

JACEK GAJEK, DOROTA ZYŚKO, WALENTYNA MAZUREK, BOGUMIŁ HALAWA

Zmiany stężenia aldosteronu i adrenomeduliny w czasie testu pochyleniowego u chorych z omdleniami wazowagalnymi

Plasma Concentration of Aldosterone and Adrenomedullin During Head-Up Tilt Testing in Patients with Vasovagal Syncope

Katedra i Klinika Kardiologii AM, Wrocław

Streszczenie

Wprowadzenie. Aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron jest ważnym mechanizmem biorącym udział w adaptacji do pionowej pozycji ciała. Czynnikiem mogącym modyfikować wydzielanie aldosteronu (ALDO) jest adrenomedulina (ADM), która wywiera silne działanie rozszerzające naczynia. Znaczenie ADM w patogenezie omdleń wazowagalnych nie jest do tej pory ustalone, ale zmiany jej stężenia mogłyby zarówno prowokować omdlenie w wyniku nadmiernego wzrostu, jak i zapobiegać przez spadek.

Cel pracy. Oceniano przebieg reakcji neurokardiogennej podczas testu pochyleniowego u chorych z kardiodepresyjnymi omdleniami wazowagalnymi na podstawie aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron ocenianej stężeniem ALDO oraz wydzielania ADM.

Materiał i metody. Badanie wykonano u 16 chorych w wieku $48,4 \pm 17$ lat, w tym u 13 kobiet i 3 mężczyzn diagnozowanych z powodu omdleń lub stanów przedomdleniowych z dodatnim, kardiodepresyjnym wynikiem testu pochyleniowego, wykonanego według protokołu włoskiego. Omdlenie wystąpiło w biernej części u 4 chorych, a po prowokacji NTG u 12 osób. Test pochyleniowy wykonywano zgodnie z zaleceniami ESC. Krew do oznaczania stężenia ALDO pobierano w warunkach podstawowych, bezpośrednio po badaniu i 10 minut później, a do oznaczania ADM w warunkach podstawowych i bezpośrednio po badaniu. Stężenie ADM i ALDO oznaczano metodą radioimmunologiczną.

Wyniki. Stężenie ALDO bezpośrednio po badaniu było istotnie większe niż w warunkach podstawowych, a po 10 minutach odpoczynku nadal się zwiększało. Stężenie ADM nie różniło się istotnie po badaniu w stosunku do wartości w warunkach podstawowych. Zmiana stężenia ADM istotnie ujemnie korelowała ze zmianą ALDO 10 minut po badaniu w stosunku do wartości podstawowych.

Wnioski. W czasie dodatniego testu pochyleniowego zwiększa się stężenie aldosteronu, a stężenie adrenomeduliny nie zmienia się. Wydzielanie aldosteronu pod wpływem reakcji neurohumoralnych towarzyszących omdleniu wazowagalnemu, jest zmniejszone u chorych ze zwiększonym wydzielaniem ADM (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 4, 683–687).

Słowa kluczowe: adrenomedulina, aldosteron, test pochyleniowy, omdlenie wazowagalne.

Abstract

Background. The activation of the renin–angiotensin–aldosterone system plays important role in the adaptation to the vertical position. The factor which could modify aldosterone (ALDO) secretion is adrenomedullin (ADM). ADM is a potent vasodilator. The role of ADM in the pathogenesis of vasovagal syncope is unknown, but it could provoke syncope in the case of its excessive secretion or prevent syncope when its concentration diminishes.

Objectives. The aim of the study was to assess the activation of renin–angiotensin–aldosterone system and ADM secretion during tilt table test-induced cardiodepressive vasovagal syncope.

Material and Methods. The study was performed in 16 patients (pts) (13 women and 3 men), aged 48.4 ± 17.0 years with cardiodepressive reactions during tilt table testing according to the Italian protocol with nitroglycerine provocation if necessary (12 pts). The tilt table testing was performed according to ESC guidelines. The blood for ALDO and ADM concentration was drawn after 30 min supine rest and immediately after syncope, the blood for ALDO was also drawn 10 min after syncope. ADM and ALDO levels were measured using radioimmunological assay.

Results. The ALDO concentration immediately after tilt table testing was significantly higher than in baseline conditions and continued to rise 10 min after tilt test. ADM concentration did not change after tilt test compared to the baseline values. The change in ADM concentration negatively correlated with the extend of increase in ALDO concentration 10 min after tilt compared to baseline values.

Conclusions. During the positive tilt table testing the concentration of aldosterone increases and ADM concentration does not change. The secretion of ALDO during tilt table testing is diminished in patients with ADM concentration increase (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 4, 683–687).

Key words: adrenomedullin, aldosterone, tilt table testing, vasovagal syncope.

Aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron pod wpływem pionizacji jest ważnym mechanizmem biorącym udział w adaptacji do pionowej pozycji ciała. Jej zaburzenia mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie omdleń wazowagalnych. Czynnikiem, który może modyfikować wydzielanie aldosteronu (ALDO) jest adrenomedulina (ADM). Jest to peptyd syntetyzowany w komórkach śródbłonna naczyń, zmniejszający opór obwodowy, wydzielany w następstwie istotnego wzrostu oporu obwodowego, np. w wyniku pobudzenia układu współczulnego [1]. Stężenie ADM zwykle rośnie pod wpływem biernej pionizacji [2]. Znaczenie ADM w patogenezie omdleń wazowagalnych nie jest do tej pory ustalone, ale zmiany stężenia mogłyby zarówno prowokować omdlenie w wyniku nadmiernego wzrostu lub zapobiegać – przez obniżenie [3]. Dożylny wlew ADM istotnie aktywuje układ renina–angiotensyna, stężenie aldosteronu nie wzrasta jednak, co sugeruje zahamowanie oddziaływania angiotensyny II [4, 5]. Złożona odpowiedź wszystkich układów odpowiedzialnych za utrzymanie homeostazy ustroju w warunkach omdlenia wazowagalnego rodzi pytanie o występowanie możliwych związków przyczynowo-skutkowych oraz znaczenie oddzielenia czynników sprawczych od reakcji wtórnych spowodowanych spadkiem ciśnienia tętniczego oraz bradykardią lub asystolią.

Celem badania była ocena przebiegu reakcji neurokardiogennej podczas testu pochyleniowego u chorych z omdleniami wazowagalnymi na podstawie aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron ocenianej stężeniem aldosteronu w surowicy oraz na podstawie wydzielania ADM.

Material i metody

Badanie wykonano u 16 chorych w wieku $48,4 \pm 17,0$ lat, w tym u 13 kobiet i 3 mężczyzn diagnozowanych z powodu omdleń lub stanów przedomdleniowych, u których wykluczono inne tło dolegliwości niż reakcje neurokardiogenne, a wykonany test pochyleniowy był dodatni i w jego trakcie wystąpił kardiodepresyjny typ reakcji neurokardiogennej. Test pochyleniowy wykonywano zgodnie z zaleceniami ESC [6] według pro-

okołu włoskiego z fazą bierną trwającą 20 minut i w razie niewystąpienia omdlenia z fazą czynną trwającą do 20 minut po podaniu podjęzykowo nitrogliceryny (0,4 mg). W wywiadzie u 3 chorych występowały jedynie stany przedomdleniowe, 2 chorych przeżyło jeden incydent omdlenia, 6 chorych 2–5 incydentów omdlenia, 4 chorych 6–9 incydentów omdleń, 3 chorych 10 lub więcej incydentów omdleń. Omdlenie wystąpiło w biernej części testu pochyleniowego u 4 chorych, a po podaniu nitrogliceryny u 12 chorych. Krew do oznaczeń pobierano: po 30 minutach odpoczynku w pozycji poziomej oraz bezpośrednio po omdleniu i 10 minut po omdleniu. Stężenie ADM w surowicy oznaczano w spoczynku i bezpośrednio po zakończeniu testu pochyleniowego metodą radioimmunologiczną i wyrażano w pg/0,1 ml. Stężenie aldosteronu w surowicy oznaczano w spoczynku, po zakończeniu testu pochyleniowego oraz w 10 minut po teście metodą radioimmunologiczną i wyrażano w pg/ml. Przez cały czas badania było prowadzone monitorowanie EKG, ciśnienia tętniczego oraz monitorowanie EKG metodą Holtera.

Na wykonanie badań uzyskano zgodę Komisji Etycznej.

Analiza statystyczna

Istotność zmiany badanych wskaźników wyznaczano testem *t*-Studenta lub testem ANOVA/MANOVA dla zmiennych powiązanych. Związki między poszczególnymi wskaźnikami analizowano, obliczając współczynnik korelacji R Pearsona lub z zastosowaniem korelacji rang Spearmana w zależności od rozkładu analizowanych wskaźników. Zmianę stężenia aldosteronu określono jako iloraz stężenia 10 minut po badaniu do stężenia w warunkach podstawowych, zmianę stężenia ADM określono jako iloraz stężenia bezpośrednio po badaniu do stężenia w warunkach podstawowych. Aby przeprowadzić analizę zależności zmiany stężenia aldosteronu od liczby przeżytych omdleń skategoryzowano je w następujący sposób: 1 – jedynie stany przedomdleniowe, 2 – przebyte jedno omdlenie, 3 – przebyte 2–5 incydentów omdlenia, 4 – przebyte 6–9 incydentów omdleń, 5 – przebyte 10 i więcej incydentów omdleń. Metodą regresji wielokrotnej badano za-

leżność między zmianą stężenia aldosteronu jako zmienną niezależną a wiekiem, liczbą omdleń w wywiadzie, płcią, fazą testu oraz zmianą stężenia ADM jako zmiennych niezależnych.

Wyniki uznawano za istotne statystycznie przy poziomie istotności $p < 0,05$.

Wyniki

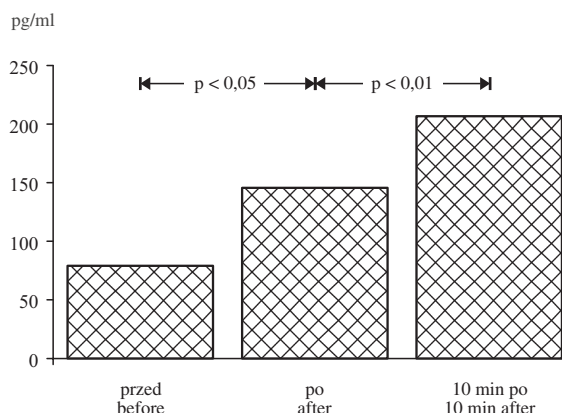
W tabeli 1 przedstawiono średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe oznaczonych w surowicy stężeń adrenomeduliny i aldosteronu w badanych przedziałach czasowych.

Stężenie aldosteronu w porównaniu do wartości oznaczanych w warunkach podstawowych wzrosło istotnie bezpośrednio po omdleniu ($p < 0,05$), a w czasie 10 minut odpoczynku po badaniu dalej wzrastało; $p < 0,01$ (ryc. 1). Stężenie ADM nie zmieniło się istotnie bezpośrednio po badaniu w stosunku do wartości oznaczanych w warunkach podstawowych.

Wykazano, że spośród badanych zmiennych – wiek, płeć, faza testu pochyleniowego, w której wystąpiło omdlenie, skategoryzowana liczba omdleń w wywiadzie, zmiana stężenia ADM, tylko liczba omdleń w wywiadzie oraz zmiana stężenia ADM niezależnie i istotnie wpływają na zmianę stężenia aldosteronu. Analiza regresji wielokrotnej, w której zmienną zależną był iloraz stężenia aldosteronu 10 minut po badaniu do wartości w spoczynku względem zmiennych niezależnych: wywiadu (skategoryzowana liczba omdleń) oraz LNADR21 (logarytm naturalny ilorazu stężenia adrenomeduliny po badaniu w stosunku do wartości spoczynkowych) wykazała ujemną korelację zmiany stężenia aldosteronu i zmiany stężenia adrenomeduliny (wielokrotne $R = 0,76$, $p < 0,01$; wywiad – wsp. $\beta = 0,54$, $p < 0,01$, LNADR21 – współczynnik $\beta = 0,49$, $p < 0,05$). Taki model regresji wyjaśnia 52% całkowitej zmienności zmiennej zależnej.

Omówienie

Złożony mechanizm reakcji neurohumoralnej, prowadzącej do omdlenia wazowagalnego oraz będącej jego następstwem, nie jest do końca poznany.



Ryc. 1. Zmiana stężenia aldosteronu pod wpływem omdlenia w czasie testu pochyleniowego

Fig. 1. The influence of tilt-induced syncope on plasma aldosterone concentration in vasovagal patients

Jest to zapewne ciąg wzajemnych zależności między układem współczulnym, przywspółczulnym, układem renina–angiotensyna–aldosteron oraz układem komórek wydzielających miejscowo neurohormony o działaniu auto- i parakrynnym [7]. Pionizacja prowadzi do aktywacji współdziałających ze sobą mechanizmów odpowiedzialnych za utrzymanie przepływu mózgowego, co odbywa się przez przyspieszenie akcji serca oraz utrzymanie na stałym poziomie lub podwyższanie średniego ciśnienia tętniczego. Aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron jest, obok układu współczulnego, podstawowym elementem adaptacyjnym do pionizacji, przy czym oba układy współdziałają ze sobą [8]. Wydzielone w czasie reakcji neurokardio-gennej substancje neurohormonalne, takie jak: neuropeptyd Y, czynniki natriuretyczne, ADM, mogą wpływać modulująco na przebieg reakcji odruchowej. Wydzielone podczas omdlenia substancje rozszerzające naczynia prawdopodobnie działają jeszcze przez jakiś czas, co klinicznie przejawia się występowaniem w tym okresie znacznego osłabienia u tych chorych. Próba szybkiej ponownej pionizacji pacjenta po przebytych omdleniu powoduje zwykle znaczący spadek ciśnienia tętniczego, a w krańcowych przypadkach ponowne omdlenie. Wiadomo, że substancje, takie jak ADM czy czynniki natriuretyczne, są antagonistami układu renina–angiotensyna–aldosteron, można zatem

Tabela 1. Stężenie aldosteronu (ALDO) i adrenomeduliny (ADM) w badanych przedziałach czasowych

Table 1. The concentration of aldosterone (ALDO) and adrenomedullin (ADM) in studied time periods

	Przed (Before)	Po (After)	10 min po (10 min after)	Przed vs po (Before vs after)	Po vs 10 min po (After vs 10 min after)
ALDO (pg/ml)	79,0 ± 39,8	145,6 ± 71,3	206,7 ± 103,4	< 0,05	< 0,01
ADM (pg/0,1 ml)	3,12 ± 3,1	1,77 ± 1,5	—	ns.	—

postawić hipotezę, że względna lub bezwzględna ich przewaga może być podłożem skłonności do występowania omdleń odruchowych.

W badaniu wykazano powiązanie między stopniem wzrostu stężenia w surowicy krwi aldosteronu w następstwie dodatniego testu pochyleniowego a zachowaniem się stężenia ADM. Wzrost stężenia ADM, określony ilorazem wartości stężenia ADM po badaniu do stężenia ADM w warunkach podstawowych, korelował ujemnie z ilorazem stężeń aldosteronu 10 minut po badaniu i w warunkach podstawowych. Zależność ta, w połączeniu z danymi z literatury, w których wykazano hamujący wpływ ADM na wydzielanie aldosteronu, przemawia za związkiem nie tylko statystycznym, ale również przyczynowym. Ustalenie znaczenia klinicznego tej zależności wymaga jednak przeprowadzenia dalszych badań.

W badaniach własnych przeprowadzonych wcześniej wykazano, że w warunkach omdlenia wazowagalnego wzrasta wydzielanie ADM u chorych, u których omdlenie zostało spowodowane w biernej fazie testu pochyleniowego, w przypadku natomiast omdlenia spowodowanego podaniem nitrogliceryny stwierdzono spadek stężenia [3, 9]. W obecnym badaniu zbyt mała liczba chorych w podgrupach pod względem fazy, w której dodatni był test pochyleniowy uniemożliwiła przeprowadzenie takiej analizy. Na podstawie uzyskanych danych autorzy postawili hipotezę, że ADM może mieć patogenetyczne znaczenie w omdleniach występujących w biernej fazie, prowadząc do rozszerzenia naczyń, w przypadku natomiast omdleń spowodowanych podaniem nitrogliceryny jej spadek to próba obrony organizmu przed spadkiem ciśnienia tętniczego. Sugerowało to fizjologiczny mechanizm regulacji sekrecji tego neurohormonu w fazie przedomdleniowej reakcji wazowagalnej w odpowiedzi na aktywację współczulną. Obserwowana w obecnym badaniu ujemna zależność zmiany stężenia aldosteronu i stężenia ADM wydaje się potwierdzać nasze wcześniejsze wyniki oraz jest zgodna z wynikami innych autorów [4, 10]. Istotne jest jednak pytanie o patofizjologiczne znaczenie takiej zależności. Przewlekły wpływ hamujący na układ renina-angiotensyna-aldosteron prowadzi do zmniej-

szenia objętości krążącego osocza oraz obniżenia ciśnienia tętniczego. Klinicznym następstwem takiego działania może być pogorszenie adaptacji do pionowej pozycji ciała, a w szczególnych warunkach nasilenie skłonności do występowania omdleń. Ze względu na brak danych dotyczących nadmiernej sekrecji ADM należy przyjąć, że jej znaczenie w patomechanizmie nietolerancji pionowej pozycji ciała polega raczej na względnej przewadze nad układami presyjnymi, być może w szczególnych populacjach chorych. Kenny et al. [11] opisali upośledzoną aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron w grupie chorych w wieku podeszłym. Jest to populacja chorych o większej częstotliwości występowania spontanicznej hipotonii ortostatycznej, a także reakcji dysautonomicznych podczas testu pochyleniowego [12], co może być przynajmniej częściowo spowodowane częstą w tym wieku farmakoterapią [6]. W grupie tej jednak często występuje nadciśnienie tętnicze, w którym wykazano podwyższone wartości ADM [13]. Zmniejszoną aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron w czasie omdlenia wazowagalnego autorzy wykazali w jednej z wcześniejszych prac, w grupie chorych tracących przytomność w fazie biernej testu pochyleniowego [14]. Omdlenie w części biernej testu jest wynikiem swoistym dla tej reakcji, ponieważ nie podlega działaniu czynników zewnętrznych, jak np. farmakologiczna prowokacja. Wskazuje to na najbardziej nasilone zaburzenia adaptacji do pionowej pozycji ciała. Należy więc przyjąć, że przynajmniej u części chorych z omdleniami czynnikiem inicjującym reakcję neurokardiogenną może być względna przewaga czynników hipotensyjnych, a szczególnie oddziaływanie ADM wobec zaburzonej aktywacji układów presyjnych.

Ograniczeniem pracy jest stosunkowo mała liczba ocenianych chorych, co nie pozwoliło na analizę wyników w podgrupach według typu reakcji neurokardiogennej, a szczególnie fazy testu pochyleniowego, w której wystąpiło omdlenie. Ze względu na ocenę jedynie w grupie chorych z omdleniami wazowagalnymi, przedmiotem dalszych badań powinna być grupa chorych z cechami zespołu dysautonomicznego.

Piśmiennictwo

- [1] Sugo S, Minamino N, Kangawa K, Miyamoto K, Kitamura K, Sakata J, Eto T, Matsuo H: Endothelial cell actively synthesizes and secretes adrenomedullin. *Biochem Biophys Res Commun* 1994, 201, 1160–1166.
- [2] Rössler A, László Z, Haditsch B, Hinghofer Szalkay HG: Orthostatic stimuli rapidly change plasma adrenomedullin in humans. *Hypertension* 1999, 34, 1147–1151.
- [3] Gajek J, Zyśko D, Halawa B: Adrenomedulina – ogniwo łączące aktywację układu współczulnego z obwodową wazodylatacją u niektórych chorych z omdleniami wazowagalnymi. *Pol Merk Lek* 2004, XVI, 94, 205–208.
- [4] Lainchbury JG, Troughton RW, Lewis LK, Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG: Hemodynamic, hormonal, and renal effects of short-term adrenomedullin infusion in healthy volunteers. *J Clin Endocrin Metab* 2000, 85, 1016–1020.

- [5] **Petrie MC, Hillier C, Morton JJ, McMurray JJ:** Adrenomedullin selectively inhibits angiotensin II-induced aldosterone secretion in humans. *J Hypertens* 2001, 18, 61–64.
- [6] **Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, van Dijk JG, Fitzpatrick A, Hohnloser S, Janousek J, Kapoor W, Kenny RA, Kulakowski P, Moya A, Raviele A, Sutton R, Theodorakis G, Wieling W:** Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J* 2001, 22, 1256–1306.
- [7] **Huber KH, Weicker H, Jost J, Daikeler R, Kunz B, Kunz C:** Humoral regulation of the orthostatic reaction. *Int J Sports Med* 1988, 9, S103–S112.
- [8] **Taddei S, Virdis A, Mattei P, Duranti P, Favilla S, Salvetti A:** Vascular renin – angiotensin system and sympathetic nervous system activity in human hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994, 23, Suppl. 1, S9.
- [9] **Gajek J, Zyśko D:** The influence of the head-up tilt test on plasma adrenomedullin concentration in patients with cardioinhibitory vasovagal syncope. *Europace* 2003, 4, Suppl. B, B20.
- [10] **Nicholls MG:** Hemodynamic and hormonal actions of adrenomedullin. *Braz J Med Biol Res* 2004, 37, 1247–1253.
- [11] **Kenny RA, Lyon CC, Bayliss J, Lightman SL, Sutton R:** Reduced plasma renin activity in elderly subjects in response to vasovagal hypotension and head-up tilt. *Age Ageing* 1987, 16, 171–177.
- [12] **Beck L, Pons M, Piot C, Leclercq F, Messner-Pellenc P, Ferriere M, Davy JM:** A „dysautonomic” head-up tilt test pattern in elderly patients with neurocardiogenic syncope. *PACE* 1999, 22, 1004–1012.
- [13] **Sumimoto T, Nishikimi T, Mukai M, Matsuzaki K, Murakami E, Takishita S, Miyata A, Matsuo H, Kangawa K:** Plasma adrenomedullin concentrations and cardiac and arterial hypertrophy in hypertension. *Hypertension* 1997, 30, 741–745.
- [14] **Gajek J, Zyśko D:** Patients with vasovagal syncope during the passive phase of HUTT have decreased activation of RAA system due to prolonged gravitational stress. *Europace* 2003, 4, Suppl. B, B69.

Adres do korespondencji:

Jacek Gajek
Katedra i Klinika Kardiologii AM
Wybrzeże Pasteura 4
50-367 Wrocław
e-mail: gajek33@interia.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 18.11.2004 r.
Po recenzji: 20.12.2004 r.
Zaakceptowano do druku: 31.12.2004 r.

Received: 18.11.2004
Revised: 20.12.2004
Accepted: 31.12.2004