

ABSTRACT

Project Code: RSA5180018

Title: Aldosterone increases $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ - ATPase activity in skeletal muscle of Conn's syndrome patients

Investigator: Bunyong Phakdeekitcharoen, M.D.

Division of Nephrology, Department of medicine,
Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand

E-mail Address: rabpd@mahidol.ac.th

Project Period: 15 Sep 2008 – 14 Sep 2011

Objective: In Conn's syndrome, hypokalemia normally results from renal potassium loss due to the effect of hyperaldosterone on $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ - ATPase in principal cells. Little is known about the effect of aldosterone on cellular potassium redistribution in skeletal muscle. Our study determined the effect of aldosterone on muscle $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ - ATPase.

Design: Muscle biopsies were taken from 6 patients immediately before and one-month after adrenalectomy. Ten age-matched normoaldosterone subjects served as controls.

Results: Average plasma aldosterone level was significantly higher in pre-surgery (235.0 ± 51.1 pg/mL) than post-surgery (64.5 ± 25.1 pg/mL) patients. Similarly, $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ - ATPase activity, relative mRNA expression of α_2 (not α_1 or α_3) and β_1 (not β_2 or β_3), and protein abundance of α_2 and β_1 subunits were greater in pre- than post-surgery samples (128.7 ± 12.3 vs. 79.4 ± 13.3 nmol·mg protein⁻¹·h⁻¹, 2.45 ± 0.31 vs. 1.04 ± 0.17 , 1.92 ± 0.22 vs. 1.02 ± 0.14 , 2.17 ± 0.33 vs. 0.98 ± 0.09 , and 1.70 ± 0.17 vs. 0.90 ± 0.17 , respectively, all $P < 0.05$). The activity and mRNA expression of the α_2 and β_1 subunits correlated well with plasma aldosterone levels ($r = 0.71$, $r = 0.75$, and $r = 0.78$, respectively, all $P < 0.01$).

Conclusions: Our study provides the first evidence in human skeletal muscle that increased plasma aldosterone leads to increased $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ - ATPase activity via increases in α_2 and β_1 subunit mRNAs and their protein expressions. The increased activity may contribute in part to the induction of hypokalemia in Conn's syndrome patients.

Key words: Aldosterone, Conn's syndrome, $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ - ATPase isoform, skeletal muscle

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: RSA5180018

เรื่อง: Aldosterone เพิ่ม $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ activity ในกล้ามเนื้อของผู้ป่วย Conn's syndrome

ชื่อนักวิจัย: นายแพทย์บรรยง ภัคดีกิจเจริญ
หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail Address: rabpd@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 15 ก.ย. 2008 – 14 ก.ย. 2011

วัตถุประสงค์: ในผู้ป่วย conn's syndrome ภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำเกิดจากการสูญเสียโปแตสเซียมออกจากร่างกายทางไต ซึ่งเป็นผลจากระดับ aldosterone ในเลือดที่สูงขึ้นต่อ principal cell ที่ท่อไต มีความรู้ค่อนข้างน้อยในผลของ aldosterone ต่อการกระจายตัวของโปแตสเซียมในกล้ามเนื้อลาย คณะผู้วิจัยศึกษาผลของ aldosterone ต่อ $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ บนกล้ามเนื้อลาย

วิธีการศึกษา: ผู้ป่วย Conn's syndrome 6 รายถูกตัดชิ้นเนื้อที่กล้ามเนื้อขา ก่อนทันทีและ 1 เดือนหลังจากการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดต่อมหมวกไต

ผลการศึกษา: ค่าเฉลี่ยของระดับ aldosterone ในเลือดของผู้ป่วยสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญในช่วงก่อนผ่าตัด (235.0 ± 51.1 pg/mL) เทียบกับช่วงหลังผ่าตัด (64.5 ± 25.1 pg/mL) เช่นเดียวกับ $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ activity, relative mRNA expression ของ α_2 (ไม่ใช่ α_1 หรือ α_3) และ β_1 (ไม่ใช่ β_2 หรือ β_3) และโปรตีนของ α_2 และ β_1 subunit สูงกว่าในช่วงก่อนผ่าตัดเทียบกับหลังผ่าตัด (128.7 ± 12.3 vs. 79.4 ± 13.3 nmol·mg protein⁻¹·h⁻¹, 2.45 ± 0.31 vs. 1.04 ± 0.17 , 1.92 ± 0.22 vs. 1.02 ± 0.14 , 2.17 ± 0.33 vs. 0.98 ± 0.09 , and 1.70 ± 0.17 vs. 0.90 ± 0.17 , respectively, all $P < 0.05$) $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ activity และ mRNA expression ของ α_2 และ β_1 subunit มีความสัมพันธ์กันดีกับระดับ aldosterone ในเลือด ($r = 0.71$, $r = 0.75$, และ $r = 0.78$ ตามลำดับ, P ทุกตัว < 0.01)

สรุป: การศึกษาของคณะผู้วิจัยแสดงให้เห็นเป็นครั้งแรกในกล้ามเนื้อลายของมนุษย์ว่า การเพิ่มขึ้นของ aldosterone ในเลือดทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ activity โดยการเพิ่มขึ้นของ α_2 และ β_1 subunit mRNA และโปรตีน การเพิ่มขึ้นของ activity นี้ อาจจะมีผลบางส่วนต่อการเกิดภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วย Conn's syndrome ได้

คำหลัก: Aldosterone, Conn's syndrome, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ isoform, skeletal muscle