

# Diagnostyka pierwotnego hiperaldosteronizmu — dyskusja wciąż trwa. Część I

## Diagnosis of primary aldosteronism — debate continues. Part I

### Summary

Primary aldosteronism has been first described by Polish doctor, Michał Lityński in 1953. Improved screening methods have showed that primary aldosteronism is more common than it has been previously suspected. It has been estimated that primary aldosteronism affects 5–10% of patients with hypertension. Idiopathic bilateral adrenal hyperplasia and aldosterone producing adrenal adenoma are the leading causes of primary aldosteronism. The diagnosis of primary aldosteronism must be confirmed by demonstrating autonomous aldosterone secretion with confirmatory testing. The subtype evaluation is based on biochemical and localizing methods. Because of the deleterious cardiovascular effects of excess of aldosterone, normalization of circulating aldosterone or aldosterone receptor blockade should be part of the management plan for all patients with primary aldosteronism.

**key words:** primary aldosteronism, prevalence, screening, diagnosis, treatment

*Arterial Hypertension 2004, vol. 8, no 4, pages 205–214.*

wykazał związek przyczynowy między rozwojem nadciśnienia tętniczego a gruczolakami kory nadnerczy wytwarzającym aldosteron. Jednak pierwszy opis dwóch chorych, u których rozwój nadciśnienia wiązano z gruczolakami o utkaniu warstwy kłębowatej nadnerczy, przedstawił w 1953 roku w „Polskim Tygodniku Lekarskim” polski lekarz Michał Lityński. Postać tego wybitnego polskiego klinicysty ostatnio przypomniano na łamach Nadciśnienia Tętniczego [1].

W ostatnich latach na temat pierwotnego hiperaldosteronizmu trwa dyskusja dotycząca definicji, częstości oraz metod diagnostycznych tej wtórnej postaci nadciśnienia. Wyniki wielu badań opublikowanych na przełomie XX i XXI wieku wskazują na znacznie częstsze występowanie tej wtórnej postaci nadciśnienia, niż dotychczas sądzono [2–4].

### Definicja

Podstawowa definicja pierwotnego hiperaldosteronizmu obejmuje występowanie podwyższonego stężenia aldosteronu i obniżonej aktywności reninowej osocza, czego następstwem są stwierdzone u chorego hipokaliemia i alkalozja metaboliczna. Obecnie niektórzy badacze stosują inną definicję, w której pierwotny hiperaldosteronizm określa się jako hormonalnie uwarunkowaną postać nadciśnienia tętniczego, wywołaną autonomicznym wytwarzaniem aldosteronu. Stosując takie ujęcie definicji, pierwotny hiperaldosteronizm rozpoznaje się, wykazując brak wpływu na stężenie aldosteronu czynników wpływających na jego wytwarzanie w warunkach fizjologicznych [5–9].

### Wstęp

Pierwotny hiperaldosteronizm jako postać wtórnej nadciśnienia tętniczego wyodrębnił w 1954 roku amerykański klinicysta Jerome Conn, który

Adres do korespondencji: dr med. Aleksander Prejbisz  
Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii w Warszawie  
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa  
tel.: (027) 226–43–39, faks: (027) 226–45–17  
e-mail: alekp@mp.pl

 Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1428–5851

## Częstość

Pierwotny hiperaldosteronizm rozpoznaje się najczęściej między 3. a 6. dekadą życia. Dzięki wprowadzeniu w 1981 roku współczynnika aldosteronowo-reninowego jako metody przesiewowej w kierunku wykrywania pierwotnego hiperaldosteronizmu powstały liczne doniesienia oceniające częstość tej wtórnej postaci nadciśnienia. W doniesieniach opublikowanych głównie na przełomie XX i XXI wieku, podsumowanych w tabeli I, wskazuje się częstsze występowanie pierwotnego hiperaldosteronizmu, niż dotychczas opisywano. Należy podkreślić, że koncepcja częstego występowania pierwotnego hiperaldosteronizmu nie jest nowa, ponieważ już w latach 60. ubiegłego wieku J. Conn i N.M. Kaplan na łamach piśmiennictwa medycznego poruszali kwestię dotyczącą częstości tej postaci nadciśnienia tętniczego. Wprowadzenie współczynnika aldosteronowo-reninowego jako metody przesiewowej przyczyniło się do zwiększenia częstości rozpoznawania pierwotnego hiperaldosteronizmu głównie u chorych, u których stężenie aldosteronu mieściło się jeszcze w granicach normy, ale z obniżoną aktywnością reninową osocza. W niektórych ośrodkach częstość rozpoznawania pierwotnego hiperaldosteronizmu wzrosła nawet 10-krotnie. Obecnie uważa się, że pierwotny hiperaldosteronizm, określany jako autonomiczne wydzielanie aldosteronu, występuje z częstością 5–10% wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym [6, 10–18].

## Patomechanizm

Aldosteron jest wytwarzany w warstwie kłębkowatej kory nadnerczy. Głównym enzymem odpowiedzialnym za syntezę tego hormonu z 11-deoksykortykosteronu jest syntaza aldosteronu (CYP11B2). Produktami pośrednimi syntezy aldosteronu są kortykosteron, a także pozbawiony działania gliko- i mineralokortykoidowego 18-hydroksykortykosteron (18-OHB). Gen syntazy aldosteronu wykazuje ponad 90-procentową homologię z genem enzymu obecnego w warstwie pasmowatej kory nadnerczy, 11-beta-hydroksylazy (CYP11B1), syntetyzującego kortyzol i kortykosteron z odpowiednio 11-deoksykortyzolu i 11-deoksykortykosteronu (DOC). Wśród głównych czynników regulujących syntezę aldosteronu należy wymienić angiotensynę II i stężenie potasu w osoczu. Wykazano liniowy związek między stężeniem angiotensyny II i potasu a ekspresją mRNA syntazy aldosteronu. Natomiast głównym mechanizmem regulującym aktywność CYP11B1

jest hormon adrenokortykotropowy (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*) [5, 19, 20].

Obecnie w wielu ośrodkach, także w Polsce, prowadzi się badania dotyczące roli polimorfizmu genów kodujących enzymy syntetyzujące mineralo- i glikokortykosteroidów w rozwoju nadciśnienia pierwotnego i pierwotnego hiperaldosteronizmu. Wyniki niektórych badań wskazują na związek polimorfizmu C-344T syntazy aldosteronu z rozwojem pierwotnego hiperaldosteronizmu [21, 22].

## Postacie

Pierwotny hiperaldosteronizm nie stanowi jednolitego zespołu pod względem patogenetycznym, a w zależności od profilu zmian hormonalnych i sposobu leczenia wyróżnia się kilka postaci:

- obustronny przerost kory nadnerczy;
- gruczolak kory nadnerczy;
- rodzinny hiperaldosteronizm typu I;
- rodzinny hiperaldosteronizm typu II;
- rak nadnerczy wytwarzający aldosteron;
- ektopowe wytwarzanie aldosteronu (przez tkankę nowotworową).

## Przerost kory nadnerczy

W ostatnio opublikowanych badaniach autorzy obserwowali częstsze rozpoznawanie obustronnego przerostu kory nadnerczy niż gruczolaka (tab. I). Należy więc przypuszczać, że jest to najczęstsza postać pierwotnego hiperaldosteronizmu, stwierdzana u ponad połowy chorych. W ostatnich latach niektórzy autorzy stwierdzili 20-krotny wzrost częstości rozpoznawania tej postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu. W przeciwieństwie do postaci wywołanej gruczolakiem, u chorych z obustronnym przerostem kory nadnerczy obserwuje się podwyższenie stężenia aldosteronu we krwi w odpowiedzi na angiotensynę II. Jednostronny przerost kory nadnerczy należy do rzadko spotykanych postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu [6, 23–25].

## Gruczolak kory nadnerczy

Dotychczas gruczolaka kory nadnerczy uważano za najczęstszą postać pierwotnego hiperaldosteronizmu, występującą u około 60% chorych. W dużych badaniach przesiewowych wykazano jednak, że występuje on u mniej niż połowy chorych. U tych chorych wydzielanie aldosteronu jest niezależne od angiotensyny II i wykazuje związek z dobowymi zmianami stężeń

**Tabela I.** Wybrane badania oceniające częstość pierwotnego hiperaldosteronizmu [10–18]  
**Table I.** Selected studies assessing the frequency of primary aldosteronism [10–18]

Autorzy	Rok	Kraj	Warunki	Liczba pacjentów	Badanie przesiewowe	Badania potwierdzające	Częstość <sup>§</sup>	Normokaliemia	Badania różnicujące	Częstość gruczolaka <sup>†</sup>	Częstość GRA	Uwagi
Lim P.O. i wsp. [10]	2000	Wielka Brytania	Ośrodek referencyjny	465	A/ARO ≥ 27 <sup>1</sup>	THF z DZS	9,2%	96%	TK, SN	?	0%	
Loh K.C. i wsp. [11]	2000	Singapur	Ośrodek referencyjny	350	A/ARO > 20 A > 15 <sup>1</sup>	TOSF	4,6%	62,5%	TK, CZN	50% (2,3%)	–	*
Fardella C.E. i wsp. [12]	2000	Chile	Podstawowa opieka zdrowotna	305	A/ARO ≥ 25 <sup>1</sup>	A > 16 ARO < 0,5 A/ARO > 50 THF z DZS	5%	100%	TK	6% (0,3%)	12%	
Mulatero P. i wsp. [13]	2002	Włochy	Ośrodek referencyjny	2160	A/ARO > 50 A > 15 <sup>1</sup>	TOSF	7,1%	–	TK, CZN	22,7% (1,6%)	–	**
Calhoun D.A. i wsp. [14]	2002	Stany Zjednoczone	Ośrodek referencyjny	88	ARO < 1, A24 h > 12 <sup>1</sup>	ARO A24 h po DZS	20%	28%	TK	5,4% (1,1%)	–	***
Rossi E. i wsp. [15]	2002	Włochy	Ośrodek referencyjny	1046	A/ARO ≥ 35 <sup>3</sup>	TOSF	6,3%	60,6%	TK, SN	24,2% (1,5%)	0%	
Strauch B. i wsp. [16]	2003	Czechy	Ośrodek referencyjny	402	A/ARO ≥ 50 <sup>2</sup>	A ≥ 15 ARO ≤ 0,7 TOSF	19%	< 30%	TK, CZN	36% (6,8%)	1,2%	****
Mosso L. i wsp. [17]	2003	Chile	Podstawowa opieka zdrowotna	609	A/ARO ≥ 25 <sup>1</sup>	THF z DZS	6,1%	97%	TK	5,4% (0,3%)	–	*****
Stowasser M. i wsp. [18]	2003	Australia	Ośrodek referencyjny	300	A/ARO > 30 <sup>2</sup>	THF z DZS	17,6%	87%	TK, CZN	30,6% (5%)	0%	

A — stężenie aldosteronu [ng/dl]; A24 h — dobowe wydalanie aldosteronu z moczem [μg/24 h]; ARO — aktywność reninowa osocza [ng/ml/h]; A/ARO — wskaźnik aldosteronowo-reninowy; THF — test hamowania fluidokortyzolem; TOSF — test hamowania aldosteronem; DZS — dieta o wysokiej zawartości chlorku sodu; TK — tonografia komputerowa; CZN — cewnikowanie żył nadnerczowych; SN — scyntygrafia nadnerczy; GRA — *glucocorticoid-reinforceable aldosteronism* (aldosteronizm poddający się leczeniu glikokortykosteroidami); w godzinach porannych, niejędzącej około 8:00–10:00, po 10–15 minutach w pozycji siedzącej, wcześniej pacjent przebywał w pozycji wyprostowanej przez nieokreślony czas; po 2 h w pozycji wyprostowanej (siedzącej lub stojącej); 90 minut po podaniu 50 mg kaptoprylu; \*75% pacjentów leczonych jednym lekiem hipotensyjnym; \*\*do badania nie włączono chorych leczonych 3 i więcej lekami hipotensyjnymi; \*\*\*chorzy z opornym nadciśnieniem tętniczym; \*\*\*\*chorzy z opornym nadciśnieniem tętniczym, leczeni 3 lub więcej lekami hipotensyjnymi w dawkach terapeutycznych; \*\*\*\*\*5 chorych, u których wykazano lateralizację w CZN, wykonano adrenalektomię, po której w badaniu histopatologicznym usunięto nadnercza i rozpoznano przerost kory nadnerczy; \*\*\*\*\*częstość pierwotnego hiperaldosteronizmu zależała od stopnia nadciśnienia tętniczego; 1° — 1,99%; 2° — 8,02%; 3° — 13,2%; † na podstawie wyniku testu potwierdzającego; ‡ częstość wśród pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem, w nawiasie częstość w odniesieniu do całej przebadanej grupy

nia ACTH we krwi. Chorzy z pierwotnym hiperaldosteronizmem uwarunkowanym gruczolakiem charakteryzują się bardziej nasiloną hipokaliemią oraz wyższym stężeniem aldosteronu w osoczu niż chorzy z obustronnym przerostem kory nadnerczy.

Należy pamiętać, że w niektórych przypadkach gruczolak kory nadnerczy może się charakteryzować wrażliwością na działanie angiotensyny II. Zmiany hormonalne wykazują wówczas podobieństwo do odchyłeń spotykanych w przebiegu obustronnego przerostu kory nadnerczy [6, 20, 23, 25, 26].

## Rak kory nadnerczy

Do bardzo rzadko występujących postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu należy rak nadnercza, który oprócz aldosteronu może również wytwarzać androgeny oraz glikokortykosteroidy. W piśmiennictwie istnieją także opisy przypadków pierwotnego hiperaldosteronizmu, uwarunkowanego nadmiernym wytwarzaniem aldosteronu przez tkankę nowotworową, zlokalizowaną najczęściej w obrębie nerek czy jajników [20, 25].

## Rodzinny hiperaldosteronizm typu I

Rzadką postacią hiperaldosteronizmu jest pierwotny hiperaldosteronizm typu I, nazywany też hiperaldosteronizmem poddającym się leczeniu glikokortykosteroidami (GRA, *glucocorticoid-remediable aldosteronism*). Zespół ten występuje u mniej niż 1% chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem (tab. I). Jest to genetycznie uwarunkowany, dziedziczony autosomalnie dominująco zespół, którego istotą jest mutacja dwóch genów: CYP11B2, kodującego syntazę aldosteronu, oraz CYP11B1 odpowiedzialnego za 11-beta-hydroksylazę, przekształcającą 11-deoksykortyzol w kortyzol. W mechanizmie *crossing-over* dochodzi do połączenia odcinka promotorowego CYP11B1 z odcinkiem kodującym CYP11B2. Powstaje w ten sposób hybrydowa 11-beta-hydroksylaza-syntaza, mająca zdolność syntezy aldosteronu, ale podlegająca wpływowi ACTH. Może ona także tworzyć 18-oksyo- oraz 18-hydroksykortyzol (tzw. hybrydowe steroidy) z kortyzolu i 11-deoksykortyzolu. Ponieważ aktywność tego hybrydowego enzymu zależy od ACTH, podawanie glikokortykoidów hamuje wytwarzanie aldosteronu. Rodzinny hiperaldosteronizm typu I najczęściej występuje w młodym wieku, a nadciśnienie ma ciężki przebieg i charakteryzuje się częstym występowaniem powikłań narządowych (zwłaszcza udaru mózgu oraz zgonu). Należy jed-

nak zaznaczyć, że obraz kliniczny może być różny nawet u nosicieli zmutowanego genu w obrębie jednej rodziny. U niektórych chorych, nosicieli mutacji, obserwowano prawidłowe wartości ciśnienia mimo nadmiernej produkcji aldosteronu. Niektórzy autorzy obserwowali łagodniejszy przebieg choroby u kobiet, u chorych charakteryzujących się niższym stężeniem aldosteronu lub 18-hydroksykortyzolu, którego stężenie uważa się za najlepszy wykładnik aktywności enzymu chimerycznego. Wysokość i przebieg nadciśnienia mogą także zależeć od miejsca połączenia genów kodujących hybrydowy enzym. Przypuszcza się, że mutacje i polimorfizmy innych genów odpowiedzialnych za regulację wysokości ciśnienia mogą także mieć znaczenie w obrazie klinicznym omawianego zespołu. Należy dodać, że test hamowania dekсамetazonem nie jest wystarczająco czułym badaniem i ostateczne rozpoznanie wymaga wykonania badań genetycznych [19, 21, 26–29].

## Rodzinny hiperaldosteronizm typu II

Inną ostatnio opisaną postacią pierwotnego hiperaldosteronizmu, dziedziczną autosomalnie dominującą, jest rodzinny hiperaldosteronizm typu II, który zdaniem niektórych autorów występuje częściej niż rodzinny hiperaldosteronizm typu I. W przebiegu tego zespołu dochodzi do rozwoju gruczolaka kory nadnerczy i obustronnego jej przerostu. Terapia glikokortykosteroidami nie hamuje nadmiernego wytwarzania aldosteronu. Ponadto nie wykazano hybrydowej mutacji CYP11B1/CYP11B2. Wyniki badań przeprowadzonych w kilku ośrodkach wskazują, że za rozwój tego zespołu odpowiada mutacja niezidentyfikowanego jeszcze genu, umiejscowiona na chromosomie 7. Przebieg rodzinnego hiperaldosteronizmu typu II jest podobny do przebiegu nieuwarunkowanego genetycznie pierwotnego hiperaldosteronizmu pod względem obrazu klinicznego, biochemicznego, hormonalnego i morfologii nadnerczy (obecność przerostu lub gruczolaka). Obecnie uważa się, że rodzinny hiperaldosteronizm typu II rozpoznaje się na podstawie stwierdzenia obecności pierwotnego hiperaldosteronizmu u dwóch lub więcej krewnych chorego [19, 21, 26, 30–32].

## Obraz kliniczny

Objawy kliniczne pierwotnego hiperaldosteronizmu są wywołane nadmiernym autonomicznym wytwarzaniem aldosteronu. Aldosteron, wpływając na retencję sodu, powoduje wzrost wolemii, a uwrażliwia-

jąc naczynia na substancje presyjne, powoduje wzrost oporu obwodowego. Taki mechanizm działania aldosteronu przyczynia się do rozwoju nadciśnienia tętniczego, które może mieć umiarkowany lub ciężki charakter i wykazywać oporność na leczenie hipotensyjne. W wyniku podwyższonego stężenia aldosteronu wzrasta wydalanie potasu z moczem i obniża się jego stężenie we krwi, co prowadzi do hipokaliemii, która wywołuje zaburzenia polaryzacji komórek mięśniowych, czego klinicznym objawem jest osłabienie siły mięśniowej. Wyniki autorów niniejszego artykułu wskazują, że osłabienie mięśniowe występuje u blisko 40% chorych. W dostępnych opracowaniach podaje się różną częstość tego objawu. Utrata zdolności do zagęszczania moczu przez nerki może prowadzić do poliurii i polidypsji [25]. Przypuszcza się, że wzrost stężenia aldosteronu poprzez powodowanie hipokaliemii oraz bezpośredni uszkadzający wpływ na strukturę mięśnia sercowego i układ przewodzący może się przyczyniać do powstawania zaburzeń rytmu i przewodzenia. Objawy kliniczne pierwotnego hiperaldosteronizmu przedstawiono w tabeli II [20, 25, 33].

W wielu badaniach wykazano, że chorzy z pierwotnym hiperaldosteronizmem charakteryzują się bardziej zaawansowanymi powikłaniami narządowymi niż osoby z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Jest to spowodowane niekorzystnym wpływem aldosteronu na układ sercowo-naczyniowy, dotyczącym nie tylko wysokości ciśnienia, a związanym głównie z wpływem na przebudowę i włóknienie serca oraz naczyń. Wykazano, że chorzy z pierwotnym hiperaldosteronizmem charakteryzują się większą masą lewej komory niż pacjenci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, których dobrano pod względem płci, wysokości ciśnienia tętniczego, okresu trwania nadciśnienia. W innych badaniach obserwowano także upośledzenie czynności rozkurczowej lewej komory, podwyższony wskaźnik masy lewej komory oraz obni-

żoną perfuzję mięśnia lewej komory w spoczynku i wysiłku. Ostatnio, za pomocą analizy rozproszenia fali ultradźwiękowej w mięśniu sercowym, wykazano zmiany w układzie kardiomiocytów, co sugeruje wzrost syntezy kolagenu w mięśniu sercowym. Należy dodać, że niektórzy autorzy nie zaobserwowali różnic w wielkości wskaźnika masy lewej komory u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem, nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym i nadciśnieniem pierwotnym. Interesujących wyników dostarczyły badania autorów włoskich, którzy wykazali przebudowę tętniczek oporowych u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem [13, 20, 25, 34, 35].

## Diagnostyka biochemiczna

Nadmierne wydzielanie aldosteronu u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem powoduje rozwój hipokaliemii oraz zwiększone wydalanie potasu z moczem. Dlatego w wypadku stosowania diety normosodowej i normopotasowej oznaczanie stężenia potasu w osoczu i jego wydalania z moczem jest łatwo dostępnym testem przesiewowym, który może być podstawą do rozpoczęcia badań diagnostycznych w kierunku omawianej postaci nadciśnienia. Podwyższone wydalanie potasu z moczem przy jego obniżonym stężeniu we krwi wskazuje na rozpoznanie pierwotnego hiperaldosteronizmu. U niektórych chorych stężenie potasu w osoczu bywa okresowo prawidłowe i u tych pacjentów hipokaliemia może ujawnić się w toku leczenia nadciśnienia tętniczego diuretykami. W ostatnio opublikowanych pracach obserwowano wysoki odsetek chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem, u których nie występowała hipokaliemia (tab. I) [2, 24–26].

W tabeli III przedstawiono sytuacje kliniczne, w przypadku których należy wykonać oznaczenia hor-

**Tabela II.** Objawy kliniczne sugerujące pierwotny hiperaldosteronizm

**Table II.** Clinical symptoms of primary aldosteronism

Objawy kliniczne
— nadciśnienie tętnicze, umiarkowane lub ciężkie, odporne na leczenie hipotensyjne
— osłabienie mięśniowe
— wielomocz
— wzmożone pragnienie
— parestezje, okresowe kurcze i porażenia mięśniowe
— subiektywne dolegliwości mogące odpowiadać zaburzeniom rytmu serca

**Tabela III.** Sytuacje kliniczne, w przypadku których należy podejrzewać pierwotny hiperaldosteronizm [25, 26, 36, 37]

**Table III.** Clinical situation suggesting primary aldosteronism [25, 26, 36, 37]

Pierwotny hiperaldosteronizm należy podejrzewać u chorych z nadciśnieniem tętniczym, u których stwierdza się:
— hipokaliemię (spontaniczną)
— hipokaliemię podczas leczenia za pomocą diuretyków
— odporne nadciśnienie tętnicze (leczone 3 lub więcej lekami)
— rodzinny wywiad w kierunku nadciśnienia tętniczego z towarzyszącą hipokaliemią
— przypadkowo stwierdzony guz w nadnerczach ( <i>incidentaloma</i> )



monalne w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu [25, 26, 36, 37].

Przed rozpoczęciem diagnostyki biochemicznej w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu u chorych z hipokaliemią należy wyrównać stężenie potasu przez odpowiednią suplementację. Trzeba także odpowiednio zmodyfikować leczenie hipotensyjne. Chorzy nie powinni otrzymywać spironolaktonu, a także innych diuretyków 4 tygodnie przed wykonaniem badań diagnostycznych. Terapia innymi lekami zależy od stopnia zaawansowania nadciśnienia i schematu diagnostycznego stosowanego w danym ośrodku. Należy unikać stosowania  $\beta$ -adrenolityków, klonidyny lub metyldopy (fałszywie dodatnie wyniki), a także diuretyków, dihydropirydynowych antagonistów wapnia, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora AT1 angiotensyny II (fałszywie ujemne wyniki) 2 tygodnie przed badaniem. Jedynymi lekami, które zdaniem niektórych autorów nie mają wpływu na wyniki oznaczeń biochemicznych, są werapamil o powolnym uwalnianiu i  $\alpha$ -adrenolityki. Czasami ze względu na wysokie wartości ciśnienia i choroby współistniejące nie jest jednak możliwa odpowiednia modyfikacja leczenia hipotensyjnego. W takim wypadku, interpretując wyniki, należy uwzględniać stosowane leczenie hipotensyjne. Na wynik oznaczenia mogą także wpływać niesteroidowe leki przeciwzapalne (fałszywie dodatni wynik), a także preparaty lukrecji [5, 23, 24, 26].

Podstawowymi badaniami biochemicznymi, wykonywanymi w celu rozpoznaniu pierwotnego hiperaldosteronizmu, są oznaczenie stężenia aldosteronu w osoczu i moczu oraz oznaczenie aktywności reninowej osocza. Oceniając stężenie aldosteronu w osoczu, należy uwzględnić fakt, że jego wydzielanie przez gruczołak może mieć zmienny charakter i niekiedy obserwuje się okresowo prawidłowe stężenie aldosteronu we krwi oraz prawidłowe wydalanie z moczem. W wypadku uzyskania niejednoznacznych wyników należy powtórzyć badanie. Trzeba pamiętać, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym stwierdzenie podwyższonego stężenia aldosteronu we krwi nie wskazuje na ostateczne rozpoznanie pierwotnego hiperaldosteronizmu. Stężenie aldosteronu w osoczu może być również podwyższone w przebiegu nadciśnienia złośliwego, nadciśnienia naczyniowo-nerkowego oraz w innych postaciach wtórnego hiperaldosteronizmu charakteryzującego się dużą aktywnością reninową osocza. W diagnostyce pierwotnego hiperaldosteronizmu niezależnie od wykazania podwyższonego stężenia aldosteronu w osoczu i jego zwiększonego wydalania z moczem należy stwierdzić niską aktywność reninową osocza i brak jej zmian pod wpływem bodźców zwiększających jej sekrecję w warunkach fizjologicznych [23, 25].

W ostatnich latach komercyjnie wprowadzono testy umożliwiające oznaczenie stężenia reniny w osoczu. Metoda ta prawdopodobnie jest bardziej przydatna w ocenie wydzielania reniny niż oznaczanie aktywności reninowej osocza, której wynik zależy nie tylko od stężenia i aktywności reniny, ale także od stężenia angiotensynogenu. Wyniki nielicznych prac wskazują na przydatność diagnostyczną tej metody [38, 39].

Pomocnym testem przesiewowym w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu jest ocena stosunku stężenia aldosteronu we krwi do aktywności reninowej osocza — wskaźnik aldosteronowo-reninowy. Podwyższony wskaźnik aldosteronowo-reninowy sugeruje rozpoznanie pierwotnego hiperaldosteronizmu już we wczesnym okresie choroby, kiedy w obrazie klinicznym nie ujawniają się jeszcze typowe objawy choroby. Wynika to z faktu, że uwzględnia on hamujący wpływ zwiększonej wolemii na sekrecję reniny w okresie, gdy nie dochodzi jeszcze do wyraźnych zmian stężenia aldosteronu we krwi i nie pojawia się hipokaliemia. Przy wartościach aldosteronu i aktywności reninowej osocza wyrażonych odpowiednio w ng/dl i ng/ml/h wynik u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem zwykle znacznie przekracza 20:1. W pracy Ignatowskiej-Świtalskiej i wsp. u osób zdrowych i pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym średnia wartość wskaźnika wynosiła odpowiednio 6:1 i 12:1, a u chorych z przerostem i gruczolakiem nadnerczy 75:1 i 223:1. Natomiast w analizie retrospektywnej materiału Kliniki Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie wartość wskaźnika 30:1 odznaczała się 100-procentową czułością w diagnostyce pierwotnego hiperaldosteronizmu [33, 40].

Interpretując wynik badania, należy zwrócić uwagę na fakt, że wysoka wartość wskaźnika może nie być efektem podwyższonego stężenia aldosteronu, lecz obniżonej aktywności reniny w osoczu (np. u osób w podeszłym wieku). Duży wpływ na wartość wskaźnika aldosteronowo-reninowego ma także dolna granica oznaczania aktywności reninowej osocza, która jest inna w różnych zestawach i laboratoriach. Na uwagę zasługuje metaanaliza 16 badań, obejmująca ponad 3 tysiące chorych, u których zastosowano test przesiewowy w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu, wykorzystując wskaźnik aldosteronowo-reninowy. Wykazano, że chociaż warunki badania nie są standaryzowane (pozycja ciała podczas pobrania, stosowane leki hipotensyjne i dieta), może być ono akceptowanym testem przesiewowym w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu. Zdaniem niektórych autorów oprócz punktu odcięcia wskaźnika aldosteronowo-reninowego należy także wykorzystywać punkt odcięcia stężenia aldosteronu w osoczu, mieszczący się w jego średnim lub górnym zakresie wartości pra-

widlowych. Stosowanie wskaźnika aldosteronowo-reninowego i stężenia aldosteronu w osoczu w diagnostyce przesiewowej zwiększa czułość i specyficzność schematu diagnostycznego [23, 26, 41].

W swojej niedawno opublikowanej pracy Mulatero i wsp. oceniali wpływ leczenia amlodipiną, atenololem, doksazosyną, fosinoprilem i irbesartanem na wysokość wskaźnika aldosteronowo-reninowego. U chorych otrzymujących fosinopril, irbesartan i amlodipinę obserwowano obniżenie wskaźnika odpowiednio o 30, 43 i 17% w porównaniu z wartościami wyjściowymi. U pacjentów leczonych atenololem wskaźnik aldosteronowo-reninowy podwyższył się o 62%, natomiast u osób stosujących doksazosynę nie wykazano wpływu na wysokość omawianego wskaźnika [13].

Aby potwierdzić rozpoznanie pierwotnego hiperaldosteronizmu, należy stwierdzić brak wpływu czynników hamujących lub podwyższających stężenie aldosteronu w osoczu lub jego dobowe wydalenie z moczem. Sposób przeprowadzania opisanych poniżej badań jest inny w różnych ośrodkach. Podkreśla się istnienie niewielu wiarygodnych badań oceniających czułość i specyficzność poszczególnych metod (zwłaszcza przyjętych punktów odcięcia), a także badań porównujących poszczególne badania [5, 25].

W teście hamowania sekrecji aldosteronu za pomocą diety bogatosodowej chorzy otrzymują dietę o wysokiej zawartości sodu przez 3 dni. Ze względu na możliwość pogorszenia kontroli ciśnienia tętniczego czy zaostrenia niewydolności serca należy zachować ostrożność podczas jej stosowania. Brak obniżenia wydalenia dobowego aldosteronu z moczem w 3. dniu testu w porównaniu z wartościami wyjściowymi potwierdza autonomiczną sekrecję aldosteronu [5, 23, 36, 37, 42].

Podczas wykonywania testu hamowania za pomocą soli fizjologicznej za każdym razem należy ocenić ryzyko wykonania testu u chorego z nadciśnieniem tętniczym. Test polega na podaniu choremu dożylnie najczęściej 2 litrów 0,9-procentowego NaCl (25 ml/kg) w ciągu 4 godzin. Uzyskanie po zakończeniu testu stężenia aldosteronu w osoczu powyżej 5 ng/dl wskazuje na rozpoznanie pierwotnego hiperaldosteronizmu [5, 23, 36, 37, 42].

Niektórzy autorzy uważają, że wynik testu z fludrokortyzonem potwierdza rozpoznanie pierwotnego hiperaldosteronizmu. Test polega na podawaniu choremu fludrokortyzonu przez 4 dni. Jednocześnie stosuje się dietę bogatosodową z suplementacją NaCl. Stężenie aldosteronu w osoczu ocenia się w 4. dniu testu. Jeżeli jest wyższe niż 5 ng/dl, potwierdza autonomiczną sekrecję tego hormonu. Opisywano, że podczas wykonywania tego badania u chorych z podwyższonym wskaźnikiem aldostero-

nowo-reninowym obserwowano zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory oraz zwiększenie dyspersji odcinka QT [5, 23, 36, 37, 42, 43].

Innym testem wskazującym na autonomiczną sekrecję aldosteronu jest test z kaptoprilem, który przeprowadza się u chorych na czczo w godzinach porannych. Stężenie aldosteronu ocenia się przed podaniem 25 mg kaptoprilu i 2 godziny po jego podaniu. Chory podczas badania przyjmuje pozycję siedzącą. Należy także pamiętać o częstej kontroli ciśnienia tętniczego. W badaniu Agharazii i wsp. wykazano czułość testu z kaptoprilem w potwierdzeniu pierwotnego hiperaldosteronizmu porównywalną z testem obciążenia solą fizjologiczną. Niektórzy autorzy stosują zmodyfikowaną wersję omawianego testu w badaniach przesiewowych, oceniając współczynnik aldosteronowo-reninowy 90 minut po podaniu 50 mg kaptoprilu [15, 37, 42, 44, 45].

W diagnostyce pierwotnego aldosteronizmu trzeba ustalić, czy za rozwój choroby odpowiada gruczolak, czy też przerost kory nadnerczy, co decyduje o wyborze odpowiedniego sposobu leczenia. Do stosowanych metod należy test pionizacji, polegający na określeniu aktywności reninowej osocza oraz stężenia aldosteronu w osoczu po nocnym spoczynku oraz pod koniec 2-godzinnej pionizacji. Obniżenie lub brak zmian w stężeniu aldosteronu pod koniec 2-godzinnej pionizacji może wskazywać na obecność gruczolaka, natomiast podwyższenie stężenia aldosteronu — na przerost kory nadnerczy. Jak już wspomniano, chorzy z przerostem kory nadnerczy, w przeciwieństwie do pacjentów z gruczolakiem, charakteryzują się wzmoczoną wrażliwością nawet na niewielkie podwyższenie stężenia angiotensyny II we krwi, do którego dochodzi pod wpływem pionizacji. W analizie 60 chorych z potwierdzonym gruczolakiem kory nadnercza przeprowadzonej przez Ignatowską-Świtalską i wsp. wskazano na niejednorodne zmiany stężenia aldosteronu w osoczu pod wpływem pionizacji w ocenianej grupie chorych. Obniżenie stężenia aldosteronu w osoczu stwierdzono u 70% pacjentów z tą postacią pierwotnego hiperaldosteronizmu, natomiast u 30% chorych obserwowano jego podwyższenie. W niektórych danych z piśmiennictwa wskazano, że u niektórych pacjentów z gruczolakiem zmiany hormonalne mogą przypominać zmiany charakterystyczne dla przerostu. Zaproponowany przez Fontesa i wsp. podział dotyczący zmian wartości stężenia aldosteronu w osoczu w teście pionizacyjnym (wzrost o więcej lub mniej niż 30%) jest bardziej przydatny w różnicowaniu postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu. W analizie retrospektywnej materiału naszej Kliniki zastosowanie takiego podziału umożliwiło zróżnicowanie postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu u około 70% chorych [33, 40, 46].

## Określenie charakteru i lokalizacji zmian

Po ustaleniu rozpoznania pierwotnego hiperaldosteronizmu na podstawie objawów klinicznych i badań biochemicznych należy określić charakter i lokalizację zmian w nadnerczach.

Omawiając metody lokalizacyjne, trzeba wspomnieć o ultrasonografii, która charakteryzuje się małą rozdzielczością i małą przydatnością. Wynika to z faktu, że gruczolaki kory nadnerczy wydzielające aldosteron w przeciwieństwie do guza chromochłonnego osiągają zazwyczaj małe rozmiary [47–49].

Spśród szczególnie przydatnych metod, zwłaszcza w przypadku gruczolaka kory nadnerczy, należy wymienić tomografię komputerową umożliwiającą uwidocznienie gruczolaka zazwyczaj wtedy, gdy jego średnica przekracza 8–10 mm. Jednak metoda ta ma ograniczone zastosowanie w diagnostyce przerostu kory nadnerczy ze względu na trudności w uwidocznieniu zmian. W obrazie tomografii komputerowej gruczolaki kory nadnerczy są widoczne w postaci małych guzków o niskiej gęstości (< 10 jednostek Hounsfielda). Po podaniu środka kontrastującego nie ulegają wzmocnieniu. W piśmiennictwie istnieją różne opinie dotyczące czułości omawianej metody, która mieści się w zakresie 73–97%, natomiast specyficzność wynosi ponad 90%. Ponadto tomografia komputerowa z podaniem środka kontrastowego umożliwia odróżnienie gruczolaka wydzielającego aldosteron od innych zmian nadnerczy, na przykład małej torbieli czy gruczolaka odpowiedzialnego za rozwój zespołu Cushinga. Zdaniem Younga stwierdzenie guzka o średnicy powyżej 1 cm w tomografii komputerowej u chorego poniżej 40 rż. z biochemicznie potwierdzonym pierwotnym hiperaldosteronizmem nie wymaga wykonania innych badań lokalizacyjnych. Według innych autorów wynik tomografii komputerowej jest zbyt mało czuły i specyficzny, aby być jedynym badaniem obrazowym w diagnostyce pierwotnego hiperaldosteronizmu. Niezależnie od uzyskanego wyniku należy wykonać scyntyografię nadnerczy lub cewnikowanie żył nadnerczowych [24, 26, 47–50].

Rezonans magnetyczny spełnia istotną rolę w diagnostyce lokalizacyjnej pierwotnego hiperaldosteronizmu. Dzięki wprowadzeniu udoskonalonej aparatury o wysokim polu magnetycznym zwiększono czułość rezonansu magnetycznego. W opublikowanych pracach stwierdzono, że rezonans magnetyczny wykazuje porównywalną czułość i specyficzność z tomografią komputerową. Interesujące są badania wskazujące na przydatność rezonansu magnetycznego w różnicowaniu pomiędzy gruczolakami wydzielającymi aldosteron a innymi zmianami w nadnerczach, zwłaszcza hormonalnie nieczynnymi [47–51].

Badaniem o wysokiej czułości jest scyntygrafia kory nadnerczy po dożylnym podaniu jodometylo-19-norcholesterolu (NP59) znakowanego jodem 131. Związki te gromadzą się w obrębie nadnerczy i umożliwiają zarówno umiejscowienie gruczolaka wytwarzającego aldosteron, jak i w niektórych przypadkach wykrycie obustronnego przerostu kory nadnerczy. Wartość diagnostyczną scyntygrafii można wzmocnić przez kilkudniowe podawanie deksametazonu, który nasila różnicę w wychwytywaniu radioaktywnego związku między gruczolakiem a drugim niezmiennym nadnerczem, zaś u chorych z przerostem wyraźnie zmniejsza wychwyty przez oba nadnercza. Zahamowanie wychwyty kory nadnerczy uzyskuje się poprzez podawanie deksametazonu przez 3 kolejne dni przed badaniem, obserwując u chorych z gruczolakiem nieprawidłowy, jednostronny wychwyty znacznika po 48–72 godzinach, natomiast w przypadku przerostu do obustronnego wychwyty dochodzi po 72–120 godzinach od podania radioaktywnego związku. Niektórzy autorzy zwracają uwagę na słaby wychwyty znacznika przez gruczolaki o średnicy poniżej 1,5 cm. Wskazują w ten sposób na małą przydatność metody w diagnostyce małych gruczolaków. Wielu autorów zaleca wykonywanie tomografii komputerowej i scyntygrafii nadnerczy, ponieważ połączenie tych badań charakteryzuje się wysoką czułością i specyficznością w diagnostyce i różnicowaniu postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu [25, 48–50, 52].

Zdaniem niektórych autorów cewnikowanie żył nadnerczowych jest metodą z wyboru w różnicowaniu postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu. Należy podkreślić, że można je wykonywać jedynie w ośrodkach z zespołem odpowiednio doświadczonym i przygotowanym do wykonania zabiegu. W specjalistycznych ośrodkach, które posiadają duże doświadczenie, skuteczność tego badania, określana na podstawie uzyskania diagnostycznie przydatnych wyników, sięga 90%. U niektórych chorych cewnikowanie żył nadnerczowych i stwierdzenie „lateralizacji” wydzielania aldosteronu pozwala na rozpoznanie gruczolaka kory nadnerczy, nieuwidocznionego w tomografii komputerowej. Podczas cewnikowania pobiera się próbki krwi z obu żył nadnerczowych i z żyły głównej dolnej poniżej odejścia żył nerkowych. W pobranych próbkach oznacza się stężenie aldosteronu i kortyzolu. Potwierdzeniem właściwego pobrania próbek jest stwierdzenie podwyższonego stężenia kortyzolu w próbkach z żył nadnerczowych w porównaniu z próbkami z żyły głównej dolnej. Aby właściwie ocenić stężenie aldosteronu, należy określić współczynnik stężenia aldosteronu i stężenia kortyzolu w danej próbce. Powszechnie akceptuje się pogląd, że potwierdzeniem „lateralizacji” sekrecji aldosteronu jest stosunek współczynników z próbek z żył nadnerczowych powyżej 5 [24–26, 36, 37, 46].



## Streszczenie

Pierwotny hiperaldosteronizm opisał po raz pierwszy w 1953 roku polski lekarz Michał Lityński. W ostatnich latach trwa dyskusja dotycząca definicji, częstości oraz metod diagnostycznych tej wtórnej postaci nadciśnienia. Obecnie uważa się, że pierwotny hiperaldosteronizm, definiowany jako autonomiczne wytwarzanie aldosteronu, występuje obecnie u 5–10% chorych z nadciśnieniem tętniczym. W artykule omówiono metody diagnostyczno-biochemiczne i lokalizacyjne pierwotnego hiperaldosteronizmu. Omówiono również metody biochemiczne i lokalizacyjne służące różnicowaniu dwóch najczęściej występujących postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu — przerostu kory nadnerczy i gruczolaka kory nadnerczy. Ze względu na zwiększającą się liczbę dowodów niekorzystnego wpływu aldosteronu na układ sercowo-naczyniowy, dotyczącego nie tylko wpływu na wysokość ciśnienia tętniczego, rozpoznanie i wybór właściwej metody leczenia pierwotnego hiperaldosteronizmu mają istotne znaczenie.

**słowa kluczowe:** pierwotny hiperaldosteronizm, częstość, badania przesiewowe, diagnostyka, leczenie

*Nadciśnienie Tętnicze 2004, tom 8, nr 4, strony 205–214.*

## Piśmiennictwo

- Januszewicz W., Sznajderman M. Doktor medycyny Michał Lityński, autor pierwszego w piśmiennictwie światowym opisu pierwotnego hiperaldosteronizmu — po 50 latach. *Nadciśnienie Tętnicze 2004*; 8: 53–54.
- Kaplan N.M. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J. Hypertens.* 2004; 22: 863–869.
- Rossi G.P. Primary aldosteronism: a needle in a haystack or a yellow cab on Fifth Avenue? *Curr. Hypertens. Rep.* 2004; 6: 1–4.
- Stowasser M. Primary aldosteronism: revival of a syndrome. *J. Hypertens.* 2000; 18: 363–366.
- Stowasser M., Gordon R.D. Primary aldosteronism. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 17: 591–605.
- Mulatero P., Stowasser M., Loh K.C. i wsp. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 1045–1050.
- Padfield P.L. Prevalence and role of a raised aldosterone to renin ratio in the diagnosis of primary aldosteronism: a debate on the scientific logic of the use of the ratio in practice. *Clin. Endocrinol.* 2003; 59: 422–426.
- Lim P.O., MacDonald T.M. Primary aldosteronism, diagnosed by the aldosterone to renin ratio, is a common cause of hypertension. *Clin. Endocrinol.* 2003; 59: 427–430.
- Blumenfeld J.D., Sealey J.E., Schlussek Y. i wsp. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann. Intern. Med.* 1994; 121: 877–885.
- Lim P.O., Dow E., Brennan G., Jung R.T., MacDonald T.M. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hy-

pertension clinic population. *J. Hum. Hypertens.* 2000; 14: 311–315.

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. Fardella C.E., Mosso L., Gomez-Sanchez C. i wsp. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 1863–1867.

13. Mulatero P., Rabbia F., Milan A. i wsp. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 40: 897–902.

14. 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.

15. Rossi E., Regolisti G., Negro A., Sani C., Davoli S., Perazzoli F. High prevalence of primary aldosteronism using postcaptopril plasma aldosterone to renin ratio as a screening test among Italian hypertensives. *Am. J. Hypertens* 2002; 15: 896–902.

16. 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.

17. Mosso L., Carvajal C., Gonzalez A. i wsp. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003; 42: 161–165.

18. 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.

19. White P.C. Inherited forms of mineralocorticoid hypertension. *Hypertension* 1996; 27: 927–936.

20. Moneva M.H., Gomez-Sanchez C.E. Pathophysiology of adrenal hypertension. *Semin. Nephrol.* 2002; 22: 44–53.

21. Mulatero P., Morello F., Vegilo F. Genetics of primary aldosteronism. *J. Hypertens.* 2004; 22: 663–670.

22. Takeda Y. Genetic alterations in patients with primary aldosteronism. *Hypertens. Res.* 2001; 24: 469–474.

23. Stowasser M., Gordon R.D. Primary aldosteronism: from genesis to genetics. *Trends Endocrinol. Metab.* 2003; 14: 310–317.

24. Young W.F. Primary aldosteronism. Management issues. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 970: 61–76.

25. Kaplan N.M. *Kaplan's Clinical Hypertension. Eight Edition.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002.

26. Young W.F. Minireview: primary aldosteronism — changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 2003; 144: 2208–2213.

27. Stowasser M., Bachmann A.W., Huggard P.R., Rossetti T.R., Gordon R.D. Severity of hypertension in familial hyperaldosteronism type I: relationship to gender and degree of biochemical disturbance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 2160–2166.

28. Fardella C.E., Pinto M., Mosso L., Gomez-Sanchez C., Jalil J., Montero J. Genetic study of patients with dexamethasone-suppressible aldosteronism without the chimeric CYP11B1/CYP11B2 gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 4805–4807.

29. Mulatero P., Morra di Cella S., Williams T.A. i wsp. Glucocorticoid remediable aldosteronism: low morbidity and mortality in a four-generation Italian pedigree. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 3187–3191.

30. Takeda Y., Furukawa K., Inaba S., Miyamori I., Mabuchi H. Genetic analysis of aldosterone synthase in patients with idiopathic hyperaldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 1633–1637.
31. Lim P.O., MacDonald T.M., Holloway C. i wsp. Variation at the aldosterone synthase (CYP11B2) locus contributes to hypertension in subjects with raised aldosterone-to-renin ratio. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 4398–4402.
32. Lafferty A.R., Torpy D.J., Stowasser M. i wsp. A novel locus for low renin hypertension: familial hyperaldosteronism type II maps to chromosome 7 (7p22). *J. Med. Genet.* 2000; 37: 831–835.
33. Prejbisz A., Postuła M., Cybulska I. i wsp. Badania biochemiczne i symptomatologia kliniczna w diagnostyce i różnicowaniu postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu. *Kardiol. Pol.* 2003; 58: 22–26.
34. Kozakova M., Buralli S., Palombo C. i wsp. Myocardial ultrasonic backscatter in hypertension. Relation to aldosterone and endothelin. *Hypertension* 2003; 41: 230–236.
35. Rossi G.P., Di Bello V., Ganzaroli C. i wsp. Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 40: 23–27.
36. Quinkler M., Lепенies J., Diederich S. Primary aldosteronism. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2002; 110: 263–271.
37. Veglio F., Morello F., Rabbia F., Leotta G., Mulatero P. Recent advances in diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Minerva Med.* 2003; 94: 259–265.
38. Ferrari P., Shaw S.G., Nicod J., Saner E., Nussberger J. Active renin versus plasma renin activity to define aldosterone-to-renin ratio for primary aldosteronism. *J. Hypertens.* 2004; 22: 377–381.
39. Gordon R.D. The challenge of more robust and reproducible methodology in screening for primary aldosteronism. *J. Hypertens.* 2004; 22: 251–255.
40. 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.
41. Montori V.M., Young W.F. 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. N. Am.* 2002; 31: 619–632.
42. Mantero F., Bedendo O., Opocher G. Does dynamic testing have a place in the modern assessment of endocrine hypertension? *J. Endocrinol. Invest.* 2003; 26 (supl. 7): 92–98.
43. Lim P.O., Farquharson C.A.J., Shiels P., Jung R.T., Struthers A.D., MacDonald T.M. Adverse cardiac effects of salts with fludrocortisone in hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 856–861.
44. Racine M.C., Douville P., Lebel M. Functional tests for primary aldosteronism: value of captopril suppression. *Curr. Hypertens. Rep.* 2002; 4: 245–249.
45. Agharazii M., Douville P., Grose J.H., Lebel M. Captopril suppression versus salt loading in confirming primary aldosteronism. *Hypertension* 2001; 37: 1440–1443.
46. Espiner E.A., Ross D.G., Yandle T.G., Richards A.M., Hunt P.J. Predicting surgically remedial primary aldosteronism: role of adrenal scanning, posture testing, and adrenal vein sampling. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 3637–3644.
47. Sohaib S.A.A., Reznick R.H. Adrenal imaging. *BJU International.* 2000; 86 (supl. 1): 95–110.
48. Lockhart M.E., Smith J.K., Kenney P.J. Imaging of adrenal masses. *Eur. J. Radiol.* 2002; 41: 95–112.
49. Feltynowski T., Chodakowska J., Januszewicz W. i wsp. Ocena wartości badań lokalizacyjnych stosowanych w diagnostyce pierwotnego hiperaldosteronizmu. *Polski Tygodnik Lekarski* 1989; 44: 710–714.
50. Lumanchi F., Marzola M.C., Zucchetta P. i wsp. Non-invasive adrenal imaging in primary aldosteronism. Sensitivity and positive predictive value of radiocholesterol scintigraphy, CT scan and MRI. *Nucl. Med. Commun.* 2003; 24: 683–688.
51. Ślapa R.Z., Jakubowski W., Januszewicz A. i wsp. Discriminatory power of MRI for differentiation of adrenal non-adenomas vs adenomas evaluated by means of ROC analysis: can biopsy be obviated? *Eur. Radiol.* 2000; 10: 95–104.
52. Nocaudie-Calzada M., Huglo D., Lambert M. i wsp. Efficacy of iodine-131 6beta-methyl-iodo-19-norcholesterol scintigraphy and computed tomography in patients with primary aldosteronism. *Eur. J. Nucl. Med.* 1999; 26: 1326–1332.