

# A renin-aldoszteron rendszer vizsgálata két módszerrel különböző klinikai állapotokban

Horváth Dóra dr.<sup>1</sup> ■ Lőcsei Zoltán dr.<sup>1</sup> ■ Csizmadia Zsuzsanna<sup>2</sup>  
Toldy Erzsébet dr.<sup>2,3</sup> ■ Szabolcs István dr.<sup>4</sup> ■ Rácz Károly dr.<sup>5</sup>

Vas Megyei Markusovszky Kórház, Egyetemi Oktatókórház Nonprofit Zrt.,

<sup>1</sup>Általános Belgyógyászati Osztály, <sup>2</sup>Központi Laboratórium, Szombathely

<sup>3</sup>Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Diagnosztikai Intézet,  
Gyakorlati Diagnosztikai Tanszéki Csoport, Szombathely

<sup>4</sup>Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Budapest

<sup>5</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

**Bevezetés:** A primer aldosteronizmus diagnosztikájában alapvető a plazma aldoszteron-renin hányados vizsgálata. **Cél:** A szerzők a diagnosztikai hasznosság megítélése céljából a hányadost két módszerrel határozták meg (plazmaaldoszteron/plazmarenin aktivitás és plazmaaldoszteron/direkt renin koncentráció). **Módszerek:** Összesen 134 személyben (80 nő, 54 férfi; életkoruk:  $46 \pm 15,5$  év) radioimmunoassay-vel meghatározták a plazmarenin-aktivitást és plazmaaldoszteron-koncentrációt, továbbá immunometriás assay-vel a plazmarenin-koncentrációt. A vizsgált személyek közül 49 egészséges, gyógyszert nem szedő (kontroll) személy volt, 59 hipertonia (34 kezeletlen, 25 kezelt) és 26 véletlenül felismert mellékvese-adenoma miatt vizsgált. **Eredmények:** A plazmarenin-aktivitás és reninkoncentráció között gyenge korrelációt találtak ( $r = 0,59$ ) az alacsonyabb mérési tartományban (plazmarenin-aktivitás:  $0,63 \pm 0,41$  ng/ml/h; plazmarenin-koncentráció:  $8,1 \pm 4,9$  ng/l). A kontrollcsoport eredményeiből meghatározott „cut-off” értékek szerint (plazmaaldoszteron/plazmarenin aktivitás hányados:  $30,0$  ng/dl/ng/ml/h; plazmaaldoszteron/plazmarenin koncentráció hányados:  $3,0$  ng/dl/ng/l) az álpozitív esetek aránya különösen a béta-blokkolót szedők körében volt magas (plazmaaldoszteron/plazmarenin aktivitás  $22,2\%$ , plazmaaldoszteron/plazmarenin koncentráció  $44,4\%$ ). **Következtetések:** A plazmaaldoszteron/plazmarenin koncentráció hányados csak akkor helyettesíthető a plazmaaldoszteron/plazmarenin aktivitás hányadosal, ha mérlegeljük a különböző klinikai állapotokat és eltérő gyógyszerhatásokat. Orv. Hetil., 2012, 153, 1701–1710.

**Kulcsszavak:** direkt renin, aldoszteron-renin hányados, antihipertenzív kezelés

## Clinical evaluation of the renin-aldosterone system: Comparison of two methods in different clinical conditions

**Introduction:** Measurement of plasma aldosterone/renin ratio is the key step in the diagnosis of primary aldosteronism. **Aim:** The aim of the authors was to analyze and compare the diagnostic utility of plasma aldosterone/renin activity and plasma aldosterone/renin concentration ratios. **Methods:** Plasma aldosterone and plasma renin activity were determined by radioimmunoassays and plasma renin concentration was measured by immunoradiometric assay in 134 subjects (80 women and 54 men, aged  $46 \pm 15.5$  years) including 49 healthy blood donors (control group), 59 patients with hypertension (25 treated and 34 untreated) and 26 patients with incidentally discovered adrenal adenomas. **Results:** There was a weak correlation ( $r = 0.59$ ) between plasma renin activity and plasma renin concentration in the lower range (plasma renin activity,  $0.63 \pm 0.41$  ng/ml/h; plasma renin concentration,  $8.1 \pm 4.9$  ng/l). Considering the cut-off value of plasma aldosterone/renin ratios determined in controls (plasma aldosterone/renin

activity ratio, 30 ng/dl/ng/ml/h; plasma aldosterone/renin concentration ratio, 3.0 ng/dl/ng/l), high proportion of falsely positive results were found among patients on beta-receptor blocker therapy (plasma aldosterone/renin activity ratio, 22.2%; plasma aldosterone/renin concentration ratio, 44.4%) *Conclusion:* The widely used plasma aldosterone/renin activity ratio can only be replaced with plasma aldosterone/renin concentration ratio with precaution on different clinical conditions. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 1701–1710.

**Keywords:** direct renin, aldosterone-renin ratio, antihypertensive drugs

(Beérkezett: 2012. augusztus 15.; elfogadva: 2012. szeptember 20.)

### Rövidítések

AC = orális antikongienciens; ACE-gátló = angiotenzin-I-konvertáló enzim gátló; ARB = angiotenzin-II-receptor-blokkoló; ARR = aldosteron/renin hányados; béta-B = béta-adrenerg receptorblokkoló; Ca-csatorna-B = kalciumcsatorna-blokkoló; PA = primer aldosteronizmus; PRA = plazmarenin-aktivitás; REN = plazmarenin-koncentráció

A só- és vízháztartást szabályozó egyik legfontosabb hormon az aldosteron, amelynek kóros emelkedése – legyen az elsődleges vagy másodlagos – gyakori, és jelentős oka a morbiditásnak és mortalitásnak. Primer aldosteronizmus (PA) esetén a mellékvese aldosteron-termelése autonóm, független a renintől és angiotenzin-II-től, amelyek szintje szupprimált. Az aldosterontúltermelés nátrium-visszatartást és következményes hipertóniát okoz. A nátrium-visszatartással párhuzamosan a kálium- és hidrogénkiválasztás fokozódik, ezért hypokalaemia és alkalosis alakulhat ki. Az aldosterontúltermelés okozta magas vérnyomás káros hatásain túl, az aldosteron direkt károsító hatást fejt ki a cardiovascularis rendszerre és a vesére (balkamra-hypertrophia, kis ereket érintő remodelling, albuminuria). PA-ban szenvedő betegek cardiovascularis mortalitása nagyobb az azonos nemű, korú és ugyanolyan mértékű magas vérnyomással rendelkező essentialis hypertóniás betegekhez képest [1].

Az utóbbi öt évben végzett felmérések szerint hypertóniás betegek 10%-ában PA állhat a hypertónia hátterében [2, 3, 4], míg korábban ritkán (<1%-ban) előforduló kórképnek tartották. Az érzékenyebb laboratóriumi módszerek elterjedésével, az aldosteron-renin hányados (ARR) használatával nagyszámú normokalaemiás hypertóniás betegnél igazoltak PA-t, ezért a betegség szűrését – annak káros következményei, illetve felismerés esetén, jól kezelhetősége miatt – egyre szélesebb körben alkalmazzák. 2003-as statisztikai adatok szerint Magyarországon 1000 lakosból 211 volt hypertóniás. Becslések szerint Magyarországon több mint 210 000 PA-ban szenvedő beteggel kell számolnunk, a gyakorlatban azonban ennek csak töredékét ismerik fel.

A jelenleg érvényben lévő szakmai irányelvek a PA diagnosztikai algoritmusát az ARR meghatározására alapozzák [5]. Számos tanulmány igazolta, hogy az ARR

mérése sokkal hasznosabb, mint a káliumé vagy aldosteroné (alacsony szenzitivitásuk miatt), vagy önmagában a renin (alacsony specifitása miatt) [4, 6]. A kivizsgálási stratégia szerint az ARR emelkedett szintje további, a beteget terhelő és drága vizsgálatokat von maga után. Ezért is elengedhetetlen, hogy az ARR-vizsgálat a lehető legpontosabb és legmegbízhatóbb legyen.

A reninmeghatározás nagyon szigorú mintavételi és preanalitikai körülményeket igényel [7], amelyek *in vitro* vonatkozásairól korábban munkacsoportunk is beszámolt [8]. A beteg állapota (testhelyzet pontos regisztrálása, normokalaemia biztosítása) szintén meghatározó az ARR értékelésekor. A vérvételt ambuláns betegnél a reggeli órákban, kétórás fennlét után, 10–15 perc nyugodt ülő helyzetet követően kell elvégezni.

Az ARR-leletek értelmezéséhez fontos figyelembe venni a betegek által szedett gyógyszerek hatását is. Az ajánlások szerint a plazmaaldosteron- és renin-szint mérését az antihypertenzív szerek kihagyása után kell elvégezni. Ha feltétlenül szükséges antihypertenzív szer adása, akkor alfa-receptor-blokkoló, verapamil, illetve hydralazin jöhet szóba. Az orális antikongienciens (AC-) szedés tényét is rögzíteni kell, de a készítmény kihagyása nem feltétlenül szükséges előfeltétele a vizsgálatnak [5, 9]. Kiemelést érdemel, hogy az irodalmi adatok a gyógyszerhatások tekintetében nem mentesek az ellentmondásoktól [10, 11, 12].

### Reninmeghatározás laboratóriumi módszerei

Hagyományos módon a renin meghatározása plazmarenin-aktivitás (PRA) mérésével történik. Az utóbbi években széleskörűen elérhetővé vált a plazmarenin-koncentráció (REN, direkt renin) meghatározása. A REN-módszer szendvics típusú, immunometrikus assay, amelyben a specifikus monoklonális antitest kvantitatívan csak az aktív reninmolekulát köti meg, de a prorenint nem. Fiziológiai körülmények között a plazmában keringő összesrenin-koncentráció 90%-át a prorenin teszi ki, míg az aktív renin csak 10%-ot. *In vitro* körülmények között hűtés hatására a prorenin-renin átalakulás aktiválódik, ezért egyes szerzők szerint a vérmintákat tartalmazó csövek tartós hűtését kerülni

kell [13, 14]. A már régóta alkalmazott PRA-módszer esetében a renin enzimaktivitását úgy mérik, hogy a beteg hűtött plazmájának egy részéből meghatározzák az endogén angiotenzin-I-szintet, valamint egy másik csőben – 37 °C-on megfelelő ideig inkubálással a mintában jelen levő renin által aktiválják az angiotenzin-I képződését, majd a két csőben az angiotenzin-I mennyiségének különbségéből következtetnek a PRA-ra. Ez utóbbi módszer sikerének feltétele, hogy a minta minél hamarabb (fél órán belül) a laboratóriumba kerüljön. A minta késedelme az „endogén” angiotenzin-I-szint növekedését okozhatja, amelynek eredményeként tévesen alacsony PRA-eredményt közölhet a laboratórium.

A módszerek elvi különbözőségéből adódik, hogy még a legérzékenyebb immunoassay-k esetében is a tesztek szenzitivitása alacsony lehet, ha a renintermelés szupprimált, illetve az enzim aktivitása csekély. Irodalmi adatok szerint az enzimkinetikus radioimmunoassay-vel történő PRA-meghatározás a legérzékenyebb módszer, de alacsony PRA-szintek (<1 ng/ml/h) csak akkor mérhetőek biztonsággal, ha megfelelően hosszú (18 óra) inkubációs idő biztosított az angiotenzin-I *in vitro* generálásához [13, 14, 15, 16]. A REN-meghatározás hátrányaként jegyzik, hogy alacsony reninszintek esetén érzékenysége nem megfelelő, ezért PA fennállásakor – a kórkép jellegéből adódóan – előfordulhat, hogy a reninkoncentráció alacsonyabb, mint a módszer funkcionális szenzitivitása [17, 18].

A két módszer használata nagyban megnehezíti az aldosteron/renin cut-off értékek egységes meghatározását is. A PRA-eredmény REN-eredménnyé való konvertálásához ugyan javasoltak szorzószámokat, de ezek függenek a mérésre használt módszertől [11]. Ezenkívül a különböző aldosteron/renin hányados (ARR) interpretációját az eltérő mértékegységek használata is nehezíti (PRA ng/ml/h, illetve pmol/l/min; REN mU/l, illetve ng/l). További probléma, hogy a referenciatartományt általában egészséges populáción adják meg, míg a PA szűrése hipertóniás betegeknél szükséges.

A gyógyszerek renin-aldosteron hányadosra gyakorolt hatását mind a PRA-, mind a REN-módszert használó vizsgálatokban tanulmányozták, de a két módszert e tekintetben összehasonlító tanulmányt tudomásunk szerint ez ideig még nem közöltek. Ezért célul tűztük ki, hogy kétféle módszerrel nyert reninmeghatározás alapján számított aldosteron-renin hányados (szérumaldosteron/plazmarenin koncentráció: ALD/REN és szérumaldosteron/plazmarenin aktivitás: ALD/PRA) diagnosztikus hasznosságát összehasonlítsuk különböző klinikai állapotokban és gyógyszerhatásban. Vizsgálatainkba az általános belgyógyászati gyakorlatban előforduló betegeket, önként jelentkező normotóniás egészséges véradókat és antihipertenzív terápiában részesülő hipertóniás betegeket vontunk be.

## Vizsgált személyek és módszerek

### *Egészséges személyek és betegek*

A vizsgálathoz 134 személy (80 nő, 54 férfi; életkoruk:  $46,1 \pm 15,5$  év) plazmamintáját használtuk. A minták egyik része a Vas Megyei Markusovszky Kórház Non-profit Zrt. osztályairól és ambulanciáiról érkezett, másik része egészséges, normális vérnyomású önkéntes véradóktól származott. A betegek vizsgálatkérését főként a nehezen beállítható hypertonia, illetve az egyéb okból történt képzőképző vizsgálat során véletlenül felfedezett mellékvese-adenoma indokolta. Vizsgálatainkhoz a mintagyűjtést 2010. májustól 2011. decemberig végeztük. A vizsgált eseteket négy csoportba osztottuk: 26 mellékvese-adenomás, 49 normotóniás egészséges kontroll, 34 nem kezelt és 25 kezelt hipertóniás beteg. Utóbbiak közül kilenc beteg angiotenzin-konvertáló-enzim-gátló (ACE-gátló) vagy angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) készítményt, további kilenc beteg béta-adrenerg receptorblokkolót (béta-B) szedett, hét beteg dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolót (Ca-csatorna-B) kezelésben részesült.

A 26 mellékvese-adenomás beteg közül 19 hipertóniás volt, közülük ötöt kezelték alfa-adrenerg receptorblokkolóval. A betegeknél alkalmazott ilyen készítmények nem befolyásolják a renin-aldosteron rendszer aktivitását, ezért őket is a nem kezelt hipertóniás mellékvese-adenomás esetek közé soroltuk. A mellékvese-adenomás betegek közül öt betegnél PA igazolódott.

Minden vizsgált személynél a vérnyomásmérésen túl meghatároztuk a PRA-, REN-, szérum-ALD-, valamint a szérumnátrium- és káliumszinteket. Valamennyi vizsgált személy normokalaemiás volt (szérumkálium  $3,4\text{--}5,0$  mmol/l között). A hipertóniás mellékvese-adenomás betegek közül 17 esetben intravénás izotóniás nátrium-klorid-infúziós terhelést követően is elvégeztük a renin- és ALD-meghatározást. A szükségesnél egy csővel több mintavételhez a betegek és az önkéntes egészséges véradók írásos beleegyezésüket adták. Tanulmányunk a Helsinki Deklaráció szellemének megfelelően történt, amelyhez a Vas Megyei Markusovszky Kórház Nonprofit Zrt. Regionális/Intézeti Tudomány-etikai Bizottsága beleegyezését adta.

### *Mintavétel, mintakezelés*

A vérminta vétele a beteg nyugodt ülő testhelyzetében történt, amelyet legalább két óra fennlét előzött meg. A plazmából a PRA- és REN-, a szérumból az ALD-, nátrium- és káliumkoncentráció meghatározását végeztük. A vérvételt követően 15–30 percen belül a minták a laboratóriumba kerültek, ahol késedelem nélküli centrifugálás után a plazmát azonnal fagyasztottuk és  $-20$  °C-on tároltuk a feldolgozásig. A tárolási idő nem haladta meg egyik esetben sem a két hetet [8]. A szé-

rummintákból a nátrium és kálium meghatározását azonnal elvégeztük, míg az ALD, REN és PRA méréséhez nyert mintákat  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk a feldolgozásig, ami mindhárom paraméter esetében ugyanazon a napon történt.

### Laboratóriumi módszerek

A PRA mérése radioimmunoassay-vel (RENCTK, DiaSorin) történt az előírásoknak megfelelően az ajánlott hosszabb (18 óra) inkubációs idő betartása mellett. A módszer analitikai szenzitivitása  $0,2\text{ ng/ml/h}$  volt (átváltás reninkoncentrációra:  $1\text{ ng/ml/h} = 8,2\text{ mU/l}$ ), ennél kisebb értékek nem detektálhatónak minősültek. A mérések során az intraassay variációs koefficiens (CV)  $9,9\%$  ( $n = 10$ ;  $13,5 \pm 0,42\text{ ng/ml/h}$ ) és  $7,5\%$  ( $n = 10$ ;  $2,3 \pm 0,05\text{ ng/ml/h}$ ), míg az interassay CV  $12,6\%$  ( $n = 12$ ;  $1,5 \pm 0,05\text{ ng/ml/h}$ ) volt.

A REN mérést kemiluminescens, teljesen automatizált immunometrikus assay-vel (IRMA, DiaSorin) végeztük. A módszer analitikai szenzitivitása  $0,7\text{ ng/l}$  volt (átváltás:  $1\text{ ng/l} = 0,6 \cdot [\text{mU/l}]$ ). Utóbbi értéknél kisebb REN-szintek nem detektálhatónak minősültek. A módszer intraassay CV-értéke  $1,6\%$  ( $n = 12$ ;  $9,8 \pm 0,16\text{ ng/l}$ ) és  $1,3\%$  ( $n = 12$ ;  $99,5 \pm 1,3\text{ ng/l}$ ), míg az interassay CV  $2,6\%$  ( $n = 24$ ;  $9,8 \pm 2,3\text{ ng/l}$ ) és  $1,7\%$  ( $n = 24$ ;  $89,6 \pm 1,5\text{ ng/l}$ ) volt.

A szérum-ALD meghatározása radioimmunoassay-vel történt (RIA, Immunotech). A módszer analitikai szenzitivitása  $0,6\text{ ng/dl}$  (átváltási faktorok:  $\text{ng/dl} = [\text{pg/ml}]/10$ ;  $\text{pmol/l} = 2,774 \cdot [\text{pg/ml}]$ ), az intraassay CV  $5,2\text{ ng/dl}$  szérum-ALD-koncentrációnál  $8,5\%$  és  $39,0\text{ ng/dl}$  szérum-ALD-koncentrációnál  $9,5\%$  volt. Az interassay CV  $9,9\text{ ng/dl}$  szérum-ALD esetén  $6,7\%$  és  $50,4\text{ ng/dl}$  szérum-ALD esetén  $10,4\%$  volt.

### Statisztikai módszerek

A mért paraméterek mindegyike csak logaritmálást követően vált normáloszlásúvá (Kolmogorov–Smirnov-teszt:  $p < 0,01$ ), ezért a táblázatokban a mediánt az alsó és a felső kvartilisekkel (Q25 és Q75) együtt adtuk meg. A szövegek környezetben átlag  $\pm$  standard deviáció (SD) értéket, az ábrákon az átlag  $\pm$  standard hiba (SE) értéket tüntettük fel. A csoportok közötti különbségek statisztikai kiértékelését logaritmálást követő varianciaanalízissel (ANOVA), illetve a páronkénti összehasonlításokat LSD-teszttel végeztük. A mediánok közötti összehasonlítást  $\chi^2$ -teszttel, a csoportok közötti összehasonlítást Kruskal–Wallis rangtranszformációs módszerrel számoltuk (1. táblázatok).

Az intravénás izotóniás nátrium-klorid-infúziós terhelést követő ALD-szintek összesítő elemzését egymintás t-próbával végeztük. Az ALD/PRA és ALD/REN saját diagnosztikus határértéket a kontrollként szolgáló egészséges normotóniás véradók ( $N = 49$ ) eredményei alapján, a lognormál eloszlású hisztogram 97,5

percentilisénel adtuk meg. E határértékeket meghaladó ARR-szinteket tekintettük PA irányában pozitívnak.

Ha a PRA- vagy REN-érték nem volt detektálható, akkor az ARR képzésekor a módszer analitikai szenzitivitási értékét (PRA =  $0,2\text{ ng/ml/h}$ ; REN =  $0,7\text{ ng/l}$ ) használtuk.

Az adatok feldolgozása Statistica for Windows 7.0 programcsomag segítségével, 95%-os konfidenciaintervallum mellett történt.

## Eredmények

### Korreláció a PRA- és a REN-szintek között

A PRA- ( $1,2 \pm 1,4\text{ ng/ml/h}$ ; minimum:  $0,1$ ; maximum:  $8,9\text{ ng/ml/h}$ ) és a REN- ( $12,1 \pm 11,0\text{ ng/l}$ ; minimum:  $0,4$ ; maximum:  $62,1\text{ ng/l}$ ) szintek között szignifikáns erős pozitív korreláció ( $r = 0,84$ ) volt a minták összességét ( $N = 134$ ) tekintve (1. ábra). A korrelációs együttható az  $1,5\text{ ng/ml/h}$ -nál alacsonyabb PRA-tartományban ( $N = 103$ ; PRA:  $0,63 \pm 0,41\text{ ng/ml/h}$ ; minimum:  $0,1$ ; maximum:  $1,4\text{ ng/ml/h}$  és REN:  $8,1 \pm 4,9\text{ ng/l}$ ; minimum:  $0,4$ ; maximum:  $28,8\text{ ng/l}$ ) szignifikáns maradt, bár jóval gyengébben ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,0001$ ).

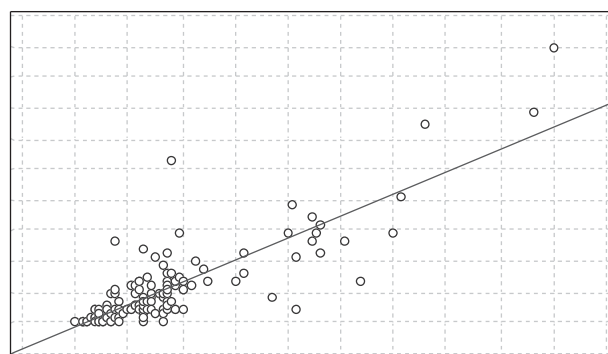
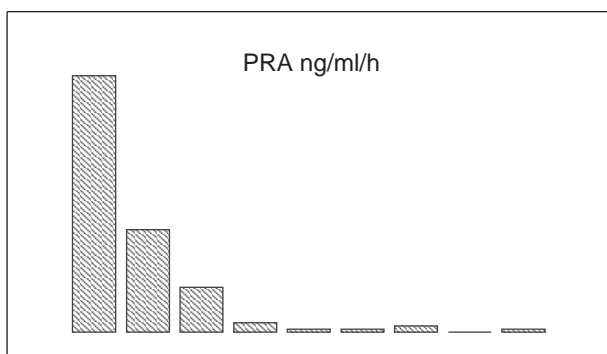
A PRA-szintek a detektálhatósági határ alatt voltak az esetek  $15,7\%$ -ában ( $21/134$  esetben), míg a REN csak egy esetben ( $0,8\%$ ) volt a módszer kimutathatósági határa alatt.

### Eltérések a vizsgált paraméterek medián értékeiben a gyógyszerrel nem kezelt és kezelt csoportokon belül

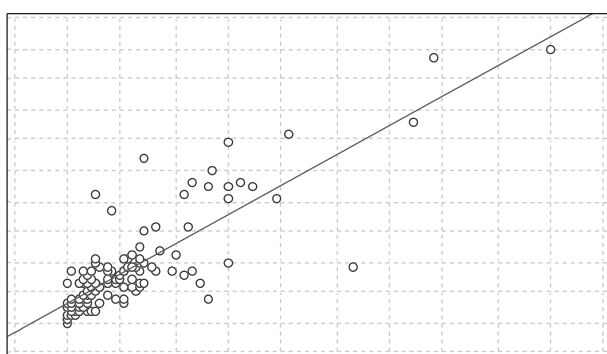
A gyógyszeres terápiában nem részesülő öt csoport medián értékeit, valamint az alsó és felső kvartilisebe eső értékeket az 1. táblázat összegzi. A medián teszt csak az ALD-szintek esetében mutatott ki szignifikáns különbséget ( $p < 0,01$ ), míg a rang transzformációt követő ANOVA-teszt csak a REN esetében nem jelzett szignifikáns különbséget. A csoportok közötti összehasonlítás során mind az ALD/PRA, mind az ALD/REN hányadosok a PA adenomás csoportban voltak a legmagasabbak és szignifikánsan különböztek az összes többi csoportban mért értékektől. Statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb ALD-szint igazolódott a normotóniás adenomás csoportban mind az egészséges kontroll, mind a hipertóniás, illetve PA-adenomás esetekben mért ALD-szintekhez képest (1. táblázat).

Az antihypertenzív kezelés hatását a 2. táblázat foglalja össze. Ebben a matematikai modellben kontrollnak tekintettük a nem kezelt hipertóniás csoportot, illetve pozitív kontrollnak a PA-adenomás eseteket. A medián teszt a PRA- ( $p < 0,001$ ) és a REN-szintek ( $p < 0,05$ ) esetében volt csak szignifikáns, míg a rang transzformációt követő ANOVA használatakor az ALD-szintek kivételével

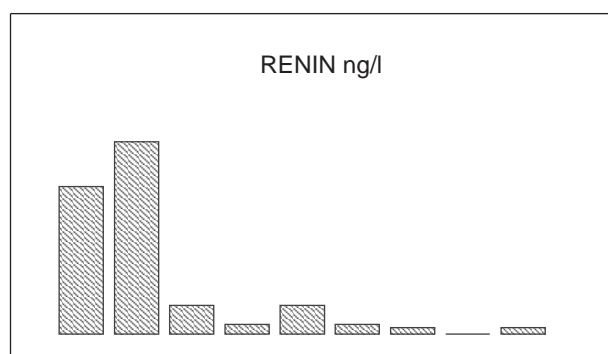
$r = 0,84; p < 0,0001$



-6,5 7,3 21,0 34,7 48,4 62,1  
0,4 14,1 27,8 41,5 55,2 69,0



-0,9 1,1 3,0 5,0 6,9 8,9  
0,1 2,1 4,0 6,0 7,9 9,9



1. ábra | Korreláció a PRA- és a REN-szintek között az összes eset (N = 134) figyelembevételével. Az oszlopok az adott tartományba tartozó esetek arányát illusztrálják

1. táblázat | Kezelésben nem részesülő csoportok medián értékei és a csoportok közötti eltérések

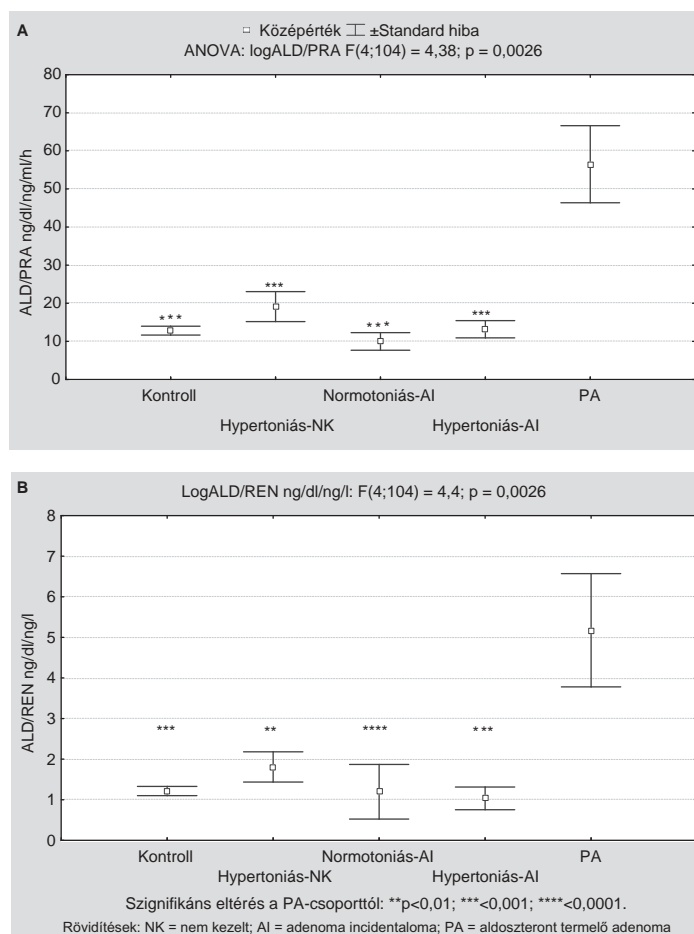
Gyógyszert nem szedő esetek (N) N = 109	ALD ng/dl	PRA ng/ml/h	REN ng/l	ALD/PRA ng/dl/ng/ml/h	ALD/REN ng/dl/ ng/l
	Medián Alsó és felső kvartilis				
Kontroll (49)	10,5 4,8 14,9	0,8 0,5 1,4	9,5 7,7 12,5	13,0 6,1 16,7	1,1 0,5 1,7
Hypertoniás (34)	9,1 5,8 14,7	0,9 0,3 1,4	9,8 5,6 14,3	9,6 6,7 28,1	0,9 0,4 1,6
Normotoniás, mellékvesekéreg-adenoma (7)	3,6** 2,3 6,0	0,6 0,2 0,8	9,3 4,0 13,5	9,3 3,8 15,0	0,6 0,2 1,2
Hypertoniás+mellékvesekéreg-adenoma (14)	7,7 3,8 9,2	0,6 0,2 1,1	9,4 4,0 11,5	13,3 6,1 20,4	0,7 0,5 1,1
PA (aldoszterontermelő adenoma) (5)	15,9 13,3 16,2	0,2*** 0,2 0,4	4,8 1,6 6,5	50,7*** 38,0 79,5	4,2*** 3,3 6,3
<i>Medián teszt: df = 4</i>					
Chi <sup>2</sup>	12,5	NS	NS	NS	NS
P-érték	<0,01				
<i>Kruskal-Wallis ANOVA</i>					
H-érték	15,1	10,7	NS	13,1	13,2
P-érték	<0,01	<0,05		<0,05	<0,01

A csoportok közötti összehasonlítás során szignifikáns eltérés: \*\*kontroll, hypertoniás és PA-csoporthoz hasonlítva ( $p < 0,05$ ); \*\*\*az összes többi csoporthoz hasonlítva ( $p < 0,01-0,05$ ). NS:  $p > 0,05$ .

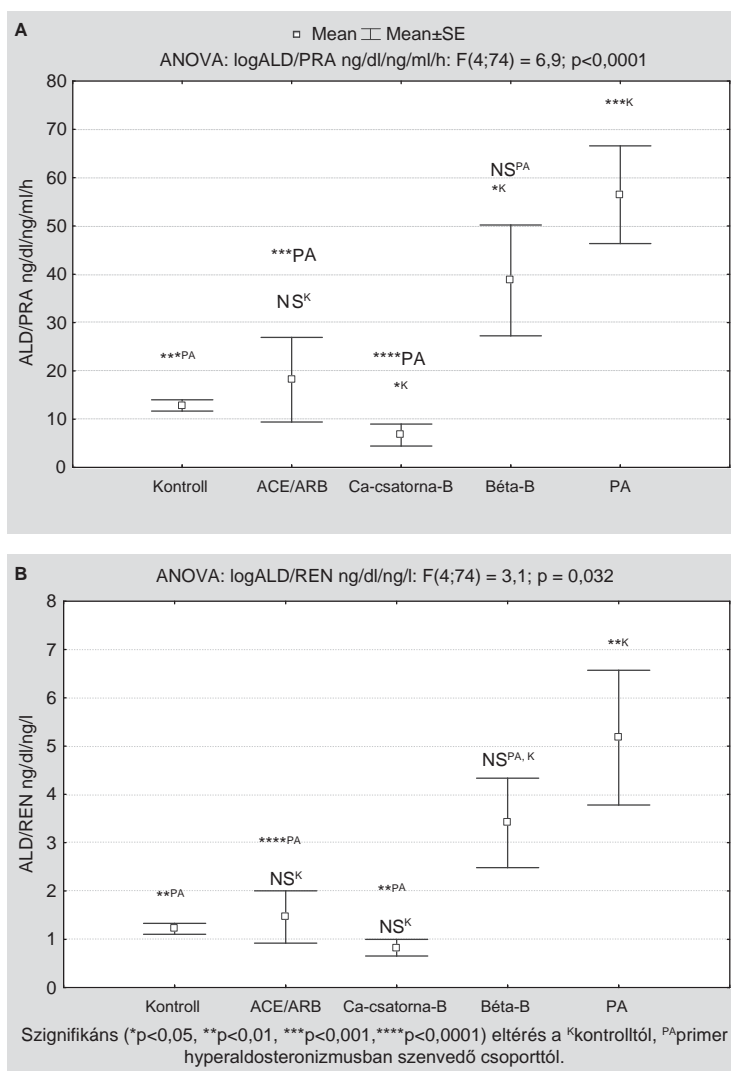
2. táblázat | Gyógyszerelésben részesülő csoportok medián értékei a gyógyszert nem szedő hypertoniás és a primer aldosteronismusban szenvedő (PA) aldosterontermelő mellékvesekéreg-adenomás esetekhez hasonlítva

Csoportok (N) N = 64	ALD ng/dl	PRA ng/ml/h	RENIN ng/l	ALD/PRA ng/dl/ng/ml/h	ALD/REN ng/dl/ng/l
	Medián Alsó és felső kvartilis				
Hypertoniás, nem kezelt (34)	9,1 5,8 14,7	0,9 0,3 1,4	9,8 5,6 14,3	9,7 6,7 28,1	1,0 0,5 1,9
ACE/ARB (9)	8,3 5,0 13,9	1,1 0,4 2,7	12,7 5,8 28,9	4,0 2,8 31,3	0,4 0,2 2,2
Ca-csatorna-B (7)	10,0 4,9 10,6	2,0 1,5 2,7	13,0 9,4 22,0	4,2 2,45 12,5	0,78 0,4 1,3
Béta-B (9)	9,8 7,7 11,9	0,3* 0,2 0,5	3,5 3,4 4,6	39,6 40,1 49,0	2,8 0,4 6,4
PA (aldosterontermelő adenoma) (5)	15,9 13,3 16,2	0,2* 0,2 0,4	4,8* 1,6 6,5	50,7* 38,3 79,5	4,2** 3,3 6,3
Medián teszt: df = 4					
Khi <sup>2</sup>	NS	18,6	11,9	NS	NS
P-érték		<0,001	<0,05		
Kruskal-Wallis ANOVA					
H-érték	NS	16,7	10,3	15,3	10,5
P-érték		<0,01	<0,05	<0,01	<0,05

A csoportok közötti összehasonlítás során szignifikáns (p<0,05) eltérés: \*\*hypertoniás nem kezelt és ACE/ARB kezelt esetekhez, valamint a kalciumcsatorna-blokkoló (Ca-csatorna-IB) csoport értékeihez képest; \*a Ca-csatorna-IB csoporthoz képest. NS: a teszt nem szignifikáns. ACEI: angiotenzin-I-convertáló enzim gátló, ARB: angiotenzin-II-receptor-blokkoló



2. ábra | ALD/PRA és ALD/REN hányadosok a kezelésben nem részesülő csoportokban



3. ábra | ALD/PRA és ALD/REN hányadosok a kontroll-, antihipertenzívumot szedő és PA (aldoszterontermelő adenomás) csoportokban

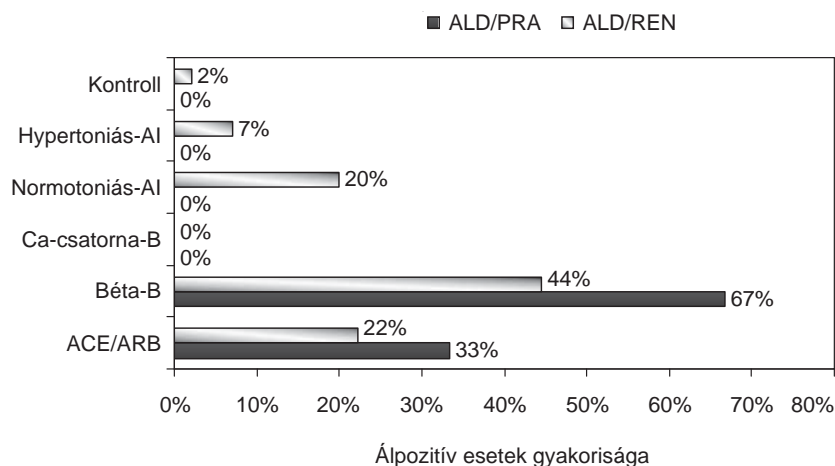
a táblázatban feltüntetett többi négy paraméter tekintetében szignifikáns különbséget mutatott. A PA-adenomás csoportban mért ALD/REN hányados a hypertoniás nem kezelt és az ACE/ARB kezelt esetekhez, valamint a kalciumcsatorna-blokkoló kezelésben részesülő betegek értékeihez képest volt szignifikánsan magasabb.

Az ARR-átlagértékeket a 2. ábra (kezeletlen csoportok) és a 3. ábra (gyógyszerrel kezelt csoportok) szemlélteti. Mindkét ábrán az egyes csoportok értékeit az egészséges kontroll és PA-esetek eredményeivel vettük össze. A kezeletlen csoportok esetében, úgy az ALD/PRA (2. A ábra), mint az ALD/REN (2. B ábra) hányadosok átlagértékeinek logaritmusai a PA-adenomás csoportban szignifikánsan magasabbak voltak a többi csoport értékeihez képest ( $p < 0,01$ ). Az ábrákon jól látható, hogy mindkét módon nyert ARR-átlagérték a csoportokon belül hasonló tendenciát mutatott. Amennyiben csak a hypertoniás, illetve normotoniás betegcsoport értékeit elemeztük ANOVA-val (mindkét módszerre:  $F[3;100] = 0,08-0,8$ ;  $p = 0,57-0,97$ ), egyik

módszerrel sem találtunk szignifikáns eltérést a kontrollcsoport értékeihez képest.

A gyógyszerrel kezelt esetek elemzésekor az ANOVA-próba szignifikanciaszintjében nagyobb különbséget találtunk (logALD/PRA:  $p < 0,0001$  vs. logALD/REN:  $p < 0,05$ ) (3. A és 3. B ábra). Egyik ARR-érték sem különbözött szignifikánsan a béta-blokkolót szedők és a PA-csoport között, de szignifikánsan magasabb volt mindkét hányados a PA-csoportban a kontrollcsoporthoz és az ACE/ARB, valamint a kalciumcsatorna-blokkoló kezelésben részesülő betegek értékeihez képest. Az ALD/REN hányados nem különbözött szignifikánsan a kontroll és a különböző vérnyomáscsökkentő szereket szedő csoportok között, ugyanakkor a kontrollcsoportban az ALD/PRA hányados szignifikánsan különbözött a béta-adrenerg receptorblokkolót szedők és a kalciumcsatorna-blokkoló kezelésben részesülő betegek értékeitől (3. ábra).

Ha a kontroll és a hypertoniás nem kezelt esetekkel hasonlítottuk össze az antihipertenzívumot szedő betegek csoportjait, akkor az ANOVA-teszt csak a



4. ábra | Emelkedett ALD/PRA és ALD/REN hányados előfordulása az egyes csoportokban

logALD/PRA esetében mutatott ki szignifikáns különbséget ( $F[4;103] = 3,2$ ;  $p < 0,05$  vs. logALD/REN:  $F[4;103] = 2,2$ ;  $p = 0,07$ ). A béta-adrenerg receptorblokkolót szedők ALD/PRA értékei szignifikánsan ( $p < 0,01$ ) eltérnek a kontroll, nem kezelt hypertoniás, ACEI/ARB készítményekkel, illetve Ca-csatorna-B szerekekkel kezelt csoportok értékeitől. Az ALD/REN hányadost tekintve a béta-adrenerg receptorblokkolóval kezelt csoport csak a Ca-csatorna-B szerekekkel kezelt csoporttól tért el szignifikánsan ( $p < 0,001$ ). A Ca-csatorna-B szerekekkel kezelt csoportban az ALD/REN hányados szignifikánsan ( $p < 0,01$ ) alacsonyabb volt a kontrollcsoport ALD/REN hányadosához képest ( $0,8 \pm 0,4$  vs.  $1,2 \pm 0,8$  ng/dl/ng/l).

#### Határérték feletti aldosteron-renin hányados előfordulása

Az ARR felső határértéke (cut-off) az egészséges normotoniás kontrollcsoport 97,5% percentilis eredményei alapján az ALD/PRA hányados esetében  $30,0$  ng/dl/ng/ml/h, az ALD/REN hányados esetében pedig  $3,0$  ng/dl/ng/l volt. Ezen cut-off értékeket figyelembe véve az ALD/PRA hányados mind az öt PA-adenomás betegben magasnak bizonyult, ugyanakkor az ALD/REN hányados az öt beteg közül egy esetben a cut-off érték alatt maradt ( $2,0$  ng/dl/ng/l), azaz álnegatív eredményű volt. A vizsgálatba bevont betegek körében álpozítív ALD/REN hányadost 9,5%-os (9/95), álpozítív ALD/PRA hányadost pedig 5,3%-os gyakorisággal (5/95) észleltünk. Emelkedett ARR-értéket leggyakrabban béta-adrenerg receptorblokkolókkal, illetve ritkábban ACE-gátlókkal és ARB-készítményekkel kezelt betegekben találtunk (4. ábra).

#### Megbeszélés

A REN kemilumineszcens immunoassay-k bevezetésekor kiváló korrelációról számoltak be a REN és PRA

között. Az elmúlt években azonban több közlemény jelent meg arról, hogy a PRA-módszerrel mért alacsony reninszinteket a REN-módszerrel nem sikerült kimutatni. Olyan esetről is beszámoltak, ahol szokatlanul magas REN-szintet mértek, de a PRA nem volt emelkedett [7]. Jelen vizsgálatunkban a minták összességét tekintve elfogadható korrelációt találtunk a két módszer eredményei között, azonban az alacsonyabb mérési tartományban ez a korreláció már gyengébbnek bizonyult. Megfigyelésünk a két módszer eltérő analitikai szenzitivitására utal, de nem teszi lehetővé annak megítélését, hogy melyik módszer hatékonyabb a klinikai gyakorlatban.

A gyógyszerek ARR-re való hatását tekintve számos ellentmondásos eredményt találunk a nemzetközi szakirodalomban. *Mulatero és munkatársai* azt találták, hogy a béta-adrenerg receptorblokkoló atenolol 62%-kal növelte, míg a kalciumcsatorna-blokkoló amlodipin, az ACE-gátló fosinopril és az ARB irbesartan 17–43%-kal csökkentette az ARR-értékeket [2]. Ezzel szemben *Schwartz és Turner* vizsgálata azt mutatta, hogy bár az ARR-hányados diagnosztikus cut-off-ját befolyásolta a gyógyszeresedés, de a teszt diagnosztikus pontosságát nem, ha az eredmények értékelésekor a farmakonoknak a renin-angiotenzin-aldosteron rendszerre kifejtett hatását figyelembe vették [19]. Ezért az ARR-vizsgálat előtt az antihipertenzív szerek elhagyását – a gyógyszerkihagyás időigényessége és veszélyei miatt – nem javasolták, azonban fontosnak tartották az eredmények értékelésekor a gyógyszereknek a renin-aldosteron rendszerre kifejtett hatásának számításba vételét. Más szerzők kétségbe vonták a béta-adrenerg receptorblokkolók ARR-hányadost növelő hatását. *Young* szerint a béta-adrenerg receptorblokkolók a renin gátlásán kívül az aldosteronszintet is csökkentik, ezért az ARR-t nem befolyásolják [11]. *Stowasser és Gordon* véleménye szerint azonban az aldosteronszintek kevésbé csökkennek, mert alacsony káliumszint és nem szupprimált ACTH mellett fennmaradhat az aldosterontermelés és az ARR növekedhet [20].



A vérnyomáscsökkentő gyógyszereknek a REN-, PRA-, ALD-szintekre, illetve az ARR-hányadosra gyakorolt hatásának vizsgálatok szignifikáns hatást csak a béta-adrenerg receptorblokkoló esetén tapasztaltunk. A dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkoló az ARR-hányadost gyakorlatilag nem befolyásolta. A szakirodalomban általában az ARR-hányadost növelő hatásról olvashatunk, de saját eredményeinkkel egyező megfigyelésről is beszámoltak. Bár a gyógyszerhatások tekintetében munkánk értékét a viszonylag kis eset-szám jelentősen korlátozza, a renin- és aldosteron-szintek vizsgálatát, amennyiben lehetséges, gyógyszermentes állapotban javasoljuk, különösen akkor, ha nincs mód a különböző gyógyszereket szedő betegek eltérő döntéshozatali határértékének megállapítására.

A renin- és aldosteronvizsgálat módszere a különböző laboratóriumokban különböző lehet, ezért minden laboratóriumban saját döntéshozatali határérték meghatározása javasolt [13], az ARR-hányados esetén is. Vizsgálatunkban a saját döntéshozatali határérték megállapításához viszonylag kisszámú kontroll állt rendelkezésünkre, mégis a szakirodalomban ajánlott értékeknek megfelelő eredményt kaptunk [21]. Az ALD/PRA hányados tekintetében a leggyakrabban idézett ajánlás 20–30 ng/dl/ng/ml/h döntéshozatali határértéket javasol [9], magunk 30 ng/dl/ng/ml/h határértéket állapítottunk meg. Az ALD/REN esetében a javasolt határérték 3,8–5,7 ng/dl/ng/l, saját vizsgálatunkban a határérték ennél alacsonyabb volt (3,0 ng/dl/ng/l). Az eltérést a különböző módszerek, illetve különböző preanalitikai körülmények okozhatják [8].

Az ARR-eredmények értékelésekor a gyógyszer-szedésen kívül a vérvételi körülményeket is figyelembe kell venni. A szérumkáliumszint például jelentősen befolyásolja az aldosteronszintet, de kevésbé a renint; testhelyzet-változtatáskor a reninszint sokkal gyorsabban változik, mint az aldosteron. Az aldosteron- és reninszint méréséből adódó hibák megmásíthatják az ARR-hányadost. Ezért fontos, hogy magas ARR esetén megerősítő vizsgálatot végezzünk a PA igazolására. Egy tanulmányban, amelyben 71, igazoltan PA-ban szenvedő betegnél különböző random és standardizált vérvételek történtek, a betegek 31%-ában legalább egy mérésnél az ARR normális volt [22]. Különösen hypertóniás betegeknél alacsony az ARR specificitása (74–75%) [19], aminek egyik magyarázata, hogy hypertóniás betegek körében gyakori az alacsony reninszint [23]. Az ARR jól használható véletlenszerűen felfedezett mellékvese-adenoma esetén a PA szűrésére [17].

Eredményeinket összefoglalva, az ALD/PRA és ALD/REN hányadosok hatékonysága között viszonylag kis különbségeket találtunk. Tapasztalataink szerint az ALD/PRA hányados vizsgálata valamivel megbízhatóbbnak tűnik, azonban mindkét módszerrel párhuzamosan végzett további klinikai tapasztalatgyűjtés szükséges. Tanulmányunk kis esetszáma nem erősítheti meg

a döntést, hogy az egyik vagy másik módszert részesítjük előnyben a renin-aldoszteon rendszer klinikai vizsgálatára. Ennek ellenére kezdeti tapasztalataink alátámasztják a kétféle ARR klinikai relevanciáját a rutin klinikai gyakorlatban előforduló esetek példáján.

## Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozunk a központi laboratórium RIA-részlegében dolgozó asszisztenseknek és a vérvételben közreműködő szakdolgozóknak lelkiismeretes munkájukért, valamint a Laborexper Kft.-nek, hogy a kvantitatív reninkiteket költségmentesen biztosították a vizsgálatunkhoz.

## Irodalom

- [1] Milliez, P., Giverrd, X., Plouin, P. F., et al.: Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, 45, 1243–1248.
- [2] Mulatero, P., Dluhy, R., Giacchetti, G., et al.: Diagnosis of primary aldosteronism: from screening to subtype differentiation. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2005, 16, 114–119.
- [3] Hood, S., Canon, J., Foo, R., et al.: Prevalence of primary hyperaldosteronism assessed by aldosterone-renin ratio and spironolactone testing. *Clin. Med.*, 2005, 5, 55–60.
- [4] Stowasser, M., Gordon, G. D., Gunasekera, T. G., et al.: High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after non-selective screening of hypertensive patients. *J. Hypertens.*, 2003, 21, 2149–2157.
- [5] Toth, M.: Hyperaldosteronism. In: Hungarian Society of Endocrinology and Metabolism: Guidelines for metabolic and endocrine disorders. [Hyperaldosteronismus. In: Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság: Anyagcsere-Endokrinológiai Útmutató.] Medition Kiadó, Budapest, 2010. [Hungarian]
- [6] McKenna, T. J., Sequeira, S. J., Heffnan, A., et al.: Diagnosis under random condition of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991, 73, 952–957.
- [7] Saeley, J. E., Gordon, R. D., Mantero, F.: Plasma renin and aldosterone measurements in low renin hypertensive states. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2005, 16, 86–91.
- [8] Lócsai, Z., Rácz, K., Patócs, A., et al.: Influence of sampling and storage conditions on plasma renin activity and plasma renin concentration. *Clin. Chim. Acta*, 2009, 402, 203–205.
- [9] Funder, J. W., Carey, R. M., Fardella, C., et al.: Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93, 3266–3281.
- [10] Seifarth, C., Trenkel, S., Schobel, H., et al.: Influence of antihypertensive medication on aldosterone and renin concentration in the differential diagnosis of essential hypertension and primary aldosteronism. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2002, 57, 457–465.
- [11] Young, W. F.: Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2007, 66, 607–618.
- [12] Bajnok, L.: How is it possible to improve the treatment of patients with endocrine hypertension? [Hogyan lehetne javítani az endokrin hypertóniák kezelésének a helyzetén?] *Hypertonia és Nephrologia*, 2009, 13, 11–21. [Hungarian]
- [13] Saeley, J. E.: Plasma renin activity and plasma prorenin assays. *Clin. Chem.*, 1991, 37(10 Pt 2), 1811–1819.
- [14] Pitaressi, T.: Reversible cryoactivation of recombinant human prorenin. *J. Biol. Chem.*, 1992, 267, 11753–11759.
- [15] Morganti, A., Pelizzola, D., Mantero, F., et al.: Immunoradiometric versus enzymatic renin assay: results of the Italian Multicenter Comparative Study. Italian Multicenter Study for Stan-

- dardization of Renin Measurment. *J. Hypertens.*, 1995, 13, 19–26.
- [16] *Brossaud, J., Corcuff, J. B.*: Pre-analytical and analytical considerations for the determination of plasma renin activity. *Clin. Chem. Acta*, 2009, 410, 90–92.
- [17] *Unger, N., Lopez Schmidt, I., Pitt, C., et al.*: Comparison of active renin concentration and plasma renin activity for the diagnosis of primary aldosteronism in patients with an adrenal mass. *Eur. J. Endocrinol.*, 2004, 150, 517–523.
- [18] *De Bruin, R. A., Buhwizen, A., Diederich, S., et al.*: Validation of a new automated renin assay. *Clin. Chem.*, 2004, 50, 2111–2116.
- [19] *Schwartz, G. L., Turner, S. T.*: Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: Diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin. Chem.*, 2005, 51, 386–394.
- [20] *Stowasser, M., Gordon, R. D.*: The aldosterone-renin ratio for screening for primary aldosteronism. *Endocrinologist*, 2004, 14, 267–276.
- [21] *Tin, S. C., Choi, C. H., Shek, C. C., et al.*: The use of aldosterone-renin ratio as a diagnostic test for primary hyperaldosteronism and its test characteristics under different conditions of blood sampling. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90, 72–78.
- [22] *Tanabe, A., Natruse, M., Takagi, G., et al.*: Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, 2489–2494.
- [23] *Gordon, R. D.*: The challenge of more robust and reproducible methodology in screening for primary aldosteronism. *J. Hypertens.*, 2004, 22, 251–255.

(Toldy Erzsébet dr.,  
Szombathely, Markusovszky L. u. 5., 9700  
e-mail: toldy.erszebet@gmail.com)



Hiteles és  
megbízható

## Napivizit.hu

Az egészségügyi szakma zártkörű portálja  
az Akadémiai Kiadótól

### Regisztráljon Ön is!

A Napivizit.hu hiteles és megbízható információforrás,  
amire a napi munkája, illetve továbbképzése során  
támaszkodhat.

- ✓ Szakmai újdonságok
- ✓ Kezelési irányelvek
- ✓ Szakmapolitika
- ✓ Praxishirdetések
- ✓ Álláshirdetések

### Regisztráljon most: [napivizit.hu](http://napivizit.hu)

A használat során szerzett hűségpontokat  
prémium tartalmakra válthatja.



AKADÉMIAI KIADÓ



[napivizit.hu](http://napivizit.hu)