



# Salt og hypertension

Den nyeste molekylærbiologiske forskning øger forståelsen af sammenhængen

Trods mangeårig og intensiv udforskning af betydningen af saltindtagelsens størrelse for hypertensionens genese er der fortsat ingen konsensus på området. I talrige dyreforsøg, humane interventionsstudier og omfattende epidemiologiske undersøgelser har man beskæftiget sig med sammenhængen. I Ernæringsrådets rapport om NaCl (1) findes en systematisk gennemgang af den vigtigste viden. Her konkluderes det, at den eksisterende litteratur om blodtryksændring fremkaldt af ændret saltindtag er modstridende, både når det drejer sig om raske og om hypertenikere. Imidlertid skønner Ernæringsrådet, at der eksisterer en subpopulation af hypertenikere (10-30%), hvor en nedsættelse af det daglige saltindtag vil sænke blodtrykket. Hvad er den patofysiologiske årsag til, at nogle hypertenikere responderer på lavsalt-diæt, mens andre ikke gør? Hvordan findes de »saltfølsomme« hypertenikere? I denne oversigt vil vi forsøge at belyse disse spørgsmål på baggrund af den seneste molekylærbiologiske forskning.

Hypertension er et af de største sundhedsproblemer i den vestlige verden. Af alle over 60 år lider ca. 20% af forhøjet blodtryk (2). I kølvandet følger komplikationerne universel arteriosklerose, angina pectoris, akut myokardieinfarkt og apoplexia cerebri.

Selv om vor viden om de patofysiologiske mekanismer bag forhøjet blodtryk fortsat vokser, kender vi i dag kun ætiologien bag 5-10% af alle tilfælde med hypertension (3). Konsekvensen heraf er, at ca. ni ud af ti hypertenikere

behandles uspecifikt med en række bivirkninger og en relativt høj nonkomplians (50%) til følge.

I lærebøgerne står, at hypertension er en multifaktoriel sygdom betinget af miljø og arv. Faktorerne overvægt, rygning, fysisk inaktivitet etc. er velkendte, men hvad er de arvelige faktorer, og hvordan forklarer de udviklingen af hypertension? Epidemiologiske studier angiver, at helt op til 30% af variationen i blodtrykket kan forklares ud fra genetiske faktorer (4). Dette støtter teorien om, at en grundlæggende årsag til essentiel hypertension er mutationer i de gener, som regulerer blodtrykket (5).

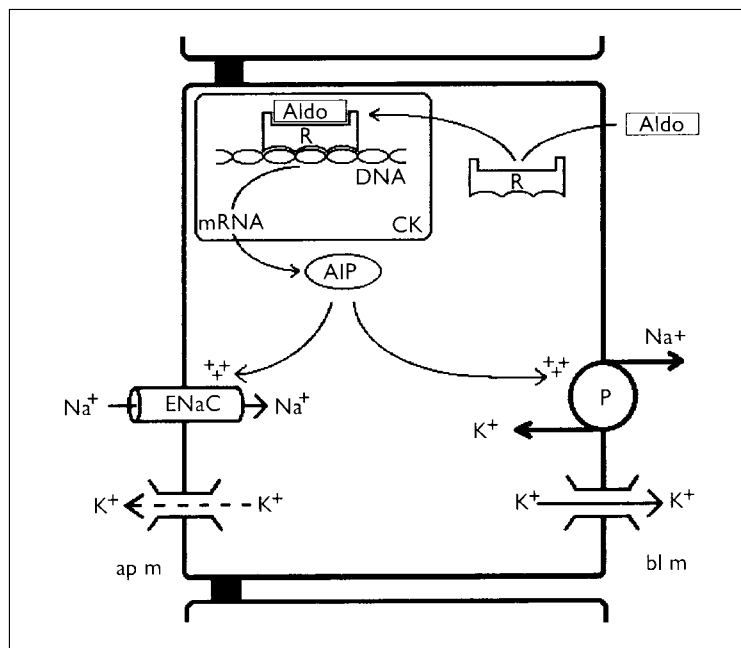
En afgørende faktor for indreguleringen af blodtrykket på det normale ni-

veau er den renale natriumekskretion. Den seneste hypertensionsforskning har netop udforsket de proteiner, der regulerer denne natriumudskillelse samt deres kodende gener.

## Baggrund

I den distale del af nefronet reguleres natriumreabsorptionen af en amiloridfølsom natriumkanal, ENaC (epithelial sodium channel) (6). Denne kanal er det eneste natriumtransporterende protein, som inducerer hypertension på genetisk baggrund (7).

ENaC findes ud over i nyrene også i colon, lunger, epidermis, hårfollikler samt spytt- og svedkirtler (2). I nefronet er ENaC lokaliseret i den apikale membran på de aldosteronfølsomme seg-



**Figur 1.** Schematisk fremstilling af den aldosteronmedierede natriumreabsorption på epitelcelleniveau i nefronets distale del. Aldosteron (Aldo); aldosteroninducerede proteiner (AIP); amiloridfølsom epithelial natriumkanal (ENaC); Na-K-ATPase (P); cellekerne (CK); intracellulær receptor (R); apikale membran (ap m); basolaterale membran (bl m). Plustegn symboliserer facilitering af transportkanaler.

## Författare

TYGE TIND TINDHOLDT  
HENRIK TERKEL ANDERSEN  
ERIK SKADHAUGE

Den Kongelige Veterinær- og Landbohøjskole, Frederiksberg, Institut for anatomi og Fysiologi, sektion for fysiologi og biokemi.

menter ved pars convoluta af tubulus distalis samt i hele samlerørets udstrækning.

I Fig. 1 (2), som er en modificeret version af den knap 30 år gamle model opstillet af Isodore Edelman (8), har vi på epitelcelleniveau skitseret, hvordan reabsorptionen af natriumionen medieres. Binyrebarkhormonet aldosteron optages i cellen, hvorefter det bindes til en intracellulær receptor. Hormon-receptorkomplekset internaliseres i cellekernen, hvor transkriptionen af de aldosteroninducerede proteiner foregår. Disse proteiner stimulerer dels ENaC-aktiviteten, dels den basolaterale Na-K-ATPase (Na-pumpen) med det resultat, at natriumreabsorptionen stiger. Na-K-ATPasen opretholder en lav intracellulær natriumkoncentration (5-15 mmol) ved aktivt at pumpe natriumioner ud af cellen. Som følge heraf opstår der en elektrokemisk gradient over den apikale membran med passiv influks af natriumioner over den åbenstående selektive ENaC. På denne måde transporteres natriumioner fra lumen til blodbanen. Kaliumionerne derimod pumpes først aktivt ind i cellen via Na-K-ATPasen for derefter enten at recirkulere via K-kanaler i den basolaterale membran eller transporteres til lumen via K-kanaler i den apikale membran (2).

Set med fysiologiske øjne spiller ENaC en central rolle i reguleringen af blodtrykket, da den aldosteronmedierede stigning i natriumreabsorptionen øger blod- og ekstracellulærvolumenet og dermed også blodtrykket. Produktionen af aldosteron stiger ved lav saltindtagelse og falder ved øget (2). Således øges ENaC-aktiviteten under saltrestriktion, hvorimod den hurtigt aftager efter resalination.

ENaC er et heteromultimeret protein bestående af tre homologe subunits,  $\alpha$ ,  $\beta$  og  $\gamma$  (2). Det er opdagelsen af mutationer i de gener, der koder for disse subunits, som danner grundlag for de nye teorier omkring hypertensionens patogenese.

### Ny molekylærbiologisk forskning

Det sjældne Liddles syndrom (pseudohyperaldosteronisme) blev første gang beskrevet i 1963 (9). Syndromet er karakteriseret ved tidligt debuterende hypertension, metabolisk alkalose, hypokaliæmi samt lavt plasmarenin. Det mindede derfor om hyperaldosteronisme. Hos patienter med Liddles syndrom var aldosteronudskillelsen i urinen imidlertid lav. Det forhøjede blodtryk kunne ikke behandles med mineralokortikoid-receptorantagonisten spironolakton, men responderede fint på ENaC-blokkerne triamteren og amilo-

**Tabel 1.** Dokumenterede mutationer i de kodende gener for humant ENaC blandt familier med Liddles syndrom.

| Subunit  | Mutation | Årstal | Reference |
|----------|----------|--------|-----------|
| $\beta$  | Q591stop | 1994   | 11        |
| $\beta$  | R566stop | 1994   | 11        |
| $\beta$  | T594fr   | 1994   | 11        |
| $\beta$  | R597fr   | 1994   | 11        |
| $\beta$  | P618Lpkt | 1995   | 14        |
| $\gamma$ | W573stop | 1995   | 14        |
| $\beta$  | Y620Hpkt | 1996   | 15        |

Stop=stopkodon; fr=frameshift; pkt=punktmutation.

rid under samtidig saltrestriktiv diæt (2, 5). Man sluttede derfor, at årsagen til Liddles syndrom måtte være en kanal-dysfunktion (9) med øget natriumreabsorption i det distale nefron til følge.

I 1994 fastlagde Botero-Velez et al (10) arvegangen for Liddles syndrom som værende autosomal dominant. Samme år fandt man en forbindelse mellem sygdommen og mutationer på  $\beta$ -subunit af ENaC (11). Via koblingsanalyser lokaliseredes det gen, der forårsager Liddles syndrom, til et lille segment på kromosom nr. 16. Siden er det lykkedes at kortlægge andre mutationer lokaliseret til den carboxyterminale ende af  $\beta$ - og  $\gamma$ -subunits (Tabel 1).

Schweizeren Bernard Rossier et al har via cellefysiologiske studier på *Xenopus*-oocytter karakteriseret ENaC's tre subunits (12, 13). Endvidere har hans gruppe påvist, at ENaC er hyperaktiv hos patienter med Liddles syndrom (11, 14, 15). Tre faktorer er årsag til denne hyperaktivitet: 1) Øget kanal-konduktans. 2) Antallet af ENaC-enheder er øget med en faktor 2. 3) Reduceret turn-over af ENaC. Med andre ord er ENaC permanent åbenstående ved Liddles syndrom, og aldosteron kan derfor ikke udøve sin regulering på ENaC (se Fig. 1). Hyperaktiviteten af kanalen fører således til øget natriumretention, hvilket forklarer hypertensionen hos disse patienter.

### Diskussion

Der kan næppe herske tvivl om, at patienter med Liddles syndrom udgør en særlig gruppe af saltfølsomme individer. Foruden behandling med amilorid (Amikal, Nirulid) er saltrestriktion da også en integreret del af behandlingen af denne patientgruppe. Begrebet »saltfølsomhed« kan således med rette anvendes ved denne hypertensionsårsag. Pseudohyperaldosteronisme er imidlertid en ekstremt sjælden lidelse. Som tidligere anført skønner Ernæringsrådet (1), at der eksisterer en subpopulation på 10-30% af saltfølsomme hypertonicere. Pga. denne gruppes størrelse skal hovedparten findes uden for gruppen med Liddles syndrom. Der må derfor blandt essenti-

elle hypertonicere findes en hidtil uidentificeret undergruppe, der responderer på lavsalt-diæt med faldende blodtryk. I klinisk sammenhæng er det imidlertid endnu ikke muligt at identificere disse patienter ved en specifik metode. Hidtil har man kun kunnet undersøge saltsensitivitet i relation til hypertension via interventionsstudier.

Som det lige er demonstreret, har den amiloridfølsomme epitheliale natriumkanal en afgørende betydning for salthomøostasen og dermed blodtryksreguleringen. Endvidere ved vi nu, at det er mutationer i de kodende gener for ENaC, der ligger til grund for Liddles syndrom. På denne baggrund er det muligt, at ENaC optræder med en endnu større genetisk varians end den allerede kendte, hvilket samtidig sandsynliggør en større funktionel polymorfi. Vor hypotese er derfor, at forskellig ENaC-sensitivitet til aldosteron kan forklare, hvorfor fraktioner af forskellige befolkningsgrupper reagerer med forhøjet blodtryk på øget saltindtagelse, mens andre ikke gør. Udforskningen af denne mulige sammenhæng er kun lige begyndt, hvorfor det er for tidligt at konkludere.

Et vigtigt arbejde bidrager til at underbygge hypotesen om genetisk ENaC-modifikation.

En amerikansk gruppe (16) har undersøgt ENaC hos afroamerikanere. Forskellige studier har vist, at afroamerikanere har en større forekomst af essentiel hypertension og saltsensitivitet end kaukasiere. På baggrund heraf håbede man, at man ville finde en forskel på ENaC blandt de to populationer. I den undersøgte gruppe af afroamerikanere fandt man hos 6,1% en genetisk variant (T594M) på den carboxyterminale ende af ENaC's  $\beta$ -subunit. Denne variant kunne man imidlertid ikke genfinde hos den undersøgte gruppe af kaukasiere, og samtidig adskilte den sig strukturelt fra de mutationer, som karakteriserer ENaC ved Liddles syndrom. Man kunne også konstatere, at varianten havde ændrede elektrofysiologiske egenskaber.

Denne undersøgelse demonstrerer, at ikke alene patienter med Liddles syndrom, men også større subpopulationer har forskellige »udgaver« af ENaC. Dette støtter hypotesen om, at der forekommer varierende ENaC-sensitivitet. For at komme dette nærmere kunne det være interessant, hvis man havde undersøgt, om der var forskel på blodtrykket mellem de afroamerikanere, der havde varianten og dem, der ikke havde den. Desuden havde det været oplagt at undersøge effekten af saltrestriktion på blodtrykket blandt de afroamerikanere, der havde T594M.

Også Chang et al (17) har interesse-

ret sig for sammenhængen mellem essentiel hypertension og ENaC. Halvfems japanere med essentiel hypertension blev screenet for mutationer i den carboxyterminale ende af ENaC's b-subunit. Det lykkedes imidlertid ikke at påvise nogen mutationer i forhold til en kontrolgruppe af normotensive individer, hvilket taler imod kanalens genetiske betydning for udviklingen af essentiel hypertension. Det skal imidlertid understreges, at resultatet bygger på en relativt lille kohorte bestående af individer med samme etniske baggrund. Endvidere valgte man kun at se på en begrænset del af ENaC's genetiske grundlag. Fremtidige studier bør derfor udvikles til at omfatte flere etniske grupper og en mere vidtgående analyse af de mulige kodende gener, før det kan afgøres, om der er en direkte sammenhæng mellem »essential« hypertension og ENaC.

I denne oversigt er ENaC's polymorfe varianter mulige betydning for patogenesen til essentiel hypertension vurderet. Det må imidlertid ikke glemmes, at blodtryksreguleringen er en kompleks størrelse, som også er afhængig af andre fysiologiske faktorer. Bl.a. har det vist sig, at genet for angiotensinogen har en relativ betydning for udviklingen af »essential« hypertension (18). Dette bør motivere til yderligere udforskning også af andre faktoreres genetiske grundlag, da identifikation af de ansvarlige gener kan tilvejebringe nye diagnostiske redskaber samt åbne muligheden for målrettet terapeutisk intervention ved essentiel hypertension.

Reprints: Tyge Tind Tindholdt, Dronningens Tværgade 54, 3.tv, DK-1302 København K.

## Referenser

1. Pedersen OB, Ibsen H, Overvad OK, Ovesen LF, Skøtt P, Ernæringsrådet. Salt – en analyse af sammenhænge mellem indtag og helbredstilstand. København: Lægeforeningens forlag, 1996.
2. Rossier BC. Cum grano salis: the epithelial sodium channel and the control of blood pressure. Homer Smith Award Lecture. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 980-92.
3. Williams GH. Hypertensive vascular disease. I: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. USA: McGraw-Hill, 1998: 1380-94.
4. Ward R. Familial aggregation and genetic epidemiology of blood pressure: I: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. New York: Raven, 1990: 81-100.
5. Hummler E, Rossier BC. Physiological and pathophysiological role of the epithelial sodium channel in the control of blood pressure. *Kidney Blood Press Res* 1996; 19: 160-5.
6. Rossier BC, Canessa CM, Schild L, Horisberger JD. Epithelial sodium channels. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 3: 487-96.

7. Lifton RP. Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science* 1996; 272: 676-80.
8. Feldman D, Funder JW, Edelman IS. Subcellular mechanisms in the action of adrenal steroids. *Am J Med* 1972; 53: 545-60.
9. Liddle GW, Beldsoe T, Coppage WSJ. A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion. *Trans Assoc Am Physicians* 1963; 76: 199-213.
10. Botero-Velez M, Curtis JJ, Warnock DG. Liddle's syndrome revisited – A disorder of sodium reabsorption in the distal tubule. *N Engl J Med* 1994; 339: 178-81.
11. Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, Nelson-Williams C, Hansson JH, Schambelan M et al. Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the b subunit of the epithelium sodium channel. *Cell* 1994; 79: 407-14.
12. Canessa CM, Horisberger JD, Rossier BC. Epithelial sodium channel related to proteins involved in neurodegeneration. *Nature* 1993; 361: 467-70.
13. Canessa CM, Schild L, Buell G, Thorens B, Gautschi I, Horisberger JD, et al. Amiloride-sensitive epithelial Na<sup>+</sup> channel is made of three homologous subunits. *Nature* 1994; 367: 463-7.
14. Hansson JH, Nelson-Williams C, Suzuki H, Schild L, Shimkets R, Lu Y et al. Hypertension caused by a truncated epithelial sodium channel b subunit: genetic heterogeneity of Liddle syndrome. *Nat Genet* 1995; 11: 76-82.
15. Tamura H, Schild L, Enomoto N, Matsui N, Marumo F, Rossier BC et al. Liddle disease caused by a missense mutation of b subunit of the epithelium sodium channel gene. *J Clin Invest* 1996; 97: 1780-4.
16. Su YR, Rutkowski MP, Klanke CA, Wu X, Cui Y, Pun RYK et al. A novel variant of the b-subunit of the amiloride-sensitive sodium channel in African Americans. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2543-9.
17. Chang H, Fujita T. Lack of mutations in the epithelial sodium channel b-subunit gene in human subjects with hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 1417-9.
18. Jeunemaitre X, Soubrier L, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A et al. Molecular basis of human hypertension: Role of angiotensinogen. *Cell* 1992; 71: 169-80.

Artikeln har tidligere varit publicerad i Ugeskrift for Læger 1999; 119: 2507-9.

Detta är den första artikeln i ett utbyte av vetenskapliga artiklar mellan Danmark, Norge och Sverige.