



# Pierwotny aldosteronizm jako problem częsty i ważny: praktyczny przewodnik diagnostyki i leczenia

Primary aldosteronism: a common and important problem. A practical guide to the diagnosis and treatment

Janusz Myśliwiec, Maria Górska

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2012; 63 (4): 324-336

## Streszczenie

Biorąc pod uwagę fakt, że pierwotny aldosteronizm (PA) jest problemem występującym częściej niż wcześniej sądzono, a jego rozpoznanie ma istotniejsze znaczenie kliniczne, niż dotąd uważano, *Endocrine Society* opublikowało ostatnio rekomendacje dotyczące rozpoznawania i leczenia PA. Ze względu na to, że dostępnych obecnie testów nie można uważać za „złoty standard” w rozpoznawaniu PA, a rozbieżność uzyskiwanych wyników oznaczeń ALDO i ARO jest znaczna, autorzy tego dokumentu nie wskazali ścisłych poziomów odcięcia, pozostawiając interpretację wyników klinicydom. Dlatego niniejsze opracowanie, dotyczące badań przesiewowych i potwierdzających oraz diagnostyki etiologicznej i leczenia PA, oparto doświadczeniu Kliniki Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ale uwzględniono także inne punkty widzenia, przedstawione w piśmiennictwie ostatnich lat. (**Endokryinol Pol 2012; 63 (zeszyt edukacyjny II) 1-14**)

**Słowa kluczowe:** osoczowe stężenie aldosteronu, aktywność reninowa osocza, iloraz aldosteron-renina, testy potwierdzające

## Abstract

In view of the fact that primary aldosteronism (PA) is a problem that is more prevalent than previously thought and its diagnosis is of greater clinical significance than previously believed, the Polish Society of Endocrinology has recently published recommendations on the diagnosis and management of PA. Due to the fact that the currently available tests cannot be considered the gold standard in the diagnosis of PA and the discrepancies in the results of determination of aldosterone levels and plasma renin activity (PRA) are considerable the authors of this document do not provide strict cutoff values, leaving the interpretation of results to clinicians. This paper, which focuses on screening and confirmatory tests and on the aetiological diagnosis and treatment of PA, is based on the experience of the Department of Endocrinology, Diabetes and Internal Diseases, Medical University in Białystok, Poland, but it also takes into account other points of view presented in papers published in the past few years. (**Endokryinol Pol 2012; 63 (education supplement II) 1-14**)

**Key words:** plasma aldosterone concentration, plasma renin activity, aldosterone-renin ratio, confirmatory tests

## Historia odkrycia pierwotnego aldosteronizmu

Pierwotny aldosteronizm (PA, *primary aldosteronism*) jest powszechnie znany w piśmiennictwie jako zespół Conna, ponieważ za jego odkrywcę uznaje się Jerome Conna, który w 1955 roku opisał PA u kobiety z gruczolakami wydzielającym aldosteron [1]. Jednak 2 lata wcześniej Michał Lityński opublikował w języku polskim opis przypadków 2 mężczyzn, zmarłych z powodu niewydolności nerek uwarunkowanej złośliwym nadciśnieniem tętniczym, które było wywołane przez guzy kory nadnerczy [2]. W obu przypadkach autopsja wykazała obecność guzów nadnerczy, które, jak stwierdzono w badaniu mikroskopowym, były zbudowane

z dużych komórek o piankowatej cytoplazmie i małych jądrach, typowych dla warstwy kłębkowej kory nadnerczy. W podsumowaniu Michał Lityński napisał: „Trzeba przypuścić, że w obu przypadkach przyczyną nadciśnienia były guzy korowo-nadnerczowe, w jednym obustronne, w drugim prawostronny. W utkaniu guzów stwierdzono rozplęnięcie komórek, podobnych do komórek warstwy kłębkowej, tj. wytwarzającej mineralokortykoidy. Pozwala to sądzić, że mieliśmy do czynienia z nadmiernym wytwarzaniem się tych hormonów” [2].

Doniesienie Michała Lityńskiego, prawie nieznanie nawet w polskim piśmiennictwie naukowym, w 1983 roku przypomniał Walenty Hartwig, a w 1984 roku — Franciszek Kokot [3, 4]. Ponadto zaproponowano zmianę





Rycina 1. Michał Lityński (1906–1989) (reproduковано z [5])

Figure 1. Michał Lityński (1906–1989) (reprinted from reference [5])

nazwy PA na „zespół Lityńskiego-Conna” [5] (ryc. 1). Pierwszeństwo Michała Lityńskiego w odkryciu PA odnotowano także w 1991 roku w czasopiśmie *Lancet*, a w 2002 roku — w podręczniku *Kaplan's clinical hypertension* [6, 7].

## Wprowadzenie

Pierwotny aldosteronizm charakteryzuje autonomiczna nadprodukcja aldosteronu — hormonu kory nadnerczy zatrzymującego sód. Proces ten jest uwarunkowany obecnością gruczolaka złożonego z komórek warstwy kłębkowej (APA, *aldosterone producing adenoma*) lub obustronnym przerostem nadnerczy (BAH, *bilateral adrenal hyperplasia*). Wyjątkowo rzadko przyczyną PA jest rak wywodzący się z komórek warstwy kłębkowej. Retencja sodu, a wtórnie wody, prowadzi do zmniejszenia wydzielania reniny przez aparat przykłębuszkowy nerek oraz, w następstwie tego, do zmniejszenia stężenia angiotensyny II (AII) w surowicy [7]. Głównym mechanizmem działania aldosteronu jest reabsorpcja sodu w kanalikule dystalnym nefronów oraz zmniejszenie reabsorpcji i zwiększenie wydzielania do światła cewki nerkowej jonów potasu i wodoru. Nadmiar aldosteronu prowadzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego (NT), wskutek zwiększenia ilości krwi krążącej i gromadzenia sodu w komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych stanowiącego ważny czynnik naczynioskurczowy oraz do hipokaliemii i zasadowicy

metabolicznej [8]. W przypadku rozpoznania BAH jako przyczyny PA postępowaniem z wyboru jest leczenie antagonistami receptora aldosteronu, ewentualnie w skojarzeniu z innymi lekami hipotensyjnymi. Diagnoza *aldosteronoma* nakazuje rozważenie jednostronnej adrenalectomii, najczęściej przeprowadzanej metodami laparoskopowymi [9]. Leczenie operacyjne i farmakologiczne zwykle prowadzi do poprawy jakości życia poprzez złagodzenie NT i hipopotasemii, a czasami poprzez ich całkowitą korekcję [10].

Od odkrycia dr. Lityńskiego do niedawna PA uważano za bardzo rzadką przyczynę NT, odgrywającą w jego rozwoju rolę zaledwie u około 1% pacjentów. Ten punkt widzenia w największej mierze był uwarunkowany przekonaniem, że dopiero stwierdzenie hipokaliemii daje podstawy do dalszej diagnostyki w kierunku nadmiaru aldosteronu. W ostatnich latach pogląd na epidemiologię oraz rolę PA w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego uległ istotnym zmianom, przede wszystkim z dwóch względów.

Po pierwsze, za sprawą szerokiego stosowania wskaźnika stanowiącego iloraz stężenia aldosteronu w surowicy (ALDO) i aktywności reninowej osocza (ARO) zaproponowanego przez Hiramatsu i wsp. w 1983 roku [11, 12], obecnie PA diagnozuje się aż u 5–13% osób z NT, a większość z nich charakteryzuje normokaliemia [13, 14]. Na podstawie ostatnio opublikowanych wyników udział PA w rozwoju NT opornego na leczenie ocenia się nawet na 20% [15]. Niektórzy tak znaczny udział PA wśród przyczyn NT określili mianem epidemii, inni — wśród nich Kaplan — ten tak znaczny udział poddają w wątpliwość, przede wszystkim ze względu na niedoskonałość metod oznaczeń ARO i ALDO [16].

Po drugie, doniesienia z ostatnich lat wskazują, że nadmiar aldosteronu stanowi istotny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, predysponujący do zapalenia, zwłóknienia i remodelingu ścian naczyń, niezależnie od NT *per se* [17, 18]. Pierwotny aldosteronizm istotnie zwiększa śmiertelność z powodu zawału serca, udaru mózgu i arytmii [19, 20]. Wskaźnikiem uszkodzenia naczyń w przebiegu PA jest zwiększone wydalanie albumin, które jest bardziej nasilone niż u pacjentów z samoistnym NT [18, 21]. Wykazano, że przywrócenie normoaldosteronemii może zatrzymać proces niekorzystnych zmian budowy ścian naczyń [22]. Zatem diagnoza PA nie tylko stwarza możliwość skutecznego leczenia NT, ale także szansę na odwrócenie niezależnego od NT, niekorzystnego wpływu nadmiaru aldosteronu na układ sercowo-naczyniowy.

Biorąc pod uwagę fakt, że PA jest problemem występującym częściej niż sądzono, a jego rozpoznanie ma istotniejsze znaczenie kliniczne, niż dotąd uważano,

*Endocrine Society* opublikowało ostatnio rekomendacje dotyczące rozpoznawania i leczenia tej choroby [23]. Ponieważ obecnie dostępnych testów nie można uważać za „złoty standard” w rozpoznawaniu PA, a rozbieżność uzyskiwanych wyników oznaczeń ALDO i ARO jest znaczna, autorzy tego dokumentu nie wskazali ścisłych poziomów odcięcia, pozostawiając interpretację wyników klinicydom w poszczególnych ośrodkach, gdzie diagnozowany jest PA. Dlatego niniejsze opracowanie, dotyczące badań przesiewowych i potwierdzających oraz diagnostyki etiologicznej PA, oparto na doświadczeniu Kliniki Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, chociaż uwzględniono także inne punkty widzenia, przedstawione w piśmiennictwie ostatnich lat.

## Badania przesiewowe

### U kogo powinny być przeprowadzone badania przesiewowe?

*Endocrine Society* rekomenduje poddanie badaniom przesiewowym, opartym na wyliczeniu wskaźnika ALDO/ARO (ARR, *aldosterone–renin ratio*), pacjentów z grup, w których częstość występowania PA jest zwiększona (patrz tab. I). Należą do nich chorzy na NT, u których osiąga ono umiarkowany lub ciężki stopień lub/i jest oporne na leczenie, współwystępuje z hipokaliemią (spontaniczną lub w trakcie leczenia diuretykami) lub/i przypadkowo nadnerczy, oraz te osoby, w których rodzinie NT lub zdarzenie sercowo-naczyniowe wystąpiło przed 40. rokiem życia. Ponadto zalecono skrining u wszystkich krewnych pierwszego stopnia pacjentów z PA, u których stwierdzono NT [23]. Niektórzy autorzy uważają, że badania przesiewowe powinny objąć wszystkich pacjentów z NT — także tych bez hipokaliemii i bez wywiadu rodzinnego, biorąc pod uwagę, że opóźnienie diagnozy PA prowadzi do nieodwracalnych

**Tabela I. Charakterystyka grup chorych na nadciśnienie tętnicze (NT), u których częściej występuje pierwotny aldosteronizm (PA)**

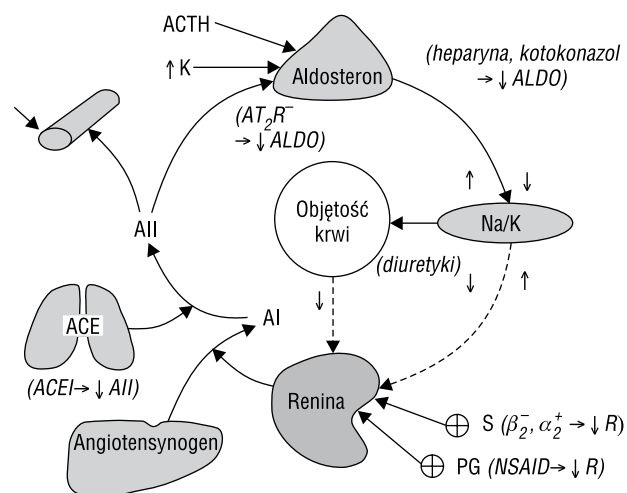
**Table I. Characteristics of groups of hypertensive patients (NT) in which primary aldosteronism (PA) is more prevalent**

Umiarkowany lub ciężki stopień NT
NT oporne na leczenie
Współwystępowanie hipokaliemii (samoistnej lub w trakcie leczenia diuretykami)
Obecność przypadkowo nadnerczy
Rodzinny wywiad NT lub zdarzenia sercowo-naczyniowego przed 40. rż.
Krewni pierwszego stopnia pacjentów z PA

następstw NT i wpływu nadmiaru aldosteronu, a opóźnienie leczenia PA zmniejsza szansę na uzyskanie prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego [24]. Autorzy ci zwracają uwagę, że przeprowadzenie skriningu przed rozpoczęciem farmakoterapii pozwala uniknąć wpływu leków hipotensyjnych na ALDO i ARO. Kaplan kwestionuje tak szeroki zakres wskazań do badań przesiewowych w kierunku PA [25]. W szczególności wskazuje, że pojęcie „umiarkowane” NT (RR 160–180/100–110 mm Hg) obejmuje aż 25% chorych z NT, zaś przypadkowo nadnerczy to *aldosteronoma* zaledwie u około 1% chorych [26, 27] (ryc. 2).

### Skrining PA: wskaźnik ALDO/ARO

Chociaż określanie ARR jest uznawane za najbardziej wiarygodną metodę skriningu PA, to jego interpretacja jest złożona, ponieważ wymaga indywidualnej oceny wpływu wielu czynników na układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS, *renin–angiotensin–aldosterone system*). Aby ograniczyć odsetek zarówno wskaźników



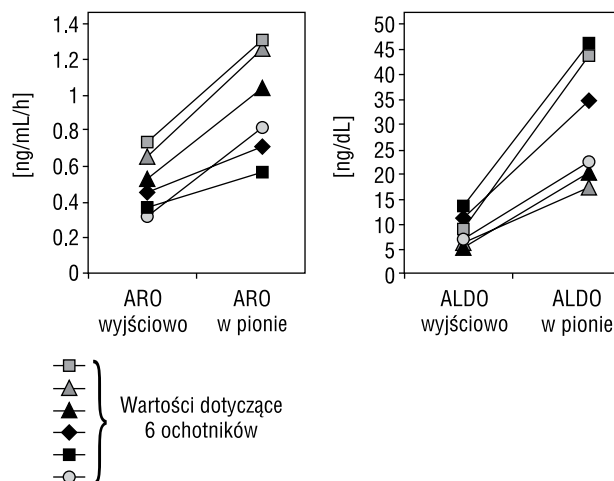
**Rycina 2. Układ renina–angiotensyna–aldosteron oraz czynniki fizjologiczne i farmakologiczne wpływające na jego równowagę; ALDO — aldosteron; R — renina; Na — sód; K — potas; S — układ współczulny (sympatyczny); PG — prostaglandyny, NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne; ACE — konwertaza angiotensyny, ACEI — inhibitory ACE; AI/II — angiotensyna I/II;  $AT_2R$  — inhibicja receptora angiotensyny typu 2; ACTH — kortykotropina; ↑/↓ — zwiększenie/zmniejszenie; +/- — pobudzenie/hamowanie**

**Figure 2. The renin-angiotensin-aldosterone system along with the physiological and pharmacological factors affecting its homeostasis; ALDO — aldosterone; R — renin; Na — sodium; K — potassium; S — sympathetic nervous system; PG — prostaglandins; NLPZ — non-steroid anti-inflammatory drug; ACE — angiotensin converting-enzyme, ACEI — ACE inhibitors; AI/II — angiotensin I/II;  $AT_2R$  — inhibition of the angiotensin receptor type 2; ACTH — adrenocorticotrophic hormone; ↑/↓ — increase/decrease; +/- — stimulation/inhibition**

falszywie dodatnich, jak i fałszywie ujemnych, należy przede wszystkim dążyć do eliminacji oddziaływania na RAAS licznych czynników interferujących. Na rycinie 2 przedstawiono RAAS z uwzględnieniem bodźców fizjologicznych i leków wpływających na ten układ. Pomaga ona także w wyjaśnieniu odmiennego oddziaływania tych czynników na poszczególne elementy RAAS. Układ ten pełni kluczową rolę w zachowaniu homeostazy wodno-elektrolitowej oraz ciśnienia tętniczego, utrzymując stałość objętości krwi krążącej, głównie dzięki regulacji stężenia sodu — jonu o dużym potencjale osmotycznym. Potasemia jest drugim, obok wolemii, istotnym czynnikiem współzależnym z RAAS (zarówno regulowanym, jak i regulującym). Stan nawodnienia oraz kaliemia w największym stopniu warunkują wydzielanie aldosteronu, przy czym informacja dotycząca nawodnienia jest przekazywana za pośrednictwem RAAS, zaś wysokie stężenie potasu bezpośrednio stymuluje wydzielanie aldosteronu. Trzecim czynnikiem, pobudzającym wydzielanie aldosteronu, zwłaszcza w warunkach zahamowania aktywności reniny (np. w PA), jest kortykotropina (ACTH, *adrenocorticotropine hormone*). Aktywność reniny, z kolei, jest uzależniona od integracji trzech rodzajów bodźców: „przepływowego”, „elektrolitowego” i bezpośredniej stymulacji adrenergicznej. Zmniejszony przepływ przez tętniczkę doprowadzającą aparatu przykłębuszkowego, uwarunkowany ogólnoustrojową hipowolemią, zwężeniem tętnicy nerkowej (klasyczne doświadczenie Goldblatta) lub zaburzeniami w krążeniu wewnątrznerkowym, pobudza aktywność reniny. Podobny wpływ, niezależnie od siebie, mają hiponatremia i hiperkaliemia. Pobudzające bodźce przewodzone drogą układu współczulnego (stres i inne stany hiperkatechoaminemii, np. barwiak) są przekazywane przez pobudzenie receptorów  $\beta_2$  i hamowanie receptorów  $\alpha_2$ . Aktywność reniny stymulują także wydzielane lokalnie prostaglandyny, co ma znaczenie w aspekcie wpływu powszechnie stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) na RAAS. Angiotensyna II (AII) jest istotnym elementem RAAS. Jednak nie jest to jedyny mechanizm wpływu AII na gospodarkę wodno-elektrolitową i regulację ciśnienia tętniczego, ponieważ jest ona także istotnym czynnikiem wazokonstrykcyjnym, zwiększa wydzielanie antydiuretyny i, niezależnie od RAAS, nasila reabsorpcję sodu [28].

### Wpływ pozycji ciała, pory dnia i zawartości sodu w diecie na czułość ARR

Następstwem pionizacji jest aktywacja RAAS i zwiększenie ALDO (patrz ryc. 3). Wzmocniona aktywność reniny jest skutkiem zmniejszenia przepływu nerkowego, związanego z przemieszczeniem krwi do kończyn dolnych. U pacjentów z postaciami PA zależnymi od AII,



**Rycina 3.** Wpływ pionizacji na aktywność reninową osocza (ARO) i stężenie aldosteronu w surowicy (ALDO) w warunkach fizjologicznych (baza — pozycja leżąca) — badania własne

**Figure 3.** The impact of upright posture on PRA and ALDO under physiological conditions (the authors' own studies)

do których należą przypadki BAH oraz niektóre APA, obserwuje się prawidłowe zwiększenie ARO i ALDO w odpowiedzi na pionizację (> 50-proc. wzrost stężenia w porównaniu z ALDO w pozycji leżącej). U większości chorych z APA, u których PA jest niezależny od AII, nie obserwuje się istotnego wpływu pionizacji na ALDO [29, 30]. Test pionizacji nie jest zalecany w rutynowej diagnostyce różnicowej między BAH i APA, ze względu na niezadowalającą swoistość. W metaanalizie 16 opublikowanych raportów swoistość testu pionizacji u 246 pacjentów, u których chirurgicznie potwierdzono APA, wynosiła 85% [31]. W praktyce, zgodnie z zaleceniami *Endocrine Society*, krew do przesiewowych oznaczeń ARO i ALDO jest pobierana rano po 5–15 minutach odpoczynku w pozycji siedzącej, po 2 godzinach utrzymywania klatki piersiowej w pozycji pionowej (pacjent w tym czasie może stać, siedzieć lub chodzić) [23]. Pozycja pionowa zapewnia większą czułość badań przesiewowych, ponieważ 2/3 przypadków PA stanowią postaci AII-zależne [32].

Ponieważ u chorych z PA aktywność reniny jest stale hamowana, wydzielanie aldosteronu w większym stopniu, niż w warunkach fizjologicznych, zależy od pobudzenia ACTH. Podlega ono rytmowi dobowemu, ze szczytem około godziny 8.–9. rano [33]. Z tego względu poranny pomiar ALDO w celu określenia ARR, w odróżnieniu do oznaczeń o innej porze dnia, uważa się za czulszy w skriningu PA [34].

Ze względu na fakt, że ograniczenie soli w diecie może doprowadzić do zwiększenia ARO i w konsekwencji do zmniejszenia ARR, w praktyce nie zaleca się ograniczenia spożycia soli [29, 35].

### Wpływ płci, cyklu miesięcznego, wieku i funkcji nerek na ARR

U kobiet obserwuje się zależność ARO i ALDO od fazy cyklu miesięcznego [36, 37]. Częściej stwierdza się u nich fałszywie zawyżone ARR. U około 30% w 7. dniu cyklu i aż u 70% w 21. dniu stwierdzono ALDO przekraczające 15 ng/dl — uważane za znamienne dla PA [37]. Wyższe wartości ARR w ciąży i fazie lutealnej, w stosunku do fazy folikularnej, wiąże się z wpływem progesteronu, chociaż mechanizm tego wpływu nie został dostatecznie wyjaśniony [36, 38]. W zaleceniach *Endocrine Society* nie znalazły się sugestie dotyczące wyboru fazy cyklu, w której ARR powinien być przeprowadzany, chociaż niektórzy wskazują, że najlepszym czasem do badań przesiewowych w kierunku PA jest początek cyklu, kiedy stężenia estrogenów i progesteronu są najniższe [38].

U osób z przewlekłymi chorobami nerek, zwłaszcza z upośledzoną czynnością filtracyjną, częściej stwierdza się fałszywie dodatnie ARR, ze względu na bezpośrednie i pośrednie (retencja sodu i wody) zmniejszenie wydzielania reniny i możliwe zwiększenie ALDO wskutek hiperkalemii przy dysfunkcji nerek [39]. Podobnie u osób starszych zmniejsza się aktywność reniny wraz z postępującą z wiekiem niewydolnością nerek, co predysponuje do fałszywie dodatnich wyników oznaczeń ARR [40].

### Znaczenie pomiarów kaliemii i jej korekcji w skriningu PA

Z jednej strony, hipokaliemia, chociaż nie jest warunkiem *sine qua non* rozpoznania PA, to wskazuje

na konieczność dalszej diagnostyki w tym kierunku, zwłaszcza w przypadku współistnienia NT. Z drugiej zaś strony, zmniejszone stężenie potasu w surowicy musi być uzupełnione przed przeprowadzeniem skriningu, ponieważ nadmiar potasu pobudza wydzielanie aldosteronu, a hipokaliemia zaniża ALDO, zwiększając prawdopodobieństwo fałszywie ujemnego wyniku oznaczenia ARR [29, 35].

### Wpływ leków na ARR

#### Leki mogące być przyczyną fałszywie dodatnich wyników oznaczeń ARR

Możliwy wpływ leków na ARR podsumowano w tabeli II. Ze względu na to, że pobudzenie układu współczulnego przez stymulację receptorów  $\beta_2$  i hamowanie receptorów  $\alpha_2$  zwiększa aktywność reniny, zablokowanie tych receptorów, odpowiednio przez  $\beta$ -adrenolityki lub leki  $\alpha_2$ -agonistyczne, zmniejsza ARO. Konsekwencją może być zawyżanie ARR, ponieważ leki te potencjalnie wykazują mniejszy wpływ na ALDO, niezależnie regulowany poprzez kaliemię i ACTH [35, 41]. Jednak Young uważa, że  $\beta$ -adrenolityki nie wpływają istotnie na ARR z powodu, równoczesnego do supresji ARO, zmniejszenia ALDO [42]. Mulatero i wsp. [43] wykazali brak wpływu  $\alpha_1$ -adrenolityków na ARR.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszyć ARO, hamując syntezę prostaglandyn i w konsekwencji zwiększyć ARR. Ponadto NLPZ sprzyjają retencji sodu i wody, co dodatkowo może wpłynąć hamująco na ARO, a poza tym predysponują do retencji potasu, co zwiększa ALDO [44].

Tabela II. Wpływ czynników fizjologicznych i farmakologicznych na ARO i ALDO

Table II. The impact of physiological and pharmacological factors on PRA and ALDO

Rodzaje bodźców		ARO	ALDO	ARR
Fizjologiczne	Pionizacja	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
	Pory dnia (poranny wpływ ACTH)	(↑)	↑	↑
	Zawartość sodu w diecie (ograniczenie spożycia soli)	↑↑	↑	↓
	Cykl miesięczny (faza lutealna)	–	↑	↑
	Związane z wiekiem (> 65. rż.) pogorszenie funkcji nerek	↓	(↑)	↑↑
	Hipokaliemia	(↓)	↓↓	↓↓
Farmakologiczne	Leki $\beta$ -adrenolityczne, $\alpha_2$ -agoniści	↓	↓/–	–/↑
	Niesteroidowe leki przeciwzapalne	↓	↑	↑
	Diuretyki	↑↑	↑	↓
	Dihydropirydynowi antagoniści wapnia	↑↑	↑	↓
	Inhibitory konwertazy All i antagoniści receptorów AT <sub>2</sub>	–	↓	↓
	Progestageny	↑↑	↑	↓

ARO — aktywność reninowa osocza; ALDO — stężenie aldosteronu w surowicy; ARR (ARR, aldosterone–renin ratio) — wskaźnik ALDO/ARO; ACTH (*adrenocorticotropine hormone*) — kortykotropina; All — angiotensyna II

**Leki sprzyjające wynikom fałszywie ujemnym**

Do leków, które mogą zwiększać ARO, należą diuretyki, które, nasilając wydalanie sodu i wody, wpływają na pobudzenie aktywności reniny [30]. Dihydropirydnowi antagoniści wapnia pobudzają wydzielanie reniny — zarówno bezpośrednio, wpływając na zależne od wapnia mechanizmy regulujące, jak i pośrednio, poprzez wywołaną hipotonią stymulację współczulną i efekt natriuretyczny — w konsekwencji zmniejszając ARR o 17% (werapamil — bez wpływu) [43]. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) i antagoniści receptorów  $AT_2$  wpływają hamująco na RAAS, prowadząc do zmniejszenia ALDO i w konsekwencji redukcji ARR, odpowiednio o 30 i 43% [43, 45]. Doustne leki antykoncepcyjne zawierające estrogeny mogą w niewielkim stopniu zwiększyć ARR przez pobudzanie syntezy angiotensynogenu w wątrobie i następcze zwiększenie ALDO [46]. Progesteron i progestageny, najprawdopodobniej przez wpływ na receptor mineralokortykosteroidowy, wywołują natriurezę, co z kolei jest bodźcem do wydzielania reniny przez aparat przykłębuszkowy [47].

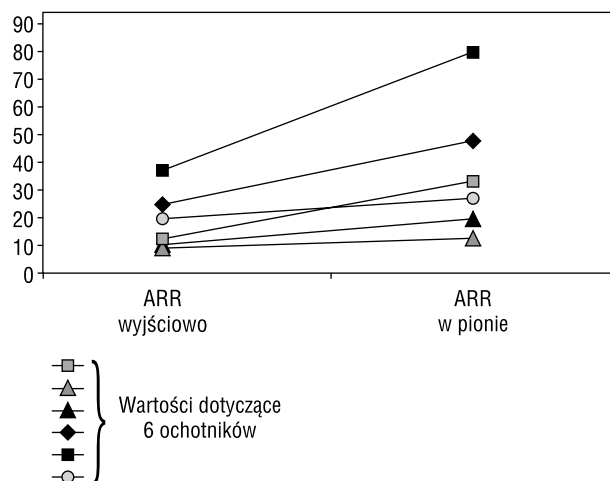
**Uwagi praktyczne dotyczące pomiaru ALDO i ARO w celu określenia ARR**

Krew powinna być pobrana bez stazy (w celu uniknięcia hemolizy), rano, po 5–15 minutach pozostawiania w pozycji siedzącej, po 2-godzinny okres utrzymywania klatki piersiowej w pozycji pionowej (chodzenie, stanie lub siedzenie) [23]. Wpływ pionizacji na ARR zobrazowano na rycinie 4.

Nie u wszystkich pacjentów możliwa jest konwersja leczenia hipotensyjnego na niewpływające na ARO ani ALDO (werapamil,  $\alpha_1$ -adrenolityki, hydralazyna), a w niektórych przypadkach odstawienie wszystkich leków, które mogą wpływać na ARR, jest niebezpieczne [48]. Nie dyskwalifikuje to pacjenta z przeprowadzenia diagnostyki w kierunku PA, a wzięcie pod uwagę ich możliwego wpływu na RAAS podczas interpretacji wyników badań przesiewowych może mieć istotną wartość decyzyjną co do kontynuowania diagnostyki w kierunku PA lub jej zaprzestania. Zwiększone ARR w przypadku terapii lekami mogącymi zaniżyć ten wskaźnik (predisponującymi do fałszywie ujemnych wyników oznaczeń ARR), takimi jak: diuretyki, inhibitory ACE, antagoniści receptorów  $AT_2$  i dihydropirydnowi antagoniści wapnia, zwiększają prawdopodobieństwo PA. Prawidłowe ARR u leczonych środkami sprzyjającymi wynikom fałszywie dodatnim, takim jak  $\beta$ -adrenolityki, sugerują wykluczenie możliwości PA u danego pacjenta.

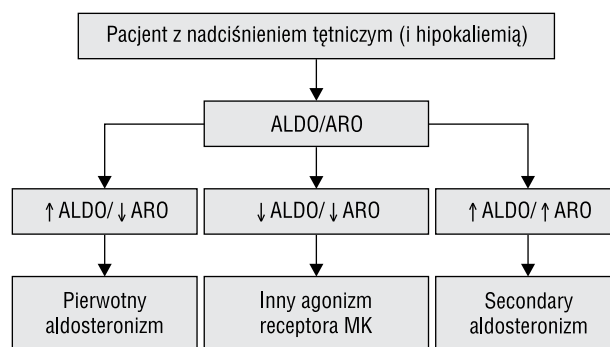
**Uwagi praktyczne odnośnie do interpretacji ARR**

Należy wziąć też pod uwagę fakt, że bardzo często, bo aż u co 4. osoby z NT pierwotnym, ARO jest obniżona



**Rycina 4.** Wpływ pionizacji na wskaźnik ALDO/ARO (ARR, aldosterone–renin ratio) w warunkach fizjologicznych (baza — pozycja leżąca) — badania własne; ALDO w ng/dl; ARO w ng/ml/h

**Figure 4.** The impact of upright posture on ARR under physiological conditions (the authors' own studies); ALDO in ng/dL; PRA in ng/mL/h



**Rycina 5.** Wstępna ocena wyników oznaczeń aldosteronemii (ALDO) i aktywności reninowej osocza (ARO)

**Figure 5.** Preliminary assessment of serum aldosterone (ALDO) and plasma renin activity (PRA) determinations

(dotyczy to głównie osób starszych i rasy czarnej), a u 15% — podwyższona (prawidłowa u 60%), co może istotnie wpływać na wartość ARR [49, 50]. Analizując ARR, należy mieć także na względzie, że iloraz ALDO/ARO może być zwiększony nie tylko w przypadku PA, ale także we wtórnym aldosteronizmie (często) i w hiperkortyzolemii (rzadziej) (patrz ryc. 5).

Wtórny aldosteronizm to określenie stanu, w którym nadmierne wydzielanie aldosteronu jest konsekwencją zwiększonej ARO. Przyczyny wtórnego aldosteronizmu przedstawiono w tabeli III. Pobudzenie RAAS najczęściej jest wywołane zmniejszeniem „efektywnej” objętości krwi krążącej, poprzez ucieczkę płynów poza łożysko naczyń. Sytuacja

**Tabela III. Przyczyny wtórnego aldosteronizmu ( $\uparrow$ ALDO z  $\uparrow$ ARO i często  $\uparrow$ ARR) (względnie częste wyróżniono pogrubieniem)**  
**Table III. The causes of secondary aldosteronism ( $\uparrow$ ALDO with  $\uparrow$ ARO and often  $\uparrow$ ARR) (the relatively common causes are in bold)**

Ze $\downarrow$ „efektywną” objętością krwi	<b>Zastoinowa niewydolność krążenia</b>
	<b>Marskość wątroby</b>
	<b>Zespół nerczycowy</b>
Ze $\downarrow$ objętością krwi krążącej	<b>Diuretyki</b>
	Zespół Barttera
	Zespół Gitelmana
	Pseudohipoaldosteronizm typu 1
Z nadciśnieniem tętniczym	<b>Złośliwa faza nadciśnienia tętniczego</b>
	<b>Zwężenie tętnicy nerkowej</b>
	Koarktacja aorty
	Reninoma

ALDO — stężenie aldosteronu w surowicy; ARO — aktywność reninowa osocza; ARR (*aldosterone–renin ratio*) — wskaźnik ALDO/ARO

taka występuje u pacjentów z niewydolnością serca, z marskością wątroby i z białkomoczem. Bez względu na zmniejszenie objętości krwi krążącej najczęściej jest skutkiem stosowania diuretyków. Zwężenie tętnic nerkowych jest spowodowane miażdżycą u około 90% chorych (częściej po 50. rż.) lub osób z dysplazją włóknistą warstwy mięśniowej (u młodszych, częściej u kobiet) i prowadzi do NT naczynionerkowego. Rzadka *reninoma* jest przyczyną opornego na leczenie NT z hipokaliemią, a jej rozpoznania dokonuje się u osób z wtórnym aldosteronizmem i jednostronną nadprodukcją reniny, po wykluczeniu stenozы tętnic nerkowych [51].

#### Jaki poziom odcięcia ARR wyklucza PA?

Różnorodność stosowanych zestawów do oznaczeń ARO i ALDO, ich mała powtarzalność oraz mnogość czynników wpływających na RAAS sprawia, że poziomy odcięcia ARR przyjęte w poszczególnych ośrodkach istotnie się różnią. W zależności od ośrodka wartość graniczna ARR waha się od 7,2 do 100 (ALDO w ng/dL, ARO w ng/mL/h) [15, 52–57]. Utrudnieniem dla klinicystów jest także stosowanie różnych jednostek w odniesieniu do ALDO (ng/dL, pg/mL, pmol/L — gdzie 1 ng/dL = 10 pg/mL = 27,7 pmol/L).

Matematycznie wartość ARO w większym stopniu niż ALDO determinuje ARR, ze względu na zakres od setnych do kilkunastu (4 rzędy wielkości), przy zakresie ALDO od kilkunastu do kilkuset (2 rzędy wielkości) [58]. Biorąc to pod uwagę, Young [56] zaproponował, by oprócz ARR przekraczającego 20 drugim koniecznym kryterium do wstępnego rozpoznania PA była wartość ALDO wyższa niż 15 ng/dL. Kryteria te spełniało 90% pacjentów *Mayo Clinic*, u których operacyjnie potwierdzono obecność gruczolaka [59]. Według innych autorów takie podejście może skutkować

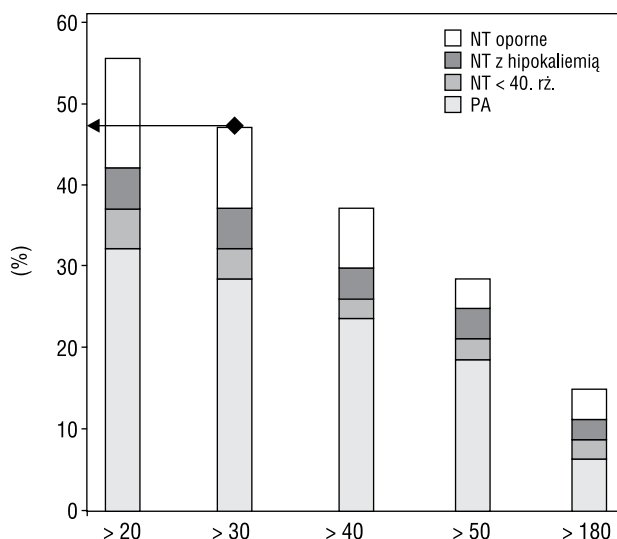
przeoczeniem przypadków PA, także uwarunkowanych APA [60]. Analiza porównawcza, dokonana przez Schirpenbacha i wsp. [61], wykazała istotne rozbieżności między wartościami ALDO oznaczanego z użyciem 4 różnych zestawów. Ze względu na większy wpływ ARO na ARR i zważywszy, że interpretacja oznaczeń ALDO często bywa kontrowersyjna, niektórzy autorzy przywiązują większą wagę do oznaczenia wartości ARO jako samodzielnego badania przesiewowego [62].

W badaniach autorów, w grupie osób badanych w kierunku PA, aż u 47% pacjentów ARR przekraczał 30 (najczęściej przyjmowany poziom odcięcia), zaś ARR wynoszący ponad 50 zanotowano aż u 28%, co wskazuje na małą przydatność tego wskaźnika w selekcji pacjentów do dalszej diagnostyki [63]. Dane te przedstawiono na rycinie 6.

#### Rola testów potwierdzających autonomiczne wydzielanie aldosteronu

Istotą testów potwierdzających PA jest wykazanie braku zahamowania aktywności reniny i, wtórnie, wydzielania aldosteronu przez bodźce, które fizjologicznie powodują supresję układu RAAS. W praktyce najczęściej stosuje się, podawane dożylnie, sól fizjologiczną lub syntetyczny mineralokortykosteroid — fludrokortyzon. Brak zahamowania sekrecji aldosteronu w przypadku zastosowania tych środków potwierdza autonomię wydzielania aldosteronu. Test z zastosowaniem kaptoprilu jest mniej przydatny klinicznie niż wyżej wymienione testy [64].

Wyniki badań własnych autorów, przeprowadzonych u 198 chorych diagnozowanych w kierunku PA, wskazują, że rutynowe stosowanie testu obciążenia solą w celu wykazania autonomii wydzielania aldosteronu



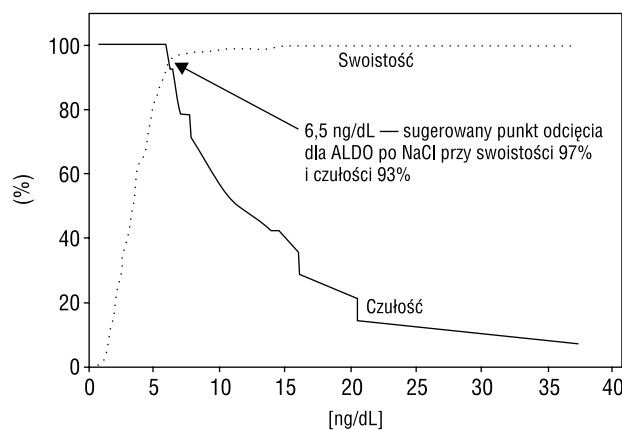
**Rycina 6.** Odsetek pacjentów z poszczególnymi wskazaniami do diagnostyki w kierunku pierwotnego aldosteronizmu (PA) ( $n = 81$ ), u których wskaźnik ARR (aldosteronemia [ng/dL]/aktywność reninowa osocza [ng/mL/h]) przekracza kolejne poziomy odcięcia; ARR przekraczające 30 stwierdzono u 47% badanych (źródło [63]); NT — nadciśnienie tętnicze

**Figure 6.** Percentages of patients with individual indications for evaluation for primary aldosteronism (PA) ( $n = 81$ ) in whom the aldosterone-to-renin ratio (ARR) (serum aldosterone [ng/dL]/plasma renin activity [ng/mL/h]) exceeded specific cutoff values. ARR exceeding 30 was observed in 47% of the patients (source [63]); NT — arterial hypertension

skutecznie zawęży grupę pacjentów do dalszych badań, w niewielkim stopniu podwyższając koszt diagnostyki. Brak hamowania sekrecji aldosteronu solą poniżej 6,5 ng/dL, w warunkach zahamowanej ARO, pozwala z wysoką czułością i swoistością potwierdzić rozpoznanie PA (ryc. 7) [65].

### Test dożylnego wlewu soli

Powszechnie stosowany protokół tego testu polega na dożylnym podawaniu 2 litrów 0,9-procentowego roztworu chlorku sodu (NaCl) przez 4 godziny, z następczym pomiarem ALDO. Pacjent powinien pozostawać w tym czasie w pozycji leżącej. Poziomy odcięcia, których przekroczenie przyjmuje się w różnych ośrodkach za potwierdzenie PA, wahają się od 5 do 10 ng/dL (140–280 pmol/L) [65, 66]. Ten test jest prawdopodobnie najczęściej stosowaną próbą służącą potwierdzeniu (lub wykluczeniu) autonomii wydzielania aldosteronu, ze względu na łatwość i krótki czas wykonania. Jednoczesne oznaczenie ARO służy upewnieniu się, czy ewentualny brak hamowania wydzielania aldosteronu ma miejsce w warunkach zahamowania ARO (różnicowanie z wtórnym aldosteronizmem) i nie jest wtórny do wpływu bodźców (przede wszystkim leków hipotensyjnych), pobudzających aktywność



**Rycina 7.** Czułość i swoistość oznaczeń aldosteronemii w teście z NaCl (źródło [65]); ALDO — stężenie aldosteronu w osoczu

**Figure 7.** The sensitivity and specificity of plasma aldosterone determination in the salt loading test (source [65]); ALDO — plasma aldosterone levels

reniny. Wpływ 2 litrów 0,9-procentowego roztworu NaCl na ARO i ALDO w warunkach fizjologicznych przedstawiono na rycinie 8.

W każdym przypadku należy uwzględnić indywidualne ryzyko zaostrzenia NT i pogorszenie niewydolności serca [67].

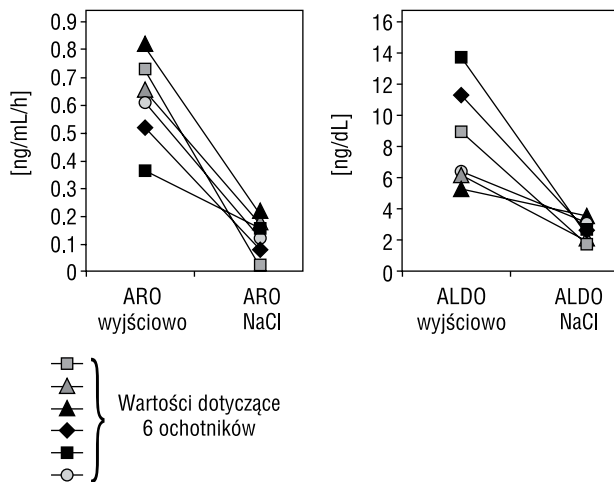
### Test doustnej podaży sodu

Niektórzy autorzy, w tym Young i wsp. [56], w celu potwierdzenia PA, dokonują pomiaru stężenia aldosteronu w moczu po doustnym podaniu soli. W protokole tym, po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego i normokaliemii, pacjent przez 3 dni pozostaje na bogatosodowej diecie. Dieta ta powinna zawierać 5 g sodu (12,8 g NaCl) [31]. Podaż sodu powinna być na tyle intensywna, żeby jego wydalanie w moczu przekraczało 200 mEq/dobę. Ponieważ dieta bogatosodowa wzmacnia kaliurezę, i w następstwie hipokaliemię, stężenie potasu w surowicy powinno być monitorowane codziennie i w razie potrzeby wyrównywane. Niezmniejszone dobowe wydalanie aldosteronu potwierdza PA. W każdym przypadku należy uwzględnić indywidualne ryzyko zaostrzenia NT i pogorszenie niewydolności serca [67].

### Test z zastosowaniem fludrokortyzonu

Test z zastosowaniem fludrokortyzonu polega na podawaniu przez 4 dni, co 6 godzin, 0,1 mg octanu fludrokortyzonu oraz 2 g NaCl 3 razy/dobę (z głównymi posiłkami). Aldosteronemia przekraczająca 5 ng/dL w 4. dniu testu potwierdza rozpoznanie PA. Test ten w niektórych ośrodkach jest uważany za najbardziej wiarygodny [30, 35]. W innych centrach, w tym w Mayo Clinic, nie stosuje się go jako niebezpiecznego, ze względu na stwierdzaną w czasie jego trwania zmienność odstępu





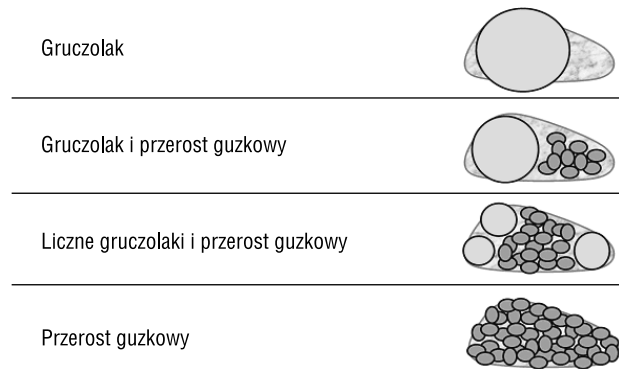
**Rycina 8.** Wpływ 2 litrów 0,9-procentowego roztworu chlorku sodu (NaCl) na aktywność reninową osocza (ARO) i stężenie aldosteronu w osoczu (ALDO) w warunkach fizjologicznych

**Figure 8.** The effects of 2 litres of 0.9% NaCl on PRA and ALDO under physiological conditions

QT oraz pogorszenie czynności lewej komory [67]. Mulatero i wsp. [43] wykazali porównywalną wartość diagnostyczną testu z zastosowaniem fludrokortyzonu i próby z dożylnym obciążeniem solą.

### Diagnostyka etiologiczna PA

Gruczolak i obustronny przerost nadnerczy stanowią najczęstsze przyczyny PA (oba ze zbliżoną częstością). Jednostronny gruczolak jest przyczyną nadmiaru aldosteronu u 30–60% chorych z PA. Znacznie rzadziej (3–5%) PA jest uwarunkowany jednostronnym przerostem mikro- lub makroguzkowym nadnerczy. Jeszcze rzadziej występują rodzinne postaci PA (FH, *familial hyperaldosteronism*) typu I i II [68]. Zwany inaczej hiperaldosteronizmem poddającym się leczeniu glikokortykosteroidami [GRA, *glucocorticoid-remediable aldosteronism*]), FH typu I jest dziedziczny w sposób autosomalny dominujący. Tę postać PA charakteryzuje różny stopień nasilenia objawów będących następstwem nadmiaru aldosteronu, zwiększone stężenia 18-hydroksykortyzolu i 18-oksokortyzolu, będące efektem ekspresji hybrydowego genu, oraz skuteczność leczenia kortykosteroidami [69]. Testom genetycznym w kierunku GRA powinni być poddani członkowie rodzin pacjentów z GRA oraz krewni osób z wywiadem udaru mózgu w młodym wieku, a także osoby z PA przed 20. rokiem życia [70]. W populacji polskiej FH typu I najprawdopodobniej występuje sporadycznie, na co wskazuje brak hybrydowego genu aldosteronu typowego dla GRA u 129 osób z PA [71]. Z kolei FH typu II predysponuje do rodzinnego występowania



**Rycina 9.** Obraz histopatologiczny pierwotnego aldosteronizmu  
**Figure 9.** The histopathology of primary aldosteronism

APA, BAH lub ich obu [72]. Ta postać PA może być chorobą monogenową lub dziedziczną w sposób autosomalny dominujący. Należy ją podejrzewać w przypadku rodzinnego występowania PA po wykluczeniu GRA. Częstość FH typu II szacuje się na większą niż GRA [72].

Obrazy histopatologiczne PA są znacznie zróżnicowane (*patrz ryc. 9*), zawierając w swoim spektrum zarówno typowe APA, APA współwystępujące z przerostem guzkowym (w różnych proporcjach) i typowy BAH, który może mieć charakter mikro- i makroguzkowy [73]. Często stwierdza się formy mieszane, w których BAH nakłada się na obraz APA. Zróżnicowanie między formami PA ma istotne znaczenie przy wyborze terapii — zachowawczej, gdy przyczyną nadmiaru aldosteronu jest BAH, a operacyjnej w przypadku APA. Ocenia się, że u 2,5% pacjentów APA jest przyczyną nadciśnienia tętniczego. Taki sam jest odsetek kandydatów do adrenalectomii z powodu PA. W praktyce ustalenie przyczyny hiperaldosteronizmu jest często niemożliwe, ponieważ zobrazowanie gruczolaka lub przerostu nie przesądza o etiologii PA, zwłaszcza że niewydzielające gruczolaki nadnerczy występują u 5–10% populacji ogólnej, a ich częstość zwiększa się z wiekiem [74, 75]. Z oznaczeń stężenia aldosteronu we krwi uzyskanej podczas cewnikowania żył nadnerczowych (AVC, *adrenal vein catheterization*) wynika, że przyczyna PA może się lokalizować po stronie przeciwległej do zobrazowanego gruczolaka, może być uwarunkowana obustronnymi gruczolakami albo jednostronną nadprodukcją aldosteronu, mimo cech przerostu w obu nadnerczach [30, 76]. Wyjątkowo rzadko PA jest spowodowany rakiem kory nadnerczy, który zwykle charakteryzuje średnica ponad 4 cm i niejednorodna struktura [74].

Stwierdzenie pojedynczej homogennej zmiany hipodensyjnej o charakterze gruczolaka (gęstość < 10 j. Hounsfielda), przy niezmiennym drugim nadnerczu u młodego pacjenta (< 40. rż) z PA, daje podstawy do podjęcia decyzji o adrena-

lektomii [23]. Pacjentów z PA spowodowanym APA zwykle charakteryzują także wyższy stopień NT, hipokaliemia i wyższe ALDO. Jednak *aldosteronoma* bywają guzami typu mikroadenoma (< 1 cm) i z tego względu może się nie powieźć ich zobrazowanie w tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*), mylnie sugerując przerost kory nadnerczy. W jednym z badań CT wykazywała zmiany tylko po jednej stronie u 59 ze 111 pacjentów z potwierdzonym operacyjnie APA, przy czym CT ujawniło zaledwie 25% mikrogruczolaków [77]. W innym badaniu obejmującym 203 chorych z PA, trafnego różnicowania między APA a BAH dokonano zaledwie u 53% pacjentów, przy czym 1/5 została nieprawidłowo zdyskwalifikowana z adrenalektomii, zaś u 1/4 wybór operacji byłby niewłaściwy [78]. Dlatego AVC jest konieczne u większości pacjentów, u których rozważa się adrenalektomię.

Cewnikownie żył nadnerczowych jest procedurą inwazyjną i niełatwą, przede wszystkim z powodu niewielkiej średnicy prawej żyły nadnerczowej [31, 78, 79]. Z tego względu kluczowe znaczenie mają doświadczenie i zdolności manualne radiologa. W celu zminimalizowania wpływu stresu na wydzielanie aldosteronu często podaje się kosyntropinę 50 mg/h, rozpoczynając od 30. minuty przed rozpoczęciem cewnikowania i kontynuując wlew do zakończenia badania. Gradient ALDO ponad 4:1 potwierdza jednostronną przyczynę PA (czułość 95%, swoistość 100%), zaś mniejszy niż 3:1 wskazuje na obustronne źródło nadmiaru aldosteronu [78]. W doświadczonych centrach częstość powikłań wynosi około 2,5%. Należą do nich krwiak, wylew do nadnerczy i rozwarstwienie żyły nadnerczowej [78, 79].

## Leczenie

Celem leczenia PA jest normalizacja ciśnienia tętniczego i kaliemii oraz zapobieganie uszkodzeniu układu sercowo-naczyniowego.

Jednostronna adrenalektomia jest zwykle zarezerwowana dla PA uwarunkowanego nadmiernym wydzielaniem aldosteronu przez jedno nadnercze (APA lub rzadko przerost). Zaleca się adrenalektomię techniką laparoskopową, co umożliwi skrócenie hospitalizacji i zmniejszenie liczby powikłań [8, 9]. W przygotowaniu do adrenalektomii pacjentów z PA, w celu normalizacji ciśnienia tętniczego i kaliemii, stosuje się farmakoterapię antagonistami aldosteronu i tiazydami. U pacjentów z BAH nawet obustronna adrenalektomia rzadko powoduje normalizację ciśnienia, dlatego leczeniem z wyboru jest u nich stosowanie leków przeciwdziałających wpływom aldosteronu, zwłaszcza że usunięcie obu nadnerczy

wiąże się z koniecznością stałej substytucji hormonami kory nadnerczy [31]. Jednostronna adrenalektomia u niektórych, wyselekcjonowanych pacjentów z BAH może istotnie zmniejszyć stopień NT dzięki zmniejszeniu masy tkanki produkującej aldosteron [80]. Potwierdzenie lateralizacji w AVC zazwyczaj rozstrzyga o kwalifikacji do zabiegu, który umożliwi normalizację kaliemii prawie u wszystkich chorych i znosi NT u 30–60%, u pozostałych natomiast łagodzi je i umożliwia ograniczenie leczenia hipotensyjnego [10, 68, 81, 82]. Zatem u około 50% z pacjentów poddanych adrenalektomii nie jest możliwe odstawienie leków hipotensyjnych [83, 84]. W przypadku uzyskania trwałej normalizacji ciśnienia (bez leków hipotensyjnych) po laparoskopowej adrenalektomii jest ona najtańszą metodą leczenia w ocenie długoterminowej [85]. Operacja nie normalizuje ciśnienia tętniczego u starszych pacjentów, z dłuższym wywiadem NT, z większym prawdopodobieństwem współistnienia NT pierwotnego (rodzinne występowanie) oraz u osób z upośledzoną czynnością nerek [81, 82]. Większą szansę na całkowite ustąpienie NT po usunięciu nadnercza stanowiącego przyczynę PA mają pacjenci z wysokim ALDO i wybitnie obniżoną ARO [10].

Przyczyną utrzymywania się NT, mimo korekcji aldosteronemii w wyniku operacji nadnercza, u chorego z PA jest zwykle współistniejące NT pierwotne i/lub stwardnienie kłębuszków nerkowych, wynikające z długotrwałego, niekontrolowanego NT w układzie tętniczym [83, 84]. U części chorych niepełne wyleczenie NT po adrenalektomii może się wiązać z niewłaściwą kwalifikacją przyczyny PA na podstawie badań obrazowych (bez AVC) jako jednostronnej, podczas gdy w istocie PA jest wywołane przez BAH, który powinno się leczyć farmakologicznie [10].

Jako pomoc w trafniejszym wyborze pacjentów, u których prawdopodobieństwo uzyskania normalizacji ciśnienia po adrenalektomii jest największe, Young i wsp. [85] zaproponowali skalę oceny szansy na wyleczenie aldosteronizmu (ARS, *Aldosterone Resolution Score*). Na podstawie badania obejmującego 100 pacjentów z PA w ośrodku *Mayo Clinic* zidentyfikowano 4 cechy kliniczne o największej pozytywnej wartości predykcyjnej w odniesieniu do szans na całkowite wyleczenie NT po usunięciu zajętego nadnercza. Każdej z 4 cech ARS przypisano 1 lub 2 punkty w celu zróżnicowania siły predykcyjnej (patrz tab. IV). Według autorów można przewidywać, że zaledwie co 4. pacjent z punktacją w ARS 0–1 ma szansę na całkowitą normalizację ciśnienia tętniczego po adrenalektomii, a także co 2. z punktacją w ARS 2–3 oraz 3/4 chorych z punktacją w ARS równą 4–5.

**Tabela IV. Skala oceny szansy na wyleczenie aldosteronizmu (źródło [86])****Table IV. Aldosterone Resolution Score (ARS) (source [86])**

Cecha kliniczna	Punkty
≤ 2 leki hipotensyjne	2
BMI ≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	1
Nadciśnienie tętnicze ≤ 6 lat	1
Płeć żeńska	1
ARS	% wyleczonych
0–1	27 (ok. 1/4)
2–3	46 (ok. 1/2)
4–5	75 (3/4)

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; ARS (*Aldosterone Resolution Score*) — skala oceny szansy na wyleczenie aldosteronizmu

Wartość w ARS wymaga weryfikacji w materiale innych ośrodków.

Dla tych chorych z PA, którzy ze względu na BAH, niski ARS lub brak zgody nie kwalifikują się do operacji nadnerczy, skuteczną alternatywą jest terapia antagonistami receptora mineralokortykosteroidowego [87]. Leczenie stosowane przez ponad 5 lat także u pacjentów z APA pozwala skutecznie utrzymać prawidłowe ciśnienie tętnicze i normokaliemię. Ważnymi elementami leczenia zachowawczego NT, również uwarunkowanego PA, jest dieta z małą zawartością soli (< 100 mEq/d.), utrzymanie prawidłowej masy ciała, niepalenie tytoniu, nienadużywanie alkoholu i regularne ćwiczenia aerobowe [68].

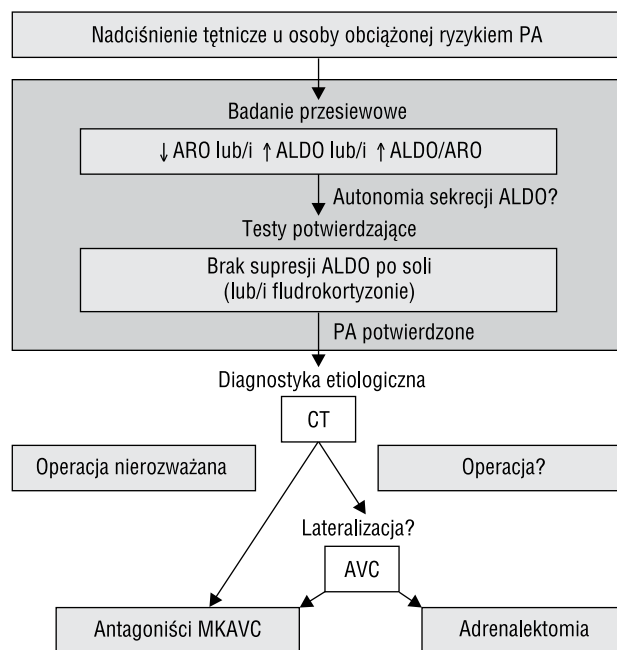
Dotychczas nie przeprowadzono randomizowanych badań z udziałem grupy kontrolnej, w których oceniono by skuteczność różnych farmaceutyków u pacjentów z PA, jednak spironolakton jest skutecznym i sprawdzonym lekiem pierwszego rzutu u tych chorych. Dawka leku powinna być tak dobrana, aby uzyskać normokaliemię bez konieczności suplementacji. Spironolakton podaje się z posiłkiem, co zwiększa jego absorpcję, rozpoczynając od 25 mg/dobę i zwiększając jego dawkę co 2 tygodnie [23].

Do grupy antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego, obok spironolaktonu (nieselektywnego), należy eplerenon (selektywny). Dawki leków powinny być zwiększane do unormowania się kaliemii. Normalizację ciśnienia tętniczego uzyskuje się później — po 4–8 tygodniach farmakoterapii. Po osiągnięciu prawidłowego ciśnienia u niektórych chorych udaje się zmniejszyć dawki leków hipotensyjnych. Po rozpoczęciu leczenia należy monitorować kaliemię i stężenie kreatyniny w surowicy

— początkowo co miesiąc, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek i cukrzycą. Niesteroidowe leki przeciwzapalne nie powinny być kojarzone ze spironolaktonem, ponieważ zakłócają wydzielanie cewkowe jego aktywnych metabolitów, zmniejszając skuteczność leku. Spironolakton, z kolei, wydłuża okres półtrwania digoksyny, potęgując jej działanie. Ze względu na to, że spironolakton nie jest selektywnym antagonistą receptora aldosteronu, może się także wiązać z receptorem testosteronu, skutkując bolesną ginekomastią oraz zaburzeniami potencji i libido u mężczyzn, zaś u kobiet — zaburzeniami miesiączkowania, ze względu na pobudzenie receptorów progesteronu. Występowanie ginekomastii w trakcie leczenia spironolaktonem zależy od dawki i dotyczy 7% chorych leczonych dawką 50 mg/dobę i 52% osób otrzymujących 150 mg/dobę [87]. Eplerenon jest wybiórczym inhibitorem receptorów aldosteronu o 1000 razy mniejszej sile wiązania z receptorem testosteronu i o 100 razy mniejszym powinowactwie do receptorów progesteronu niż spironolakton. Eplerenon jest 25–50% (porównując jednakowe dawki w mg) słabszy od spironolaktonu. Ponadto okres półtrwania eplerenonu jest krótszy, z czego wynika konieczność podawania 2 razy/dobę. Zaleca się rozpoczęcie leczenia zachowawczego PA od spironolaktonu, a w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza ginekomastii, jego zamianę na eplerenon. Mimo braku bezpośrednich badań, w których porównano by siłę działania obu antagonistów aldosteronu, spironolakton uważa się za skuteczniejszy. Eplerenon jest droższy, ale — jako bardziej selektywny — nie jest obciążony tak znacznym odsetkiem ginekomastii, jak spironolakton [23].

Chorzy z BAH, by osiągnąć dobrą kontrolę ciśnienia, zwykle wymagają drugiego leku hipotensyjnego. Biorąc pod uwagę fakt, że najczęstszą przyczyną oporności na leczenie jest hiperwoleミア, często do terapii dodaje się hydrochlorotiazyd w dawce 12,5–50 mg/dobę. Diuretyki oszczędzające potas, amilorid i triamteren (inhibitory kanału sodowego), nie są zalecane jako zasadnicze w PA ze względu na to, że nie przeciwdziałają niekorzystnemu wpływowi nadmiaru aldosteronu na układ sercowo-naczyniowy, mogą natomiast uzupełniać antagonistów aldosteronu w normowaniu NT i kaliemii. Drugim lekiem hipotensyjnym może też być inhibitor ACE, zmniejszający surowicze stężenie AII — stymulatora wydzielania aldosteronu, istotnego zwłaszcza u osób z BAH [87].

Przed rozpoczęciem leczenia GRA kortykosteroidem należy potwierdzić rozpoznanie w badaniu genetycznym, a dawki steroidów należy optymalizować, unikając wystąpienia cech hiperkortyzolemii.



**Rycina 10.** Algorytm postępowania diagnostyczno-leczniczego w pierwotnym aldosteronizmie (PA); ARO — aktywność reninowa osocza; ALDO — stężenie aldosteronu w surowicy; CT — tomografia komputerowa; AVC — cewnikowanie żył nadnerczowych

**Figure 10.** A diagnostic and therapeutic algorithm in primary aldosteronism; ARO — plasma renin activity; ALDO — serum aldosterone levels; CT — computed tomography; AVC — adrenal vein catheterization

## Podsumowanie

Wyniki badań z ostatnich lat dowodzą, że PA stanowi częstą, potencjalnie uleczalną, przyczynę nadciśnienia tętniczego i ważny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Biorąc to pod uwagę, pod egidą *Endocrine Society* opracowano zalecenia dotyczące rozpoznania i leczenia PA, stanowiące wartościowy przewodnik dla klinicysty. Kluczowe jest rozpoznanie PA, jednak ze względu na niedoskonałość testów laboratoryjnych i wpływ licznych czynników diagnostyka PA jest obciążona dużym błędem, szczególnie w zakresie wyników fałszywie dodatnich. Dlatego autorzy dokumentu zalecają indywidualne rozpatrywanie każdego przypadku. Wykazanie autonomii wydzielania aldosteronu w skutecznie potwierdzającym teście pozwala zidentyfikować pacjentów do znacznie droższej diagnostyki przyczynowej PA, nie zwiększając istotnie kosztów diagnostyki. Z punktu widzenia wyboru metody terapii przyczyny PA można podzielić na jednostronne (APA, jednostronny przerost nadnerczy i rak), w przypadku których zaleca się adrenalectomię metodą laparoskopową, i obustronne (BAH i rzadko GRA). Ze względu na

to, że, z jednej strony, *aldosteronoma* często są guzami małymi, z drugiej zaś — u znacznego odsetka populacji obecne są niewydzielające gruczolaki, obraz CT nie rozstrzyga kwestii lokalizacji źródła nadmiaru aldosteronu (z wyjątkiem młodych osób). Jeżeli pacjent jest potencjalnym kandydatem do operacji, powinien zostać poddany AVC, które u większości chorych rozstrzyga, czy przyczyna PA jest jednostronna i chory kwalifikuje się do adrenalectomii, czy obustronna i powinna być leczona antagonistami aldosteronu. Terapii zachowawczej należy także poddać pacjentów z PA, którzy nie zgadzają się na operację lub nie są do niej właściwymi kandydatami, ze względu na przeciwwskazania lub niewielką szansę na odniesienie korzyści. Celem leczenia PA, bez względu na przyczynę, jest normokaliemia, normalizacja ciśnienia i minimalizacja niekorzystnego wpływu aldosteronu na układ sercowo-naczyniowy.

Algorytm postępowania diagnostyczno-leczniczego w PA przedstawiono na rycinie 10.

## Piśmiennictwo

1. Conn JW. Primary aldosteronism: a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1955; 43: 3–17.
2. Lityński M. Nadciśnienie tętnicze wywołane guzami korowo-nadnerczowymi. *Pol Tyg Lek* 1953; 8: 204–208.
3. Hartwig W. Endokrynologia. W: Kokot F, red. *Choroby wewnętrzne*. PZWL, Warszawa 1983; 407–460.
4. Kokot F. Hiperaldosteronizm pierwotny i wtórny. W: Hartwig W, red. *Endokrynologia kliniczna*. T2. PZWL, Warszawa 1984; 629–630.
5. Marcinkowski T. Conn's syndrome or Lityński-Conn syndrome? *Mat Med Pol* 1992; 24: 126–127.
6. Kucharz EJ. Forgotten description of primary hyperaldosteronism. *Lancet* 1991; 337: 1490.
7. Kaplan NM. *Kaplan's clinical hypertension*. Eight edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002.
8. Conn JW. The evolution of primary aldosteronism: 1954–1967. *Harvey Lect* 1966–1967; 62: 257–291.
9. Sukor N, Kogovsek C, Gordon RD, Robson D, Stowasser M. Improvement in quality of life as well as in blood pressure and biochemical status following laparoscopic adrenalectomy in patients with unilateral primary aldosteronism — a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1360–1364.
10. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21: 2149–2157.
11. Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1589–1593.
12. Schwartz GL, Turner ST. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem* 2005; 51: 386–394.
13. Young WF, Jr. Primary aldosteronism: a common and curable form of hypertension. *Cardiol Rev* 1999; 7: 207–214.
14. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2293–2300.
15. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1045–1050.
16. Kaplan NM. Cautions over the current epidemic of primary aldosteronism. *Lancet* 2001; 357: 953–954.
17. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849–1865.
18. Rossi GP, Bernini G, Desideri G et al. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension* 2006; 48: 232–238.

19. Catena C, Colussi G, Lapenna R et al. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2007; 50: 911–918.
20. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1243–1248.
21. Sechi LA, Di Fabio A, Bazzocchi M, Uzzau A, Catena C. Intrarenal hemodynamics in primary aldosteronism before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1191–1197.
22. Catena C, Colussi G, Nadalini E et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med* 2008; 168: 80–85.
23. Funder JW, Carey RM, Fardella C et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3266–3281.
24. Gordon RD, Stowasser M. Primary aldosteronism: the case for screening. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 582–583.
25. Kaplan NM. Primary aldosteronism: a contrarian view. *Rev Endocr Metab Disord* 2011; 12: 49–52.
26. Kaplan NM, Victor RG. Chapter 11. Primary aldosteronism. W: Kaplan's clinical hypertension. 10<sup>th</sup> ed. LWW, Philadelphia 2010; 339–357.
27. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A.; Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637–644.
28. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J. Pathologic basis of disease. 8th edition. Saunders Elsevier, Philadelphia 2011.
29. Tuck ML, Dluhy RG, Williams GH. Sequential responses of the renin–angiotensin–aldosterone axis to acute postural change: effect of dietary sodium. *J Lab Clin Med* 1975; 86: 754–763.
30. Gordon RD. Primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 495–511.
31. Young Jr WF, Klee GG. Primary aldosteronism. Diagnostic evaluation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; 17: 367–395.
32. Stowasser M, Taylor PJ, Pimenta E, Al-Asaly A, Gordon RD. Laboratory investigation of primary aldosteronism. *Clin Biochem Rev* 2010; 31: 39–56.
33. Gordon RD, Wolfe LK, Island DP, Liddle GW. A diurnal rhythm in plasma renin activity in man. *J Clin Invest* 1966; 45: 1587–1592.
34. Gordon RD. The challenge of more robust and reproducible methodology in screening for primary aldosteronism. *J Hypertens* 2004; 22: 251–255.
35. Stowasser M, Gordon RD, Rutherford JC, Nikwan NZ, Daunt N, Slater GJ. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001; 2: 156–169.
36. Pizzolo F, Raffaelli R, Memmo A et al. Effects of female sex hormones and contraceptive pill on the diagnostic work-up for primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 28: 135–142.
37. Fommei E, Ghione S, Ripoli A et al. The ovarian cycle as a factor of variability in the laboratory screening for primary aldosteronism in women. *J Hum Hypertens* 2009; 23: 130–135.
38. Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ, Ward G, Pimenta E, Stowasser M. Effect of contraceptives on aldosterone/renin ratio may vary according to the components of contraceptive, renin assay method and possibly route of administration. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1797–1804.
39. McKenna TJ, Sequeira SJ, Heffernan A, Chambers J, Cunningham S. Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin–angiotensin–aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 952–957.
40. Crane MG, Harris JJ. Effect of aging on renin activity and aldosterone excretion. *J Lab Clin Med* 1976; 87: 947–959.
41. Gordon MS, Williams GH, Hollenberg NK. Renal and adrenal responsiveness to angiotensin II: influence of beta adrenergic blockade. *Endocr Res* 1992; 318: 3115–3131.
42. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 607–618.
43. Mulatero P, Rabbia F, Milan A et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 40: 897–902.
44. Mitnick PD, Greenberg A, DeOreo PB et al. Effects of two nonsteroidal anti-inflammatory drugs, indomethacin and oxaprozin, on the kidney. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28: 680–689.
45. Atkinson AB, Morton JJ, Brown JJ et al. Captopril in clinical hypertension. Changes in components of renin–angiotensin system and in body composition in relation to fall in blood pressure with a note on measurement of angiotensin II during converting enzyme inhibition. *Br Heart J* 1980; 44: 290–296.
46. Steingold KA, Matt DW, DeZiegler D, Sealey JE, Fratkin M, Reznikov S. Comparison of transdermal to oral estradiol administration on hormonal and hepatic parameters in women with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 275–280.
47. Pizzolo F, Pavan C, Corrocher R, Olivieri O. Laboratory diagnosis of primary aldosteronism, and drospirenone–ethinylestradiol therapy. *Am J Hypertens* 2007; 20: 1334–1337.
48. Fischer E, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Reincke M. Commentary on the Endocrine Society Practice Guidelines: consequences of adjustment of antihypertensive medication in screening of primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord* 2011; 12: 43–48.
49. Bühler FR, Bolli P, Kiowski W et al. Renin profiling to select antihypertensive baseline drugs. Renin inhibitors for high-renin and calcium entry blockers for low-renin patients. *Am J Med* 1984; 77: 36–40.
50. Sagnella GA. Why is plasma renin activity lower in populations of African origin? *J Hum Hypertens* 2001; 15: 17–21.
51. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 431–442.
52. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21: 315–318.
53. Loh KC, Koay ES, Khaw MC, Emmanuel SC, Young Jr WF. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2854–2859.
54. Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, Toivola B, Davidson RC. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone–renin ratio. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 699–705.
55. Tiu SC, Choi CH, Shek CC et al. The use of aldosterone–renin ratio as a diagnostic test for primary hyperaldosteronism and its test characteristics under different conditions of blood sampling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 72–78.
56. Young Jr WF. Primary aldosteronism: update on diagnosis and treatment. *Endocrinologist* 1997; 7: 213–221.
57. Montori VM, Young Jr WF. 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.
58. Montori VM, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E, Turner ST. Validity of the aldosterone–renin ratio used to screen for primary aldosteronism. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 877–882.
59. Young Jr WF. Primary aldosteronism: diagnosis. W: Mansoor GA, red. Secondary hypertension: clinical presentation, diagnosis, and treatment. Humana Press, Totowa 2004; 119–137.
60. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism — careful investigation is essential and rewarding. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217: 33–39.
61. Schirpenbach C, Seiler L, Maser-Gluth C, Beuschlein F, Reincke M, Bidlingmaier M. Automated chemiluminescence-immunoassay for aldosterone during dynamic testing: comparison to radioimmunoassays with and without extraction steps. *Clin Chem* 2006; 52: 1749–1755.
62. Auchus RJ. Primary aldosteronism and a Texas two-step. *Rev Endocr Metab Disord* 2011; 12: 37–42.
63. Mysliwiec J, Zukowski L, Grodzka A et al. Problems in diagnostics of primary aldosteronism — analysis of the own data. *Endokrynol Pol* 2010; 61: 2–5.
64. Westerdahl C, Bergenfelz A, Isaksson A, Valdemarsson S. Captopril suppression: limitations for confirmation of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011; 12: 326–332.
65. Mysliwiec J, Zukowski L, Grodzka A, Pilaszewicz A, Dragowski S, Gorska M. Diagnostics of primary aldosteronism: is obligatory use of confirmatory tests justified. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012 Mar 8 [złożono do druku].
66. Litchfield WR, Dluhy RG. Primary aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 593–612.
67. Lim PO, Farquharson CA, Shiels P et al. Adverse cardiac effects of salt with fludrocortisone in hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 856–861.
68. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 607–618.
69. McMahon GT, Dluhy RG. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Cardiol Rev* 2004; 12: 44–48.
70. So A, Duffy DL, Gordon RD et al. Familial hyperaldosteronism type II is linked to the chromosome 7p22 region but also shows predicted heterogeneity. *J Hypertens* 2005; 23: 1477–1484.
71. Adler G, Widecka K, Peczkowska M et al. Genetic screening for glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA): experience of Tyree clinical centers in Poland. *J Appl Genet* 2005; 46: 329–332.
72. Litchfield WR, Anderson BE, Weiss RJ et al. Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Hypertension* 1998; 31: 445–450.
73. Walz MK, Gwosdz R, Levin SL et al. Retroperitoneoscopic adrenalectomy in Conn's syndrome caused by adrenal adenomas or nodular hyperplasia. *World J Surg* 2008; 32: 847–853.
74. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007; 356: 601–610.

75. Myśliwiec J, Rudy A, Siewko K, Myśliwiec P, Pułka M, Górka M. Diagnostic difficulties in adrenal incidentaloma — analysis of 125 cases. *Endokrynol Pol* 2007; 58: 417–421.
76. McAlister FA, Lewanczuk RZ. Primary hyperaldosteronism and adrenal incidentaloma: an argument for physiologic testing before adrenalectomy. *Can J Surg* 1998; 41: 299–305.
77. Gordon RD, Stowasser M, Rutherford JC. Primary aldosteronism: are we diagnosing and operating on too few patients? *World J Surg* 2001; 25: 941–947.
78. Young WF, Stanson AW, Thompson GB et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004; 136: 1227–1235.
79. Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful. *Radiographics* 2005; 25: S143–S158.
80. Sukor N, Gordon RD, Ku YK et al. Role of unilateral adrenalectomy in bilateral primary aldosteronism: a 22-year single center experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2437–2442.
81. Sawka AM, Young WF, Thompson GB et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135: 258–261.
82. Meyer A, Brabant G, Behrend M. Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism. *World J Surg* 2005; 29: 155–159.
83. TAIPAI Study Group; Wu VC, Chueh SC, Chang HW et al. Association of kidney function with residual hypertension after treatment of aldosterone-producing adenoma. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 665–671.
84. Horita Y, Inenaga T, Nakahama H. Cause of residual hypertension after adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 884–890.
85. Sywak M, Pasięka JL. Long-term follow-up and cost benefit of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism. *Br J Surg* 2002; 89: 1587–1592.
86. Zarnegar R, Young WF Jr, Lee J et al. The aldosteronoma resolution score: predicting complete resolution of hypertension after adrenalectomy for aldosteronoma. *Ann Surg* 2008; 247: 511–517.
87. Lim PO, Young WF, MacDonald TM. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2001; 19: 353–358.