995; 104: 301-7.
3. Ogishima T, Suzuki H, Hata J, Mitani F, Ishimura Y. Zone-specific expression of aldosterone synthase cytochrome P-450 and cytochrome P-45011 beta in rat adrenal cortex: histochemical basis for the functional zonation. *Endocrinology* 1992; 130: 2971-7.
4. Breault L, Lehoux JG, Gallo-Payet N. Angiotensin II receptors in the human adrenal gland. *Endocr Res* 1996; 22: 355-61.
5. Holland OB, Carr BR. Modulation of aldosterone synthase messenger ribonucleic acid levels by dietary sodium and potassium and by adrenocorticotropin. *Endocrinology* 1993; 132: 2666-73.
6. Bassett MH, White PC, Rainey WE. The regulation of aldosterone synthase expression. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217: 67-74.
7. Okubo S, Miimura F, Nishimura H, et al. Angiotensin-independent mechanism for aldosterone synthesis during chronic extracellular fluid volume depletion. *J Clin Invest* 1997; 99: 855-60.
8. Mulatero P, Milan A, Rabbia F, Garrone C, Rossato D, Veglio F. Diagnosis of surgically-treatable forms of primary aldosteronism. *Curr Hypert Rev* 2005; 1: 259-66.
9. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Kliem SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21: 315-8.
10. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1045-50.
11. Mulatero P, Dluhy RG, Giacchetti G, Boscaro M, Veglio F, Stewart PM. Diagnosis of primary aldosteronism: from *screening* to subtype differentiation. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 114-9.
12. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005 Apr 19; 45: 1243-8.
13. Fuller PJ, Lim-Tio SS, Brennan FE. Specificity in mineralocorticoid versus glucocorticoid action. *Kidney Int* 2000; 57: 1256-64.
14. Kayes-Wandover KM, White PC. Steroidogenic enzyme gene expression in the human heart. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2519-25.
15. Silvestre JS, Robert V, Heymes C, et al. Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat. *Physiological regulation*. *J Biol Chem* 1998; 273: 4883-91.
16. Takeda Y, Yoneda T, Demura M, Miyamori I, Mabuchi H. Cardiac aldosterone production in genetically hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 36: 495-500.
17. Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE. First there was one, then two...why more 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases? *Endocrinology* 1997; 138: 5087-8.
18. MacKenzie SM, Lai M, Clark CJ, et al. 11beta-hydroxylase and aldosterone synthase expression in fetal rat hippocampal neurons. *J Mol Endocrinol* 2002; 29: 319-25.
19. Ye P, Kenyon CJ, MacKenzie SM, et al. Regulation of aldosterone synthase gene expression in the rat adrenal gland and central nervous system by sodium and angiotensin II. *Endocrinology* 2003; 144: 321-8.
20. Takeda Y, Miyamori I, Yoneda M, et al. Regulation of aldosterone synthase in human vascular endothelial cells by angiotensin II and adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2797-800.
21. Rocha R, Stier CT Jr, Kifor I, et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology* 2000; 141: 3871-8.
22. Rossi GP, Di Bello V, Ganzaroli C, et al. Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 40: 23-7.
23. Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, et al. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1996; 27: 1039-45.
24. Kozakova M, Burlali S, Palombo C, et al. Myocardial ultrasonic backscatter in hypertension: relation to aldosterone and endothelin. *Hypertension* 2003; 41: 230-6.
25. Napoli C, Di Gregorio F, Leccese M, et al. Evidence of exercise-induced myocardial ischemia in patients with primary aldosteronism: the Cross-sectional Primary Aldosteronism and Heart Italian Multicenter Study. *J Investig Med* 1999; 47: 212-21.
26. Farquharson CA, Struthers AD. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 594-7.
27. Duprez DA, De Buyzere ML, Rietzschel ER, et al. Inverse rela-



- tionship between aldosterone and large artery *compliance* in chronically treated heart failure patients. *Eur Heart J* 1998; 19: 1371-6.
28. 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.
  29. Chander PN, Rocha R, Ranaudo J, Singh G, Zuckerman A, Stier CT Jr. Aldosterone Plays a Pivotal Role in the Pathogenesis of Thrombotic Microangiopathy in SHRSP. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1990-7.
  30. Scott-Burden T, Resink TJ, Hahn AP, Buhler FR. Differential stimulation of growth related metabolism in cultured smooth muscle cells from SHR and WKY rats by combinations of EGF and LDL. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 159: 624-32.
  31. Florian JA, Watts SW. Epidermal growth factor: a potent vasoconstrictor in experimental hypertension. *Am J Physiol* 1999; 276: H976-H983.
  32. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
  33. Goodfriend TL, Kelley DE, Goodpaster BH, Winters SJ. Visceral obesity and insulin resistance are associated with plasma aldosterone levels in women. *Obesity Res* 1999; 7: 355-62.
  34. Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE. Aldosterone in obesity. *Endocr Res* 1998; 24: 789-96.
  35. Colussi GL, Catena C, Baroselli S, et al. Relazione tra livelli di aldosterone e parametri di insulino resistenza nell'ipertensione essenziale. *Abstract Ann Ital Med Int* 2005; 20(Suppl 2): 88S,179
  36. Petrasek D, Jensen G, Tuck M, Stern N. *In vitro* effects of insulin on aldosterone production in rat zona glomerulosa cells. *Life Sci* 1992; 50: 1781-7.
  37. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-56.
  38. Hiramatsu K, Yamada T, Ichikawa K, Izumiya T, Nagata H. Changes in endocrine activities relative to obesity in patients with essential hypertension. *J Am Geriatr Soc* 1981; 29: 25-30.
  39. Quinn SJ, Williams GH. Regulation of aldosterone secretion. *Am Rev Physiol* 1988; 50: 409-26.
  40. Ehrhart-Bornstein M, Hinson J, Bornstein S, Scherbaum W, Vinson G. Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocr Rev* 1998; 19: 101-43.
  41. Goodfriend TL, Ball DL, Egan BM, Campbell WB, Nithipatikom K. Epoxy-keto derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. *Hypertension* 2004; 43: 358-63.
  42. Roust LR, Jensen MD. Postprandial free fatty acid kinetics are abnormal in upper body obesity. *Diabetes* 1993; 42: 1567-73.
  43. Keaney JF Jr, Larson MG, Vasan RS, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 434-9.
  44. Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid releasing factors. *Proc Nat Acad Sci USA* 2003; 100: 14211-6.
  45. Licata G, Volpe M, Scaglione R, Rubattu S. Salt-regulating hormones in young normotensive obese subjects: Effects of saline load. *Hypertension* 1994; 23: 120-4.
  46. Conn, JW. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate intolerance. *New Engl J Med* 1965; 273: 1135-433.
  47. Corry DB, Tuck ML. The effect of aldosterone on glucose metabolism. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 106-9.
  48. Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, Carey RM. The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 120-6.
  49. Sindelka G, Widimsky J, Haas T, Prazny M, Hilgertova J, Skrha J. Insulin action in primary hyperaldosteronism before and after surgical or pharmacological treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000; 108: 21-5.
  50. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification on Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification on Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23: S4-S19.
  51. Widimský J Jr, Sindelka G, Haas T, Prazny M, Hilgertová J, Skrha J. Impaired insulin action in primary hyperaldosteronism. *Physiol Res* 2000; 49: 241-4.
  52. Widimský J Jr, Strauch B, Sindelka G, Skrha J. Can primary hyperaldosteronism be considered as a specific form of diabetes mellitus? *Physiol Res* 2001; 50: 603-7.
  53. Fallo F, Veglio F, Bertello C, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 454-9.
  54. Catena C, Baroselli S, Lapenna R, et al. Fattori emergenti di rischio cardiovascolare in pazienti con iperaldosteronismo primitivo. *Abstract Ann Ital Med Int* 2005; 20(Suppl 2): 88S,176
  55. Ishimori M, Takeda N, Okumura S, Murai T, Inouye H, Yasuda K. Increased insulin sensitivity in patients with aldosterone producing adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994; 41: 433-8.
  56. Shimamoto K, Shiiki M, Ise T, et al. Does insulin resistance participate in an impaired glucose tolerance in primary aldosteronism? *J Hum Hypertens* 1994; 8: 755-9.
  57. Gorden P. Glucose intolerance with hypokalemia. Failure of short-term potassium depletion in normal subjects to reproduce the glucose and insulin abnormalities of clinical hypokalemia. *Diabetes* 1973; 22: 544-51.
  58. Podolsky S, Melby JC. Improvement of growth hormone response to stimulation in primary aldosteronism with correction of potassium deficiency. *Metabolism* 1976; 25: 1027-32.
  59. Henquin JC, Lambert AE. Cationic environment and dynamics of insulin secretion. II. Effect of a high concentration of potassium. *Diabetes* 1974; 23: 933-42.
  60. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145: 2273-82.
  61. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-738.
  62. Flier JS. Clinical review 94: what's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1407-13.
  63. Torpy DJ, Bornstein SR, Taylor W, Tauchnitz R, Gordon RD. Leptin levels are suppressed in primary aldosteronism. *Horm Metab Res* 1999; 31: 533-6.
  64. Haluzik M, Sindelka G, Widimsky J Jr, Prazny M, Zelinka T, Skrha J. Serum leptin levels in patients with primary hyperaldosteronism before and after treatment: relationships to insulin sensitivity. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 41-5.
  65. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 1995; 83: 835-9.
  66. Funder JW. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors: biology and clinical relevance. *Annu Rev Med* 1997; 48: 231-40.
  67. Rogerson FM, Fuller PJ. Mineralocorticoid action. *Steroids* 2000; 65: 61-73.
  68. Pearce D. A mechanistic basis for distinct mineralocorticoid and glucocorticoid receptor transcriptional specificities. *Steroids* 1994; 59: 153-9.
  69. Lombes M, Binart N, Oblin ME, Joulin V, Baulieu EE. Characterization of the interaction of the human mineralocorticoid receptor with hormone response elements. *Biochem J* 1993; 292: 577-83.
  70. 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.
  71. Pierluissi J, Navas FO, Ashcroft SJ. Effect of adrenal steroids on insulin release from cultured rat islets of Langerhans. *Diabetologia* 1986; 29: 119-21.
  72. Campion J, Maestro B, Mata F, Davila N, Carranza MC, Calle C. Inhibition by aldosterone of insulin receptor mRNA levels and insulin binding in U-937 human promonocytic cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 70: 211-8.



73. Carranza MC, Torres A, Calle C. Decreased insulin receptor number and affinity in subcutaneous adipose tissue in a patient with primary hyperaldosteronism. *Rev Clin Esp* 1991; 188: 414-7.
74. Castren M, Trapp T, Berninger B, Castren E, Holsboer F. Transcriptional induction of rat mineralocorticoid receptor gene in neurones by corticosteroids. *J Mol Endocrinol* 1995; 14: 285-93.
75. Yamashita R, Kikuchi T, Mori Y, et al. Aldosterone stimulates gene expression of hepatic gluconeogenic enzymes through the glucocorticoid receptor in a manner independent of the protein kinase B cascade. *Endocr J* 2004; 51: 243-51.
76. Laverty G, Bjarnadottir S, Elbrond VS, Arnason SS. Aldosterone suppresses expression of an avian colonic sodium-glucose cotransporter. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: R1041-50.
77. Rondinone CM, Rodbard D, Baker ME. Aldosterone stimulated differentiation of mouse 3T3-L1 cells into adipocytes. *Endocrinology* 1993; 132: 2421-6.
78. 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.
79. Lim-Tio SS, Keightley MC, Fuller PJ. Determinants of specificity of transactivation by the mineralocorticoid or glucocorticoid receptor. *Endocrinology* 1997; 138: 2537-43.
80. Funder JW, Pearce PT, Smith R, Smith AI. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science* 1988; 242: 583-5.
81. White PC, Mune T, Agarwal AK. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Endocr Rev* 1997; 18: 135-56.
82. Weidenfeld J, Siegel RA, Levy J, Chowder I. *In vitro* metabolism of cortisol by human abdominal adipose tissue. *J Steroid Biochem* 1982; 17: 357-60.
83. Kraus D, Jager J, Meier B, Fasshauer M, Klein J. Aldosterone inhibits uncoupling protein-1, induces insulin resistance, and stimulates proinflammatory adipokines in adipocytes. *Horm Metab Res* 2005; 37: 455-9.
84. Ranade K, Wu KD, Risch N, et al. Genetic variation in aldosterone synthase predicts plasma glucose levels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 13219-24.
85. Booth RE, Johnson JP, Stockand JD. Aldosterone. *Adv Physiol Educ* 2002; 26: 8-20.
86. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.
87. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1817-22.