

Педесет година супклиничког примарног алдостеронизма: значај ране дијагнозе

Јасмина Ћирић^{1,2}, Милош Жарковић^{1,2}, Биљана Белеслин^{1,2}

¹Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Клиничка слика прекомерног лучења алдостерона често није специфична. Постојање резистентне, изражене хипертензије (ХТ) и знаци хипокалемије су корисна, али нестална обележја. Ниво алдостерона у плазми болесника с примарним алдостеронизмом (ПА) може бити нормалан, мада неодговарајуће висок за ниску плазма-ренинску активност (ПРА) и несупресибилен натријумом. Испитивање особа са ХТ без очигледних знакова ПА открило је повећање преваленције идиопатске адреналне хиперплазије као узрока прекомерног лучења алдостерона. Данас је ПА најчешћи ендокрини облик секундарне ХТ, с процењеном преваленцијом од 5% до 10% особа са ХТ. Дијагноза ПА може да омогући хируршко излечење болесника с аденомом који ствара алдостерон и једностраном адреналном хиперплазијом. Повишен ниво алдостерона одговоран је за васкуларне запаљењске промене и оштећења органа. Хипертрофија леве коморе срца, аритмије срца и церебрални инсулт се често јављају код оболелих од ПА, а могу се спречити блокаторима минералокортикоидних рецептора. Због тога се саветује испитивање на ПА болесника са ХТ и хипокалемијом и/или адреналним инциденталомом, резистентном и тешком ХТ и болесника с развојем ХТ у младости. Најшире прихваћено испитивање на ПА је однос алдостерона у серуму према ПРА, с тачком пресека на 30 ng/dl : ng/ml/h. Ниво алдостерона у серуму може бити укључен као додатни параметар прегледа. Код особа с повишеним односом алдостерона и ПРА неопходно је потврдити дијагнозу ПА тестовима и одредити подтип ради избора терапије.

Кључне речи: алдостеронизам; хипертензија; скрининг-тест

УВОД

Прву дефиницију примарног алдостеронизма (ПА) дао је Кон (Conn) [1] 1955. године; то је удруженост тумора надбубрега, хипертензије (ХТ) и хипокалемије. Убрзо се, открићем есеја за одређивање нивоа алдостерона у серуму, могао и клиничким испитивањем доказати адренални аденом који ствара алдостерон (енгл. *aldosterone-producing adenoma* – АРА). Могућност мерења плазма-ренинске активности (ПРА) или ренина допринела је раздвајању ПА од секундарног алдостеронизма и лакше дијагностиковање прекомерног лучења алдостерона због обостране идиопатске адреналне хиперплазије (идиопатског хипералдостеронизма – ИХА). ИХА се увек теже откривао због преклапања клиничких, лабораторијских и хормонских налаза с есенцијалном хипертензијом (ЕХТ) и дуго је чинила само трећину случајева ПА [2].

Праћена је углавном нормокалемијом и теже се уочава чак и савременим визуелизационим техникама. Кон је у својим чланцима изражавао веровање да је ПА чест код особа са ХТ, али да се од вероватних 20% доказује код свега 1% болесника. Због нејасних граница између ИХА и ЕХТ са ниском ПРА, неки аутори су сматрали да је благ облик алдостеронизма само екстремна под-

група ЕХТ [3]. Већина је ипак веровала да много случајева алдостеронизма промиче као ЕХТ с нормалним нивоом алдостерона у серуму и ниском ПРА (ангиотензин I). Ово мишљење се заснивало на чињеници да тако неадекватан однос између стимулишућег и стимулисаног хормона указује на прекомерну функцију контролисане жлезде. Због тога се налаз супримиране ПРА или ренина без одговарајуће ниског нивоа алдостерона у серуму тумачио као знак извесне аутономности зоне гломерулозе надбубрежне жлезде или релативни испад алдостерона [4]. Ипак, дуго година се такав налаз нормалног, а неадекватног нивоа алдостерона у серуму сврставао у ЕХТ. Између седамдесетих и деведесетих година двадесетог века многа истраживања су се бавила мултифакторском патогенезом ЕХТ. Испитивање улоге алдостерона као могућег учесника у њеном настанку тако је индиректно допринело бољем дијагностиковању и класификацији ПА.

ПОДЕЛА ЕСЕНЦИЈАЛНЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ И УЛОГА АЛДОСТЕРОНА У ЊЕНОМ НАСТАНКУ

Алдостерон регулише хомеостазу натријума и воде, васкуларну контрактилност и потребу за сланим, учествујући значајно у

Correspondence to:

Jasmina ĆIRIĆ
Klinika za endokrinologiju,
dijabetes i bolesti metabolizma
Klinički centar Srbije
Dr Subotića 13, 11000 Beograd
Srbija
jaciric@eunet.rs

одржавању нормалног крвног притиска. Због тога је увек било занимљиво то да код неких особа нормалне концентрације алдостерона могу остваривати пренаглашене ефекте који доводе до ХТ. Да би се боље уочиле одлике особа са ХТ и оваквим нескладним дејством алдостерона, ЕХТ је подељена у односу на степен активности ренин – ангиотензин система (РАС) на групе са ниском, нормалном и повишеном ПРА. Међу испитиваним особама са ХТ нормалне ПРА уочена је група код које изостају нормалне измене васкуларног и адреналног одговора на ангиотензин II при изменама у уносу соли [5]. Код ових особа, названих „немодулатори“, истовремено постоје смањена способност бубрега да одстрани вишак унете соли и недовољно повећање лучења алдостерона при слабом уносу соли који доводи до прекомерног стварања вазоконстриктора ангиотензина II. Немодулација је наследно оштећење у односима РАС и алдостерона које може довести до ЕХТ због осетљивости на со. Осим ове групе са дефинисаним узроком осетљивости на со, променљивост крвног притиска у односу на унос соли утврђена је и код особа са ЕХТ и ниском ПРА.

За потребе брзе клиничке процене особе са ХТ су договорно подељене на особе осетљиве на со (со-сензитивне) и особе неосетљиве на со (со-резистентне). Осетљивост на со је дефинисана најчешће као измена висине средњег крвног притиска за више од 10 mm Hg када се унос соли промени од слабог (10 mmol/24 h) до повећаног (300 mmol/24 h) [6]. Показало се да је код особа осетљивих на со ниво алдостерона у серуму виши, а степен супресибилности уобичајеним инхибиторима његове секреције мањи него код људи чији се крвни притисак не мења при изменама уноса соли. Особе са ХТ и ниском ПРА при оптерећењу натријумом такође имају повећан ниво алдостерона у серуму и повишену амплитуду пулса излученог алдостерона у односу на оне са нормалном ПРА [7]. Све ове студије и сазнања о механизмима деловања алдостерона у настанку ЕХТ индиректно су омогућили да и ПА остане предмет истраживања, иако се сматрао ретким узроком ХТ.

ДЕЛОВАЊЕ АЛДОСТЕРОНА НА КАРДИОВАСКУЛАРНИ СИСТЕМ

Од деведесетих година двадесетог века, када је уочено неповољно дејство алдостерона на кардиоваскуларни систем (КВС), има много доказа да он доводи до срчане и васкуларне ремоделације и фиброзе. Алдостерон делује на КВС преко оксидативног пута азота, што се може спречити антагонистима алдостерона, спиронолактоном и еплереноном. Повећано стварање алдостерона уз слободан унос соли независно од висине крвног притиска доводи до фиброзе КВС. Код особа са ХТ, ниским нивоом ренина и неодговарајуће нормалним нивоом алдостерона у серуму значајно је поремећена вазодилатација резистентних крвних судова посредована азот-оксидам [8]. На животињском моделу је показано да алдостерон чак и при нормалном уносу

соли и незнатном повећању крвног притиска доводи до хипертрофије срца и фокалне инфламаторне лезије [9]. Код особа нормалног крвног притиска са генетски доказаним фамилијарним алдостеронизмом тип I уочени су значајно виши однос алдостерона и ПРА и дебљина зида леве коморе уз смањење дијастолне функције [10]. Код особа са ПА се 4,2 пута чешће јавља цереброваскуларни инсулт, 6,5 пута инфаркт миокарда и 12,1 пут атријална фибрилација.

СКРИНИНГ-ТЕСТ ЗА РАНО ОТКРИВАЊЕ ПРИМАРНОГ АЛДОСТЕРОНИЗМА

Кад је уочена значајна улога алдостерона у настанку промена на КВС директним дејством и преко ХТ, предложено је да се уведе скрининг за ПА [11, 4]. Ипак, прошло је доста времена до појаве већих епидемиолошких студија. Први резултати масовније нерестриктивне примене скрининга за ПА код особа са ХТ и даљег дијагностичког тестирања оних са позитивним скрининг-тестом довело је до наглог повећања преваленције ПА на 5–15% [12]. Као идеалан скрининг-тест наметнуо се тест за који се већ дуго веровало да је значајан – однос алдостерона и ПРА [13]. Повишен однос ових хормона, чак и уз нормалан ниво алдостерона у серуму, одражава поремећаје који не достижу клиничко испољавање специфично за ПА, али су праћени нежељним дејством алдостерона на крвне судове. Однос алдостерона и ПРА већи од 30 ng/dl : ng/ml/h најчешће се сматрао граничним за ПА и ЕХТ. Повишен однос код људи са ХТ бележи се код 6% особа, а при испитивању болесника с резистентном ХТ или адреналним инциденталомом и ХТ у установама терцијарног нивоа здравствене заштите достиже и 40% [12, 14, 15]. Анализом доступних студија утврђено је да је проценат доказаног АРА у неселекционисаној групи испитаника са ХТ из примарне заштите с повишеним односом између 1% [16] и 6% [12], а нешто већи у групи испитаника са резистентном ХТ. Очигледно је да се у новијим студијама значајно повећао проценат откривених особа са ИХА, које сада чине две трећине свих особа са ПА [12, 13].

Ниска специфичност, сензитивност и предиктивна вредност теста (<70%) основне су замерке оних који сматрају да је епидемија алдостеронизма преувеличана и да непоуздан тест често условљава непотребну дијагносику ПА [16]. Ако се диференцијална дијагноза ПА заснива претежно на измереном алдостерону у тестовима, а не током узорковања из адреналних вена [17, 18] или на патохистолошком налазу, већа је преваленција ИХА у ХТ, а осетљивост скрининг-теста је 93% [12].

ПА се код особа с повишеним односом алдостерона и ПРА доказује супресионим тестовима. Нормално се лучење алдостерона смањује повећаним пероралним или парентералним уносом соли, минералокортикоидом флудрокортизоном и каптоприлом, па су стандардизовани услови извођења и хормонски одговори у овим тестовима [19]. Тумачење резултата тестова је у складу

са савременом дефиницијом ПА као: неодговарајуће повећаном (не нужно изнад референтних вредности), релативно аутономном, независном од РАС и несупресибилном производњом алдостерона. Да би се направио правилан избор болесника који би имали користи од хируршког лечења, неопходна је даља диференцијална дијагностика бројних подгрупа ПА (Табела 1). Хируршки се лече АРА, једнострана ИХА, примарни и ектопични карциноми који стварају алдостерон (алдостерон-произдукујући) и фамилијарни облик тип II (FH-II), који представља АРА с појављивањем у једној породици. Последњих година су уочени случајеви адреналног тумора с истовременим лучењем алдостерона и кортизола [20].

Диференцијална дијагностика је могућа одређивањем алдостерона из крви адреналних вена. Иако је значајно побољшано приказивање надбубрега компјутеризованом томографијом (СТ) или магнетном резонанцијом (MRI), ове методе не обезбеђују потврду хиперфункције откривене промене. На основу резултата центра с најуспешнијим обостраним приступом адреналним венама, могу се јавити грешке у латерализацији на основу само СТ/MRI прегледа у случајевима афункционалних тумора и контралатералне хиперфункционе, али слабије уочљиве ИХА, или врло малих алдостеронома [21]. Чешће истовремено јављање ПА и афункционалних инциденталом надбубрежних жлезда после 40. године одржава потребу за овом компликованом диференцијалном дијагностиком. Због великог процента неуспешности методе и у специјализованим центрима, предлаже се ревизија препорука за њену примену као тзв. златног стандарда у преоперационој дијагностици [22].

Тестови за дијагностику ПА су засновани на оптерећењу волуменом и натријумом, па могу бити ризични за болеснике са КВ болестима, честим у дуготрајном ПА. Због тога су веома значајни чешћи прегледи и рана дијагностика у фази када компликација још нема. Недостатак једноставног теста за доказивање ПА и разноликост испитиване популације са ХТ, која смањује могућност процене преваленције, главни су ограничавајући фактори примене скрининга код свих особа са ХТ.

УСЛОВИ ЗА ПОСТИЗАЊЕ ВАЛИДНОСТИ СКРИНИНГ-ТЕСТА ЗА ПРИМАРНИ АЛДОСТЕРОНИЗАМ

Лучење и ослобађање алдостерона имају врло сложену контролу великим бројем стимулатора и инхибитора, као и унутрашњим ритмовима. Међу стимулаторима су РАС, адренкортикотропни хормон (ACTH), хиперкалемија, хипонатремија, норадреналин, ендотелини и локални РАС. Инхибитори су хипокалемија, хипернатремија, допамин и атријални натриурезни хормон. Алдостерон се лучи на пулзатилан начин са око 12 пулсева дневно [23, 24]. Секреција је битно одређена и дневним ритмом, који одликује јутарње повећање [25]. Због тога, да би се уопште разматрао однос као валидан, морају се задовољити неки важни услови за узимање узорка алдостерона у серуму и ПРА. Узорци се узимају ујутру, после два сата ходања и након 5–15 минута седења, по двонедељном прекиду антихипертензивне терапије, осим алфа-блокера, верапамила и хидралазина. Примену спиронолактона и диуретика је пожељно обуставити бар четири недеље раније. Током испитивања унос соли треба да буде нормалан до благо повишен, уз нормокалемију. Треба имати у виду да је однос већи од 30 установљен договором за велики број светских лабораторија, али због варијација у методологији пожељно је да свака лабораторија има сопствене критеријуме за граничне вредности односа ПА и ЕХТ. Доста грешака настаје јер се повишен однос користи као замена за дијагностиковање ПА уз СТ/MRI преглед надбубрега. Када добијене вредности нису убедљиве, потребно је поновити испитивање односа док год није поуздан за тумачење. Сматрало се да репродукцибилност овог теста није велика – код АРА је утврђен повишен однос у само 37% случајева свих мрежа [26]. Новије студије наводе репродукцибилност од око 80%, што оправдава скрининг за алдостеронизам [27]. Примена даље дијагностике ПА након позитивног скрининга је рационалнија ако је ниво алдостерона у серуму већи од 15 ng/dl.

Табела 1. Подтипови примарног алдостеронизма и њихова преваленција

Table 1. Subtypes of primary aldosteronism and their prevalence rates

Подтипови примарног алдостеронизма Subtypes of primary aldosteronism	Преваленција Prevalence rate
Алдостерон-произдукујући аденом (АПА), укључујући ангиотензин II зависни аденом Aldosterone-producing adenoma (APA) including angiotensin II-responsive adenoma	33%
Билатерална идиопатска хиперплазија (ИХА) Bilateral idiopathic hyperplasia (IHA)	63%
Унилатерална (примарна) адренална хиперплазија (ПАХ) Unilateral (primary) adrenal hyperplasia (PAH)	<1%
Алдостерон-произдукујући адренкортикални карцином Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma	<1%
Алдостеронизам излечив глукокортикоидима или фамилијарни хипералдостеронизам тип I (FH-I) Glucocorticoid-remediable hyperaldosteronism or Familial hyperaldosteronism type I (FH-I)	0.5%
Фамилијарни хипералдостеронизам тип II (FH-II): АПА или ИХА Familial hyperaldosteronism type II (FH-II): APA or IHA	3–4%
Ектопични (неадренални) алдостерон-произдукујући аденоми и карциноми Ectopic (nonadrenal) aldosterone-producing adenomas and carcinomas	Врло ретки Very rare

ЛАЖНО ПОЗИТИВАН И ЛАЖНО НЕГАТИВАН ОДНОС АЛДОСТЕРОНА И ПЛАЗМА-РЕНИНСКЕ АКТИВНОСТИ

Најчешћи проблем при тумачењу резултата испитивања је немогућност прекида или измене антихипертензивне терапије према препорукама. Лажно негативан однос се виђа у условима када је повећање ПРА веће него пораст нивоа алдостерона, као у реноваскуларној ХТ, малигној ХТ, рестрикцији соли и примени диуретика. Лажно негативан однос се може добити и због смањења нивоа алдостерона, а значајног повећања ПРА, до којег доводе АСЕ-инхибитори и блокери рецептора ангиотензина II, или смањења нивоа алдостерона уз слабије повећање ПРА услед хипокалемије или коришћења калцијумских блокера (дихидропиридинске структуре). Лажно негативан однос може довести до непрепознавања особа са ПА, док лажно позитиван однос може да услови непотребно испитивање. Лажно позитиван однос се бележи када је ПРА много више снижена него ниво алдостерона. До тога обично доводе лекови, као што су бета-блокери, клонидин, метилдопа и нестероидни антиинфламаторни лекови, или повећање уноса соли и старење. Редукција ПРА због смањења функције бубрега или повећање нивоа алдостерона због хиперкалемије могу такође дати лажно повећање односа алдостерона и ПРА. Због великог утицаја разних фактора на хормоне, од чијих вредности зависи одлука о даљем испитивању, препоручује се узимање узорака у идеалним условима. Ако нема могућности да се они испуне, могу се применити актуелни савети за тумачење теста. Уколико је било услова за лажно позитивне резултате, а добијени су нормални или нижи односи, онда вероватно није реч о ПА. У случају да се могу очекивати лажно негативни налази, а добијени су нормални или високи, онда је вероватно у питању ПА. Због своје захтевности и потребе за понављањем, однос алдостерона и ПРА не убраја се у најбоље скрининг-тестове. Да би се учинио доступним, неки стручњаци не инсистирају на томе да се за свако одређивање односа постигну идеални услови.

ЗНАЧАЈ РАНОГ ОТКРИВАЊА ПРИМАРНОГ АЛДОСТЕРОНИЗМА

Имајући у виду сложеност дијагностике, намеће се питање да ли је битно ако се не открије нормокалемични ПА (ИХА) када и велики проценат особа са ЕХТ нема оптималну контролу крвног притиска антихипертензивном терапијом. Показано је да је код особа са ПА значајно већи проценат кардиоваскуларних догађаја (цереброваскуларних, нефаталних инфаркта миокарда и атријалне фибрилације) у односу на особе са ЕХТ, независно од висине крвног притиска, а да специфична антихипертензивна терапија сузбија овакве компликације [28]. Особе с обостраном ИХА, које се иначе лече медикаментно, могу имати користи од малих доза спиронолактона. У неким земљама доступан је еплеренон,

селективни антагонист који не испољава нежељене антиандрогене ефекте [29]. Тако би се уз бољу контролу крвног притиска спречило директно дејство алдостерона на крвне судове и успорио развој ХТ. Извесно је да би и особе с непотврђеним ПА а повишеним односом алдостерона и ПРА могле имати користи од лечења блокерица минералокорткоидних рецептора [30, 31]. Због тога, иако има неслагања око тачне учесталости ПА и користи широке примене скрининга особа са ХТ, индикације за искључивање ПА су све бројније. Осим испитивања особа са ХТ резистентном на лекове и особа с адреналним инциденталомима, где је могућност откривања ПА висока (до 20%) [32], скрининг је обавезан у случају ХТ удружене са спонтаном или хипокалемијом изазваном диуретицима. Због новооткривених фамилијарних облика ПА саветује се тестирање првостепених сродника са ХТ особа са ПА и свих особа са ХТ с породичном анамнезом за ХТ пре 20. године или цереброваскуларним акцидентима пре 40. године. У ширем смислу, према консензусу, особе са ХТ стадијума 2 и 3 и крвним притиском вишим од 160–179/100–109 *mm Hg* треба да буду обухваћене скринингом за искључивање ПА [33]. Најзад, оставља се могућност да при значајној сумњи на секундарну ХТ треба искључити ПА, јер особе с овим обољењем могу имати користи од раног лечења. Овај став има рационалну основу за примену у клиничкој пракси, али остаје пожељно поједноставити услове за испитивање, дијагностику и диференцијалну дијагностику ПА.

ЗАКЉУЧАК

ПА нема препознатљиву клиничку слику уколико не постоји и хипокалемија. Многи болесници са ПА због ИХА остају непрепознати, јер углавном имају нормокалемију. Већ педесет година се претпоставља да је учесталост ПА већа него што је утврђено, али су ове претпоставке потврђене тек масовним испитивањем опште популације са ХТ. Лоши ефекти алдостерона на КВС упућују на потребу за раним откривањем ПА. Иако скрининг на ПА није једноставан због утицаја анихипертензивне терапије, неопходна је његова ширија примена. Крајњи тестови за потврду ПА су такође захтевни и недовољно осетљиви у локализацији хиперсекреторне надбубрежне жлезде. Због тога је често неуспешно одређивање алдостерона из адреналних вена и даље златни стандард за диференцијалну дијагнозу ПА. Ипак, комбинацијом тестова може се у одабраној популацији са ХТ дијагностиковати више оболелих од ПА, чиме би се стекла нова сазнања о учесталости, патогенези, могућностима дијагностиковања и користи од раног лечења.

НАПОМЕНА

Израду овог рада помогло је Министарство за науку Републике Србије финансирањем пројеката бр. 175036 и бр. 175067.

ЛИТЕРАТУРА

- Conn JW. Presidential address II. Primary aldosteronism: new clinical syndrome. *J Lab Clin Med.* 1955; 45:6-17.
- Davis WW, Newsome HH Jr, Wright LD Jr, Hammond WG, Easton J, Bartter FC. Bilateral adrenal hyperplasia as a cause of primary aldosteronism with hypertension, hypokalemia and suppressed renin activity. *Am J Med.* 1967; 42:642-7.
- McAreevey D, Murray GD, Lever AF, Robertson JIS. Similarity of idiopathic aldosteronism and essential hypertension. *Hypertension.* 1983; 5:116-21.
- Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity: results in hypertensive patients. *Arch Intern Med.* 1981; 141:1589-93.
- Shoback DM, Williams GH, Moore TJ, Dluhy RG, Podolsky S, Hollenberg NK. Defect in the sodium-modulated tissue responsiveness to angiotensin II in essential hypertension. *J Clin Invest.* 1983; 72:2115-24.
- Kawasaki T, Delea CS, Bartter FC, Smith H. The effect of high sodium and low sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. *Am J Med.* 1978; 64:193-8.
- Ћirić J. Adrenergički sistem i epizodičnost sekrecije aldosterona u primarnoj hipertenziji. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1995.
- Duffy SJ, Biegelsen ES, Eberhardt RT, Kahn DF, Kingwell BA, Vita JA. Low-renin hypertension with relative aldosterone excess is associated with impaired NO-mediated vasodilation. *Hypertension.* 2005; 46:643-4.
- Yoshida K, Kim-Mitsuyama S, Wake R, Izumiya Y, Izumi Y, Yukimura T, et al. Excess aldosterone under normal salt diet induces cardiac hypertrophy and infiltration via oxidative stress. *Hypertens Res.* 2005; 28:447-55.
- Stowasser M, Sharman J, Leano R, Gordon RD, Ward G, Cowley D, Marwick TH. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:5500-1.
- Dunn PJ, Espiner EA. Outpatient screening tests for primary aldosteronism. *Aust NZ J Med.* 1976; 6:131-5.
- Lim PO, Dow E, Brennan G, Jung RT, MacDonald TM. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens.* 2000; 14:311-5.
- Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after "non-selective" screening of hypertensive patients. *J Hypertens.* 2003; 21:2149-57.
- Bernini G, Moretti A, Argenio G, Salvetti A. Primary aldosteronism in normokalemic patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2002; 146:523-9.
- Girerd X, Villeveuve F, Lemaire A, Roux O, Hanon O, Mourad JJ. A clinical prediction rule for primary aldosteronism in drug-resistant hypertensive patients referred to an hypertension clinic. *J Hypertens.* 2003; 21(Suppl 4):S145.
- Kaplan NM. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J Hypertens.* 2004; 22:863-9.
- Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery.* 2004; 136:1227-35.
- Ћirić J, Žarković M, Nešović M. Selektivna adrenalna venska kateterizacija u dijagnostici primarnog aldosteronizma. *Radiološki arhiv Srbije.* 1995; 4:604-9.
- Damjanović SS, Ćirić J, Zorić S, Stojanović M. Endokrine hipertenzije i poremećaji simpatoadrenomedularnog sistema. *Acta Clinica.* 2004; 4:117-32.
- Ћirić J, Beleslin B, Stojković M, Trbojević B, Žarković M. Combined primary aldosteronism and preclinical Cushing's syndrome due to a large adrenocortical adenoma. 12th European Congress of Endocrinology. *Endocrine Abstracts.* 2010; 22:48.
- Stewart PM, Allolio B. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: time for a reality check. *Clin Endocrinol.* 2010; 72:146-8.
- Young WF, Tanson AW. What are the keys to successful adrenal venous sampling (AVS) in patients with primary aldosteronism? *Clin Endocrinol.* 2009; 70:14-7.
- Siragy HM, Vieweg WVR, Pincus S, Veldhuis D. Increased disorderliness and amplified basal and pulsatile aldosterone secretion in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80:28-33.
- Nešović M, Ćirić J, Žarković M. Daily profiles of aldosterone levels during normal, high and low sodium intake in patients with essential hypertension. *Horm Metab Res.* 1991; 23:612-4.
- Nešović M, Žarković M, Ćirić J, Stojanović M, Delić D. Dnevni ritam aldosterona u serumu u dijagnostici primarnog aldosteronizma. *Srp Arh Celok Lek.* 1995; 123:65-7.
- Tanabe A, Naruse M, Takagi S, Tsuchida K, Imaki T, Takano K. Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:2489-94.
- Rossi GP, Seccia TM, Palumbo G, Belfiore A, Bernini G, Caridi G, et al. Within-patient reproducibility of the aldosterone:renin ratio in primary aldosteronism. *Hypertension.* 2010; 55:83-9.
- 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; 45:1243-8.
- Magni P, Motta M. Aldosterone receptor antagonists: biology and novel therapeutic applications. *Curr Hypertens Rep.* 2005; 7:206-11.
- Levy DG, Rocha R, Funder JW. Distinguishing the antihypertensive and electrolyte effects of eplerenone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2736-40.
- Rossi G, Boscaro M, Ronconi V, Funder JW. Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends Endocrinol Metab.* 2005; 16:104-7.
- Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babović A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy resistant hypertension – a clue to efficient treatment. *J Hypertens.* 2004; 22:2217-26.
- Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:3266-81.

Fifty Years of Subclinical Primary Aldosteronism: Importance of Early Diagnosis

Jasmina Ćirić^{1,2}, Miloš Žarković^{1,2}, Biljana Beleslin^{1,2}

¹School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Clinic of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Clinical presentation of excessive aldosterone secretion is often not specific. The presence of resistant severe hypertension (HT) and signs of hypokalemia is useful but inconsistent characteristic. Plasma aldosterone level in primary aldosteronism (PA) could be normal, although inappropriately high for a low plasma renin activity and not suppressed by sodium. Screening of hypertensive population with no obvious signs of PA has revealed an increased prevalence of idiopathic adrenal hyperplasia as a cause of aldosterone excess. Nowadays, PA is the most common endocrine form of secondary HT, with an estimated prevalence 5-10% of hypertensive population. The diagnosis of PA can lead to surgical cure in the case of aldosterone producing adenoma and unilateral adrenal hyperplasia. The aldosterone excess is responsible for vascular inflammation

and end-organ damage. Left ventricular hypertrophy, cardiac arrhythmia and cerebral insult are frequently seen in PA and preventable by mineralocorticoid receptor blockers. For this reason, screening for PA in patients with HT and hypokalemia and/or adrenal incidentaloma, resistant and severe HT, and in patients with the onset of HT at young age is advisable. The most widely accepted screening for PA is serum aldosterone to plasma renin activity (aldosterone : PRA) ratio, with the cut-off of 30 ng/dl:ng/ml/h. Serum aldosterone level could be included as an additional screening parameter. Confirmatory tests are crucial for the diagnosis of PA in patients with an increased aldosterone : PRA ratio and subtype differentiation for the choice of treatment.

Keywords: primary aldosteronism; hypertension; screening test

Примљен • Received: 29/03/2011

Прихваћен • Accepted: 16/08/2012