

©Borgis

*Agnieszka Łebek-Szatańska, Lucyna Papierska

Diagnostyka hormonalna pierwotnego hiperaldosteronizmu – nowe wytyczne, stare problemy

Hormonal testing for primary aldosteronism – new guidelines, old problems

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

Słowa kluczowe

pierwotny hiperaldosteronizm, wskaźnik aldosteronowo-reninowy, leki hipotensyjne, badania przesiewowe, testy potwierdzenia

Keywords

primary aldosteronism, aldosterone-to-renin ratio, antihypertensive drugs, screening, confirmatory tests

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Agnieszka Łebek-Szatańska
Klinika Endokrynologii CMKP
Szpital Bielański
ul. Cegłowska 80, 01-809 Warszawa
tel. +48 (22) 569-05-29
agalebek@gmail.com

WAGA PROBLEMU

W krajach rozwiniętych na nadciśnienie tętnicze choruje ok. 40% osób powyżej 25. r.ż. (1). Choroba nadciśnieniowa jest najważniejszym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Co zaskakujące, jej znaczenie przewyższa negatywny wpływ nawet tych najbardziej uznanych i istniejących w powszechnej świadomości czynników ryzyka kardiologicznego,

Streszczenie

Pierwotny hiperaldosteronizm, przez wielu lekarzy wciąż mylnie uważany za chorobę rzadką, może leżeć u podłoża nadciśnienia tętniczego nawet u co dziesiątego chorego. Choroba ta wymaga innego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego niż nadciśnienie pierwotne i wiąże się z o wiele wyższym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Większość chorych nie ma żadnych charakterystycznych objawów, co wskazuje na konieczność wykonywania w tej populacji testów przesiewowych. Niestety, obecnie diagnostyka w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu już na tym etapie jest zbyt skomplikowana, by mogła być szeroko prowadzona. Chociaż wskaźnik aldosteronowo-reninowy (ARR) jest uważany za wiarygodny test przesiewowy w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu, jego właściwa interpretacja może być niezwykle trudna, a nawet niemożliwa w sytuacji, gdy terapia hipotensyjna zostanie już wdrożona. Opublikowane w tym roku rekomendacje Endocrine Society, choć uproszczone na przestrzeni ostatnich 8 lat, wciąż w wielu aspektach nie odpowiadają wymaganiom praktyki klinicznej. W poniższym artykule prezentujemy dyskusję z najnowszymi zaleceniami w odniesieniu do wczesnych etapów diagnostyki hiperaldosteronizmu pierwotnego, a więc badań hormonalnych. Wspomniano również o ostatnich kierunkach badań, zwłaszcza tych, które budzą nadzieję na udoskonalenie algorytmu diagnostycznego.

Summary

Still regarded by many doctors as a rare disease, primary aldosteronism may underlie hypertension in one of ten patients. This condition requires different diagnostic and therapeutic approach than primary hypertension and is associated with far bigger risk of cardiovascular complications. Most of the patients do not have any characteristic symptoms and thus screening is necessary in this population. Unfortunately for now, the diagnostic work-up for primary aldosteronism, just from the beginning, is too complex to be widely conducted. Although aldosterone-to-renin ratio (ARR) is regarded a reliable tool for case detection of primary aldosteronism, its proper interpretation might be incredibly difficult, or even impossible, once antihypertensive therapy has already been introduced. Published this year, Endocrine Society recommendations, although simplified over the course of the last 8 years, still doesn't fit clinical practice requirements in some aspects. In the following article, we discuss the newest guidelines in reference to the early diagnostic steps, so as hormonal testing. The latest research directions were mentioned as well, mostly the ones that yield hopes of leading to the improvement of diagnostic algorithms.

jak palenie tytoniu czy niewłaściwe odżywianie (2). Niestety, choć obecnie mamy do dyspozycji liczne grupy leków hipotensyjnych o różnych mechanizmach działania, to wciąż u ponad 1/3 chorych nie udaje się osiągnąć wystarczającego efektu. Szacuje się, że gdyby udało się unormować ciśnienie u wszystkich leczonych, to udałoby się uniknąć nawet 13,5% przedwczesnych zgonów (1).

Pierwotny hiperaldosteronizm – uważany obecnie za najczęstszą postać „hormonalnego” nadciśnienia tętniczego – wciąż zaliczany jest do najbardziej „nie-dodiagnozowanych” i przez to niewłaściwie leczonych form nadciśnienia tętniczego. W ośrodkach referencyjnych na świecie nawet u co czwartego chorego rozpoznawane jest wtórne nadciśnienie tętnicze, w tym nadciśnienie spowodowane hiperaldosteronizmem pierwotnym. Poza ośrodkami referencyjnymi problem ten traktowany jest nadal jako „niszowy”, a hiperaldosteronizm rozpoznawany niezwykle rzadko, bo nie diagnozowany (3).

ZNACZENIE WYKRYCIA PIERWOTNEGO HIPERALDOSTERONIZMU U CHOREGO Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem, nawet po normalizacji ciśnienia tętniczego, narażeni są na wyższe ogólne ryzyko zachorowania i śmierci niż pacjenci z nadciśnieniem pierwotnym. Prozapalne i pro włóknieniowe działanie aldosteronu odpowiada za włóknienie, remodeling i przerost mięśnia serca, powoduje dysfunkcję śródbłonna oraz zwiększa sztywność tętnic. Te niekorzystne efekty bezpośredniego działania aldosteronu występują nawet u prawidłowo leczonych chorych z niskimi wartościami ciśnienia tętniczego. Przekłada się to na zwiększenie ryzyka: udaru mózgu, choroby wieńcowej, dysfunkcji lewej komory, zawału mięśnia sercowego, migotania przedsionków, nagłej śmierci sercowej (4-7), a także na nasilenie albuminurii i rozwój przewlekłej choroby nerek (8). Coraz więcej danych wskazuje na związek pierwotnego hiperaldosteronizmu z cukrzycą, otyłością i zespołem metabolicznym (9). Prowadzone są intensywne badania nad zależnościami między układem renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) a hormonami odpowiedzialnymi za regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej – PTH i witaminą D (10, 11). Szansę na uniknięcie powikłań hiperaldosteronizmu pierwotnego stwarza przeprowadzanie badań skriningowych u znacznej części pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Wielu autorów zwraca uwagę na konieczność bardziej agresywnego niż do tej pory poszukiwania i leczenia pierwotnego aldosteronizmu zwłaszcza u tych pacjentów, u których ryzyko sercowo-naczyniowe jest już zwiększone z innych przyczyn. Wcześniej sze sugestia, jakoby wystarczające było jedynie częstsze włączanie antagonistów aldosteronu do standardowych schematów leczenia nadciśnienia tętniczego, w świetle ostatnich badań wydają się być tylko częściowo słuszne. Po średnio 12-letniej obserwacji wykazano bowiem, iż chorzy z pierwotnym aldosteronizmem leczeni farmakologicznie pozostawali nadal w grupie podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu do pacjentów leczonych adrenalektomią oraz pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym (12). Prawidłowa selekcja pacjentów, u których można zastosować leczenie operacyjne, jest więc kluczowa dla uniknięcia powikłań w układzie krążenia. Co więcej, od dawna wiadomo,

że wyniki leczenia operacyjnego *aldosteronoma* są tym lepsze, im na wcześniejszym etapie choroby to leczenie zostanie zastosowane (13, 14).

EPIDEMIOLOGIA

Również w Polsce nadciśnienie tętnicze jest istotnym problemem. Według badania NATPOL 2011 częstość rozpoznawania nadciśnienia tętniczego wśród osób w wieku 18-79 lat w ciągu 10 lat zwiększyła się z 30 do 32%, co oznacza, że choruje na nie co najmniej 9 milionów Polaków. Dodatkowo, ok. 10-13% z nich cierpi na nadciśnienie oporne, które wiąże się z gorszym rokowaniem (15-17). W badaniu RESIST-POL u 16% pacjentów z nadciśnieniem opornym stwierdzono pierwotny hiperaldosteronizm (18).

Wczesne opracowania na temat pierwotnego hiperaldosteronizmu sugerowały jego występowanie u mniej niż 1% chorych na nadciśnienie tętnicze. Wprowadzenie w latach 80. XX wieku wskaźnika aldosteronowo-reninowego, jak również wykonywanie badań przesiewowych u coraz większego odsetka pacjentów, zarówno z hipo-, jak i z normokaliemią, istotnie wpłynęło na sposób postrzegania tej choroby. Okazało się, iż pierwotny hiperaldosteronizm może być zdecydowanie częstszą przyczyną nadciśnienia tętniczego niż wcześniej sądzono. Nie zmienia to faktu, iż dyskusja na temat rzeczywistej częstości jego występowania cały czas trwa. W opublikowanej w tym roku metaanalizie, która objęła 39 badań i 42 510 osób, potwierdzono znaczną zmienność raportowanych danych: od 1 do 29,8% w centrach referencyjnych i od 3,2 do 12,7% w podstawowej opiece zdrowotnej (19). Stwierdzono, że pierwotny hiperaldosteronizm stanowi podłoże nadciśnienia tętniczego tym częściej, im wyższe są wartości ciśnienia tętniczego. Prawdopodobnie dotyczy on jedynie kilku procent w populacji osób z nadciśnieniem tętniczym łagodnym i umiarkowanym, a zdecydowanie częściej występuje w nadciśnieniu ciężkim, opornym i w tzw. grupach ryzyka (20-25). Część autorów sugeruje jednak, iż nawet te liczby, którymi dzisiaj posługujemy się, mówiąc o występowaniu pierwotnego hiperaldosteronizmu, mogą wciąż być zaniżone (26-29).

KTO POWINIEN BYĆ PODDANY BADANIU PRZESIEWOWEMU?

Pierwotny hiperaldosteronizm dotyka najczęściej chorych w wieku 30-60 lat, a więc osób stosunkowo młodych. Większość z nich nie ma żadnych charakterystycznych objawów, które nasuwałyby podejrzenie tej etiologii. Hipokaliemia uważana kiedyś za objaw niezbędny dla podejrzenia zespołu Conna występuje jedynie w nie więcej niż 1/3 przypadków hiperaldosteronizmu pierwotnego: w połowie przypadków gruczolaka kory nadnerczy wydzielającego aldosteron, ale już jedynie u 17% pacjentów z częściej występującym, obustronnym rozrostem kory nadnerczy (22). Brak charakterystycznych objawów sprawia, że w praktyce badania hormonalne w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu są wykonywane za rzadko i za późno.

Pacjenci otrzymują standardowe leczenie przeciwnadciśnieniowe, a jeśli jest ono nieskuteczne, terapia jest wielokrotnie modyfikowana i często niepotrzebnie eskalowana. Uaktualnione rekomendacje europejskie z 2016 roku kładą jeszcze większy niż poprzednio nacisk na to, aby nie przeoczyć przypadków pierwotnego hiperaldosteronizmu (30). W odróżnieniu od „lokalnych”, na przykład polskich (15) i francuskich (31), wytycznych postępowania w nadciśnieniu tętniczym zalecają one badania przesiewowe w bardzo szerokim gronie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Zbadane powinny zostać wszystkie osoby z nadciśnieniem tętniczym utrwalonym – już od wartości 150/100 mmHg w trzech odrębnych pomiarach. Pozostałe „grupy ryzyka” to: pacjenci z nadciśnieniem opornym (czyli niekontrolowanym pomimo stosowania trzech leków, w tym diuretyku), nadciśnieniem tętniczym współistniejącym ze spontaniczną lub indukowaną diuretykami hipokaliemią, z przypadkowiakiem nadnerczy, z bezdechem sennym, z rodzinnym występowaniem nadciśnienia tętniczego lub incydentów mózgowo-naczyniowych < 40. r.ż., a także krewni pierwszego stopnia osób z rozpoznanym pierwotnym hiperaldosteronizmem. Eksperci francuscy, choć zalecają badania w kierunku PA w węższej grupie chorych, podkreślają, iż pierwotny hiperaldosteronizm może powodować nie tylko nadciśnienie bez hipokaliemii, ale również (choć rzadziej) hipokaliemię bez nadciśnienia tętniczego. Jako „słabe” wskazanie zalecają oni również poszukiwanie pierwotnego hiperaldosteronizmu u chorych, u których nasilenie powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych jest nieadekwatne do wartości ciśnienia tętniczego. Z kolei autorzy wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego zwracają uwagę na fakt, że jeżeli dysponujemy pomiarem całodobowym ciśnienia tętniczego (ABPM), to pierwotny hiperaldosteronizm sugeruje mała różnica wartości ciśnienia tętniczego między dniem a nocą – często nie stwierdza się fizjologicznego nocnego obniżenia ciśnienia, a czasem występuje wręcz jego wzrost.

BADANIA W FAZIE SKRININGOWEJ

Chociaż ocena wskaźnika aldosteronowo-reninowego (ang. *aldosterone-to-renin ratio* – ARR) uważana jest za najbardziej wiarygodny test przesiewowy w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu, to interpretacja wyników badania może przysparzać wiele trudności. Dlatego też niektórzy autorzy zalecają uwzględnienie pomocniczego kryterium, którym jest stężenie aldosteronu: na hiperaldosteronizm wskazuje stężenie > 15 ng/dL. U części pacjentów z łagodniejszymi postaciami pierwotnego hiperaldosteronizmu stężenie aldosteronu może być jednak niższe od tej granicy (32). Pozytywną zmianą w rekomendacjach Endocrine Society jest ujednoczenie procedury pobierania krwi do badań hormonalnych w celu oszacowania ARR. Aktualnie zaleca się pobranie krwi jedynie w pozycji siedzącej, w godzinach porannych, po 2-4 godzinach pozostawania w pozycji z uniesioną klatką piersiową (czyli

od „wstania z łóżka”). Zrezygnowanie z poprzednio stosowanej próby pionizacyjnej, polegającej na badaniu osi RAA także po całonocnym leżeniu, umożliwi wykonywanie skriningu u pacjentów ambulatoryjnych, a nie tylko hospitalizowanych. Panel ekspertów francuskich sugeruje oznaczanie w trakcie skriningu nie tylko ARR i jonogramu surowicy krwi, ale także wydalania sodu, potasu i kreatyniny w 24-godzinnej zbiórce moczu. Jako wytłumaczenie dla takiego postępowania autorzy wskazują, że umożliwiałoby to, istotne w diagnostyce różnicowej, wykazanie nerkowej utraty potasu, jak również ocenę spożycia sodu w trakcie wykonywania testu.

Do niedawna wskaźnik ARR głównie obliczano, dzieląc stężenie aldosteronu przez aktywność reninową osocza, czyli ARO (ang. *plasma renin activity* – PRA). Coraz więcej laboratoriów oznacza jednak bezpośrednio stężenie reniny (ang. *direct renin concentration* – DRC, ang. *direct renin* – DR) zamiast ARO, ponieważ jest to metoda mniej czasowa, pracochłonna i kosztowna. Jeżeli podzielimy stężenie aldosteronu (ang. *plasma aldosterone concentration* – PAC) przez stężenie „bezpośredniej” reniny, otrzymamy wskaźnik ADRR (ang. *aldosterone-to-direct-renin ratio*), coraz częściej utożsamiany z „właściwym” wskaźnikiem ARR. W rekomendacjach nie wskazano na przewagę jednego ze sposobów wyrażania reniny nad drugim. Niektórzy autorzy podkreślają wartość oznaczeń ARO, które uwzględniają stężenie angiotensynogenu w surowicy, na przykład u kobiet stosujących preparaty estrogenowo-progesteronowe. Wydaje się jednak, iż jako bardziej „kosztowo efektywne”, oznaczenie stężenia reniny bardziej odpowiada realiom praktyki klinicznej. Póki co, konieczne jest zwrócenie szczególnej uwagi na sposób przedstawiania reniny, a także na zastosowane jednostki masy i objętości (tradycyjne vs jednostki SI), gdyż od tego zależy, jaki punkt odcięcia dla ARR zastosujemy. Proponowane, najczęściej stosowane wartości graniczne to: dla ARR – 30 ng/dL/ng/ml/h lub 750 pmol/l/ng/dL/h, a dla ADRR – 3,7 ng/dL/mU/l lub 91 pmol/l/mU/l (30).

W ostatnim czasie intensywne badania nad nowymi metodami analitycznymi, jak również innymi niż dotychczas stosowanymi wskaźnikami hormonalnymi hiperaldosteronizmu pierwotnego budzą nadzieję na udoskonalenie fazy przesiewowej algorytmu diagnostycznego (33-35). Ponadto zwraca się uwagę na możliwość wykorzystania w przyszłości oznaczeń NT-proBNP jako markera odzwierciedlającego zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe u tych pacjentów (36).

WPLYW RÓŻNYCH CZYNNIKÓW NA WSKAŹNIK ARR

Interpretacja wskaźnika ARR wymaga uwzględnienia licznych danych z badania i wywiadu lekarskiego. Na wynik ARR wpływają m.in.: wiek, płeć, BMI, stopień wydolności nerek i układu krążenia, dieta, faza cyklu menstruacyjnego u kobiet miesiączkujących, ciąża, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych albo hormonalnej terapii zastępczej, leków

przeciwdepresyjnych, zwłaszcza z grupy SSRI czy niesterydowych leków przeciwzapalnych. Z tego powodu, jeżeli jest to możliwe, zaleca się, aby badania przesiewowe wykonywać w I fazie cyklu miesięczkowego przy diecie bez ograniczenia sodu. Jednak powszechnym problemem, z którym trudno jest sobie poradzić i zapewne dlatego najchętniej się go komentuje, jest wpływ terapii hipotensyjnej na wskaźnik ARR. Zarówno zalecenia, aby badać pacjentów jeszcze przed jej włączeniem, jak i te, by w dużej grupie pacjentów kwalifikujących się do badania przesiewowego odstawić zastosowane już wcześniej leki, wydają się mało realne do szerokiego wdrożenia. Dyskusja, czy i w jakim zakresie należy zmieniać leczenie u takich pacjentów, choć prowadzona od wielu lat, wciąż pozostaje bez jednoznacznej konkluzji. Wyrazem tego wydaje się utrzymanie przez autorów rekomendacji europejskich ES 2016 zalecenia wykonywania pomiaru ARR u pacjentów przyjmujących jedynie leki o neutralnym wpływie na oś renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Preparaty te, takie jak werapamil czy doksazosyna, są jednak w terapii nadciśnienia tętniczego lekami dodatkowymi, kolejnego rzutu, a ponadto przez część pacjentów nie są dobrze tolerowane. Strategia odstawiania lub zamiany leków wiąże się z opóźnieniem wykonania testu oraz koniecznością dodatkowych wizyt u lekarza, co komplikuje postępowanie. Dane z niemieckiego rejestru (German Conn's Registry) pokazują, że aż u połowy diagnozowanych pacjentów odstawienie leków nie jest możliwe. Natomiast u pacjentów, u których to się pozornie udało, obserwowano zwiększoną częstość incydentów sercowych i mózgowych (37).

Strategie postępowania proponowane w piśmiennictwie oscylują od taktyki pozostawienia stosowanej terapii hipotensyjnej, poprzez odstawianie tylko antagonistów receptora aldosteronowego i beta-blokerów, aż do próby całkowitego wyeliminowania wszystkich „problematycznych” preparatów (38-45). W pracy Mulatero i wsp. sprzed prawie 15 lat (41) pokazano, jak zmienia się wskaźnik ARR u pacjentów leczonych wybranymi przedstawicielami podstawowych grup leków hipotensyjnych w monoterapii. Inhibitor konwertazy angiotensyny, głównie poprzez swoje działanie zwiększające stężenie reniny, obniżał ten wskaźnik o ok. 30%, co nie przełożyło się jednak na ani jeden wynik fałszywie ujemny w badanej grupie chorych. Wydaje się to potwierdzać tezę, iż wpływ leków na ARR jest większy u chorych z nadciśnieniem samodzielnym, a nie ma aż takiego znaczenia u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem. W tej i podobnej pracy (44) leki antagonistyczne wobec receptora angiotensynowego zmniejszyły wskaźnik ARR o ponad 40%. Warto zaznaczyć, że u pacjentów leczonych blokerami RAA, podobnie jak diuretykami, zahamowane wydzielanie reniny oraz wysoka wartość wskaźnika ARR stanowią silny predyktor występowania pierwotnego hiperaldosteronizmu. Trudniejsza jest natomiast interpretacja ujemnego wyniku badania przesiewowego. Amlodypina wykazywała w badaniach najmniejszy

wpływ na wskaźnik ARR i większość autorów skłania się do uznania jej za lek „neutralny” (39, 43). Co do beta-blokerów, w ostatnim czasie przeprowadzono badania, w trakcie których obserwowano, że leki te, nawet stosowane w małych dawkach, istotnie obniżają wydzielanie reniny, podwyższając ARR. W celu prawidłowej interpretacji wyniku badania powinny być zatem odstawiane na co najmniej 2 tygodnie, oczywiście jeżeli jest to możliwe (42, 47). Jeżeli jednak skринing musi być wykonany podczas trwania takiej terapii (np. z powodu zaburzeń rytmu serca), wynik ujemny z dużą siłą wyklucza pierwotny aldosteronizm. W sytuacji wyniku dodatniego ARR, interpretację ułatwia (podobnie jak przy bardzo niskich stężeniach reniny/wartościach ARO) uwzględnienie jako dodatkowego kryterium stężenia aldosteronu, które, jak już wspomniano, w pierwotnym hiperaldosteronizmie wynosi zazwyczaj powyżej 10-15 ng/dL (48). Jak można się spodziewać, ze wszystkich grup leków hipotensyjnych najwięcej kontrowersji w kontekście oznaczania ARR budzi terapia antagonistami receptora aldosteronowego. Blokując działanie aldosteronu, zwiększają ładunek sodu tracony drogą nerek, a w efekcie stężenie reniny wzrasta. Wskaźnik ARR może być zatem interpretowany jedynie w bardzo rzadkich sytuacjach początkowego leczenia spironolaktonem, gdy wydzielanie reniny mimo wszystko pozostaje jeszcze zahamowane.

Bardziej skomplikowanym problemem jest wpływ kombinacji wielu leków na ARR. Autorzy prac dotyczących tego zagadnienia (38-40, 43-45) zgadzają się, że test przesiewowy może zostać wykonany również podczas ich stosowania, o ile uwzględnimy to w interpretacji i zastosujemy odpowiedni punkt odcięcia. Niestety, kwestia wartości progowej dla dodatniego ARR nawet w warunkach terapii neutralnej nadal jest niejasna. W ostatnio opublikowanym komentarzu do wytycznych ES 2016 autorzy jeszcze raz podkreślają, iż podane w rekomendacjach wartości odcięcia ARR nie mogą być traktowane jako uniwersalne (49). Wydaje się, że konieczne jest określanie przez dane laboratorium norm nie tylko dla poszczególnych oznaczeń, ale także dla wskaźnika ARR (z uwzględnieniem używanych metod oznaczeń, walidowanych w trakcie badań wśród lokalnej populacji).

CO DALEJ Z WYNIKIEM TESTU PRZESIEWOWEGO?

pozytywny wynik testu przesiewowego w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu wymaga potwierdzenia w jednym lub więcej testach dynamicznych, których celem jest udowodnienie autonomizacji wydzielania aldosteronu przez nadnercza (czyli „sztynnych” stężeń aldosteronu pomimo hamowania lub stymulacji). Jednak, aby uprościć proces diagnostyczny, eksperci francuscy proponują rozpoznanie pierwotnego hiperaldosteronizmu bez wykonywania testów potwierdzających u tych pacjentów, u których ARR jest podwyższony, a stężenie aldosteronu wynosi powyżej 20 ng/dL (w trakcie dwóch pomiarów). Wydaje się to zwłaszcza uzasadnione, gdy występuje hipokaliemia,

a renina jest poniżej granicy oznaczalności (30). Chorobę wyklucza natomiast prawidłowy ARR i stężenie aldosteronu < 9 ng/dL. Niektóre źródła podają, że stosowanie leków hipotensyjnych w trakcie wykonywania testów dynamicznych jest dozwolone podobnie jak przy teście przesiewowym – z wyjątkiem antagonistów aldosteronu, tiazydów i diuretyków pętlowych (50). Nie wykazano, aby któryś z proponowanych testów miał przewagę nad innymi, aczkolwiek dwa z nich – test doustnego obciążenia sodem i test wlewu soli (bardziej czuły, jeśli wykonywany w pozycji siedzącej) – wydają się mieć obecnie największe znaczenie (51). Testy genetyczne są czułą i specyficzną metodą diagnozowania hiperaldosteronizmu zależnego od glikokortykosteroidów (FH type I) i powinny być wykonywane u młodych chorych (< 20. r.ż.) oraz w przypadkach rodzinnego występowania hiperaldosteronizmu pierwotnego lub wywiadu w kierunku incydentów mózgowych w wieku poniżej 40 lat. U osób z tą postacią pierwotnego hiperaldosteronizmu pod wpływem ACTH stwierdza się nie tylko nadmierne wydzielanie aldosteronu (które można zahamować deksametazonem), ale też wy-

dalanie w moczu hybrydowych steroidów, takich jak 18-hydroksykortyzol i 18-oksokortyzol. Duże nadzieje wiązane są obecnie z oznaczaniem tych oraz innych pochodnych steroidowych w celu odróżnienia *aldosteronoma* od obustronnego przerostu nadnerczy. Prowadzone są badania nad oznaczaniem profilu steroidowego (ang. *7-steroid fingerprinting*) zarówno we krwi żyłnej, jak i pobranej z cewnikowania żył nadnerczowych (ang. *adrenal venous sampling* – AVS). Umożliwi to nie tylko rozróżnienie jednostronnej od obustronnej patologii nadnerczowej, ale także powiązanie obecności gruczolaka nadnercza wydzielającego aldosteron ze specyficzną mutacją genetyczną, leżącą u podłoża jego rozwoju (52). Dalszy postęp na tym polu być może pozwoli nie tylko na ulepszenie metody AVS, ale nawet na uniknięcie cewnikowania żył nadnerczowych u części chorych. Choć cewnikowanie żył nadnerczowych pozostaje „złotym standardem” w kwalifikowaniu pacjentów z rozpoznaniem pierwotnym hiperaldosteronizmem do adrenalectomii, nie można zapominać, iż jest to badanie trudne do przeprowadzenia i interpretacji, inwazyjne i wciąż mało dostępne.

PIŚMIENNICTWO

- Rossi GP: The Challenges of Arterial Hypertension. *Front Cardiovasc Med* 2015; 2: 2.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD et al.: A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2224-2260.
- Mulatero P, Monticone S, Burrello J et al.: Guidelines for primary aldosteronism: uptake by primary care physicians in Europe. *J Hypertens* 2016 Nov; 34(11): 2253-2257.
- Milliez P, Girerd X, Plouin PF et al.: Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005 Apr 19; 45(8): 1243-1248.
- Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E et al.: Association of plasma aldosterone with cardiovascular mortality in patients with low estimated GFR: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2011 Mar; 57(3): 403-414.
- Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E et al.: Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Eur Heart J* 2010 May; 31(10): 1237-1247.
- Tomaschitz A, Pilz S, März W: Arterial hypertension and cardiovascular disease – absolute aldosterone excess is the tip of the iceberg. *J Lab Med* 2011; 35: 147-151.
- Rossi GP, Bernini G, Desideri G et al.: PAPY Study Participants: Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension* 2006 Aug; 48(2): 232-238.
- Hanslik G, Wallaschofski H, Dietz A et al.: participants of the German Conn's Registry: Increased prevalence of diabetes mellitus and the metabolic syndrome in patients with primary aldosteronism of the German Conn's Registry. *Eur J Endocrinol* 2015 Nov; 173(5): 665-675.
- Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B et al.: Aldosterone and parathyroid hormone: a precarious couple for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2012; 94: 10-19.
- Vaidya A, Brown JM, Williams JS: The renin-angiotensin-aldosterone system and calcium-regulatory hormones. *J Hum Hypertens* 2015 Sep; 29(9): 515-521.
- Maiolino G, Flego A, Rossi GP: OS 35-09 Long-term outcome of surgically- and medically-treated primary aldosteronism (PA) in the PA Prevalence in hYpertensives (PAPY) Study. *J Hypertens* 2016 Sep; 34 suppl. 1 – ISH 2016 Abstract Book: e401.
- Celen O, O'Brien MJ, Melby JC, Beazley RM: Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism. *Arch Surg* 1996 Jun; 131(6): 646-650.
- Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D et al.: Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension* 2008; 51: 1366-1371.
- Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z et al.: 2015 guidelines for the management of hypertension. Recommendations of the Polish Society of Hypertension - short version. *Kardiol Pol.* 2015; 73(8): 676-700.
- Zdrojewski T, Bandosz P, Gaciong Z, Wyrzykowski B: Rozpowszechnienie czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce w 2011 r. Zakres wieku 18-79 lat. XV Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Wrocław, 6-8 października 2011 r.
- Zdrojewski T: Rozpowszechnienie i kontrola nadciśnienia tętniczego w Polsce – porównanie z wybranymi krajami w Europie i na świecie. [W:] Więcek A, Januszewicz A, Szczepańska-Sadowska E, Prejbisz A (red.): *Hipertensjologia: patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011.
- Florczak E, Prejbisz A, Szwench-Pietrasz E et al.: Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study. *Hum Hypertens* 2013 Nov; 27(11): 678-685.
- Käyser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ et al.: Study heterogeneity and estimation of prevalence of primary aldosteronism: a systematic review and meta-regression analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 Jul; 101(7): 2826-2835. DOI: 10.1210/jc.2016-1472. Epub 2016 May 12.
- Mosso L, Carvajal C, González A et al.: Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003 Aug; 42(2): 161-165. Epub 2003 Jun 9.
- Reincke M, Beuschlein F: Progress in primary aldosteronism: translation on the move. *Horm Metab Res* 2015; 47(13): 933-934.
- Rossi GP, Bernini G, Caliumi C et al; PAPY Study Investigators: A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006 Dec 5; 48(11): 2293-2300.
- Kołodziejczyk-Kruk S, Januszewicz W, Pęczkowska M et al.: Pierwotny hiperaldosteronizm – współczesne oblicze problemu, postępy w diagnostyce i leczeniu. *Endokrynol Pol* 2013; 64(4): 312-318.
- 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 Nov; 21(11): 2149-2157.
- Funder JW: Primary aldosteronism: seismic shifts. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 Aug; 100(8): 2853-2855.
- Markou A, Sertedaki A, Kaltsas G et al.: Stress-induced aldosterone hypersecretion in a substantial subset of patients with essential hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2857-2864.
- Douma S, Petidis K, Doumas M et al.: Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008; 371: 1921-1926.
- Gouli A, Kaltsas G, Tzonou A et al.: High prevalence of autonomous aldosterone secretion among patients with essential hypertension. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 1227-1236.
- Funder JW: Primary aldosteronism and salt. *Pflugers Arch* 2015 March; 467(3): 587-594.

30. Funder JW, Carey RM, Mantero F et al.: The Management of Primary The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 May; 101(5): 1889-1916.
31. Douillard C, Houillier P, Nussberger J, Girerd X: SFE/SFHTA/AFCE consensus of primary aldosteronism, part 2: first diagnostic step. *Ann Endocrinol (Paris)* 2016 Jul; 77(3): 192-201. DOI: 10.1016/j.ando.2016.02.003. Epub 2016 May 10.
32. Stowasser M, Gordon RD: Primary aldosteronism-careful investigation is essential and rewarding. *Mol Cell Endocrinol* 2004 Mar 31; 217(1-2): 33-39.
33. Poglitsch M, Ahmed AH, Resl M et al.: OS 35-04 The AA2-Ratio: Towards improved screening for primary aldosteronism in hypertension. *J Hypertens* 2016 Sep; 34 suppl. 1 – ISH 2016 Abstract Book: e400.
34. Poglitsch M: JS ISH-ECCR-4 The plasma aldosterone/angiotensin II ratio for the screening of secondary hypertension. *J Hypertens* 2016 Sep; 34 (suppl. 1) – ISH 2016 Abstract Book: e382-e383.
35. Poglitsch M, Ahmed AH, Stoller A et al.: OS 35-05 measurement of angiotensin II at equilibrium in the diagnostic workup of primary aldosteronism – impact of patient positioning and ace inhibitor treatment. *J Hypertens* 2016 Sep; 34 (suppl. 1) – ISH 2016 Abstract Book: e400.
36. Xu J, Ge Q, Zhang J et al.: Os 35-06 comparison of n-terminal pro-b-type natriuretic peptide level in primary aldosteronism and essential hypertension. *J Hypertens* 2016 Sep; 34 suppl. 1 – ISH 2016 Abstract Book: e401.
37. 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.
38. Volpe C, Wahrenberg H, Hamberger B, Thorén MJ: Screening for primary aldosteronism in a primary care unit. *Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2013 Sep; 14(3): 212-219.
39. Seifarth C, Trenkel S, Schobel H et al.: Influence of antihypertensive medication on aldosterone and renin concentration in the differential diagnosis of essential hypertension and primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002 Oct; 57(4): 457-465.
40. Seiler L, Rump LC, Schulte-Mönting J et al.: Diagnosis of primary aldosteronism: value of different screening parameters and influence of antihypertensive medication. *Eur J Endocrinol* 2004 Mar; 150(3): 329-337.
41. Mulatero P, Rabbia F, Milan A et al.: Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002 Dec; 40(6): 897-902.
42. Browne GA, Griffin TP, O'Shea PM, Dennedy MC: β -Blocker withdrawal is preferable for accurate interpretation of the aldosterone-renin ratio in chronically treated hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015 Aug 24.
43. Jansen PM, van den Born BJ, Frenkel WJ et al.: Test characteristics of the aldosterone-to-renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *J Hypertens* 2014 Jan; 32(1): 115-126.
44. Niizuma S, Nakahama H, Kamide K et al.: The cutoff value of aldosterone-to-renin ratio for the diagnosis of primary aldosteronism in patients taking antihypertensive medicine. *Clin Exp Hypertens* 2008 Oct; 30(7): 640-647.
45. Gallay BJ, Ahmad S, Xu L et al.: Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis* 2001 Apr; 37(4): 699-705.
46. Lamarre-Cliche M, de Champlain J, Lacourcière Y et al.: Effects of circadian rhythms, posture, and medication on renin-aldosterone interrelations in essential hypertensives. *Am J Hypertens* 2005 Jan; 18(1): 56-64.
47. Griffin TP, Browne GA, Wall D et al.: A cross-sectional study of the effects of β -blocker therapy on the interpretation of the aldosterone/renin ratio: can dosing regimen predict effect? *J Hypertens* 2016 Feb; 34(2): 307-315.
48. Ahmed AH, Gordon RD, Taylor P et al.: Effect of atenolol on aldosterone/renin ratio calculated by both plasma Renin activity and direct Renin concentration in healthy male volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Jul; 95(7): 3201-3206. DOI: 10.1210/jc.2010-0225. Epub 2010 Apr 28.
49. Denimal D, Duvillard L: 2016 Endocrine Society guidelines update for the diagnosis of primary aldosteronism: are the proposed aldosterone-to-renin ratio cut-off values relevant in the era of fully automated immunoassays? *Ann Clin Biochem* 2016 May 5. pii: 0004563216645364.
50. Solar M, Malirova E, Ballon M et al.: Confirmatory testing in primary aldosteronism: extensive medication switching is not needed in all patients. *Eur J Endocrinol* 2012 Apr; 166(4): 679-686. DOI: 10.1530/EJE-11-0914. Epub 2012 Jan 17.
51. Melmed S, Polonsky K, Larsen PR, Kronenberg H: *Williams Textbook of Endocrinology*. 13th ed. Elsevier. Section IV: Adrenal Cortex and Endocrine Hypertension.
52. Williams TA, Peitzsch M, Dietz AS et al.: Genotype-specific steroid profiles associated with aldosterone-producing adenomas. *Hypertension* 2016; 67: 139-145.

otrzymano/received: 03.11.2016
 zaakceptowano/accepted: 30.11.2016