

## ARTICLE — CLINICAL STUDY

## The impact of passive leg rising on sodium excretion in patients with liver cirrhosis

Lazurova I, Wagnerova H, Ladanyiova D, Ondic O, Olexa P, Trejbal D, Kovacova A

*IInd Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Safarikiensis University, Kosice, Slovakia. lazurova@central.medic.upjs.sk*

### Abstract

**18 healthy subjects and 15 patients with liver cirrhosis were examined using a 2-hour method of passive leg rising (PLR). Renal and hormonal responses to PLR were investigated.**

**There was a significant increase in diuresis ( $p < 0.01$ ) and sodium excretion ( $p < 0.01$ ) simultaneously with a decrease in plasma renin activity ( $p < 0.01$ ) and plasma aldosterone ( $p < 0.01$ ) in the group of healthy subjects. Similarly, in the group of patients with liver cirrhosis a significant increase in diuresis ( $p < 0.01$ ), natriuresis ( $p < 0.05$ ) together with a decrease in plasma renin activity ( $p < 0.05$ ) and aldosterone ( $p < 0.01$ ) were detected. 3 of 15 patients were nonrespondents.**

**We conclude that PLR leads to central volume expansion which causes suppression of sodium retaining factors, and the increase in diuresis and natriuresis not only in healthy objects but also in cirrhotics. This simple method may be used as the first therapeutic regimen in patients with cirrhosis and edemas. (Tab. 2, Fig. 3, Ref. 13.)**

**Key words:** passive leg rising, diuresis, natriuresis, plasma renin activity, plasma aldosterone.

Je známe, že pri cirhóze pečene (CP) rovnako ako pri zlyhaní srdca a nefrotickom syndróme dochádza k neuroendokrinným zmenám v zmysle zvýšenia aktivity sympatiku, renínovo-angiotenzínovo-aldosterónového systému (RAAS) a arginín-vazopresínu (AVP), čo je prejavom adaptácie organizmu na redukovanú náplň arteriálneho riečiska (Epstein, 1985; Lazúrová a spol., 1995; Schrier a Martin, 1997).

Účasť jednotlivých humorálnych faktorov v patogenéze CP sa študovala pomocou viacerých modelov objemovej expanzie (infúzia fyziologického roztoku, peritoneo-venózný shunt, termoneutralná vodná imerzia) (Gruber a spol., 1980; Epstein, 1985; Lazúrová a spol., 1994). V literatúre sú ojedinelé správy o použití metódy pasívneho zdvihnutia dolných končatín (PLR), ktorá je tiež vhodným modelom na sledovanie odpovede organizmu na akútnu objemovú expanziu. Je však málo prác zaoberajúcich sa jej použitím pri patogenetických výskumoch a terapeutickom použití pri cirhóze pečene (Burghardt a spol., 1988).

V tejto práci sme študovali renálnu a humorálnu odpoveď na PLR u zdravých osôb a chorých s cirhózou pečene.

### Súbor a metódy

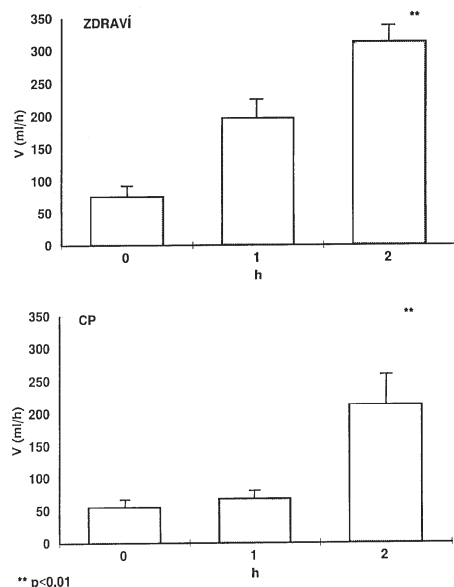
U 18 zdravých osôb vo veku od 18 do 54 rokov ( $28,5 \pm 2,5$ ) a u 15 chorých s cirhózou pečene vo veku od 38 do 65 rokov ( $50 \pm 5,2$ ) sme vykonali PLR.

Vyšetrovaná osoba dostala v deň vyšetrenia ľahké raňajky a vypila 200 ml slabého čaju a potom ešte každú hodinu počas vyšetrenia 100 ml vody na udržanie hydratácie a konštantnej glomerulárnej filtrácie. 1 hodinu pred vyšetrením sedela a potom zaujala vodorovnú polohu so zdvihnutými dolnými končatinami približne  $30^\circ$  oproti podložke počas 2 hodín. Vzorky moču sme zbierali 1 hodinu pred testom a každú hodinu počas PLR testu. Pred vyšetrením a po vyšetrení sme odoberali vzorky krvi na určenie plazmatickej renínovej aktivity (PRA) a plazmatického aldosterónu (PA).

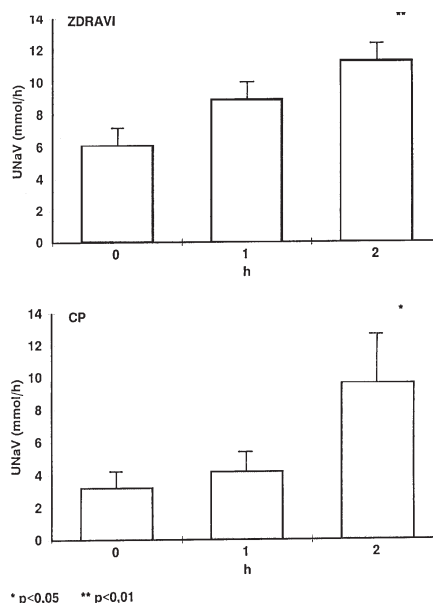
V moči sme vyšetrovali diurézu (V), nátriurézu (UnaV), kaliurézu (UKV) a osmolaritu (Uosm).

Elektrolyty a osmolaritu sme určovali na Oddelení klinickej biochémie FNŠP v Košiciach rutinnými metódami. Je známe, že PRA a PA sú vysoko termolabilné substancie, na čo sme prihliadali pri odbere a spracovaní materiálu. Vzorky krvi sme odoberali bez použitia Esmarchovho škrtidla, aby sme zabránili hemolýze, do vopred vychladených skúmaviek s malým množstvom EDTA. Po odbere boli skúmavky s krvou ihneď scentrifugované v chladiacej centrifúge a plazma uchovaná v mrazničke do vyšetrenia.

**Address for correspondence:** I. Lazurova, MD, PhD, IInd Dpt of Internal Medicine LF UPJS, Trieda SNP 1, SK-040 66 Kosice, Slovakia. Phone: +421.95.6423 444



**Fig. 1.** Mean values of diuresis (V) before and during PLR in healthy humans (n=18) and patients with the liver cirrhosis (n=15).  
Obr. 1. Priemerné hodnoty ( $x \pm SE$ ) diurézy (V) pred a počas PLR u zdravých (n=18) a chorých s cirhózou pečene (CP) (n=15).



**Fig. 2.** Mean values of sodium excretion (UnaV) before and during PLR in healthy humans (n=18) and patients with liver cirrhosis (n=15).  
Obr. 2. Priemerné hodnoty ( $x \pm SE$ ) nátriurézy (UnaV) pred a počas PLR u zdravých (n=18) a chorých s cirhózou pečene (CP) (n=15).

PRA a aldosterón boli merané v RIA metódou použitím súprav UVVVR Praha.

Výsledky sme hodnotili štatisticky použitím analýzy rozptylu (Anova), resp. párového t-testu.

## Výsledky

### Skupina zdravých osôb

V skupine zdravých došlo k významnému zvýšeniu diurézy ( $F=13,1$ , t.j.  $p<0,01$ ) (obr. 1) a nátriurézy ( $F=6,7$ , t.j.  $p<0,01$ ) (obr. 2), pričom zmeny kaliurézy neboli štatisticky významné. Zistili sme štatisticky významný pokles PRA a aldosterónu v súbore zdravých dobrovoľníkov ( $p<0,01$  pre PRA aj PA). Signifikantne sa znížila aj močová osmolarita Uosm ( $F=14,8$ ,  $p<0,01$ ).

Hodnoty sledovaných parametrov pred a po PLR u zdravých osôb sú v tabuľke 1.

### Skupina cirhóz

Aj v skupine cirhotikov všetci pacienti okrem jedného reagovali vzostupom diurézy aj nátriurézy na PLR, čo bolo štatisticky významné ( $p<0,01$  pre diurézu a  $p<0,05$  pre nátriurézu) (obr. 1 a 2). Nátriuretická odpoveď bola u 2 chorých na nižšej kvantitatívnej úrovni a títo pacienti mali zároveň najvyššie hladiny PRA. Preto sme troch spomínaných chorých považovali za nonrespondentov, ostatných pacientov za respondentov.

PLR aj v skupine cirhotikov navodila významný pokles PRA ( $p<0,05$ ) aj plazmatického aldosterónu ( $p<0,01$ ), hoci rozptyl hodnôt bol medzi jednotlivými chorými výrazný (tab. 2).

Aj pokles Uosm bol štatisticky významný ( $p<0,01$ ) a podobne ako v skupine zdravých k štatisticky významnej zmene kaliurézy nedošlo (tab. 1, 2).

Keďže chorí s cirhózou pečene boli na chronickej liečbe diuretikami, bazálne ani stimulované hodnoty humorálnych parametrov sme vzájomne neporovnávali.

## Diskusia

Jedným zo znakov cirhózy je tendencia retinovať Na a porušená schopnosť vylúčiť voľnú vodu, čo nie je spôsobené iba redukciami glomerulárnej filtrácie. Schierova „underfill“ teória vychádza z toho, že vplyvom periférnej vazodilatácie dochádza k poklesu efektívneho cirkulujúceho objemu krvi, čo má za následok neurohumorálnu aktiváciu. Zvyšuje sa hladina vazopresínu, catecholamínov a aktivuje sa reninovo-aldosterónový systém, vý-

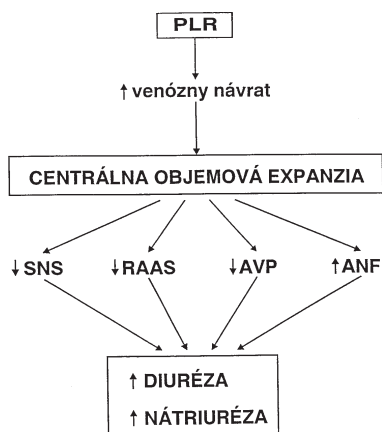
**Tab. 1.** Mean values of diuresis (V), natriuresis (UnaV), potassium excretion (UKV), urinary osmolality (Uosm), plasma rennin activity (PRA) and plasma aldosterone (PA) before and after PLR in healthy subjects (n=18).

**Tab. 1.** Hodnoty sledovaných parametrov pred a po PLR u zdravých dobrovoľníkov (n=18).

h	0	1	2
V (ml/h)	76,1±11	197±25	313±25**
UnaV (mmol/h)	6,1±0,9	8,9±0,9	11,3±1**
UKV (mmol/h)	3,5±1	3,5±0,5	4,4±0,4
Uosm (mOsm/kg)	643±81	301±69	171±26**
PRA (ng/ml/h)	1,8±0,3	0,5±0,1**	
PA (pg/ml)	72±11	27,7±5,9**	

\*\*  $p<0,01$

Štatistické významnosti sú uvádzané v porovnaní s nultou hodinou.



**Fig. 3. Physiological effects of passive leg rising (PLR).** SNS — sympathetic nervous system, RAAS — renin-angiotensin-aldosterone system, AVP — arginin vasopresin, ANF — atrial natriuretic factor. **Obr. 3. Mechanizmus účinku pasívneho zdvihnutia dolných končatín (PLR).** SNS — sympatikový nervový systém, RAAS — renínovo-angiotenzínovo-aldosterónový systém, AVP — arginin vazopresin, ANF — atriálny nátriuretický faktor.

sledkom čoho je retencia vody, sodíka a tvorba edémov (Schrier, 1990; Schrier a Martin, 1997).

Jedným z terapeutických cieľov pri dekompenzovanej cirhóze pečene je teda snaha ovplyvniť hladiny humorálnych faktorov — teda znížiť aktivitu sympatika, RAS, aldosterónu, vazopresínu a zvýšiť aktivitu nátriuretických faktorov, hlavne atriálneho nátriuretického peptidu.

Už dávnejšie si niektorí autori všimli, že v preascitickom štádiu CP je zvislá poloha (státie) predisponujúci faktor pre retenciu tekutín, pričom v ležiacej polohe dochádza k úprave vylučovanie vody a sodíka (Bernardi a spol., 1993). Preto okrem viacerých farmakologických možností existujú aj rôzne fyzikálne manévry, ktoré sa používajú jednak za účelom patofyziologických štúdií, ale aj ako doplnkové metódy pri liečbe edémov. O vplyve vodnej imerzie na humorálne parametre a exkréciu vody a sodíka sme referovali v niektorých prácach (Lazúrová a spol., 1994). Oveľa jednoduchšou metódou je PLR, ktorého mechanizmus účinku je na obrázku 3.

**Tab. 2. Mean values of diuresis (V), natriuresis (UnaV), potassium excretion (UKV), urinary osmolality (Uosm), plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone (PA) before and during PLR in group of cirrhotics (n=15).**

**Tab. 1. Hodnoty sledovaných parametrov (x±SE) pred a po PLR v skupine chorých s CP (n=15).**

h	0	1	2
V (ml/h)	55±13	68±12	213±57**
UnaV (mmol/h)	3,2±1,1	4,2±1,2	9,6±3*
UKV (mmol/h)	1,3±0,4	1,3±0,3	2,2±0,4
Uosm (mOsmol/kg)	559±51	489±65	326±65**
PRA (ng/ml/h)	16,2±8	6,1±2,2*	
PA (pg/ml)	263±73	112±40**	

\*p<0,05, \*\*p<0,01

Štatistické významnosti sú uvádzané v porovnaní s nultou hodinou.

Vplyvom zvýšenia venózneho návratu dochádza k centrálnej objemovej expanzii s následnou redukciou aktivity sympatiky, RAAS a vazopresínu a k zvýšeniu atriálneho nátriuretického peptidu (ANP) (Burghardt a spol., 1988; Lazúrová a spol., 1999).

Spôsoby PLR môžu byť rôzne. Na obrázku 1 uvádzame klasickú metódu so zdvihnutím dolných končatín oproti podložke o 30°. V literatúre je len niekoľko správ o využití tejto metódy v patofyziologických štúdiách, a to hlavne pri štúdiu baroreflexov pri arteriovej hypertenzii prípadne hypovolémii. Fyziologické práce uvádzajú, že vplyvom PLR dochádza k vzostupu centrálneho venózneho objemu, a tým k zvýšeniu srdcového indexu, srdcového výdaja, a to nielen u zdravých, ale aj u hypovolemických osôb (Wong a spol., 1989; Kyriakides a spol., 1994). V dôsledku stimulácie baroreceptorov dochádza k supresii catecholamínov, PRA a aldosterónu (Grassi a spol., 1988; Lazúrová a spol., 1998), a tým k vzostupu diurézy a nátriurézy (Burghardt a spol., 1988; Lazúrová a spol., 1998).

Aj táto naša štúdia dokumentuje pokles aktivity RAAS a vzostup diurézy a exkrécie Na počas 2-hodinového PLR. Aj keď sme hladinu vazopresínu nestanovovali, významné zníženie Uosm svedčí najskôr o jeho poklese v dôsledku centrálnej objemovej expanzie. Len 1 práca sa v dostupnej literatúre zaoberá vplyvom PLR na renálne a humorálne parametre u chorých s cirhózou pečene (Burghardt a spol., 1988). Uvedení autori však použili modifikovaný model PLR so zdvihnutím DK o 90° a ohnutím kolien tiež o 90°. Zistili aj zvýšenie renálnej exkrécie sodíka spolu s útlmom aktivity PRA a aldosterónu a vzostupom hladín ANP, pričom najcitlivejšie reagoval plazmatický aldosterón. Podobne ako štúdie s termoneutrálnou vodnou imerziou aj štúdie s PLR dokumentujú skutočnosť, že aktivita RAAS je hlavným faktorom kontrolujúcim renálnu exkréciu sodíka, ktorá zároveň modifikuje renálnu odpoveď na nátriuretické faktory a pravdepodobne aj diuretiká. Túto skutočnosť potvrdzuje aj to, že 3 chorí s najnižšou nátriurézou mali najvyššie hladiny PRA a aldosterónu v plazme.

Okrem patofyziologického významu má pasívne zdvihnutie dolných končatín význam aj terapeutický, výrazným zvýšením diurézy a nátriurézy môže predstavovať jeden z prvých nenáročných opatrení pri prijatí dekompenzovaného cirhotika do nemocnice.

Pre svoju jednoduchosť by sa mohla metóda PLR všeobecne použiť ako doplnková liečba edémov pri CP popri liečbe diuretikami.

## Literatúra

**Bernardi M., DiMarco C., Trevisani F. a spol.:** Renal sodium retention during upright posture in preascitic cirrhosis. *Gastroenterology*, 105, 1993, s. 188–193.

**Burghardt W., Muller R., Diehl K.L., Wernze H.:** Interrelationship between atrial natriuretic peptide and plasma renin, aldosterone and catecholamines in hepatic cirrhosis: the effect of passive leg rising. *Z. Kardiol.*, 77, 1988, Suppl. 2, s. 109–110.

**Epstein M.:** Renal complications of liver disease. *Clin. Symposia. CIBA*, 37, 1985.

**Grassi G., Gianattanasio C., Cuspidi C. a spol.:** Cardiopulmonary receptor regulation of renin release. *Amer. J. Med.*, 11, 1988, č. 3A, s. 97–104.

- Gruber K.A., Whitaker J.M., Buckalew W.M. Jr.:** Endogenous digitalis-like substances in plasma of volume expanded dogs. *Nature*, 287, 1980, s. 743—745.
- Kyriakides Z.S., Koukoulas A., Paraskevaïdis I.A. a spol.:** Does passive leg rising increase cardiac performance? A study using Doppler echocardiography. *Int. J. Cardiol.*, 44, 1994, č. 3, s. 288—293.
- Lazúrová I., Lichardus B., Luczy B., Rosochová I., Trejbal D., Macháková Y., Hildebrand T., Fedorová E., Murár J.:** Vplyv vodnej imerzie na humorálne a močové parametre u zdravých osôb a chorých s cirhózou pečene. *Bratisl. lek. Listy*, 95, 1994, č. 1, s. 29—33.
- Lazúrová I., Rosochová I., Lichardus B., Trejbal D., Hildebrand T., Tkáč I., Macháková Y., Murár J.:** Neurohumorálna aktivita pri cirhóze pečene. *Vnitř. Lék.*, 41, 1995, s. 667—671.
- Lazúrová I., Wagnerová H., Trejbal D., Olexa P., Ondič O., Petrovičová J., Kováčová A.:** A study of the renal sodium excretion during the normal menstrual cycle using method of passive leg rising. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 107, 1999, s. 198—202.
- Pasqualetti P., Casale R.:** The atrial natriuretic peptide-renin-aldosterone system in hepatorenal syndrome. *Riv. Eur. Sci. Ed. Pharmacol.*, 18, 1996, s. 137—141.
- Schrier R.W.:** Body fluid volume regulation in health and disease: A unifying hypothesis. *Ann. Intern. Med.*, 113, 1990, s. 155—159.
- Schrier R.W., Martin P.Y.:** Sodium and water retention in chronic liver disease: Causes and Consequences. S. 63—70. In: Arroyo V. a spol.: *Therapy in liver disease. The pathophysiological basis of therapy.* Masson, S.A., 1997.
- Wong D.H., Tremper K.K., Zaccari J., Hajduczek J., Konchigeri H.N., Hufstedler S.M.:** Acute cardiovascular response to passive leg raising. *Crit. Care Med*, 16, 1988, č. 2, s. 23—25.

Received February 12, 2001.

Accepted March 15, 2001.

#### Abstrakt

Lazúrová I., Wágnerová H., Ladányiová D., Ondič O., Olexa P., Trejbal D., Kováčová A.:  
Vplyv pasívneho zdvihnutia dolných končatín na exkréciu sodíka u chorých s cirhózou pečene  
*Bratisl. lek. Listy*, 102, 2001, č. 4, s. 196—199

Autori vyšetřili diurézu, nátriurézu a humorálne parametre — plazmatickú renínovú aktivitu (PRA) a plazmatický aldosterón (PA) u 18 zdravých osôb a 15 chorých s cirhózou pečene za podmienok pasívneho zdvihnutia dolných končatín o 30 stupňov oproti podložke (PLR).

V súbore zdravých došlo k významnému zvýšeniu diurézy ( $p < 0,01$ ) a nátriurézy ( $p < 0,01$ ), čo bolo sprevádzané významným poklesom PRA ( $p < 0,01$ ) a PA ( $p < 0,01$ ). Podobne sa správala diuretická ( $p < 0,01$ ) a nátriuretická ( $p < 0,05$ ) odpoveď u chorých s cirhózou, aj keď 3 chorí s vysokou hladinou PRA zvýšením exkrécie Na na PLR nereagovali. Signifikantne sa znížili hodnoty PRA ( $p < 0,05$ ) a aldosterónu ( $p < 0,01$ ).

Metóda PLR vedie k vzniku centrálnej objemovej expanzie, čo vyvolá pokles nátriumretenčných humorálnych mechanizmov, a tým zvýšenie diurézy a nátriurézy u zdravých, ale aj u pacientov s cirhózou pečene a edémami. Túto jednoduchú metódu teda možno použiť ako jedno z prvých opatrení pri prijatí dekompenzovaného cirhotika do nemocnice. (*Tab. 2, obr. 3, lit. 13.*)

**Kľúčové slová:** pasívne zdvihnutie dolných končatín, diuréza, nátriuréza, plazmatická renínová aktivita, aldosterón.

II. interná klinika Fakultnej nemocnice s poliklinikou a Lekárskej fakulty Univerzity P.J. Šafárika v Košiciach  
Adresa: Doc. MUDr. I. Lazúrová, CSc., II. interná klinika LF UPJŠ, Trieda SNP 1, 040 66 Košice.