

Vybrané biomarkery ortostatickej intolerancie

Barbora Bačkorová, Ivica Lazúrová

1. interná klinika UNLP a UPJŠ LF Košice

Ortostatická intolerancia (OI) sa definuje ako skupina ochorení, pre ktoré je typická manifestácia príznakov v stojacej polohe. Tieto príznaky vyplývajú z cerebrálnej hypoperfúzie a vymiznú v polohe ležiacej. Do tejto skupiny chorôb zaraďujeme syndróm posturálnej ortostatickej intolerancie (POTS), ortostatickú hypotenziu (OH) a vazovagálnu ortostatickú synkopu. Jednotlivé ochorenia majú podobný klinický obraz (poruchy vízu, slabosť, závraty, nevoľnosť, bolesti hlavy, únava). Vzájomne sa však odlišujú biochemickými, autonómnymi a hemodynamickými charakteristikami.

Cieľom uvedenej práce je podať prehľad poznatkov o humorálnych a neuronálnych markeroch, ktoré sa zapájajú do etiopatogenézy ortostatickej intolerancie.

Kľúčové slová: biomarkery, ortostatická intolerancia, POTS, vazovagálna synkopa.

Selected biomarkers of orthostatic intolerance

Orthostatic intolerance (OI) is defined as a group of diseases which symptoms are typically manifested in a standing position. These symptoms result from cerebral hypoperfusion and disappear in the supine position. We include postural orthostatic intolerance syndrome (POTS), orthostatic hypotension (OH) and vasovagal orthostatic syncope in this group of diseases. Each of them have similar clinical presentation (blurred vision, weakness, dizziness, nausea, headaches, fatigue). However, they vary from each other in biochemical, autonomic and hemodynamic characteristics.

The aim of the work is to provide an overview of humoral and non-human markers that are involved in the etiopathogenesis of orthostatic intolerance.

Key words: biomarkers, orthostatic intolerance, POTS, vasovagal syncope.

Úvod

Nerovnováha v autonómnom nervovom systéme vedie k vzniku ortostatickej intolerancie (OI). Klasickými príznakmi sú závraty, bolesti hlavy, porucha vízu, či krátkodobé poruchy vedomia (synkopy). Napriek intenzívnemu výskumu stále nie je úplne objasnený presný patomechanizmus jej vzniku. Príznaky sú vyvolané hypoperfúziou v centrálnom nervovom systéme, ktorá presahuje autoregulačné mechanizmy mozgovej regulácie. Predpokladá sa, že až 25 % populácie zažije aspoň raz v živote epizódu synkopy (1). Ortostatická intolerancia je súhrnný názov pre syndrómy posturálnej ortostatickej intolerancie (POTS), ortostatickej hypotenzie (OH) a vazovagálnej ortostatickej synkopy. Aj keď rozličné syndrómy ortostatickej intolerancie sa manifestujú podobnými prejavmi, existujú rozdiely v ich biochemických a hemodynamických parametroch. Ortostatická intolerancia je častá vo všetkých vekových skupinách, najčastejšia však v staršom veku (2). U zdravých jedincov dôjde pri postavení sa k zníženiu venózneho

návratu krvi a zároveň poklesu srdcového výdaja, čím sa aktivujú baroreceptory v karotickom sínuse a aorte. Tým dochádza k poklesu aktivity parasimpatikového nervového systému a nárastu srdcovej frekvencie, čo v konečnom dôsledku vedie k zvýšeniu srdcového výdaja. Zároveň sa aktivuje sympatikový nervový systém, ktorý vedie ku zvýšeniu srdcovej frekvencie (SF), kontraktility a periférneho cievneho odporu prostredníctvom vazokonstrikcie arteriol (3). Najrozšírenejšou diagnostickou metódou je realizácia head up tilt testu (HUT testu). Jeho cieľom je posúdenie hemodynamickej odpovede jedinca pri naklonení pacienta do 60-stupňového uhla na naklonenej rovine. Počas neho dochádza k stagnácii krvi pod bránicou, čo vedie k poklesu venózneho návratu a stimulácii autonómneho nervového systému. Existuje niekoľko protokolov, pričom najpoužívanejším je taliansky protokol, pri ktorom v prípade, že sa počas prvých 20 minút testu neobjavia typické príznaky hypoperfúzie mozgu, sú pacienti stimulovaní sublingválnou aplikáciou nitroglycerínu (1, 33).

Syndróm posturálnej ortostatickej tachykardie (POTS) je definovaný ako nárast SF o 30/min, alebo sínusová tachykardia viac ako 120/min počas prvých 10 minút od postavenia sa, bez výrazného poklesu tlaku krvi (1, 4).

Ortostatická hypotenzia (OH) je charakterizovaná ako pokles systolického tlaku o 20 mm Hg a/alebo diastolického o 10 mm Hg. Rozlišujeme klasickú, iniciálnu a oneskorenú formu. Klasická forma sa manifestuje do 3 minút od postavenia sa. Pri iniciálnej forme dôjde k rozvoju príznakov počas prvých 15 sekúnd. Táto forma je pozorovaná iba pri aktívnom postavení sa a nie pri HUT teste. Na základe štúdií nevedie k zvýšenému riziku mortality a morbiditu. Pri oneskorenej OH dochádza k poklesu tlaku krvi po 3 minútach od postavenia sa. Pri tejto forme je časom pozorovaný rozvoj neurodegeneratívnych ochorení. Príčiny vzniku OH rozdeľujeme na neurogénne a neneurogénne. K neneurogenným príčinám zaraďujeme dehydratáciu, adrenálnu insuficienciu, závažnú anémiu, alkohol, alebo užívanie niektorých liekov, akými sú tricyklické antidepresíva, diuretiká, či nitráty. Častá býva aj pri kardiálnej dekompenzácií. Na vzniku neurogénej OH sa najčastejšie podieľa Parkinsonova choroba, demencia s Lewyho telieskami a multisystémová atrofia. Neurogénna OH môže byť prvou manifestáciou Parkinsonovej choroby. Ortostatická hypotenzia je častá hlavne u starších pacientov. Až 20 % ľudí nad 70 rokov má dokumentovanú OH. Vo všeobecnosti je asociovaná s vyšším rizikom kardiovaskulárnych ochorení (vyššie hladiny fibrinogénu, troponínov, NT-proBNP, zhrubnutá intima karotíd, hypertrofia ľavej komory, diastolická dysfunkcia, fibrilácia predsiení, cievna mozgová príhoda, infarkt myokardu), rovnako ako aj s vyšším rizikom pádov (5, 6, 7, 8, 9).

Liečebnou metódou sú režimové opatrenia, zvýšený prísun soli a kompresívne pančuchy. Medikamentózne sa ako prvá línia liečby OH používa fludrokortizón (syntetický mineralokortikoid), ktorý zvyšuje cirkulujúci objem a tlak krvi spätnou resorpciou sodíka v tubuloch a midodríne, ktorý pôsobením cez alfa receptory funguje ako vazokonstriktor (5, 10, 11).

Vazovagálna synkopa (VVS) sa definuje ako nerovnováha medzi sympatikovým a parasympatikovým nervovým systémom. Na základe odpovede v HUT teste sa rozdeľuje na kardioinhibičnú (pokles SF o 40/min na viac ako 10 s), vazodepresorickú (prudký pokles krvného tlaku, ale SF neklesne o viac ako 10 %), alebo zmiešanú formu. Existuje niekoľko hypotéz mechanizmu vzniku, podľa ktorých dochádza pravdepodobne k zvýšenej aktivite parasympatika a inhibícii sympatikovej aktivity (12).

Najvýznamnejšie biomarkery OH

Kopeptín a vazopresín

Kopeptín je syntetický glykopeptid syntetizovaný z vazopresínu (AVP), ktorý sa na rozdiel od nestabilného AVP v in vivo podmienkach vylučuje v rovnakej miere, ale zostáva stabilný v krvnom obeh. Za fyziologických okolností sa AVP syntetizuje v závislosti od osmotického tlaku a cirkulujúceho objemu krvi. Pri náraste osmolarity dochádza k sekrécii AVP, ktorý svojimi účinkami vyvolá spätnú resorpciu vody v obličkách a normalizáciu osmolarity krvi. Pokles tlaku pri POTS vedie

k stimulácii sekrécie AVP. Blokovaním beta receptorov sa znižuje hladina katecholamínov v krvi. Redukcia SF pri POTS je však kontraproduktívna v prípade, že nárast srdcovej frekvencie je v dôsledku nízkeho srdcového výdaja (hypovolemický typ POTS), ale môže byť efektívna pri tachykardii vyvolanej nadmernou aktiváciou sympatika (hyperadrenergický typ) (13, 14). Zhao et al. sledovali vo svojej práci hladiny kopeptínu ako potenciálneho markera terapeutickú účinnosti liečby metoprololom pri POTS. Hladina kopeptínu bola v tejto štúdii vyššia u pacientov s POTS (13). V inej štúdii pacienti s VVS mali vyššie hodnoty vazopresínu, ktorý pôsobí ako vazokonstriktor pôsobením na V1 receptor v cievach. Zároveň spätne resorbuje vodu cez V2 receptory v obličkách. Jeho vplyvom na V3 receptory neurónov hypofýzy dochádza k uvoľneniu ACTH. Vazopresín podľa týchto autorov zvyšuje senzibilitu baroreflexu (15).

Barbot et al. vo svojej štúdii sledovali OH u pacientov s **diabetes insipidus**. Porušená autonómna regulácia a prejavy ortostatickej hypotenzie boli prítomné aj napriek substitučnej liečbe desmopresínom, stabilizácii elektolytov a vodnej bilancie. Autori to vysvetľujú vazoaktívnym vplyvom vazopresínu na hladké svaly. Masívne uvoľnenie vazopresínu slúži ako kompenzačná reakcia pri prevencii cerebrálnej hypoperfúzie. Desmopresín má v porovnaní s vazopresínom vyšší antidiuretický efekt, ale minimálny presorický efekt, na základe čoho si autori vysvetľujú pretrvávajúcu ortostatickú hypotenziu aj pri adekvátnej substitučnej liečbe. Vazopresín pôsobením na locus coeruleus vyvoláva nárast krvného tlaku a srdcovej frekvencie stimuláciou sympatika. Nedostatok vazopresínu preto vysvetľuje absenciu reflexnej tachykardie pri poklese tlaku (16).

Adrenomedulín

Adrenomedulín je peptid s vazodilatačným, antimitogénnym a diuretickým účinkom. Jeho stanovenie v plazme je problematické pre krátky polčas rozpadu, preto sa stanovuje jeho stredný fragment (proadrenomedulín), ktorý sa do krvi vylučuje v rovnakom množstve. Adrenomedulín má aj centrálné účinky na sympatikový nervový systém, vďaka čomu vyvoláva tachykardiu u pacientov s POTS. Zvýšené hladiny boli pozorované u pacientov s POTS a zároveň boli vyššie u tých jedincov, ktorí priaznivo reagovali na liečbu midodrínom. Autori si vyššie hladiny vazodilatačného adrenomedulínu vysvetľujú ako kompenzačnú reakciu na vazokonstrikčné účinky midodrínu pôsobiaceho na alfa receptory (17). Plasek et al. vo svojej práci nezaznamenali významnú zmenu hladiny adrenomedulínu u pacientov s VVS v porovnaní s kontrolnou vzorkou (18).

Rezistín

Rezistín je peptid syntetizovaný z adipocytov, ktorý vedie k vazokonstrikcii a redukcii diastolickej funkcie srdca. Jeho hladiny sú vyššie u pacientov s POTS. Na patogenéze vzniku POTS sa podieľa aj periférna vazodilatácia. V krvi pacientov boli namerané vyššie hladiny oxidu dusnatého a syntázy oxidu dusnatého. Rezistín ako vazokonstriktor podporuje zápalovú reakciu v stene ciev pôsobením cez prozápalové cytokíny a indukuje hyperpláziu endotelu ciev, pôsobením na signálne dráhy v bunke. Rezistín teda môže pôsobiť ako protektívny faktor v patogenéze vzniku POTS, čím by predstavoval nový prístup v liečbe pacientov. V tejto štúdii tiež autori zaznamenali pozitivitu širokého

spektra autoprotilátek, čo vedie k predpokladu, že na vzniku POTS sa môžu podieľať autoimunitné ochorenia (19).

Noradrenalin a adrenalin

Bázané hladiny noradrenalinu v krvi pacientov s POTS sú v norme, avšak pri HUT teste dochádza k jeho rýchlemu vzostupu. Vyššie hladiny noradrenalinu poukazuje na pozitívnu asociáciu medzi hladinou NA a účinnosťou betablokátorov. Pri POTS sa opisuje tzv. renínovo aldosterónový paradox. Napriek nízkemu objemu krvi v cirkulácii, nedochádza ku kompenzačnému nárastu hladiny renínu a aldosterónu. To vedie k poklesu venózneho návratu krvi a presynkopálnym stavom, ktoré sú sprevádzané reflexnou tachykardiou. Tento stav je sprevádzaný zvýšenou hladinou noradrenalinu v plazme, ktorý vzniká kompenzačne ako dôsledok autonómnej neuropatie, alebo hypovolémie. Existujú aj formy bez asociácie s autonómnou neuropatiou, alebo hypovolémiou, akou je napríklad mutácia v transportérovom kanáli pre noradrenalin (2, 19, 12, 20). Pacienti s vazovagálnou synkopou majú vyššie hladiny katecholamínov v krvi, adrenalinu aj noradrenalinu. Aj keď adrenalin má prevažne vazokonstrikčné účinky pôsobením na alfa receptory, v prípade VVS spolu s noradrenalinom pravdepodobne vedú k vazodilatácii skeletálnych svalov, splanchnickej oblasti a hepatálnej cirkulácie. Zároveň však dochádza k vazokonstrikcii na periférii (15).

Atriálny nátriuretický peptid, mozgový nátriuretický peptid a C typ nátriuretického peptidu (ANP, BNP a CNP)

ANP je polypeptid syntetizovaný kardiomyocytmi predsiení na základe cirkulujúceho objemu krvi a sympatikovej nervovej aktivity. Pacienti s POTS mali v štúdiách signifikantne vyššiu hladinu ANP v plazme. Autori si to vysvetľujú aktiváciou sympatikového nervového systému. Srdcová frekvencia pozitívne korelovala s hladinou ANP v krvi. Freitas et al. ale udávajú, že v porovnaní s ostatnými syndrómami ortostatickej intolerance boli hladiny ANP a BNP nižšie u pacientov s POTS (2, 21). Pacienti s OH majú vyššie hladiny BNP. Autori si to vysvetľujú ako subklinický prejav kardiálnej dysfunkcie (2).

Hladina **NT-proBNP** bola signifikantne vyššia u pacientov s kardiálnou etiológiou synkopy. Pacienti s kardiálnou synkopou mali vyššie hladiny NT-proBNP v porovnaní so skupinou s vazovagálnou synkopou. Hladina vyššia ako 210,5 pg/ml svedčí o kardiogénnej synkope so senzitivitou 94 % a špecifitou 98 %. Kardiogénna synkopa je podmienená arytmiami, dysfunkciou SA uzla, alebo poruchou implantovaných stimulátorov (10, 22).

Ako potenciálny ukazovateľ účinnosti liečby metoprololom pri POTS by mohol slúžiť aj **C natriuretický peptid (CNP)**. CNP zohráva úlohu v patogenéze srdcového zlyhávania a pri infarkte myokardu. V podmienkach in vitro redukuje tlak krvi, inhibuje proliferáciu hladkých svalov, systém renín angiotenzín aldosterón a zohráva úlohu v procese vazodilatácie a diurézy. Pacienti s POTS mali v štúdiu vyššie hladiny CNP v porovnaní so zdravými pacientami a zároveň hladina CNP priamo korelovala so závažnosťou klinických prejavov. Pacienti, ktorí priaznivo reagovali na liečbu metoprololom, mali vyššie hladiny CNP v krvi ako nonrespondéri (23).

Serotonín a kortizol

Serotonín je syntetizovaný enterochromafínnymi bunkami gastrointestinálneho traktu. Pôsobí ako neurotransmitter. Zohráva úlohu v regulácii vaskulárneho tonu, tlaku krvi, koagulácie a agregácie krvných doštičiek. Funguje ako vazokonstriktor aj vazodilatátor, v závislosti od typu receptorov prítomných v stene ciev, orgánov a hladných svalov. Autori práce zistili vyššie hladiny serotonínu u pacientov s POTS. Zároveň zistili, že pacienti s POTS mali vyššie hladiny kortizolu a prolaktínu, ktorých hladiny v krvi reguluje práve serotonín. Hladiny kortizolu boli vyššie aj u pacientov s vazovagálnou synkopou (24, 25).

Rastový hormón

Pacienti s POTS majú vyššie hladiny rastového hormónu (RH), pričom tieto hladiny sú vyššie u žien. Tieto zmeny poukazujú na neuroendokrinnú dysreguláciu závislú od pohlavia. RH je anabolický neuropeptid regulujúci metabolizmus cukrov a tukov interakciou s inzulínom a insuline-like growth factor-1 (IGF-1). Vylučovaný je vplyvom prozápalových cytokínov, akými sú tumor necrosis faktor alfa (TNF- α) a interleukín 1 (IL-1). Tie sa pravdepodobne podieľajú na rozvoji IGF-1 rezistencie tým, že oslabujú signálne dráhy v myoblastoch, čím negatívnou spätnou väzbou zvyšujú sekréciu RH. Pacienti s POTS majú zároveň nižšie hladiny body mass indexu (BMI). To si autori vysvetľujú lipolýzou pri vyšších hladinách RH. Pacienti s POTS zároveň priaznivo reagovali na somatostatínové analógy, ktoré inhibujú sekréciu RH. Rozdiely v pohlaví autori interpretujú vyššou citlivosťou adenohipofýzy na stres v prípade ženského pohlavia. Estrogén hrá úlohu v sekrécii RH. Johansson et al. rovnako skúmali rastový hormón (RH) u POTS. Z ich výsledkov ale vyplýva, že pacienti s POTS majú nižšie hladiny RH. Zároveň majú aj nižšie ukazovatele kvality života na základe dotazníkov. Substitučná liečba RH viedla k zníženiu rizika kardiovaskulárnych ochorení, normalizácii lipidového profilu, aj metabolizmu glukózy. Nižšie hladiny RH sú asociované s výraznou sympatikovou aktivitou. Pri nedostatku RH sa kompenzačne zvyšuje sekrécia somatoliberínu. Na základe toho autori predpokladajú pozitívny spätno-väzobný mechanizmus medzi somatoliberínom a noradrenalinom. Fyzická aktivita je stimulom pre tvorbu RH. Nakoľko pacienti s POTS sú nútení redukovať fyzickú aktivitu pre príznaky ortostatickej intolerance, nižšie hladiny RH môžu byť dôsledkom inaktivity pri POTS. Rozdiely medzi výsledkami štúdií si autori vysvetľujú odlišnou kontrolnou vzorkou (4, 26).

Endotelín 1

Endotelín 1 pôsobí ako mohutný vazokonstriktor a jeho hladina je elevovaná pri OH (10). Nižšie hladiny boli asociované so zvýšenou pravdepodobnosťou vzniku VVS. Pacienti s pozitívnym HUT testom mali aj vyššie hladiny pankreatického polypeptidu v krvi, autori ho preto považujú za marker zvýšenej vágovej aktivity (15).

Vitamín D

Viacere práce sa zamerali na štúdium vplyvu hladiny vitamínu D na výskyt OH. Annwailer et al. zistili, že ženy s hypovitaminózou D majú vyššiu

prevalenci OH až o 19,2 %. Deficit vitamínu D je asociovaný s OH hlavne u pacientok starších ako 80 rokov. Uvádza sa, že vitamín D ovplyvňuje vaskulárnu rezistenciu. Jeho nedostatok pravdepodobne vedie k dysfunkcii endotelu a baroreflexu. Rovnaké výsledky priniesla aj štúdia kolektívy Duval et al. Hypovitaminóza D bola asociovaná s vyššou frekvenciou pádov a výskytom OH, pričom rozdiel medzi koncentráciou vitamínu D u pacientov s pádmi a bez pádov nebol významný. Vzájomný vzťah bude pravdepodobne komplexnejší. Na druhej strane však suplementácia vitamínu D vedie k zníženiu frekvencie pádov (27, 28).

Galanín

Galanín znižuje hladinu noradrenalínu, a tým aj krvný tlak, ako odpoveď na ortostázu. Zároveň pôsobí ako inhibitor acetylcholínu, glutamátu a sekrécie inzulínu. U pacientov s VVS došlo v štúdií k nárastu hladiny galanínu, zatiaľ čo u zdravých jedincov k jeho poklesu. Podľa niektorých štúdií by sa mohol galanín používať ako marker rekurencie vazovagálnej synkopy (10, 15, 18).

Adenozín

Adenozínové receptory sa nachádzajú na povrchu kardiomyocytov, endotelálnych buniek, buniek hladkých svalov ciev a fibroblastov. Pôsobením na A1 receptory adenozín vyvoláva bradykardiu, zatiaľ čo cez A2 receptory vazodilatáciu. Pacienti s vazovagálnou synkopou majú vysoké hodnoty adenozínu v plazme a vysokú expresiu adenozínových receptorov, ako aj CC variantu v géne pre A2A receptor. Ich A1 receptory sú pri vysokých hladinách adenozínu v krvi saturované a vznik bradykardie je málo pravdepodobný. Pacienti so synkopami bez prodrómov majú nízke hodnoty adenozínu v plazme, nízku expresiu adenozínových receptorov a TC variantu v géne pre A2A receptor. Títo pacienti sú vysoko senzitivní na adenozín, ich voľné A1 receptory sú senzibilizované a tranzientné uvoľnenie adenozínu môže vyvolať náhly vznik idiopatickej paroxyzmálnej AV blokády a zastavenie srdca. U týchto pacientov sa zdá byť účinná liečba teofylínom (neselektívnym antagonistom adenozínového receptora) ako prevencia rekurencie synkopy (29, 30).

Ďalšie markery

Hladina **myoglobínu** bola nižšia u pacientov s POTS, hlavne medzi mužským pohlavím. Autori si tento nález dávajú do súvislosti

s redukciami fyzickej aktivity, ktorá je vo všeobecnosti horšie tolerovaná u pacientov s POTS. Nižšie hladiny myoglobínu môžu súvisieť aj s redukciami zásob železa v krvi. Pacienti s POTS majú aj nižšie hladiny **tyreotropínu (TSH), väzbovej kapacity železa a hladiny sérového vitamínu B12**. Nedostatok B12 vedie k demyelinizácii, poklesu nervovej vodivosti a k elevácii hladiny noradrenalínu. Nedostatok vitamínu B12 ovplyvňuje funkciu postgangliových vlákien. Vitamín B12 funguje ako kofaktor pre enzým konvertujúci noradrenalín na adrenalín. Tiež pôsobí ako kofaktor pri degradácii katecholamínov a ako kofaktor enzýmu podieľajúceho sa na syntéze myelínu. Keďže dysfunkcia sympatikového nervového systému predstavuje hlavný mechanizmus vzniku POTS a autonómny nervový systém je úzko prepojený s endokrinným systémom, odpoveďou na vysokú sympatikovú aktivitu je aj aktivácia tyroidálnych hormónov a súčasný pokles hladiny TSH (4, 21, 31).

V rámci diferenciálnej diagnostiky synkopy je treba myslieť aj na **hypopituitarizmus**, obzvlášť v prípade keď sa vyskytujú prejavy akými sú únava, slabosť, pokles hmotnosti a hyponatriémia, ktoré sú typické pre kortikoadrenálnu insuficienciu. Títo pacienti majú zároveň nízke hladiny kortizolu v sére a moči (32).

Záver

Ortostatická intolerancia je súhrnný názov pre syndrómy posturálnej ortostatickej intolerance, ortostatickej hypotenzie a vazovagálnej ortostatickej synkopy. Aj keď rozličné syndrómy OI sa manifestujú podobne, existujú rozdiely v ich biochemických a hemodynamických parametroch. Presné patomechanizmy uvedených syndrómov stále nie sú objasnené a hľadajú sa potenciálne biomarkery, ktoré by mohli mať úlohu v diagnostike a diferenciálnej diagnostike jednotlivých foriem OI. Medzi najvýznamnejšie a najprebádanejšie z nich patria hormóny, ako katecholamíny, kopeptín, rastový hormón, adenozín, ale skúmajú sa aj iné humorálne mechanizmy, ako napr. nátriuretické peptidy, endotelín, adrenomedulín a ďalšie. Z uvedených štúdií vyplýva, že humorálna patofyziológia synkopálnych stavov je zatiaľ multifaktoriálna a v blízkej budúcnosti nebude možné pomocou jedného biomarkera diagnostikovať ortostatickú intoleranciu. Skôr sa zdá, že uvedené poznatky budú môcť slúžiť na diferenciálnu diagnostiku týchto stavov a prípadné terapeutické ovplyvnenie.

LITERATÚRA

- Gilmore S, Hart J, Geddes J, et al. Classification of orthostatic intolerance through data analytics. *Med Biol Eng Comput.* 2021;59(3):621-632.
- Freitas J, Azevedo E, Santos R, et al. Autonomic activity and biomarker behavior in supine position and after passive postural stress in different orthostatic intolerance syndromes. *Rev Port Cardiol.* 2015;34(9):543-9.
- van Dijk JG, van Rossum IA, Thijs RD. The pathophysiology of vasovagal syncope: Novel insights. *Auton Neurosci.* 2021;236:102899.
- Medic Spahic J, Ricci F, Aung N, et al. Proteomic analysis reveals sex-specific biomarker signature in postural orthostatic tachycardia syndrome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):190.
- Frith J, Parry SW. New Horizons in orthostatic hypotension. *Age Ageing.* 2017;46(2):168-174.
- Jones PK, Shaw BH, Raj SR. Orthostatic hypotension: managing a difficult problem. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(11):1263-76.
- Lei LY, Chew DS, Raj SR. Differential diagnosis of orthostatic hypotension. *Auton Neurosci.* 2020;228:102713.

- Wieling W, Kaufmann H, Claydon VE, et al. Diagnosis and treatment of orthostatic hypotension. *Lancet Neurol.* 2022;21(8):735-746.
- Fedorowski A, Ricci F, Sutton R. Orthostatic hypotension and cardiovascular risk. *Kardiol Pol.* 2019;77(11):1020-1027.
- Krishnan B, Benditt DG. Neuropeptides and peptide hormones in syncope and orthostatic intolerance. *Cardiol J.* 2014;21(6):591-600.
- Veazie S, Peterson K, Ansari Y, et al. Fludrocortisone for orthostatic hypotension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;5(5):CD012868.
- Pektas A, Koken R, Koca HB. Serum vitamin B-12 in children presenting with vasovagal syncope. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018;27(1):176-181.
- Zhao J, Du S, Yang J, et al. Usefulness of plasma copeptin as a biomarker to predict the therapeutic effectiveness of metoprolol for postural tachycardia syndrome in children. *Am J Cardiol.* 2014;114(4):601-5.
- Lazurová Z, Čabrová M., Mitro P. Syndróm posturálnej ortostatickej tachykardie. *Interná med.* 2022; 22 (12):508-512.

15. Benditt DG, van Dijk JG, Krishnappa D, et al. Neurohormones in the Pathophysiology of Vasovagal Syncope in Adults. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:76.
16. Barbot M, Ceccato F, Zilio M, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in patients with idiopathic diabetes insipidus. *Pituitary.* 2018; 21, 50-55.
17. Zhang F, Li X, Ochs T, et al. Midregional pro-adrenomedullin as a predictor for therapeutic response to midodrine hydrochloride in children with postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(4):315-20.
18. Plasek J, Doupal V, Furstova J, et al. The role of adrenomedullin and galanin in recurrent vasovagal syncope: a case control study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013;157(2):162-7.
19. Bai W, Han Z, Chen S, et al. Serum Resistin Negatively Correlates with Clinical Severity of Postural Tachycardia Syndrome in Children. *Pediatr Cardiol.* 2017;38(8):1639-1644.
20. Mar, PL and Raj, SR. Neuronal and hormonal perturbations in postural tachycardia syndrome. *Front. Physiol.* 2014;5:220.
21. Zhao J, Yang J, Du S, et al. Changes of atrial natriuretic peptide and antidiuretic hormone in children with postural tachycardia syndrome and orthostatic hypertension: a case control study. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(10):1853-7.
22. Strykowski PJ, Nessler B, Kuczaj A, et al. The role of NT-proBNP in the diagnostics and differentiation of cardiac and reflex syncope in adults: relative importance to clinical presentation and medical examinations. *J Interv Card Electrophysiol.* 2014;41(1):1-8.
23. Lin J, Han Z, Li H, et al. Plasma C-Type Natriuretic Peptide as a Predictor for Therapeutic Response to Metoprolol in Children with Postural Tachycardia Syndrome. *PLoS ONE.* 2015; 10(3): e0121913.
24. Raziq H, Fayyaz H, Azhar R, et al. Association of serotonin levels in patients of vasovagal syncope and postural tachycardia syndrome. *J Pak Med Assoc.* 2021;71(8):1963-1966.
25. Khan HF, Ambreen S, Raziq H, et al. Comparison of cortisol levels in patients with vasovagal syncope and postural tachycardia syndrome. *Pak J Med Sci.* 2022;38(1):185-189.
26. Johansson M, Ricci F, Schulte J, et al. Circulating levels of growth hormone in postural orthostatic tachycardia syndrome. *Sci Rep.* 2021;11(1):8575.
27. Annweiler C, Schott AM, Rolland Y, et al. Vitamin D deficiency is associated with orthostatic hypotension in oldest-old women. *J Intern Med.* 276(3):285-295.
28. Duval GT, Paré PY, Gautier J, et al. Vitamin D and the Mechanisms, Circumstances and Consequences of Falls in Older Adults: A Case-Control Study. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(10):1307-1313.
29. Brignole M, Rivasi G. New insights in diagnostics and therapies in syncope: a novel approach to non-cardiac syncope. *Heart.* 2021;107(11):864-873.
30. Brignole M, Groppelli A, Brambilla R, et al. Plasma adenosine and neurally mediated syncope: ready for clinical use. *Europace.* 2020;22(6):847-853.
31. Stickford AS, VanGundy TB, Levine BD, et al. Menstrual cycle phase does not affect sympathetic neural activity in women with postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Physiol.* 2015;593(9):2131-43.
32. Prado M, Fiorelli EM, Tobaldini E, et al. An unusual syncope. *Intern Emerg Med.* 2013;8(1):65-7.
33. Brignole M, Moya A., de Lange F. et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope, *European Heart Journal*, 2018, 39, 21, 1883-1948.