

¹Profesor emerytowany Katedry i Kliniki Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
²Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii w Chorzowie

Zespół pierwotnego hiperaldosteronizmu — dlaczego rozpoznanie jest trudne?

Primary aldosteronism — why is the diagnosis difficult?

Summary

Primary hyperaldosteronism (PA) is a pathogenically heterogeneous syndrome. It may be caused by: a) solitary or multiple adenomata or carcinoma of the adrenal glomerular zone, b) by unilateral or bilateral micro- or macromodular hyperplasia of this zone, c) by a genetic defect of steroidogenesis (familial hyperaldosteronism type I and II) oraz d) by extraadrenal aldosterone synthesis (paraendocrinopathy). The classical signs and symptoms of PA (arterial hypertension, hypokaliemia caused by incessive renal K excretion, hypokalemic alkalosis, clinical symptoms of K depletion) are found only in 20–40% of patients with PA predominantly in those with solitary adenoma of the adrenal glomerular zone. In these patients almost always autonomous hypersecretion of aldosterone may be found, while in the other pathological forms of PA this is not always the case. Routine estimation of plasma renin activity or renin concentration respectively and of the aldosterone-renin ratio (ARR) significantly increased the frequency of PA diagnosis in normokalemic hypertensive patients. In patients with monogenic forms of low-renin hypertension and of so-called low-renin essential hypertension performance of genetic examinations are often necessary. The question, is there an epidemic of primary aldosteronism which needs elaboration of new diagnostic and therapeutic strategies in hypertensive patients — is subject of continual controversy.

key words: primary aldosteronism

Arterial Hypertension 2008, vol. 12, no 2, pages 75–79.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Franciszek Kokot
Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii SUM
ul. Francuska 20, 40–027 Katowice
tel.: (032) 259–14–20

 Copyright © 2008 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Historia pierwotnego hiperaldosteronizmu (PA, *primary hyperaldosteronism*) liczy zaledwie 55 lat. Złotymi zgłoszkami zapisał się w niej polski lekarz Michał Lityński, który w 1953 roku opublikował pracę pt. „Nadciśnienie tętnicze wywołane guzami korowo-nadnerczowymi” [1]. W pracy tej autor, opisując wynik badania pośmiertnego dwóch chorych z nadciśnieniem tętniczym, doszedł do następujących wniosków: „Trzeba przypuścić, iż w obu przypadkach nadciśnienia były guzy korowo-nadnerczowe, w jednym obustronne, w drugim prawostronne. W utkaniu guzów stwierdzono rozplę komórek, podobnych do komórek warstwy kłębkowej, tj. wytwarzającej mineralokortykoidy (Knowlton, Reichstein). Pozwala to sądzić, że mieliśmy do czynienia z nadmiernym wytwarzaniem się tych hormonów”. Niestety w pracy tej zabrakło wyniku oznaczania aldosteronu, określanie którego w 1953 roku jeszcze nie było możliwe. Toteż nazwisko dr. Lityńskiego w historii pierwotnego aldosteronizmu (PA) wspomniane jest tylko marginesowo w piśmiennictwie angielskojęzycznym [2]. Związek przyczynowy nadciśnienia tętniczego ze wzmożoną sekrecją aldosteronu przez nadnercza udowodnił dopiero Conn i to dwa lata po opublikowaniu pracy Lityńskiego [3], toteż zespół PA identyfikuje się z reguły z zespołem Conna. Od czasu pierwszych opisów PA nagromadziło się na jego temat ogromne piśmiennictwo dotyczące zarówno patogenezy, diagnostyki, jak i leczenia tego zespołu. W tym zakresie istotne zasługi mają również badacze polscy, głównie z ośrodka warszawskiego [4, 5] oraz katowickiego [6–9]. W piśmiennictwie polskim na szczególną uwagę zasługują dwie opublikowane w 2004 roku prace poglądo-

we Prejbisza i wsp. poświęcone PA — podsumowujące stan wiedzy na temat tego zespołu do 2003 roku [10, 11]. Celem niniejszej pracy jest próba odpowiedzi na pytanie, dlaczego rozpoznanie PA jest wciąż trudne? Wydaje się, że odpowiedzi na to pytanie dostarczają wyniki badań morfologicznych nadnerczy i testów czynnościowych układu renina–angiotensyna–aldosteron u chorych z PA.

Zespół PA jest zespołem patogenetycznie niejednorodnym

Pierwotnie uważano, że PA jest spowodowany autonomiczną hipersekcją aldosteronu przez gruczolak nadnerczy wywodzący się z komórek warstwy kłębkowej nadnerczy. Szybko jednak okazało się, że przyczyną zwiększonej sekrecji aldosteronu mogą być: pojedyncze lub mnogie gruczolaki, przerost warstwy kłębkowej jednego nadnercza lub obu nadnerczy, rak nadnerczy lub defekty genetyczne steroidogenezy występujące rodzinnie [2, 7, 9–13]. Ta heterogenność morfologiczna nadnerczy w PA już sugerowała, że nie zawsze stwierdza się występowanie klasycznych objawów tego zespołu (naciśnienie tętnicze, hipokaliemia, zasadowica hipokaliemiczna, kliniczne objawy niedoboru potasu w ustroju, takie jak osłabienie funkcji mięśni gładkich i szkieletowych, zaburzenia rytmu serca, parestezje, hipernatremia, hipostenuria) i/lub ich nasilenie może być bardzo zróżnicowane. Ponadto, nie tylko rodzaj patologii nadnerczowej, ale również czas jej trwania oraz rodzaj stosowanego leczenia przeciwnaciśnieniowego mają istotny wpływ na obraz kliniczny PA. Jak to wykazano w badaniach własnych [6, 7, 9] oraz w badaniach innych autorów (patrz piśmiennictwo podane w pracach 2, 10, 11, 14, 15), gruczolak typu *aldosteronoma* stwierdza się u zaledwie 20–40% chorych z PA oraz chorzy ci wykazują najczęściej klasyczny obraz zespołu Conna (naciśnienie tętnicze, hipokaliemia, objawy niedoboru potasu w ustroju, autonomiczne wydzielanie aldosteronu niepodatne na czynniki działające supresyjnie lub pobudzająco na sekrecję tego hormonu) [2, 16]. Chorzy z PA wykazujący przerost warstwy kłębkowej są grupą niejednorodną. I tak — u ponad połowy chorych z przerostem gruczolakowatym warstwy kłębkowej nadnerczy stwierdza się przerost rdzenia nadnerczy, co może sugerować rolę adrenaliny i noradrenaliny w przewlekłej stymulacji aldosteronogenezy prowadzącej wtórnie do przerostu i autonomizacji czynnościowej warstwy kłębkowej nadnerczy [7]. Za słusznością takiej koncepcji patogenetycznej „wtórnie PA” przemawiają również ba-

dania Wocial i wsp., przeprowadzone u chorych z PA, w których stwierdzono wzmożone wydalanie z moczem amin katecholowych i ich metabolitów [4]. U niektórych chorych z PA przerost gruczolakowaty kory lub gruczolak nadnerczy może być spowodowany występowaniem chimerycznego genu w warstwie pasmowatej nadnerczy, będącego wynikiem *crossover* regionu kodującego genu syntazy aldosteronowej (CYP11B2) i części regulatorowej genu 11- β -hydroksylazy (CYP11B1) wrażliwej na hormon adrenokortykotropowy (ACTH) [17]. Ta postać hiperaldosteronizmu jest wrażliwa na supresyjne działanie kortyzolu i określana jest jako *glucocorticoid suppressible aldosteronism* (GRA) lub jako rodzinny hiperaldosteronizm typu I. Należy wspomnieć również o rodzinnym hiperaldosteronizmie typu II, nie różniącym się morfologiczną zmianą nadnerczy i obrazem klinicznym od sporadycznie występującego PA. U takich chorych stwierdza się zmiany w obrębie sekwencji nukleotydowej chromosomu 7p22 występującej również u krewnych chorego [17]. U tych chorych PA nie jest wrażliwy na supresyjne działanie glukokortykoidów, natomiast jest wrażliwy na podawanie spironolaktonu [18].

Ograniczona wartość testów biochemicznych i czynnościowych w diagnostyce PA

Według obowiązującej definicji PA ma być spowodowany skutkami autonomicznej hipersekcji aldosteronu. Ta ostatnia, wzmagając resorpcję zwrotną sodu w cewkach nerek, jest przyczyną hiperwolemii stanowiącej istotne ogniwo w patogenezie PA. Ponadto aldosteron, stymulując podstawnoboczną Na, K-ATPazę cewek nerkowych, inicjuje aktywację nabłonkowego kanału sodowego ENaC (resorbującego Na ze światła cewek do krwi) oraz wydzielanie K^+ przez kanały ROMK do tworzącego się moczu. W końcu hormon ten pobudza resorpcję zwrotną HCO_3^- oraz wydzielanie H^+ do światła cewek nerkowych [19]. Skutkami biologicznymi tych działań aldosteronu są: naciśnienie tętnicze, hipokaliemia, zasadowica nieoddechowa oraz zubożenie ustroju w potas (klinicznie objawiające się osłabieniem mięśni szkieletowych, parestezjami, zaburzeniami rytmu serca oraz upośledzonym zagęszczaniem i zakwaszaniem moczu). Jak to wykazał Conn już w 1965 roku [13] i potwierdzono w pracach wielu innych autorów [6, 7, 9–13] hipokaliemię stwierdza się u zaledwie 30–40% chorych z PA i to najczęściej spowodowanym pojedynczym gruczolakiem [6, 7, 13, 14]. U pozostałych chorych z PA hipokaliemię stwierdza się

z reguły dopiero po stosowaniu saluretyków bądź tiazydowych leków moczopędnych lub też dopiero po podaży dużej ilości soli w diecie (150–200 mmol/d.). Ponieważ chorzy z PA z reguły stosują dietę mało-solną, u większości z nich (ok. 60%) stwierdza się okresową lub stałą normokaliemię. Ponadto u chorych z PA obserwuje się zjawisko tak zwanej „ucieczki” charakteryzujące się tym, że sód opuszcza ustrój przez nerki, mimo utrzymującego się hiperaldosteronizmu [13, 19], co sprawia, że hipernatremia jest rzadko spotykana wśród tych pacjentów [7]. Powyższe fakty w istotnym stopniu utrudniają rozpoznanie PA wśród chorych długotrwale leczonych z powodu pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Dругa trudność w diagnostyce PA pojawiła się z chwilą wykazania niewystępowania pełnej autonomii sekrecji aldosteronu szczególnie u chorych z przerostem gruczolakowatym warstwy kłębkowatej nadnerczy (patrz piśmiennictwo podane w pracach 10–13, 19, 20). U takich chorych często stwierdza się brak supresji aldosteronemii po infuzji roztworu 0,9% NaCl lub podaniu kaptoprilu. Dla zwiększenia czułości diagnostyki PA u takich chorych wprowadzono oznaczanie aktywności reninowej osocza lub stężenia reniny oraz tak zwany iloraz aldosteronowo-reninowy (ARR, *aldosterone-to-renin ratio*) [3, 19, 21–23].

Wprowadzenie ARR jako metody przesiewowej w istotnym stopniu przyczyniło się do zwiększenia częstości rozpoznania PA dochodzącej do 10–20% wśród chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym [24–27]. Uważa się, że oznaczanie ARR jest najbardziej przydatne w rozpoznawaniu normokaliemicznych i często jeszcze normoaldosteronemicznych chorych wykazujących małą lub śladową aktywność reninową niewzrastającą na bodźce stymulujące sekrecję reniny (np. pionowa pozycja ciała lub ograniczenie podaży soli w diecie) [26, 27]. Ponadto uważa się, że większość leków przeciwnadciśnieniowych (oprócz spironolaktonu i atenololu) ma tylko niewielki wpływ na wartość ARR [27]. Ponadto niskoreninowe nadciśnienie może być uwarunkowane genetycznie, na przykład wzrostem syntezy deoksykortykosteronu (u dzieci z wrodzonymi defektami hydroksylacji progesteronu), mutacją aktywującą receptora mineralokortykoidowego ulegającego stymulacji w ciąży, defektem wrodzonym lub polekowym (zażywanie lukrecji) dehydrogenazy 11-OH-steroidowej II, zespołem Liddle’a lub Gordona [18]. W wymienionych przypadkach stężenie aldosteronu jest jednak niskie, a nie podwyższone [18]. Rozpoznanie rodzinnego hiperaldosteronizmu typu I lub II wymaga przeprowadzenia badań genetycznych [15, 17, 26]. Trzeba jednak dodać, że samoistne nadciśnienie niskoreninowe występuje u około 15% cho-

rych [8], co obniża swoistość współczynnika ARR w diagnostyce PA. Ponadto należy dodać, że test supresji aldosteronemii przy użyciu wlewu 2 l 0,9-procentowego roztworu NaCl w ciągu 4 godzin może być przyczyną wystąpienia ostrej niewydolności lewej komory serca u chorych z nadciśnieniem tętniczym (obserwacje własne), zaś test blokady syntezy aldosteronu podawaniem kaptoprilu wykazuje małą czułość (u chorych z PA podanie kaptoprilu nie wpływa na aldosteronemię).

Tak więc brakuje czułych i swoistych testów mogących potwierdzić autonomiczną hipersekrecję aldosteronu, która u wielu chorych bynajmniej nie jest autonomiczna. Pomocniczym testem diagnostycznym u niektórych chorych z PA może być test spironolaktonowy. U chorych z PA podawanie spironolaktonu w dawce 100 mg przez wiele tygodni jest przyczyną nie tylko spadku ciśnienia tętniczego, ale i normalizacji kaliemii i kaliurii [13].

Wymienione wyżej fakty dowodzą, że wszystkie testy mające potwierdzić autonomiczną hipersekrecję mogą być zawodne z powodu różnorodności etiologii, stopnia zaawansowania i czasu trwania zmian patologicznych w warstwie kłębkowatej nadnerczy.

Uwzględniając stan kliniczny chorego (nadciśnienie tętnicze o różnym nasileniu), występowanie nadciśnienia tętniczego u kilku członków rodziny, wyniki badań biochemicznych (hipokaliemia i hiperkaliuria występujące czasem dopiero po podaniu saluretyków lub diuretyków tiazydowych, alkaloza nieoddechowa) i hormonalnych (podwyższona aldosteronemia i aldosteronuria oznaczona w warunkach monitorowanej podaży NaCl i potasu oraz pozycji ciała, niska aktywność reninowa osocza lub małe stężenie reniny w osoczu niereagujące wzrostem po ograniczeniu podaży sodu i po przyjęciu przez chorego pozycji stojącej), za uzasadnione należy uważać wykonanie badań obrazowych nadnerczy (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny). W razie stwierdzenia różnic wielkości nadnerczy należy oznaczyć stężenia aldosteronu i kortyzolu we krwi żyłnej obu nadnerczy (co wymaga „cyrkowej” sprawności radiologa) oraz obliczyć iloraz ze stężenia aldosteronu do stężenia kortyzolu oznaczonego w warunkach testu stymulacji ACTH [28]. Stwierdzenie wyraźnej lateralizacji stężeń tych hormonów we krwi żyłnej jednego nadnercza (wskaźnik > 5) potwierdza występowanie PA. W lokalizacji zmiany chorobowej może być pomocna scyntygrafia nadnerczy przy użyciu ¹³¹J-cholesterolu [13, 29, 30], co ma istotne znaczenie dla postępowania leczniczego. Należy dodać, że *aldosteronoma* mogą wykazywać średnicę mniejszą niż 8 mm, co przekracza możliwości diagnostyczne nawet tomografów o dużej rozdzielczości.

Uwzględniając współczesne możliwości diagnostyczne, należy liczyć się ze zwiększoną częstością rozpoznania PA. Ze względu na „toksyczność” narządową nadmiaru aldosteronu [20, 31–34], wczesne rozpoznanie i adekwatne leczenie mogą uchronić wielu chorych od groźnych powikłań sercowo-naczyniowych, nerkowych lub mózgowych tego zespołu.

Uwzględniając heterogenność etiopatogenetyczną, rozpoznanie PA stanowi istotne wyzwanie nawet dla doświadczonych endokrynologów.

Streszczenie

Pierwotny hiperaldosteronizm (PA) jest zespołem patogenetycznie niejednorodnym. Może on być spowodowany pojedynczym lub mnogim gruczolakami bądź rakiem warstwy kłębkowatej nadnerczy, przerostem tej warstwy w obu nadnerczach lub tylko w jednym, defektem genetycznym steroidogenezy (hiperaldosteronizm rodzinny typu I i II) lub nadmiernym wytwarzaniem aldosteronu przez pozanadnerczowo położoną tkankę nowotworową. Klasyczne objawy hiperaldosteronizmu pierwotnego (nadcisnienie tętnicze, hipokaliemia uwarunkowana nerkową utratą potasu, alkalozą nieoddechową, kliniczne objawy niedoboru potasu w ustroju) stwierdza się u zaledwie 20–40% chorych, w tym najczęściej z gruczolakami warstwy kłębkowatej nadnerczy. U tych chorych udaje się też prawie zawsze wykazać pełną autonomię sekrecji aldosteronu, czego nie stwierdza się zawsze w innych postaciach morfologicznych pierwotnego aldosteronizmu. Wprowadzenie do rutynowej diagnostyki oznaczania aktywności reninowej osocza lub stężenia reniny w osoczu krwi oraz tak zwanego współczynnika aldosteronowo-reninowego w istotny sposób zwiększyło częstość rozpoznawania pierwotnego aldosteronizmu wśród chorych z nadcisnieniem tętniczym niewykazujących hipokaliemii. Różnicowanie PA z monogenowymi postaciami niskoreninowego nadcisnienia tętniczego lub z tzw. niskoreninowym samoistnym nadcisnieniem często wymaga przeprowadzenia badań genetycznych. Pytanie: czy mamy do czynienia z epidemią PA i wynikającą z niej potrzebą opracowania nowych strategii diagnostycznych i leczniczych — jest przedmiotem kontrowersyjnych poglądów.

słowa kluczowe: pierwotny hiperaldosteronizm
Nadcisnienie Tętnicze 2008, tom 12, nr 2, strony 75–79.

Piśmiennictwo

- Lityński M. Nadcisnienie tętnicze wywołane guzami koro-wo-nadnerczowymi. *Pol. Tyg. Lek.* 1953; 8: 204–208.
- Kaplan N.M. *Kaplan's Clinical Hypertension*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002, wyd. 8.
- Conn J.W. Presidential address: I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J. Lab. Clin. Med.* 1955; 45: 3–17.
- Wocial B., Januszewicz W., Chodakowska J., Feltynowski T. Wydalanie katecholamin i ich metabolitów w pierwotnym hiperaldosteronizmie i w zespole Conna. *Pol. Tyg. Lek.* 1978; 33: 629–633.
- Januszewicz W., Baczek A., Wocial B. Poziom reniny we krwi w różnych postaciach nadcisnienia tętniczego. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1968; 40: 323–327.
- Kokot F., Kuska J., Czekala Z., Kiecon I. Diagnostische Bedeutung der Reninaktivitätsbestimmung im Plasma von Hypertonikern. *Zschr. Inn. Med.* 1968; 23: 105–109.
- Kokot F., Kuska J., Luciak M., Gasiński J. Der primäre Aldosteronismus im Bilde eigener Beobachtungen. *Zschr. Inn. Med.* 1971; 26: 601–604.
- Kokot F., Kuska J. About some aspects of plasma renin activity estimations in hypertensive patients. *Cor. Vasa* 1972; 14: 22–32.
- Kuska J., Kokot F., Gasiński J. i wsp. Rodzaj patologii nadnerczowej a stan biochemiczny i kliniczny chorych z zespołem pierwotnego hiperaldosteronizmu. *Endokrynologia Polska* 1981; 32: 403–413.
- Prejbisz A., Pączkowska M., Januszewicz A., Januszewicz W. Diagnostyka pierwotnego hiperaldosteronizmu — dyskusja wciąż trwa. Część I. *Nadcisnienie Tętnicze* 2004; 8: 205–214.
- Prejbisz A., Pączkowska M., Januszewicz A., Januszewicz W. Leczenie pierwotnego hiperaldosteronizmu. Część II. *Nadcisnienie Tętnicze* 2004; 8: 292–296.
- Schirpenbach C., Reinke M. Primary aldosteronism: current knowledge and controversies in Conn's syndrome. *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism* 2007; 3: 220–227.
- Conn J.W., Cohen E.L., Rovner D.R., Nesbit R.M. Normokalemic primary aldosteronism: a detectable cause of curable „essential” hypertension. *JAMA* 1965; 193: 100–106.
- Ganguly A. Primary aldosteronism. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1828–1834.
- Stowasser M., Gordon R.D. Primary aldosteronism. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 17: 519–605.
- Cornell J., Fraser R. Primary aldosteronism. W: Wass J., Shalet S. (red.). *The Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*. Oxford, Oxford University Press 2002; 791–799.
- Mulatero P., Morello F., Vegilo F. Genetics of primary aldosteronism. *J. Hypertens.* 2004; 22: 663–670.
- Garovic V.D., Hilliard A.A., Turner S.T. Monogenic forms of low-renin hypertension. *Nature Clinical Practice. Nephrology* 2006; 2: 624–630.
- Luft F.C. Aldosterone, mineralocorticoid receptors and vascular inflammation. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2007; 16: 134–142.
- Vecchio L.D., Procaccio M., Vigano S., Cusi D. Mechanism of disease: the role of aldosterone in kidney damage and clinical benefits of its blockade. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2007; 3: 42–49.
- Montori V.M., Young W.F. Jr. Use of plasma aldosterone concentration-to plasma renin activity ratio as a screening test

- for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2002; 31: 619–632.
22. Ignatowska-Świtalska H., Chodakowska J., Januszewicz W., Feltynowski T., Adamczyk M., Lewandowski J. Evaluation of plasma aldosterone to plasma renin activity ratio in patients with primary aldosteronism. *J. Hum. Hypertens.* 1997; 11: 373–378.
23. Chudek J., Witkiewicz J., Kukla M. i wsp. Częstość występowania i charakterystyka zmian morfologicznych nadnerczy ocenianych na podstawie tomografii komputerowej u chorych na nadciśnienie tętnicze z podwyższoną wartością współczynnika aldosteronowo-reninowego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2005; 9: 252–260.
24. Calhoun D.A. Czy mamy do czynienia z epidemią pierwotnego hiperaldosteronizmu? (Tak) *Hypertension (wydanie polskie)* 2007; 3: 373–381.
25. Kaplan N.M. Czy mamy do czynienia z epidemią pierwotnego hiperaldosteronizmu? (Nie). *Hypertension (wydanie polskie)* 2007; 9: 382–387.
26. Stowasser M., Gordon R.D. Primary aldosteronism: from genesis to genetics. *Trends Endocrinol. Metab.* 2003; 14, 310–317.
27. Mulatero P., Rabbia F., Milan A. i wsp. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 40: 897–902.
28. Tritos N.A. Diagnosis of primary aldosteronism in a patient with an incidentally found adrenal mass. *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism* 2007; 3: 547–551.
29. Feltynowski T., Chodakowska J., Januszewicz W. i wsp. Ocena wartości badań lokalizacyjnych stosowanych w diagnostyce pierwotnego hiperaldosteronizmu. *Pol. Tyg. Lek.* 1989; 44: 710–714.
30. Nocaudie-Calzada M., Huglo D., Lambert M. i wsp. Efficacy of iodine-131-beta-methyl-iodo-19-norcholesterol scintigraphy and computed tomography in patients with primary aldosteronism. *Eur. J. Nucl. Med.* 1999; 26: 1326–1332.
31. Hollenberg N.K., Stevanovic R., Agarwal A. i wsp. Plasma aldosterone concentration in the patient with diabetes mellitus. *Kidney Int.* 2004; 65: 1435–1439.
32. Cooper M.E. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetes and its complications. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 16S–20S.
33. Onazoto M.L., Tojo A., Kobayashi N. i wsp. Dual blockade of aldosterone and angiotensin II additively suppresses TGF- β and NADPH oxidase in the hypertensive kidney. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 1314–1322.
34. Wenzel U. Aldosterone and progression of renal disease. *Cur. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008; 17: 44, 50.