

Częstość występowania i charakterystyka zmian morfologicznych nadnerczy ocenianych na podstawie tomografii komputerowej u chorych na nadciśnienie tętnicze z podwyższoną wartością współczynnika aldosteronowo-reninowego

Prevalence and characteristic of adrenal glands' abnormalities assessed by computed tomography in hypertensive patients with elevated plasma aldosterone to renin activity ratio

Summary

Background The plasma aldosterone to renin activity (ALDO/PRA) ratio over 50 in hypertensive patients is widely recognized as a cut-off value for identification of primary hyperaldosteronism (especially in patients without hypokalaemia). The aim of this study was to evaluate prevalence and characteristic of adrenal glands' abnormalities in hypertensive patients with an elevated plasma aldosterone to plasma renin activity ratio.

Material and methods In 1367 subsequent adult patients with arterial hypertension plasma renin activity was estimated twice: first in patients receiving normally salted diet (100–120 mmol sodium per day) after 8 hours of recumbent position (PRA1) and a second time after 3 days of

sodium restriction (10–20 mmol sodium per day) and 3 hours of upright position (PRA2). Plasma aldosterone concentration was assessed only in patients with low PRA1 (< 1 ng/ml/h) and without or only marginal reaction of PRA to salt restriction and upright position ($PRA2/PRA1 < 1.5$). Plasma aldosterone concentration was assessed also twice on normally salted diet and after sodium restriction (ALDO1 and ALDO2). In patients with $ALDO/PRA \geq 50$ a CT scan of adrenal glands and a saline infusion test were performed.

Results $ALDO/PRA \geq 50$ was found in 36 patients (2.6% of the entire hypertensive group). In that subgroup frequency of hypokalaemia (< 3.5 mmol/l) was significantly higher than in hypertensive patients with a lower $ALDO/PRA$ ratio. Computed tomography was performed in 34 out of these 36 patients. The scans revealed no abnormalities in 44.1% ($n = 15$). The most frequent abnormalities were: isolated adrenal tumour and bilateral adrenal enlargement. Saline infusion test was performed in 24 patients. A positive result was obtained in 15 cases. The ROC analysis revealed, that a $ALDO/PRA$ ratio over 147 is con-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Więcek
Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii
Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach
ul. Francuska 20/24, 40–027 Katowice
tel.: (032) 255–26–95, faks: (032) 255–37–26
e-mail: awiecek@spskm.katowice.pl



Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1428–5851

nected with adrenal abnormalities in 66.7% of patients and only 21.1% changes remain unrevealed.

Conclusions 1. The prevalence of primary hyperaldosteronism in general population of hypertensive patients estimated according to the raised plasma aldosterone to plasma renin activity ratio (≥ 50) is 2.6%. 2. The ALDO/PRA ratio is especially useful in diagnosis of Conn syndrome in hypertensive patients without elevated serum aldosterone concentration. 3. The ALDO/PRA over 147 is highly specific for patients with morphological changes observed in computed tomography.

key words: plasma aldosterone to plasma renin activity ratio, primary hyperaldosteronism, arterial hypertension, suprarenal glands, computed tomography

Arterial Hypertension 2005, vol. 9, no 4, pages 252–260.

Wstęp

Pierwotny hiperaldosteronizm (zespół Conna) jest jedną z uleczalnych postaci wtórnego nadciśnienia tętniczego. Charakteryzuje się on autonomicznym wydzielaniem aldosteronu — głównego mineralokortykoidu, powodującego oprócz nadciśnienia tętniczego również istotne zaburzenia metaboliczne, zwłaszcza gospodarki wodno-elektrolitowej (retencja sodu, hipowolemia, hipokaliemia) i kwasowo-zasadowej (zasadowica metaboliczna) [1]. W ostatnich latach zwrócono uwagę na niekorzystne działanie aldosteronu na układ sercowo-naczyniowy, powodujące przerost i włóknienie mięśnia sercowego, ścian naczyń tętniczych oraz nerek [2–4].

Wprowadzenie na szeroką skalę badań przesiewowych, w tym współczynnika aldosteronowo-reninowego (stosunku stężenia aldosteronu w osoczu do aktywności reninowej osocza, ALDO/PRA [*plasma renin activity*]) przyczyniło się do częstszego wykrywania hiperaldosteronizmu pierwotnego, również u pacjentów bez towarzyszącej nadciśnieniu tętniczemu hipokaliemii [5–7]. Istnieją duże rozbieżności w ocenie częstości występowania pierwotnego hiperaldosteronizmu w populacji chorych na nadciśnienie tętnicze. Niektórzy badacze dowodzą, że częstość tego zespołu klinicznego wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym kierowanych do ośrodków referencyjnych może sięgać 8,5% (Gordon i wsp.), a nawet 32% (Rayner i wsp.), czyniąc pierwotny hiperaldosteronizm najczęstszą przyczyną nadciśnienia tętniczego wtórnego [8, 9].

Kryteria rozpoznawania pierwotnego hiperaldosteronizmu nie zostały dotychczas jednoznacznie ustalone. Oznaczanie stężenia aldosteronu w suro-

wicy ma ograniczoną przydatność, ze względu na zależność tego parametru od zawartości sodu w diecie, pozycji ciała, kaliemii i stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych. Bardziej przydatne wydaje się oznaczanie współczynnika ALDO/PRA, zwłaszcza w przypadkach zespołu Conna o niewielkim stopniu zaawansowania klinicznego, kiedy nie dochodzi jeszcze do podwyższenia stężenia aldosteronu w osoczu oraz hipokaliemii [10, 11]. Nie ustalono jednak dotychczas konkretnej wartości tego współczynnika, która pozwalałaby rozpoznać pierwotny hiperaldosteronizm. Według różnych autorów mieści się ona w przedziale od 27 do 50 [11–13].

Nie określono, u których chorych na nadciśnienie tętnicze należy przeprowadzać badania w kierunku zespołu Conna. Część ekspertów sugeruje ograniczenie wykonywania oznaczeń wyłącznie do pacjentów z nadciśnieniem opornym na leczenie lub wymagającym podawania więcej niż dwóch leków hipotensyjnych [14], podczas gdy inni proponują wykonywanie tych badań u wszystkich chorych na nadciśnienie tętnicze [15].

Rozpoznanie pierwotnego hiperaldosteronizmu nie powinno się opierać wyłącznie na stwierdzeniu podwyższonej wartości współczynnika ALDO/PRA. Zaleca się natomiast potwierdzenie autonomiczności wydzielania aldosteronu innymi metodami. W tym celu najczęściej stosuje się jeden z trzech testów: doustnego lub dożylnego obciążenia chlorkiem sodu lub hamowania sekrecji aldosteronu przez doustną podaż fludrokortyzonu [16–18].

Leczenie chorych z zespołem Conna (operacyjne lub zachowawcze) jest zależne od rodzaju i wielkości zmian w nadnerczach stwierdzanych w badaniach obrazowych (spiralna tomografia komputerowa [CT, *computed tomography*]) [19].

Cel pracy

Celem pracy była ocena częstości występowania i charakteru zmian morfologicznych w nadnerczach ocenianych na podstawie CT spiralnej u chorych na nadciśnienie tętnicze z podwyższonym (≥ 50) współczynnikiem ALDO/PRA.

Materiał i metody

Analizą objęto łącznie 1367 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach w okresie od maja 2001 roku do października 2003 roku w celu ustalenia etiologii nadciśnienia tętniczego. Najczęściej do diagnostyki kierowano chorych z nadciśnieniem opornym na le-

czenie farmakologiczne w warunkach ambulatoryjnych oraz osoby młode (do 40 rż.), u których stwierdzono nadciśnienie tętnicze.

U wszystkich chorych aktywność reninową osocza (PRA) oznaczano dwukrotnie — po 3 dniach stosowania diety zawierającej 100–120 mmol sodu na dobę i 8-godzinny przebywanie w pozycji leżącej (PRA1) oraz po kolejnych 3 dniach diety z ograniczeniem sodu do 10–20 mmol/dobę i 3-godzinnej pionizacji ciała (PRA2). Stężenie aldosteronu w osoczu oznaczano tylko u pacjentów z niskoreninowym profilem nadciśnienia tętniczego (PRA1 < 1 ng/ml/h i PRA2/PRA1 < 1,5 ng/ml/h), również dwukrotnie — przed stymulacją i po stymulacji dietą ubogosodową i pionizacją (ALDO1 i ALDO2). U każdego chorego podjęto próbę odstawienia leków przeciwnadciśnieniowych przynajmniej na 3 dni przed wykonaniem wymienionych oznaczeń. U tych pacjentów, u których nie było to możliwe, stosowano antagonistów wapnia (amlodypinę lub nitrendypinę), a hipokaliemię wyrównywano, podając doustnie lub doustnie i dożylnie preparaty potasu.

Kryterium rozpoznania nadciśnienia tętniczego niskoreninowego spełniło 196 chorych (119K; 77M) w wieku 21–79 lat. W tej grupie chorych na podstawie dokumentacji medycznej oceniano: czas trwania nadciśnienia tętniczego, występowanie epizodów hipokaliemii, najwyższe wartości ciśnienia tętniczego stwierdzone przygodnie w przeszłości, liczbę i rodzaj stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych (ze szczególnym uwzględnieniem leków moczopędnych), wartości ciśnienia tętniczego przed ograniczeniem i po ograniczeniu podaży sodu w diecie, współwystępowanie cukrzycy i retinopatii nadciśnieniowej, masę ciała, wzrost, stężenie elektrolitów w osoczu, stężenie kreatyniny w surowicy oraz wydalanie elektrolitów i kreatyniny z moczem.

U wszystkich badanych chorych obliczono wartość współczynnika ALDO/PRA, czyli ilorazu stężenia aldosteronu w osoczu (ng/ml) i aktywności reninowej osocza (ng/ml/h). U pacjentów, u których stwierdzono wartości powyżej wymienionego wskaźnika (≥ 50), wykonano badanie CT metodą spiralną w celu oceny ewentualnych zmian patologicznych w obrębie nadnerczy. Aby potwierdzić rozpoznanie pierwotnego hiperaldosteronizmu, wykonywano test dożylnego obciążenia solą. Test wykonano u 25 pacjentów, których nie zakwalifikowano do leczenia operacyjnego zaraz po wykonaniu CT nadnerczy i którzy jednocześnie wyrazili zgodę na to badanie. Za dodatni wynik testu uznawano stężenie aldosteronu powyżej 10 ng/dl bezpośrednio po infuzji 2 litrów 0,9% NaCl w ciągu czterech godzin. Za wynik wątpliwy przyjęto wartości aldosteronemii w zakresie 5–10 ng/dl.

Aktywność reninową osocza oznaczano metodą radioimmunometryczną opracowaną w Klinice Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii [20], a stężenie aldosteronu w osoczu za pomocą gotowych zestawów ALDO-RIACT firmy CIS.

Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programu STATISTICA 6.0 PL. Wartości podano jako średnie $\pm$ odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*) lub jako mediany $\pm$ 95-procentowe przedziały ufności. Podgrupy chorych z ALDO/PRA ≥ 50 i ALDO/PRA < 50 porównano za pomocą testu nieparametrycznego dla zmiennych niezależnych (test U Manna-Whitneya). Wartości $p < 0,05$ uznano za znamienne statystycznie.

Przy użyciu programu MED-STAT u chorych ze współczynnikiem ALDO/PRA ≥ 50 przeprowadzono analizę ROC w celu ustalenia wartości współczynnika pozwalającej na najbardziej precyzyjną identyfikację chorych ze zmianami nadnerczy w badaniu CT metodą spiralną.

Wyniki

Niskoreninowy profil nadciśnienia tętniczego stwierdzono u 196 pacjentów, co stanowi 14,3% populacji chorych na nadciśnienie tętnicze. Charakterystykę grupy z tak zwanym niskoreninowym nadciśnieniem tętniczym przedstawiono w tabeli I. Chorzy przyjmowali średnio $2,5 \pm 1,7$ leków przeciwnadciśnieniowych w ciągu doby, w tym 57 (29,1%) pacjentów otrzymywało przed przyjęciem do tutejszej Kliniki tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne, a 20 (10,2%) — spironolakton. Okresową hipokaliemię (< 3,5 mmol/l) przed przyjęciem do Kliniki stwierdzono u 29 pacjentów (14,8%) — wartości kaliemii wynosiły u nich średnio $2,6 \pm 0,5$ mmol/l. W chwili przyjęcia do Kliniki 20 chorych otrzymywało przewlekłe doustne preparaty potasu.

Retinopatię nadciśnieniową I, II i III stopnia stwierdzono odpowiednio u 23,5%, 53,6% i 2,0% pacjentów. U 9,7% chorych występowała cukrzyca typu 2.

U 36 chorych wartości współczynnika ALDO/PRA były równe lub wyższe od 50 (2,6% wszystkich badanych z nadciśnieniem tętniczym oraz 18,4% pacjentów z niskoreninowym profilem nadciśnienia tętniczego).

W podgrupach chorych z ALDO/PRA ≥ 50 i ALDO/PRA < 50 nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie: wieku, wskaźnika masy ciała [BMI, *body mass index*], najwyższych wartości ciśnienia tętniczego stwierdzanych w wywiadzie (wartości najwyższe SBP_{max}/DBP_{max} 300/180 mm Hg), wartości ciśnienia przed ograniczeniem podaży sodu w diecie (ciśnienie skurczowe [SBP1, *systolic blood pressure*], ciśnienie

Tabela I. Charakterystyka chorych z niskoreninowym profilem nadciśnienia tętniczego z uwzględnieniem podziału w zależności od wartości współczynnika aldosteronowo-reninowego. Wartości przedstawiono jako średnie $\pm$ odchylenia standardowe**Table I.** The characteristic of hypertensive patients with low renin profile taking into consideration the division depending on the level of plasma aldosterone to plasma renin activity (ALDO/PRA) ratio. The values are presented as means $\pm$ standard deviation

	PRA (niska, sztywna) n = 196	ALDO/PRA $\geq$ 50 n = 36	ALDO/PRA < 50 n = 160	ALDO/PRA > 50 vs. ALDO/PRA < 50
Płeć (M/K)	77/119	17/19	60/100	0,28
Wiek (lata)	53 $\pm$ 11 (21–79)	51 $\pm$ 10 (31–77)	54 $\pm$ 11 (21–79)	0,13
BMI [kg/m ²]	29,2 $\pm$ 5,9 (16,0–56,2)	30,2 $\pm$ 6,1 (18,3–42,6)	29 $\pm$ 5,8 (16–56,2)	0,16
Czas trwania nadciśnienia tętniczego (miesiące)	116 $\pm$ 95 (1–480)	143 $\pm$ 90 (6–360)	110 $\pm$ 95 (1–480)	0,03
Liczba leków hipotensyjnych	2,5 $\pm$ 1,7 (0–9)	3,1 $\pm$ 1,4 (0–9)	2,4 $\pm$ 1,7 (0–9)	0,009
Częstość hipokaliemii (%)	14,8	63,9	3,8	< 0,001
SBP _{max} [mm Hg]	213 $\pm$ 35 (150–300)	220 $\pm$ 38 (150–300)	211 $\pm$ 34 (150–290)	0,204
DBP _{max} [mm Hg]	126 $\pm$ 20 (80–180)	128 $\pm$ 19 (100–180)	126 $\pm$ 20 (80–180)	0,684
SBP1 [mm Hg]	156 $\pm$ 21 (100–220)	158 $\pm$ 22 (120–220)	156 $\pm$ 21 (100–220)	0,541
DBP1 [mm Hg]	97 $\pm$ 13 (70–130)	100 $\pm$ 12 (70–130)	97 $\pm$ 13 (70–130)	0,199
SBP2 [mm Hg]	144 $\pm$ 19 (110–220)	145 $\pm$ 22 (110–200)	143 $\pm$ 19 (110–220)	0,908
DBP2 [mm Hg]	92 $\pm$ 12 (60–120)	96 $\pm$ 13 (70–120)	91 $\pm$ 12 (60–120)	0,043
Stężenie sodu w osoczu [mmol/l]	143 $\pm$ 3 (135–164)	144 $\pm$ 4 (140–164)	143 $\pm$ 2 (135–148)	0,085
Stężenie potasu w osoczu [mmol/l]	4,0 $\pm$ 0,5 (2,4–5,5)	3,5 $\pm$ 0,6 (2,4–4,7)	4,2 $\pm$ 0,5 (3,0–5,5)	< 0,001
Stężenie kreatyniny w surowicy [μ mol/l]	85 $\pm$ 36 (40–471)	101 $\pm$ 71 (50–471)	81 $\pm$ 20 (40–180)	0,14
Wydalenie sodu z moczem [mmol/24 h]	93 $\pm$ 62 (18–350)	106 $\pm$ 70 (27–321)	87 $\pm$ 57 (18–350)	0,24
Wydalenie potasu z moczem [mmol/24 h]	50 $\pm$ 22 (9–130)	57 $\pm$ 26 (14–130)	45 $\pm$ 19 (9–113)	0,044
Wydalenie kreatyniny z moczem [mmol/24 h]	10,5 $\pm$ 10,1 (3,5–19)	9,6 $\pm$ 3,8 (3,5–19,1)	10,9 $\pm$ 12,1 (3,5–19)	0,315
PRA1 [ng/ml/h]	0,4 $\pm$ 0,3 (0,1–1,0)	0,2 $\pm$ 0,2 (0,1–1,0)	0,5 $\pm$ 0,3 (0,1–1,0)	< 0,001
PRA2 [ng/ml/h]	0,6 $\pm$ 0,4 (0,1–1,5)	0,5 $\pm$ 0,4 (0,1–1,5)	0,7 $\pm$ 0,4 (0,1–1,5)	< 0,001
ALDO1 [ng/dl]	13,1 $\pm$ 21,2 (0,1–144,5)	42,4 $\pm$ 36,6 (10–144,5)	6,5 $\pm$ 4,3 (0,1–24,5)	< 0,001
ALDO1 > 18 ng/dl (%)	13,8	61,1	3,1	< 0,001
ALDO2 [ng/dl]	38,4 $\pm$ 37,2 (1,8–261,3)	84,4 $\pm$ 61,0 (17,8–261,3)	28,6 $\pm$ 19,1 (1,8–108,1)	< 0,001
ALDO/PRA1	53 $\pm$ 106 (1–725)	209 $\pm$ 177 (50–725)	18 $\pm$ 12 (1–46)	< 0,001
ALDO/PRA2	104 $\pm$ 172 (1–1301)	306 $\pm$ 311 (1–1301)	58 $\pm$ 56 (3–481)	< 0,001

BMI, body mass index, wskaźnik masy ciała; SBP, systolic blood pressure, skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP, diastolic blood pressure, rozkurczowe ciśnienie tętnicze

nie rozkurczowe [DBP1, *diastolic blood pressure*]), wartości ciśnienia skurczowego po ograniczeniu ilości sodu w diecie (SBP2), stężenia sodu w osoczu oraz dobowego wydalania sodu z moczem (tab. I).

Chorzy z ALDO/PRA ≥ 50 charakteryzowali się natomiast znamienne dłuższym czasem trwania nadciśnienia tętniczego, większą liczbą przyjmowanych leków przeciwnadciśnieniowych oraz wyższymi wartościami rozkurczowego ciśnienia tętniczego po zmniejszeniu ilości sodu w diecie (tab. I). Zgodnie z oczekiwaniami, w tej podgrupie znamienne częściej obserwowano hipokaliemię (stwierdzono ją u większości pacjentów, zarówno przyjmujących, jak i nieprzyjmujących tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych), a wydalanie potasu z moczem było większe niż u chorych z ALDO/PRA < 50 . Natomiast grupy chorych z ALDO/PRA ≥ 50 i < 50 nie różniły się znamienne pod względem średnich wartości kaliemii u chorych z hipokaliemią. Hiperaldosteronię (> 18 ng/dl) stwierdzono u większości (61,1%) chorych z ALDO/PRA ≥ 50 oraz u 3,1% pacjentów z niższymi wartościami tego współczynnika. W obu podgrupach wartości współ-

czynnika ALDO/PRA oceniane po stymulacji dietą ubogosodową i pionizacją były 2–3-krotnie wyższe od wartości wyjściowych.

Tomografię komputerową spiralną wykonano u 34 spośród 36 pacjentów z ALDO/PRA > 50 , ponieważ 2 osoby nie zgłosiły się na badanie. Stwierdzono: w 11 przypadkach pojedynczy guz nadnerczy (średnica: 10–50 mm, mediana: 20 mm), w 7 przypadkach przerost nadnerczy i w 1 przypadku torbiel. U 44,1% ($n = 15$) pacjentów z podwyższonym współczynnikiem ALDO/PRA CT nie wykazała żadnej patologii w obrębie gruczołów nadnerczowych (ryc. 1).

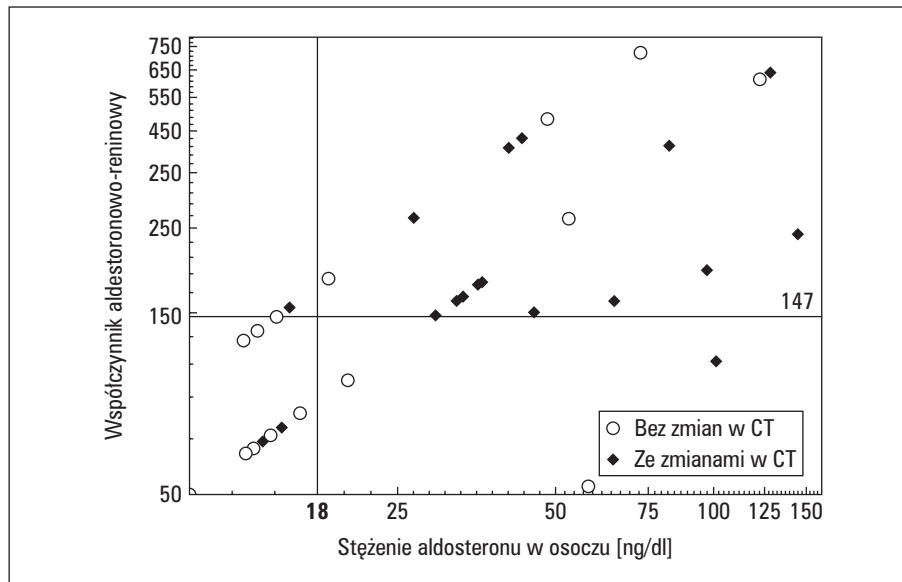
Oprócz 34 pacjentów, u których wykonano CT, zgodnie z przyjętym w niniejszej pracy algorytmem, 38 innych chorych z niską, niereaktywną reninemią, lecz współczynnikiem ALDO/PRA < 50 , miało wynik badania CT jamy brzusznej wykonanego wcześniej z innych wskazań. W tej grupie stwierdzono następujące zmiany w obrębie nadnerczy: w 13 przypadkach guz (średnica: 7–39 mm, mediana: 20 mm), w 3 przypadkach przerost, w 2 przypadkach torbiel i w 1 przypadku mnogie guzki. U pozostałych pacjentów nie wykazano zmian w obrębie nadnerczy. Opi-

Tabela II. Porównanie chorych z podwyższoną wartością współczynnika ALDO/PRA (≥ 50), u których w wykonanym badaniu tomografii komputerowej stwierdzono (CT+) bądź nie stwierdzono (CT–) zmian w obrębie nadnerczy. Wartości przedstawiono jako mediany $\pm$ 95%-procentowe przedziały ufności

Table II. Comparison of the patients with an elevated plasma aldosterone to plasma renin activity ratio (≥ 50) who presented (CT+) or not (CT–) adrenal abnormalities on computed tomography scans. The values are presented as medians $\pm$ 95% confidence intervals

	CT (+) (n = 19)	CT (–) (n = 15)	CT (+) vs. CT (–)
Test obciążenia NaCl dodatni	63,6%	61,5%	0,91
Test obciążenia NaCl wątpliwy	9,1%	23,1%	0,36
PRA1 [ng/ml/h]	0,2 (0,2–0,4)	0,2 (0,1–0,3)	0,17
PRA2 [ng/ml/h]	0,4 (0,3–0,7)	0,4 (0,2–0,6)	0,92
ALDO1 [ng/dl]	38,3 (33,5–73,7)	17,4 (16,8–47,3)	0,05
ALDO2 [ng/dl]	68,7 (68,4–136,7)	50,8 (35,5–82,3)	0,04
ALDO1/PRA1	172 (149–301)	131 (95–320)	0,15
ALDO2/PRA2	316 (226–606)	130 (92–264)	0,18
Częstość hipokaliemii (%)	77,8	56,3	0,18
Wartość kaliemii u chorych z hipokaliemią [mmol/l]	2,05 (1,82–2,60)	2,90 (2,51–3,07)	0,06

CT, computed tomography, tomografia komputerowa



Rycina 1. Wartości współczynnika aldosteronowo-reninowego i stężenia aldosteronu w osoczu u pacjentów, u których stwierdzono zmiany morfologiczne nadnerczy w tomografii komputerowej spiralnej lub ich nie zaobserwowano

Figure 1. The values of plasma aldosterone to plasma renin activity ratio and plasma aldosterone concentration in patients with and without adrenal morphological abnormalities observed in computed tomography

sane patologie nadnerczowe nie wiązały się z nadmierną czynnością hormonalną i guzy te traktowano jako „incydentaloma”. Wartości współczynnika ALDO/PRA wynosiły u tych osób średnio $17,6 \pm \pm 12,0$ (zakres 1,0–46,0).

Test obciążenia solą wykonano u 24 spośród 30 pacjentów, których nie zakwalifikowano do leczenia operacyjnego bezpośrednio po wykonaniu badania CT. Wynik dodatni uzyskano w 15 przypadkach, co stanowi 62,5%, natomiast wynik wątpliwy — u 4 chorych (16,7%). W przypadkach ewidentnego guza uwidocznionego w CT spiralnej z jednoczesnym podwyższonym stężeniem aldosteronu we krwi chorych kierowano na zabieg operacyjny ($n = 3$) bez wykonywania testu obciążenia solą.

Porównano również podgrupy chorych ze zmianami patologicznymi w obrębie nadnerczy w badaniu CT (CT+) oraz bez uchwytej patologii (CT–). W obu podgrupach chorych z podobną częstością stwierdzano dodatni wynik dożylnego testu obciążenia solą oraz nie obserwowano znamienych różnic PRA. Stężenia aldosteronu w osoczu w podgrupie ze zmianami w CT były istotnie wyższe, natomiast współczynniki ALDO/PRA nieznacznie wyższe. Podobnie hipokaliemię o większym nasileniu obserwowano w podgrupie ze zmianami patologicznymi w obrębie nadnerczy.

Analiza ROC wykazała, że przy wartości współczynnika ALDO/PRA powyżej 147 zmiany w CT

stwierdza się u 66,7% chorych, a jedynie 21,1% zmian występuje u chorych z niższymi wartościami tego współczynnika (ryc. 1).

Dyskusja

W niniejszej pracy wykazano, że podwyższony współczynnik aldosteronowo-reninowy (≥ 50), sugerujący rozpoznanie zespołu Conna, występuje u 2,6% chorych na nadciśnienie tętnicze, a zmiany morfologiczne w CT spiralnej stwierdza się przede wszystkim u chorych z wartościami współczynnika przekraczającymi 147.

Częstość występowania zespołu Conna, rozpoznawanego przez autorów na podstawie podwyższonego współczynnika ALDO/PRA, jest znacząco niższa niż w innych ostatnio opublikowanych doniesieniach [8, 9, 21]. Jak twierdzą Fardelli i wsp. [5] oraz Calhoun i wsp. [22], częstość hiperaldosteronizmu pierwotnego w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym wynosi 5–20%, a według Raynera i wsp. nawet 32% [9]. Różnice te wydają się spowodowane brakiem jednoznacznych kryteriów diagnostycznych zespołu Conna oraz zróżnicowaniem badanych populacji chorych. Według niektórych badaczy wystarczającym kryterium dla rozpoznania tego zespołu jest stwierdzenie podwyższonego współczynnika aldosteronowo-reninowego. Lim i wsp. [7], przyjmując za punkt odcięcia

wartość 27, rozpoznali zespół Conna aż u 16% spośród 495 chorych na nadciśnienie tętnicze kierowanych do ośrodka referencyjnego. Nie ma jak dotąd zgody co do wartości współczynnika aldosteronowo-reninowego, powyżej której należy rozpoznawać ten zespół. Przyjmowane przez różnych autorów wartości wahają się od 27 do 50 [11–13]. Ponadto wielu badaczy przyjmuje kryteria rozszerzone o wartość stężenia aldosteronu, aktywność reninową osocza i zaleca wykonanie testów potwierdzających to rozpoznanie: doustnego lub dożylnego obciążenia chlorkiem sodu albo hamowania sekrecji aldosteronu przez doustną podaż fludrokortyzonu [16–18].

Z założenia współczynnik ALDO/PRA powinien być przydatny w identyfikacji pacjentów z zespołem Conna bez współistniejącej hipokaliemii [21]. W wielu publikacjach autorzy zwracają uwagę na znaczny — sięgający 87% — odsetek chorych z hiperaldosteronizmem pierwotnym rozpoznany na podstawie podwyższonego współczynnika aldosteronowo-reninowego i normokaliemii [23]. W badanej przez autorów grupie chorych ze współczynnikiem ALDO/PRA ≥ 50 odsetek ten wynosił tylko 36,1% (tab. I). Jest to zapewne spowodowane częstszym kierowaniem chorych z hipokaliemią do diagnostyki w ośrodku referencyjnym. Tym samym hipokaliemia oraz wysokie ciśnienie rozkurczone stanowią najistotniejsze objawy pozwalające na wysunięcie podejrzenia zespołu Conna.

Stwierdzono także, że u 14 z 36 (38,9%) pacjentów z ALDO/PRA ≥ 50 występowało jednocześnie prawidłowe stężenie aldosteronu w osoczu. Wskazuje to na przydatność oznaczania tego współczynnika w diagnostyce hiperaldosteronizmu pierwotnego o małym stopniu zaawansowania klinicznego, przebiegającego bez podwyższonego stężenia aldosteronu w osoczu, natomiast z jednoczesnym zahamowaniem wydzielania reniny.

Przeprowadzone przez autorów badania wykazały zależność współczynnika ALDO/PRA od zawartości soli w diecie u chorych z niskoreninowym profilem nadciśnienia tętniczego. Wydaje się więc, że podobnie jak w przypadku stężeń aldosteronu w osoczu, w celu określenia wartości normy i interpretacji wyniku konieczna jest ocena wydalania elektrolitów (sodu) z moczem. W niniejszej pracy wydalanie elektrolitów z moczem oceniano jedynie przed rozpoczęciem diety ubogosodowej, co nie pozwala na ustalenie punktu odcięcia dla współczynnika ALDO/PRA w zależności od zawartości soli w diecie.

Uzyskane wyniki wskazują na ograniczoną przydatność CT spiralnej jako powszechnie stosowanej techniki obrazowania zmian w nadnerczach [24–25]. Najmniejsza uwidoczniona zmiana ogniskowa miała średnicę 7 mm. Uwzględniając fakt, że przyczyną ze-

społu Conna może być nie tylko gruczolak (rak) warstwy kłębkowej nadnerczy, ale również przerost guzkowy, nie należy w każdym przypadku oczekiwać (zwłaszcza w zespołach o mniejszym zaawansowaniu klinicznym) lokalizacji zmiany ukierunkowującej leczenie chirurgiczne. Niemniej jednak częściej należy się spodziewać uwidocznienia zmiany w CT przy wyższych stężeniach aldosteronu w osoczu i wartości współczynnika aldosteronowo-reninowego wyższej od 147 — czułość 78,9%. U chorych z hiperaldosteronizmem pierwotnym w przypadku niewidocznienia w CT (lub rezonansie magnetycznym) zmian nadnerczy można rozważyć wykonanie cewnikowania żył nadnerczowych, które jest nadal uważane za podstawową metodę w różnicowaniu zmian jednostronnych i obustronnych [26–27]. Jednak u znacznej części chorych można od tego trudnego technicznie badania odstąpić, stosując jedynie leczenie farmakologiczne (spironolakton, eplerenon) i zalecając wykonanie kontrolnego badania CT za 12 miesięcy [16, 28].

Wnioski

1. Częstość hiperaldosteronizmu pierwotnego w populacji chorych na nadciśnienie tętnicze, oceniana wyłącznie na podstawie podwyższonej wartości współczynnika aldosteronowo-reninowego (≥ 50), wynosi 2,6%.
2. Współczynnik aldosteronowo-reninowy jest przydatny w rozpoznawaniu zespołów Conna o niewielkim stopniu zaawansowania klinicznego, przebiegających bez podwyższonego stężenia aldosteronu w surowicy.
3. Wartość współczynnika aldosteronowo-reninowego powyżej 147 jest charakterystyczna dla chorych ze zmianami morfologicznymi w nadnerczach, ocenianych w tomografii komputerowej spiralnej.

Streszczenie

Wstęp Wartość współczynnika aldosteronowo-reninowego (ALDO/ARO) większa niż 50 u chorych na nadciśnienie tętnicze (w tym również u chorych bez towarzyszącej hipokaliemii) jest uznawana przez wielu badaczy za wystarczające kryterium do rozpoznania pierwotnego hiperaldosteronizmu. Celem pracy była ocena częstości występowania i charakteru zmian morfologicznych w nadnerczach wykrywanych przy użyciu tomografii komputerowej (CT) spiralnej u chorych na nadciśnienie tętnicze z podwyższonym (≥ 50) współczynnikiem ALDO/PRA.

Materiał i metody U 1367 pacjentów dwukrotnie oznaczano aktywność reninową osocza (PRA) — po 3 dniach stosowania diety zawierającej 100–120 mmol sodu na dobę i 8-godzinny przebywanie w pozycji leżącej (PRA1) oraz po kolejnych 3 dniach diety z ograniczeniem sodu do 10–20 mmol/dobę i 3-godzinnej pionizacji ciała (PRA2). Stężenie aldosteronu w osoczu oznaczano tylko u pacjentów z niskoreninowym profilem nadciśnienia tętniczego (PRA1 < 1 ng/ml/h i PRA2/PRA1 < 1,5 ng/ml/h), również dwukrotnie — przed stymulacją i po stymulacji dietą ubogosodową i pionizacją (ALDO1 i ALDO2). U pacjentów, u których stwierdzono wartości współczynnika ≥ 50 wykonano badanie CT jamy brzusznej metodą spiralną oraz test dożylnego obciążenia solą.

Wyniki U 36 pacjentów stwierdzono wartość współczynnika ALDO/PRA ≥ 50 (2,6% wszystkich badanych chorych na nadciśnienie tętnicze). W tej podgrupie znamiennej częściej obserwowano hipokaliemię (< 3,5 mmol/l). U 34 pacjentów wykonano CT. Najczęściej stwierdzanymi zmianami były: guz i obustronny przerost nadnerczy. U 44,1% chorych (n = 15) nie uwidoczono żadnej patologii w obrębie gruczołów nadnerczowych. U 24 pacjentów wykonano test obciążenia solą. Wynik dodatni uzyskano w 15 przypadkach. Analiza ROC wykazała, że przy wartości współczynnika powyżej 147 zmiany w CT stwierdza się u 66,7% chorych, a jedynie 21,1% zmian pozostaje niewykrytych.

Wnioski 1. Częstość hiperaldosteronizmu pierwotnego w ogólnej populacji chorych na nadciśnienie tętnicze oceniana wyłącznie na podstawie podwyższonej wartości współczynnika ALDO/PRA (≥ 50) wynosi 2,6%. 2. Współczynnik ALDO/PRA jest szczególnie przydatny w rozpoznawaniu zespołu Conna o niewielkim stopniu zaawansowania klinicznego i bez podwyższonego stężenia aldosteronu w surowicy. 3. Wartość współczynnika ALDO/PRA powyżej 147 jest charakterystyczna dla chorych ze zmianami morfologicznymi nadnerczy wykrywanymi za pomocą CT spiralnej.

słowa kluczowe: współczynnik aldosteronowo-reninowy, pierwotny hiperaldosteronizm, nadciśnienie tętnicze, nadnercza, tomografia komputerowa spiralna

Nadciśnienie Tętnicze 2005, tom 9, nr 4, strony 252–260.

Piśmiennictwo

1. Prejbisz A., Januszewicz A., Pęczkowski M. Pierwotny hiperaldosteronizm. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. Nadciśnienie tętnicze. Medycyna Praktyczna, Kraków 2004; 635–648.
2. Multanero P., Rabbia F., Milan A. i wsp. Drug effect on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 40: 897–902.

3. Moneva M.H., Gomez-Sanchez C.E. Pathophysiology of adrenal hypertension. *Semin. Nephrol.* 2002; 22: 44–53.
4. Rossi G.P., Di Bello V., Ganzaroli C. i wsp. Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 20: 23–27.
5. Fardella C.E., Mosso L., Gomez-Sanchez C.E. i wsp. Primary aldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biological profile and molecular biology. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 1863–1867.
6. Mosso L., Carvajal C., Gonzales A. i wsp. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003; 42: 161–165.
7. Lim P.O., Rodgers P., Cardale K., Watson A.D., MacDonald T.M. Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary-care population. *Lancet* 1999; 353: 40.
8. Gordon R.D., Stowasser M., Tunney T.J., Klemm S.A., Rutherford J.C. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1994; 21: 315–318.
9. Rayner B.L., Opie L.H., Davidson J.S. The aldosterone/renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *South Africa Med. J.* 2000; 90: 394–400.
10. Prejbisz A., Pęczkowska M., Januszewicz A., Januszewicz W. Diagnostyka pierwotnego hiperaldosteronizmu — dyskusja wciąż trwa. Część I. Nadciśnienie Tętnicze 2004; 8: 205–214.
11. Loh K.C., Koay E.S., Khaw M.C., Emmanuel S.C., Young W.F. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 2854–2859.
12. Lim P.O., Dow E., Brennan G., Jung R.T., MacDonald T.M. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J. Hum. Hypertens.* 2000; 14: 311–315.
13. Strauch B., Zelinka T., Hampf T., Bernhardt R., Widimsky J. Prevalence of primary aldosteronism in moderate to severe hypertension in the central Europe region. *J. Hum. Hypertens.* 2003; 17: 349–352.
14. Lim P.O., Young W.F., MacDonald T.M. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J. Hypertens.* 2001; 19: 353–361.
15. Gordon R.D. Primary aldosteronism. *J. Endocrinol. Invest.* 1995; 18: 495–511.
16. Stowasser M., Gordon R.D., Rutherford J.C., Nikwan N.Z., Daunt N., Slater G.J. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2001; 2: 156–169.
17. Rayner B.L. Screening and diagnosis of primary aldosteronism. *Cardiovasc. J. S. Afr.* 2002; 13: 166–170.
18. Wheeler M.H., Harris D.A. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *World J. Surg.* 2003; 27: 627–631.
19. Young W.F. Minireview: primary aldosteronism — changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 2003; 144: 2208–2213.
20. Kokot F., Kuska J., Chorąży M. Verhalten der Plasmareninaktivität und des Aldosterons nach Kochsalzbeschränkung und aufrechter Körperhaltung bei essentieller Hypertonie. *Z. Gesamte Inn. Med.* 1976; 31: 1016–1020.
21. Stowasser M. Primary aldosteronism: rare bird or common cause of secondary hypertension? *Curr. Hypertens. Report* 2001; 3: 230–239.
22. Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A., Thakkar R.B., Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 892–896.

23. Stowasser M., Gordon R.D., Gunasekera T.G. i wsp. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after „non-selective” screening of hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2003; 21: 2149–2157.
24. Sohaib S.A.A., Reznek R.H. Adrenal imaging. *BJU Int.* 2000; 86 (supl. 1): 95–110.
25. Lockhart M.E., Smith J.K., Kenney P.J. Imaging of adrenal masses. *Eur. J. Radiol.* 2002; 41: 95–112.
26. Foo R., O’Shaughnessy K.M., Brown M.J. Hyperaldosteronism: recent concepts, diagnosis and management. *Postgrad. Med. J.* 2001; 77: 639–644.
27. Young W.F. Primary aldosteronism: management issues. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 970: 61–76.
28. Soule S. The evaluation of primary aldosteronism. *S. Afr. Med. J.* 2000; 90: 387.