

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ «ΛΑΪΚΟ»**  
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**  
Διευθυντής: Καθηγητής Τζιούφας Αθανάσιος

Διερεύνηση της συχνότητας των διαταραχών έκκρισης της αλδοστερόνης σε νέο διαγνωσμένους υπερτασικούς ασθενείς. Αξιολόγηση της ανταπόκρισης των υπερτασικών ασθενών με ΠΑ στην χορήγηση στοχευμένης αγωγής με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αλδοστερόνης.

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΒΟΥΛΓΑΡΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ**  
**ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ - ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΟΣ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΑΘΗΝΑ 2022**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ «ΛΑΪΚΟ»**  
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**  
Διευθυντής: Καθηγητής Τζιούφας Αθανάσιος

Διερεύνηση της συχνότητας των διαταραχών έκκρισης της αλδοστερόνης σε νέο διαγνωσμένους υπερτασικούς ασθενείς. Αξιολόγηση της ανταπόκρισης των υπερτασικών ασθενών με ΠΑ στην χορήγηση στοχευμένης αγωγής με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αλδοστερόνης.

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΒΟΥΛΓΑΡΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ**  
**ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ - ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΟΣ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΑΘΗΝΑ 2022**

Ημερομηνία κατάθεσης αίτησης εκπόνησης διδακτορικής διατριβής: 30/11/15

Ημερομηνία καθορισμού θέματος διδακτορικής διατριβής: 30/11/15

Ημερομηνία καθορισμού τριμελούς επιτροπής: 24/05/2016

Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: 07/11/2022

### **ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΑΘΗΝΩΝ**

Καθηγητής Γεράσιμος Δ. Σιάσος

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Καλτσάς Γρηγόρης, Καθηγητής, Επιβλέπων Διατριβής  
Χρούσος Γεώργιος, Καθηγητής  
Κασσή Ευανθία, Καθηγήτρια

### **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Καλτσάς Γρηγόρης, Καθηγητής, Επιβλέπων Διατριβής  
Χρούσος Γεώργιος, Καθηγητής  
Βουλγαρέλης Μιχαήλ, Καθηγητής  
Σύψας Νικόλαος, Καθηγητής  
Κασσή Ευανθία, Καθηγήτρια  
Καψογεώργου Ευσταθία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια  
Γουλές Ανδρέας, Επίκουρος Καθηγητής

### **ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ**

**ΑΡΙΣΤΑ**

## Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

(αρχαία ελληνική γλώσσα)

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιεύμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε.

Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωυτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λουιῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν.

Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενί αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑψηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἄγνωσ δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρῶρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τάναντία τουτέων.

## Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

(νέα ελληνική γλώσσα)

Ορκίζομαι στο θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στο θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή.

Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνία του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέρφια μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία.

Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο.

Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη.

Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης.

Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους.

Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραξένω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά.

Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

## ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ

Αφιερωμένο στην Οικογένεια μου.

Αφιερωμένο στον Διευθυντή και Δάσκαλο μου  
κύριο Γιώργο Πιαδίτη που ήταν εμπνευστής, καθοδηγητής και αρωγός  
όλης της προσπάθειας μου

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά όλους τους συνεργάτες μου που βοήθησαν για να ολοκληρωθεί η συγκεκριμένη διατριβή.

Από το Ενδοκρινολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου « Γ. Γεννηματάς» τους:

Γεώργιο Πιαδίτη

Σοφία Βλάχου

Κυριαζή Ευαγγελία

Χαρά Καψάλη

Ερνεστίνη Τυφοξύλου

Ελένη Παπαϊκονόμου

Χρήστο Γραββάνη

Αθηνά Μάρκου

Λαμπρινή Παπαναστασίου

Από το Τμήμα Ενδοκρινολογίας της Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του  
Λαϊκού Νοσοκομείου Αθηνών τους Καθηγητές:

Γρηγόρη Καλτσά

Κασσή Ευανθία

Από το Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών τον Καθηγητή:

Γεώργιο Χρούσο

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ .....</b>	<b>9</b>
<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....</b>	<b>12</b>
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>15</b>
<b>1) ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ .....</b>	<b>15</b>
<b>Α) ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ.....</b>	<b>22</b>
<b>Β) ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗ .....</b>	<b>27</b>
<b>2) ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΡΕΝΙΝΗΣ - ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ –ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ .....</b>	<b>39</b>
<b>3) ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟΣ (ΠΑ) .....</b>	<b>58</b>
<b>4) ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΠΑ.....</b>	<b>65</b>
<b>5) ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΠΑ .....</b>	<b>79</b>
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>81</b>
<b>1) ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....</b>	<b>81</b>
<b>2) ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ .....</b>	<b>82</b>
<b>3) ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>87</b>
<b>4) ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....</b>	<b>118</b>
<b>5) ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>135</b>
<b>6) ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>137</b>
<b>7) ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ .....</b>	<b>139</b>
<b>8) ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>140</b>



# **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

## **ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

ΟΝΟΜΑ: ΝΙΚΟΛΑΟΣ

ΕΠΩΝΥΜΟ: ΒΟΥΛΓΑΡΗΣ

ΠΑΤΡΩΝΥΜΟ: ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 01/07/1982

ΥΠΗΚΟΟΤΗΤΑ: ΕΛΛΗΝΙΚΗ

## **ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ-ΣΠΟΥΔΕΣ**

- Στρατιωτική Σχολή Αξιωματικών Σωμάτων (ΣΣΑΣ) – Ιατρικό Τμήμα (2001-2007)
- Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Βαθμός πτυχίου: 7.22 (20/07/2007)
- Ορκωμοσία σε Αξιωματικό του Πολεμικού Ναυτικού- Σημαιοφόρος (06/11/2007)
- Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης, Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Έρευνα στη Γυναικεία Αναπαραγωγή», Βαθμός Πτυχίου: 9,26

**ΑΔΕΙΑ ΑΣΚΗΣΗΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ:** 09/04/2008

**ΑΠΟΚΤΗΣΗ ΤΙΤΛΟΥ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ - ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ - ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ:** 12/07/2018

## **ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΕΙΣ**

- Specialty Certificate Examination - European Board Examination in Endocrinology, Diabetes and Metabolism (07/2018)
- Certification in Advanced Trauma Life Support (10/2008)
- Certification in ILS (Intermediate Life Support) course from European Council (11/2008)
- Πτυχίο Καταδυτικής – Υπερβαρικής Ιατρικής Ν.Ν.Α. (05-06/2008)

## **ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ**

Επιμελητής Ενδοκρινολογικής Κλινικής Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών (Ν.Ν.Α.)

## **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

- Εκπαιδευόμενος Γενικής Ιατρικής - Rotation στις βασικές κλινικές και εργαστήρια του Ν.Ν.Α. (26/11/07–14/11/08)
- Ιατρός Π.Γ.Υ. ΑΞΙΟΣ – Αξιωματικός Καταδύσεων (15/11/08-19/01/11)
- Ιατρός Διοίκησης Υποβρύχιων Καταστροφών (Δ.Υ.Κ.) (20/01/11-12/01/12)
- Ειδικευόμενος Ενδοκρινολογίας, Α Παθολογική Κλινική, Ν.Ν.Α. (17/01/12-31/01/13)
- Ειδικευόμενος Ενδοκρινολογίας, Ά Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Νοσοκομείο Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ» (06/03/13-05/03/14)
- Ειδικευόμενος Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Διαβητολογικό Κέντρο Π.Γ.Ν.Α. «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ» (25/04/14-24/04/18).

## ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

**Αγγλικά:** Άριστο επίπεδο, πτυχίο: Certificate of Proficiency in English, University of Michigan (2011)

**Γερμανικά:** Ικανοποιητικό επίπεδο, πτυχίο: Zentrale Mittelstufenprüfung, Goethe Institut, Dortmund (1997)

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Tsiavos V, Markou A, Papanastasiou L, Kounadi T, Androulakis II, **Voulgaris N**, et al. A new highly sensitive and specific overnight combined screening and diagnostic test for primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(1):21–8.

Papanastasiou L, Fountoulakis S, **Voulgaris N**, Kounadi T, Choreftaki T, Kostopoulou A, et al. Identification of a novel mutation of the PRKAR1A gene in a patient with carney complex with significant osteoporosis and recurrent fractures. *Hormones*. 2016;15(1):129–35.

Katsiveli P, Sfakiotaki M, **Voulgaris N**, Papanastasiou L, Kounadi T, Lymperopoulos K, et al. A complicated case of primary hypophysitis with bilateral intracavernous carotid artery occlusion. *Hormones*. 2016;15(2):291–6.

**Voulgaris N**, Papanastasiou L, Piaditis G, Angelousi A, Kaltsas G, Mastorakos G, et al. Vitamin D and aspects of female fertility. *Hormones* 2017;16(1):5–21.

Fountoulakis S, Papanastasiou L, **Voulgaris N**, Kounadi T, Markou A, Chrousos GP, et al. Salt intake in mineralocorticoid receptor antagonist-treated primary aldosteronism: foe or ally? *Hormones*. 2019

**Voulgaris N**, Tyfoxyλου E, Vlachou S, Kyriazi E, Gravvanis C, Kapsali C, et al. Prevalence of Primary Aldosteronism Across the Stages of Hypertension Based on a New Combined Overnight Test. *Horm Metab Res*. 2021 Jul 1;53(7):461–9

Gravvanis C, Papanastasiou L, Glycofridi S, **Voulgaris N**, Tyfoxyλου E, Theodora K, et al. Hyperparathyroidism in patients with overt and mild primary aldosteronism. *Hormones*. 2021 Dec 1;20(4):793–80

Markou A, Kaltsas GA, Papanastasiou L, Gravvanis C, **Voulgaris N**, Kanti G, et al. Enhanced performance of a modified diagnostic test of primary aldosteronism in patients with adrenal adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2022 Jan 6;186(2):265–73.

Tyfoxyλου E, **Voulgaris N**, Gravvanis C, Vlachou S, Markou A, Papanastasiou L, Tentolouris N, Kassi E, Kaltsas G, Chrousos GP, Piaditis GP. High Prevalence of Primary Aldosteronism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *Biomedicines*. 2022 Sep 16;10(9):2308.

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ-ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΤΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

**Voulgaris N**, Tyfoxyλου E, Vlachou S, Kyriazi E, Gravvanis C, Kapsali C, et al. Prevalence of Primary Aldosteronism Across the Stages of Hypertension Based on a New Combined Overnight Test. *Horm Metab Res.* 2021 Jul 1;53(7):461–9

Tyfoxyλου E, **Voulgaris N**, Gravvanis C, Vlachou S, Markou A, Papanastasiou L, Tentolouris N, Kassi E, Kaltsas G, Chrousos GP, Piaditis GP. High Prevalence of Primary Aldosteronism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *Biomedicines.* 2022 Sep 16;10(9):2308.

Prevalance of primary aldosteronism in hypertensive patients: epidemiological data from a tertiary centre | ECE2018, **Nikolaos Voulgaris**; *Labrini Papanastasiou; Sofia Vlachou; Evangelia Kyriazi; Ernestini Tyfoxyλου; Nikoletta Monastirioti; et al.* <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0056/ea0056p20.htm>, Published: 2018-05-08

Renin: a possible novel marker for the efficacy of pharmacological treatment of primary aldosteronism, ECE2018, **Nikolaos Voulgaris**; *Sofia Vlachou; Evangelia Kyriazi; Eleni Papaoikonomou; Ernestini Tyfoxyλου; Nikoletta Monastirioti; et al.* <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0056/ea0056p21.htm>, Published: 2018-05-08

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο Πρωτοπαθής Υπεραλδοστερονισμός (ΠΑ) περιγράφηκε για πρώτη φορά ως σύνδρομο το 1955 από τον J.Conn<sup>1</sup>. Σήμερα, αποτελεί την συχνότερη και δυνητικά θεραπεύσιμη αιτία ενδοκρινικής υπέρτασης. Οφείλεται στην αυτόνομη παραγωγή αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια, ανεξάρτητα από το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, κυρίως λόγω αδενώματος ή ιδιοπαθούς υπερπλασίας<sup>2</sup>.

Η έκκριση της αλδοστερόνης από τη σπειροειδή ζώνη των επινεφριδίων ρυθμίζεται κυρίως από το Σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης και τα επίπεδα καλίου ορού, ενώ σημαντική φαίνεται να είναι η δράση της adrenocorticotropic hormone (ACTH)<sup>3</sup>. Η αλδοστερόνη ασκεί την κύρια δράση της στα επιθηλιακά κύτταρα των άπω εσπειραμένων νεφρικών σωληναρίων (γενομική δράση) συνδεδεμένη με τον κυτταροπλασματικό υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (MR), με αποτέλεσμα την κατακράτηση νατρίου και ύδατος. Μέσω του μηχανισμού αυτού, καθώς και την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος τα αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης στον ΠΑ προκαλούν αρτηριακή υπέρταση. Τα αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης μέσω γενομικών και μη-γενομικών δράσεων προάγουν την ιστική φλεγμονή προκαλώντας ίνωση σε ζωτικά όργανα όπως τα αγγεία, η καρδιά και ο νεφρός, έχοντας ως τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση αρρυθμιών, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, νεφρικής βλάβης και εμφράγματος του μυοκαρδίου<sup>3</sup>.

Σήμερα, περίπου 60 έτη μετά την πρώτη περιγραφή της νόσου<sup>1</sup>, ο ακριβής επιπολασμός του ΠΑ μεταξύ υπερτασικών πληθυσμών δεν έχει επακριβώς καθοριστεί. Η συχνότητα εμφάνισης του ΠΑ σε πληθυσμούς υπερτασικών ασθενών, χρησιμοποιώντας την κλασική διαγνωστική μεθοδολογία, παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση και κυμαίνεται μεταξύ 2,6 και 12,7%, αυξάνεται προοδευτικά ανάλογα με τη βαρύτητα υπέρτασης και είναι περίπου 20% σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση<sup>4</sup>. Σχετικά με τη βαρύτητα της υπέρτασης, ο επιπολασμός του ΠΑ κυμαίνεται από 2.0 έως 6.6% στο Στάδιο I, 8.0 έως 15% στο Στάδιο II και 11,8 έως 19% στο Στάδιο III της Αρτηριακής Υπέρτασης (ΑΥ)<sup>5-7</sup>. Πρόσφατα, ο επιπολασμός του ΠΑ σε νέο-διαγνωσμένους υπερτασικούς ασθενείς βρέθηκε 7%, χωρίς να διαφέρει μεταξύ των 3 Σταδίων Υπέρτασης όπου κυμάνθηκε από 6.9 έως 8.1 %<sup>8</sup>.

Ωστόσο, σε πρόσφατη μελέτη υπερτασικών ατόμων, όπου για τη διάγνωση του ΠΑ χρησιμοποιήθηκε ο προσδιορισμός της αλδοστερόνης ούρων 24ωρου μετά από φόρτιση με αλάτι από του στόματος ανεξάρτητα από το βασικό λόγο αλδοστερόνης/ρενίνης, βρέθηκε ότι ο επιπολασμός του ΠΑ αυξάνεται ανάλογα με τη βαρύτητα της Υπέρτασης και κυμαίνεται από 11.3% στο Στάδιο I έως 22 % στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση<sup>9</sup>. Τα υψηλά ποσοστά της συγκεκριμένης μελέτης είναι σε συνέχεια με τα ευρήματα από το Τμήμα μας, όπου χρησιμοποιώντας τροποποιημένες δοκιμασίες διάγνωσης [modified fludrocortisone dexamethasone saline suppression test (FDST), post-dexamethasone saline infusion test (PD-SIT)], η συχνότητα εμφάνισης του ΠΑ σε μη επιλεγμένους ασθενείς με θεωρούμενη ιδιοπαθή υπέρταση βρέθηκε να κυμαίνεται από 28-31%<sup>10,11</sup>. Είναι προφανές ότι η παρατηρούμενη μεγάλη διακύμανση, οφείλεται στις διαφορετικές διαγνωστικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται, στην επιλογή του προς μελέτη πληθυσμού, αλλά και το βαθμό της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) των ασθενών. Επίσης, ένας πολύ σημαντικός λόγος για την παρατηρούμενη διακύμανση στον επιπολασμό του ΠΑ είναι ότι στις κλασικές διαγνωστικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται δε λαμβάνεται υπόψιν ο ρόλος της ACTH στην έκκριση της αλδοστερόνης, παρά το γεγονός ότι η ACTH αποτελεί σημαντικό φυσικό διεγέρτη για την έκκριση της αλδοστερόνης ανεξάρτητα από τα επίπεδα ρενίνης<sup>3</sup>. Συνεπώς, η ελεύθερη διακύμανση των επιπέδων της ACTH οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης μετά τις δοκιμασίες φόρτισης (είτε με NaCl είτε με φθοριοϋδροκορτιζόνη) τόσο σε νορμοτασικούς ασθενείς – μάρτυρες όσο και σε υπερτασικούς, μετατοπίζοντας έτσι τα φυσιολογικά όρια των διαγνωστικών δοκιμασιών προς τα πάνω, επηρεάζοντας την ευαισθησία και την ειδικότητα των διαγνωστικών δοκιμασιών αντίστοιχα<sup>12</sup>.

Με βάση τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών που έγιναν στο Τμήμα μας το 30% των ασθενών με αρτηριακή υπέρταση εμφανίζουν αυτονομία στην έκκριση της αλδοστερόνης (ΠΑ). Η ενδεδειγμένη αντιμετώπιση των ασθενών αυτών είναι η χορήγηση στοχευμένης φαρμακευτικής αγωγής με αναστολείς των υποδοχέων της αλδοστερόνης, δηλαδή χορήγηση σπιρονολακτόνης ή επλερενόνης. Δυστυχώς, η μέχρι σήμερα πρακτική στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης είναι η

χορήγηση τυφλά, διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων τα οποία συχνά αλλάζουν λόγω αδυναμίας σε σημαντικό ποσοστό να ελέγξουν επαρκώς την πίεση, χωρίς να προηγηθεί έλεγχος της έκκρισης της αλδοστερόνης. Αυτό όμως έχει τεράστιο οικονομικό κόστος, ενώ ταυτόχρονα δεν αποτρέπει πλήρως τις επιπλοκές που προκαλεί η μη επαρκώς ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση και τα αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης, τα οποία εμφανίζουν βλαπτική επίδραση σε διάφορα όργανα (καρδιαγγειακό, νεφρούς) ανεξάρτητα της ΑΠ.

Λαμβάνοντας υπόψη την μεγάλη συχνότητα της αρτηριακής υπέρτασης στον γενικό πληθυσμό, καθώς και την αυξημένη συχνότητα του ΠΑ μεταξύ των υπερτασικών ασθενών, η έγκαιρη διάγνωση και η στοχευμένη θεραπεία της νόσου είναι υψίστης σημασίας. Όμως, όλες οι μέχρι σήμερα διαθέσιμες δοκιμασίες διάγνωσης του ΠΑ είναι πολύπλοκες και υψηλού κόστους, καθόσον βασίζονται στην καταστολή του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) μέσω χορήγησης χλωριούχου νατρίου, διαδικασία η οποία συνήθως απαιτεί νοσηλεία των ασθενών, κλειστή ιατρική επίβλεψη και μεγάλο αριθμό ορμονικών προσδιορισμών. Για τον λόγο αυτό στο Τμήμα μας αναπτύξαμε μία διά νυκτός δοκιμασία [overnight combined screening and diagnostic test: dexamethasone, captopril, valsartan test (DCVT)], στην οποία αντί της καταστολής με χορήγηση NaCl χρησιμοποιήσαμε την φαρμακευτική αναστολή του ΣΡΑΑ και της ACTH. Συγκεκριμένα, χορηγήθηκε δεξαμεθαζόνη 2 mg, βαλσαρτάνη 320 mg και καπτοπρίλη 50 mg στις 12 το βράδυ, 2 ώρες μετά το βραδινό γεύμα, και την επομένη το πρωί 50 mg καπτοπρίλη στις 07:00πμ και έγινε αιμοληψία στις 8.30-9.00 π.μ. για προσδιορισμό ρενίνης, αλδοστερόνης και κορτιζόλης ορού, καθώς επίσης υπολογισμό του λόγου αλδοστερόνης/ρενίνη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η διαγνωστική ακρίβεια του λόγου αλδοστερόνης/ρενίνη ήταν μεγαλύτερη σε σύγκριση με τις μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενες πολύπλοκες δοκιμασίες διάγνωσης του ΠΑ (ευαισθησία 98% και ειδικότητα 100%). Η συγκεκριμένη διαγνωστική δοκιμασία είναι ταχεία, ασφαλής, ασήμαντου κόστους και μπορεί να εφαρμοστεί ευρέως στα πλαίσια της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας<sup>13</sup>.

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1) ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η αυξημένη ΑΠ αποτελεί τον σημαντικότερο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο παγκοσμίως<sup>14</sup>. Τα τελευταία χρόνια έχει συντελεστεί σημαντική πρόοδος και έχει αποκτηθεί σημαντική γνώση σχετικά με τους τρόπους πρόληψης και θεραπείας της ΑΥ, ωστόσο η επίπτωση και ο επιπολασμός της ΑΥ παγκοσμίως αλλά κυρίως οι σχετιζόμενες καρδιαγγειακές επιπλοκές δεν έχουν μειωθεί κυρίως λόγω ανεπαρκούς εφαρμογής των μέτρων πρόληψης στην καθημερινή πράξη, καθυστέρησης στη διάγνωση και ανεπαρκούς ελέγχου κατά τη διάρκεια της θεραπείας<sup>14</sup>.

Η διάκριση μεταξύ φυσιολογικής ΑΠ και ΑΥ είναι δύσκολη και σχετικά αυθαίρετη όταν στηρίζεται αποκλειστικά σε τιμές φυσιολογικών ορίων ΑΠ, δεδομένης της συνεχόμενης συσχέτισης της ΑΥ και των καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβάντων<sup>15,16</sup>. Ωστόσο, ο καθορισμός των φυσιολογικών ορίων υπέρτασης γίνεται για πρακτικούς λόγους ώστε να απλοποιηθεί η διάγνωση της ΑΥ και να διευκολυνθεί η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής στην καθημερινή πράξη. Επομένως, σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας ως ΑΥ ορίζεται η τιμή Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης (ΣΑΠ)  $\geq 140$ mmHg ή / και Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης (ΔΑΠ)  $\geq 90$  mmHg<sup>15,16</sup>. Ο ορισμός και η προτεινόμενη κατάταξη της ΑΥ δεν έχει τροποποιηθεί από τις προηγούμενες Κατευθυντήριες Οδηγίες του 2003, 2007 και 2013 και παρατίθεται αναλυτικά στον Πίνακα 1.

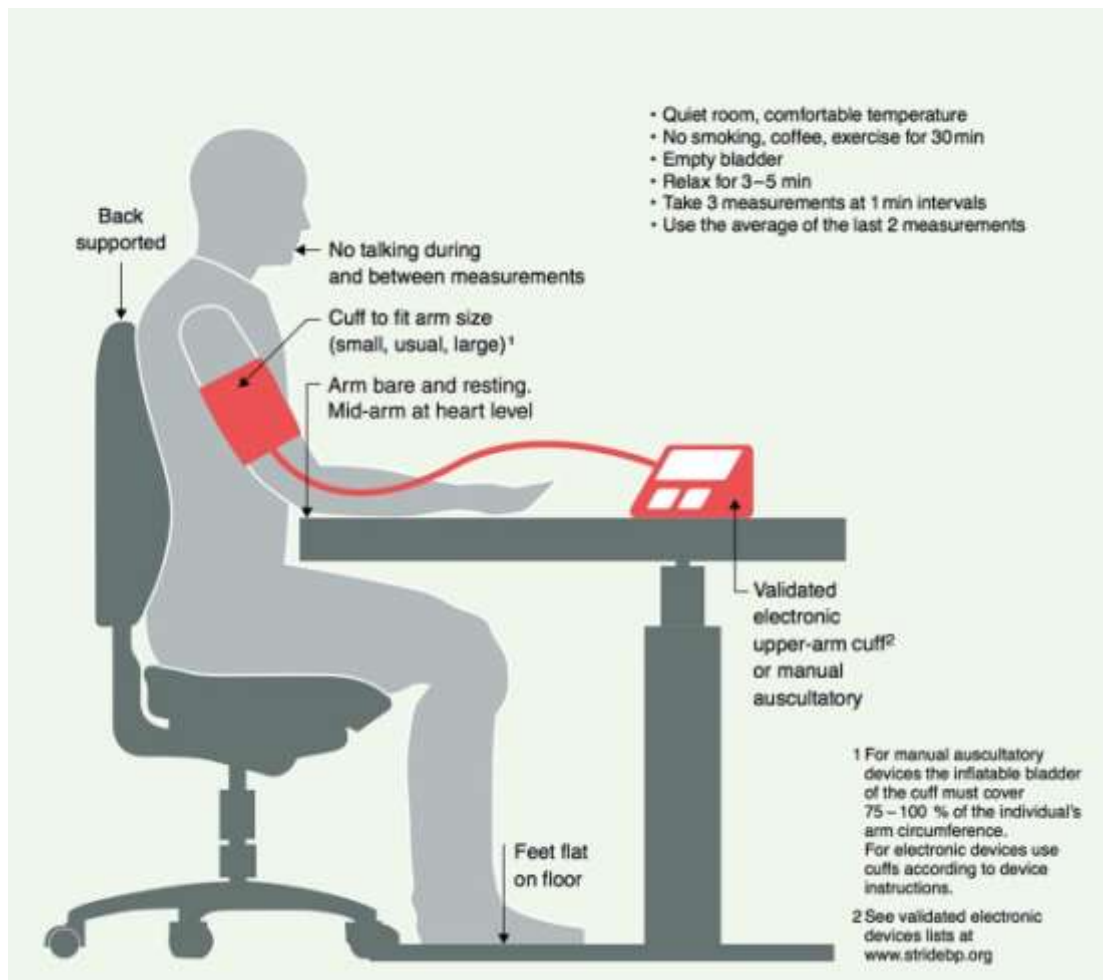
<b>Πίνακας 1. Ορισμός και Κατάταξη ΑΠ (μετρήσεις στο ιατρείο) .</b>			
Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης και Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία 2018.			
ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΑΠ	ΣΑΠ (mmHg)		ΔΑΠ (mmHg)
ΙΔΑΝΙΚΗ	<120	και	<80
ΥΨΗΛΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ	120-129	ή/ και	80-84
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ	130-139	ή/ και	85-89
ΣΤΑΔΙΟ Ι	140-159	ή/ και	90-99
ΣΤΑΔΙΟ ΙΙ	160-179	ή/ και	100-109
ΣΤΑΔΙΟ ΙΙΙ	≥180	ή/ και	≥110
ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗ ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΑΥ	≥140	ή/ και	<90

Ωστόσο, η αξιόπιστη διάγνωση της ΑΠ και η λήψη των κατάλληλων θεραπευτικών αποφάσεων προϋποθέτει μετρήσεις ΑΠ εκτός ιατρείου, με μετρήσεις από τον ίδιο τον ασθενή (σπίτι) ή με 24ωρη καταγραφή ΑΠ (μέσω φορητής συσκευής). Η καταγραφή ΑΠ εκτός ιατρείου προϋποθέτει μετρήσεις με κατάλληλα πιστοποιημένη συσκευή μέτρησης για τουλάχιστον 3 και ιδανικά 6 έως 7 συνεχόμενες ημέρες σε κατάλληλες συνθήκες όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 1 (μετρήσεις σε ήσυχο μέρος μετά από ξεκούραση 5 λεπτών, ο ασθενής σε καθιστή θέση με υποστήριξη της πλάτης και των χεριών, μετρήσεις πρωί και απόγευμα και τουλάχιστον δύο μετρήσεις κάθε φορά που να απέχουν 1 έως 2 λεπτά μεταξύ τους)<sup>17</sup>. Ως ΑΠ εκτός ιατρείου υπολογίζεται ο μέσος όρος των μετρήσεων αυτών και θεωρείται πιο αξιόπιστη από την ΑΠ στο Ιατρείο λόγω του μεγάλου αριθμού μετρήσεων που παρέχει. Η ΑΠ στο Ιατρείο είναι υψηλότερη συγκριτικά με την 24ωρη καταγραφή και τις μετρήσεις ΑΠ εκτός Ιατρείου, όπως απεικονίζεται στον πίνακα 2.



**Πίνακας 2. Ορισμός Υπέρτασης με βάση μετρήσεις ιατρού και εκτός του ιατρού.**

Μέτρηση ΑΠ	ΣΑΠ (mmHg)		ΔΑΠ (mmHg)
ιατρείο	≥ 140	ή/ και	≥ 90
24ωρη καταγραφή			
- Όλο το 24ωρο	≥ 130	ή/και	≥ 80
- Ημέρα	≥ 135	ή/και	≥ 85
- Νύχτα	≥ 120	ή/και	≥ 70
Μετρήσεις στο σπίτι	≥ 135	ή/και	≥ 85



**Εικόνα 1. Τρόπος μέτρησης ΑΠ.** [πηγή: Unger et al., 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines, Hypertension].

Για την καταγραφή ΑΠ στο σπίτι από τον ίδιο τον ασθενή θα πρέπει να δοθούν σαφείς οδηγίες μέτρησης και να προηγηθεί κατάλληλη εκπαίδευση από εξειδικευμένο προσωπικό. Τα αποτελέσματα της καταγραφής στο σπίτι μπορεί να μην είναι πάντα αξιόπιστα, οπότε συστήνεται η αποθήκευση μετρήσεων στην αυτόματη συσκευή (δε συστήνονται συσκευές καρπού με πολύ σπάνιες εξαιρέσεις όπως παχύσαρκα άτομα με μεγάλη περίμετρο βραχίονα).

Για την 24ωρη καταγραφή της ΑΠ είναι απαραίτητη η τοποθέτηση φορητής συσκευής στο βραχίονα του ασθενούς (μη κυρίαρχο άκρο) και παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τη διακύμανση της ΑΠ κατά τη διάρκεια της καθημερινής δραστηριότητας και του ύπνου. Η συσκευή καταγράφει την ΑΠ ανά χρονικά διαστήματα 15 λεπτών την ημέρα και 30 λεπτών τη νύχτα. Κατά τη διάρκεια μετρήσεων ο ασθενής οφείλει να σταματήσει να κινείται και να μιλάει, ενώ κατά τη διάρκεια του 24ωρου μπορεί να συμμετέχει κανονικά στις καθημερινές του δραστηριότητες, αλλά να απέχει από έντονη σωματική άσκηση. Οι μετρήσεις συσκευής αναλύονται σε υπολογιστή. Για αξιόπιστη ανάλυση των μετρήσεων θα πρέπει να έχει καταγραφεί το 70% μετρήσεων κατά τη διάρκεια της ημέρας (παράσιτα / τεχνική αστοχία ενδέχεται να δώσουν λανθασμένες μετρήσεις, ενώ η παρουσία αρρυθμίας μπορεί να επηρεάσει την αξιοπιστία των μετρήσεων). Η 24ωρη καταγραφή προσφέρει τη δυνατότητα αξιολόγησης της νυχθημερής διακύμανσης της ΑΠ (μέσος όρος πρωινών και βραδινών μετρήσεων) καθώς η ΑΠ συνήθως είναι πιο χαμηλή κατά τη διάρκεια της νύχτας (Dipping).

Η μέτρηση ΑΠ στο σπίτι και η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για την ΑΠ του ασθενούς οι οποίες δεν είναι ίδιες αλλά κυρίως συμπληρωματικές. Τόσο η ΑΠ στο σπίτι<sup>18-21</sup> όσο και η 24ωρη καταγραφή της πίεσης<sup>18,19,22-25</sup> σχετίζονται καλύτερα με βλάβες οργάνων στόχων (υπερτροφία αριστερής κοιλίας, πάχυνση έσω – μέσου χιτώνα και άλλοι δείκτες ιστικής βλάβης) συγκριτικά με την ΑΠ στο Ιατρείο. Ο ορισμός ενός ασθενούς ως Υπερτασικό ανάλογα με τον τρόπο μέτρησης παρουσιάζεται αναλυτικά στον Πίνακα 2.

**Υπέρταση Λευκής Μπλούζας:** Οι μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο είναι συνήθως μεγαλύτερες από τις μετρήσεις εκτός ιατρείου, διαφορά που αναφέρεται ως υπέρταση λευκής μπλούζας<sup>26,27</sup>. Ο συγκεκριμένος όρος χρησιμοποιείται για υπερτασικούς χωρίς θεραπεία. Ο επιπολασμός της υπέρτασης λευκής μπλούζας φαίνεται ότι είναι 13% στο γενικό πληθυσμό και έως 32% σε υπερτασικούς ασθενείς<sup>28</sup>. Παρατηρείται συχνότερα σε γυναίκες και άτομα μεγαλύτερης ηλικίας καθώς και σε μη καπνιστές<sup>29</sup>. Οι ασθενείς αυτοί χρήζουν παρακολούθησης με τακτικές μετρήσεις ΑΠ και έλεγχο ανά 3 με 6 μήνες καθώς ο καρδιαγγειακός κίνδυνος των ασθενών αυτών φαίνεται να είναι ενδιάμεσος μεταξύ υπερτασικών και νορμοτασικών<sup>30</sup>, αν και μετα-αναλύσεις αναφέρουν ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος δεν διαφέρει από τους νορμοτασικούς<sup>28,31,32</sup>.

**Συγκαλυμμένη Υπέρταση:** Χαρακτηρίζεται από φυσιολογικές μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο, ενώ εκτός ιατρείου οι μετρήσεις ΑΠ είναι αυξημένες και αναφέρεται σε υπερτασικούς χωρίς θεραπεία. Ο επιπολασμός της είναι περίπου 13%<sup>28</sup> και σύμφωνα με μελέτες παράγοντες που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση της είναι η νεαρή ηλικία, το ανδρικό φύλο, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, η παχυσαρκία, το άγχος και το οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος των ασθενών αυτών είναι ίδιος με τον κίνδυνο υπερτασικών ασθενών και διπλάσιος από τον κίνδυνο των νορμοτασικών ασθενών<sup>28,31,33</sup>.

### **Επιπολασμός και Επιπλοκές Αρτηριακής Υπέρτασης**

Ο επιπολασμός της ΑΥ αυξάνεται σταθερά τις τελευταίες δεκαετίες κάτι το οποίο αναμένεται να συνεχιστεί και τα επόμενα χρόνια σε συνδυασμό με την αναμενόμενη αύξηση στο προσδόκιμο ζωής<sup>34</sup>. Σύμφωνα με πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα υπολογίζεται ότι 1 στους 4 ενήλικες έχει ΑΥ (όταν ορίζεται ως ΣΑΠ>140mmHg ή ΔΑΠ> 90mmHg) ενώ έως το 2025 η ΑΥ θα αφορά πάνω από 1,5 δισεκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως<sup>35</sup>. Η ΑΥ σχετίζεται με σημαντική αύξηση των δυσμενών καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβάντων, αποτελώντας τον πιο σημαντικό τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο<sup>36</sup>. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η ΑΥ συνυπάρχει με

άλλους παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης και η δυσλιπιδαιμία ενώ συνήθως παρατηρείται σε άτομα που ακολουθούν ανθυγιεινή διατροφή, με μειωμένη φυσική δραστηριότητα και είναι υπέρβαρα ή με παχυσαρκία<sup>37-40</sup>. Η παρουσία περισσότερων του ενός παραγόντων κινδύνου αυξάνει σημαντικά το Συνολικό Καρδιαγγειακό Κίνδυνο (ΣΚΚ), που θα πρέπει να υπολογίζεται σε κάθε ασθενή, πρακτική χρήσιμη για τον καθορισμό της θεραπευτικής παρέμβασης και της θεραπευτικής στρατηγικής<sup>15,16,41</sup>. Η πιθανότητα για την εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών αυξάνει ανάλογα με τη βαρύτητα της υπέρτασης. Μάλιστα, σε μετα-ανάλυση 1 εκατομμυρίου ενηλίκων, ο κίνδυνος των επιπλοκών άρχισε να αυξάνει για όλες τις ηλικιακές ομάδες σε τιμές πίεσης μεγαλύτερες από 115/75 mmHg<sup>42</sup>, υποδεικνύοντας την παρουσία ουσιαστικού καρδιαγγειακού κινδύνου ακόμα και σε άτομα με ελεγχόμενη ΑΥ<sup>43-45</sup>.

Οι κυριότερες επιπλοκές της ΑΥ είναι:

- Υπερτροφία της αριστερής κοιλίας<sup>46,47</sup>
- Καρδιακή Ανεπάρκεια<sup>48</sup>
- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο<sup>49,50</sup>
- Ενδοεγκεφαλική Αιμορραγία<sup>49</sup>
- Ισχαιμική καρδιακή νόσος και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου<sup>36,49</sup>
- Χρόνια νεφρική νόσος και νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου<sup>51,52</sup>

Συνεπώς, σε όλους τους υπέρτασικούς ασθενείς συστήνεται η εκτίμηση του ΣΚΚ με τη χρήση μοντέλων καρδιαγγειακού κινδύνου όπως το SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation Score), το οποίο εκτιμά τον 10ετή κίνδυνο για θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο ανάλογα με το φύλο, την ηλικία, το κάπνισμα, την τιμή της συστολικής ΑΠ και την τιμή χοληστερόλης<sup>16</sup>. Επίσης, σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας χρησιμοποιούνται μοντέλα για τη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενών σε διάφορες κατηγορίες βάση της ΑΠ, παραγόντων κινδύνου, βλάβης οργάνου στόχου, ύπαρξης εγκατεστημένης καρδιαγγειακής ή νεφρικής βλάβης (Πίνακας 3)<sup>16</sup>.

**Πίνακας 3. Διαστρωμάτωση του ΣΚΚ σύμφωνα με τα επίπεδα ΣΑΠ,ΔΑΠ, την ύπαρξη ΠΚ, ΒΟΣ, Διαβήτη, Συμπτωματική ΚΑΝ, ΧΝΝ.**

Άλλοι παράγοντες κινδύνου, ΒΟΣ, Παθήσεις	Αρτηριακή Πίεση (mmHg)			
	Υψηλή Φυσιολογική ΣΑΠ: 130-139 ή ΔΑΠ: 85-89	Σταδίου I ΑΥ ΣΑΠ: 140-159 ή ΔΑΠ: 90-99	Σταδίου II ΑΥ ΣΑΠ: 160-179 ή ΔΑΠ: 100-109	Σταδίου III ΑΥ ΣΑΠ ≥180 ή ΔΑΠ≥110
Χωρίς άλλους ΠΚ		Χαμηλού κινδύνου	Μέτριου κινδύνου	Υψηλού κινδύνου
1-2 ΠΚ	Χαμηλού κινδύνου	Μέτριου κινδύνου	Μέτριου-υψηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου
≥ 3 ΠΚ	Χαμηλού-μέτριου κινδύνου	Μέτριου-υψηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου
Διαβήτης, ΒΟΣ, ΧΝΝ σταδίου 3	Μέτριου-υψηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου	Υψηλού -πολύ υψηλού κινδύνου
Συμπτωματική ΚΑΝ ή ΧΝΝ σταδίου 4 ή ΣΔ με ΒΟΣ/ΠΚ	Πολύ υψηλού κινδύνου	Πολύ υψηλού κινδύνου	Πολύ υψηλού κινδύνου	Πολύ υψηλού κινδύνου

*ΒΟΣ: Βλάβη Οργάνου Στόχου, ΠΚ: Παράγοντες Κινδύνου, ΚΑΝ: Καρδιαγγειακή Νόσος, ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος.*

## **A) ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ**

Η ΑΥ μπορεί να είναι πρωτοπαθής (ιδιοπαθής), όπου αναπτύσσεται συνήθως ως αποτέλεσμα περιβαλλοντολογικών και γενετικών αιτιών χωρίς σαφές αίτιο, ή δευτεροπαθής, λόγω νεφρικών, αγγειακών ή ενδοκρινολογικών αιτιών. Η Πρωτοπαθής (Ιδιοπαθής) Υπέρταση αφορά το 90 με 95 % όλων των αιτιών υπέρτασης και ορίζεται ως αυξημένη ΑΠ για την οποία δεν μπορεί να καθοριστεί σαφής δευτεροπαθής αιτία<sup>53</sup>.

Αν και η ιδιοπαθής υπέρταση είναι μία ετερογενής διαταραχή χωρίς ξεκάθαρη αιτιολογία, κάποιοι παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στην εμφάνιση της είναι γνωστοί<sup>53</sup>. Η παχυσαρκία και το αυξημένο βάρος σώματος αυξάνουν έως 65-75% τον κίνδυνο ενός ατόμου να αναπτύξει υπέρταση, ενώ άλλοι παράγοντες όπως η καθιστική ζωή, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ και άλατος και η χαμηλή πρόσληψη καλίου πιστεύεται ότι συμβάλλουν στην αύξηση της ΑΠ σε άτομα που θεωρητικά πάσχουν από ιδιοπαθή υπέρταση<sup>53</sup>. Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση ΑΥ είναι η ηλικία (συνδέεται μάλιστα με εμφάνιση ΣΑΠ), το θετικό οικογενειακό ιστορικό ΑΥ (συχνότερη εμφάνιση σε άτομα με έναν ή δύο γονείς υπερτασικούς)<sup>54,55</sup> και η φυλή καθώς η ΑΥ είναι συχνότερη και σχετίζεται με σοβαρές βλάβες σε όργανα – στόχους σε μαύρους πληθυσμούς<sup>56,57</sup>. Επίσης, η ανάπτυξη της ιδιοπαθούς ΑΥ φαίνεται πως σχετίζεται με αρκετά γονίδια, χωρίς να έχει ωστόσο ξεκαθαριστεί ο τρόπος κληρονομικότητας. Αρκετοί γονιδιακοί τόποι έχουν συσχετιστεί με γνωστά ενδοκυττάρια μονοπάτια που εμπλέκονται στην παθογένεση της ΑΥ, αλλά η συνέχιση της έρευνας στο συγκεκριμένο τομέα ενδέχεται μελλοντικά να ξεκαθαρίσει την παθοφυσιολογία της ΑΥ επιτρέποντας καλύτερη και εξατομικευμένη αντιμετώπιση ασθενών<sup>58</sup>.

Η ΑΥ χωρίς την κατάλληλη θεραπεία αυξάνει τη θνητότητα και χαρακτηρίζεται ως σιωπηλός δολοφόνος. Ο κίνδυνος θανάτου από ισχαιμικό καρδιακό επεισόδιο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) αυξάνει αναλογικά με την αύξηση της ΑΠ. Για κάθε αύξηση της ΣΑΠ κατά 20mmHg ή της ΔΑΠ κατά 10mmHg πάνω από 115/75 mmHg, το ποσοστό θνητότητας για ισχαιμικό καρδιακό επεισόδιο ή ΑΕΕ διπλασιάζεται<sup>59</sup>. Η κύρια επιπλοκή της υπέρτασης σε μέσης ηλικίας άτομα στην

Ευρώπη και Αμερική είναι η στεφανιαία νόσος, σε Ασιάτες και μεγαλύτερης ηλικίας άτομα τα ΑΕΕ, ενώ σε μαύρους πληθυσμούς η ΑΥ σχετίζεται με μεγαλύτερη θνητότητα<sup>54</sup>.

Η εφαρμογή συγκεκριμένων υγιεινοδιαιτητικών μέτρων (Πίνακας 4) και η έγκαιρη έναρξη αντι-υπερτασικής αγωγής αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για τον έλεγχο της ΑΠ και την ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>15,16</sup>. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 123 μελετών με 613.815 υπερτασικούς ασθενείς παρατηρήθηκε ότι για κάθε 10mmHg πτώση της ΣΑΠ παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου για μείζονα καρδιακά συμβάντα, στεφανιαία νόσο, ΑΕΕ, καρδιακή ανεπάρκεια καθώς και σημαντική μείωση στην ολική θνητότητα<sup>60</sup>. Η απόφαση για την έναρξη θεραπευτικής αγωγής πρέπει να είναι εξατομικευμένη συνυπολογίζοντας τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου για κάθε ασθενή. Πολύ σημαντικό ρόλο για τη μείωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου παίζει η πτώση της ΑΠ και όχι η επιλογή της αντι-υπερτασικής αγωγής<sup>15</sup>. Αρκετοί ασθενείς απαιτούν δύο ή και περισσότερα φάρμακα για να πετύχουν τους θεραπευτικούς στόχους<sup>16,61</sup>. Δυστυχώς, παρά τη διαθεσιμότητα και αποτελεσματικότητα των αντι-υπερτασικών φαρμάκων σημαντική πλειοψηφία των υπερτασικών ασθενών δεν γνωρίζουν τη ρύθμιση τους ή παραμένουν αρρυθμιστοι<sup>14</sup>. Οι κύριες θεραπευτικές επιλογές για αρχική έναρξη αντι-υπερτασικής αγωγής και ο τρόπος δράσης τους απεικονίζονται στον Πίνακα 5.

<b>Πίνακας 4. Υγιεινοδιαιτητικές Οδηγίες σε ασθενείς με Υπέρταση.</b>
1. Περιορισμός άλατος έως 5-6 g / ημέρα.
2. Μείωση της Κατανάλωσης αλκοόλ σε 20 -30 g αιθανόλης την ημέρα στους άνδρες και 10-20 g αιθανόλης την ημέρα στις γυναίκες.
3. Αύξηση της κατανάλωσης λαχανικών, φρούτων και γαλακτομικών προϊόντων χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά.
4. Μείωση του σωματικού βάρους σε Δείκτη Μάζας Σώματος < 25 kg/ m <sup>2</sup> .
5. Τακτική άσκηση, τουλάχιστον 30 λεπτά περπάτημα (5 -7 ημέρες ανά εβδομάδα).
6. Διακοπή καπνίσματος.

Πίνακας 5. Κύριες Θεραπευτικές Επιλογές για αρχική έναρξη αγωγής στην ΑΥ <sup>61</sup>	
Θεραπεία - Κατηγορία	Χαρακτηριστικά
Θειαζιδικά Διουρητικά	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Χαμηλό Κόστος.</li> <li>• Αποτελεσματική μείωση ΑΠ.</li> <li>• Αποδεδειγμένη μείωση Καρδιαγγειακής Νοσηρότητας και Θνητότητας.</li> <li>• Δυνατότητα χορήγησης σε συνδυασμό με τα υπόλοιπα αντι-υπερτασικά φάρμακα.</li> </ul>
Ανταγωνιστές Διαύλων Ασβεστίου	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αγγειοδιαστολή.</li> <li>• Αποτελεσματική μείωση ΑΠ σε όλες τις ομάδες ασθενών ανεξάρτητα από ηλικία/φύλο/εθνικότητα/και πρόσληψη άλατος.</li> <li>• Πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων, εκτός καρδιακής ανεπάρκειας.</li> </ul>
Αναστολείς Μετατρεπτικού Ενζύμου Αγγειοτασίνης	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αναστέλλουν τη μετατροπή της αγγειοτασίνης I σε αγγειοτασίνη II (ισχυρό αγγειοσυσπαστικό πεπτίδιο) και ταυτόχρονα αναστέλλει την διάσπαση της βραδυκινίνης (αγγειοδιασταλτική δράση).</li> <li>• Αποτελεσματικό σε συνδυασμό με διουρητικά και ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου.</li> <li>• Όφελος σε ασθενείς με Καρδιαγγειακή νόσο, Καρδιακή Ανεπάρκεια και μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.</li> </ul>
Αποκλειστές Υποδοχέων Αγγειοτασίνης II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αναστέλλουν τη δράση της αγγειοτασίνης II στο επίπεδο του υποδοχέα.</li> <li>• Αποτελεσματική πτώση ΑΠ.</li> <li>• Όφελος σε Καρδιαγγειακή Νόσο, Διαβητική Νεφροπάθεια, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιακή ανεπάρκεια μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου, υπέρταση με υπερτροφία αριστερής κοιλίας.</li> <li>• Αποτελεσματικό σε συνδυασμό με διουρητικά και ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου.</li> </ul>



### Ανθεκτική Υπέρταση

Ως ανθεκτική υπέρταση ορίζεται η ΑΠ που παραμένει εκτός στόχου (ο στόχος καθορίζεται ανάλογα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο του κάθε ασθενούς) παρά την ταυτόχρονη λήψη τριών αντι-υπερτασικών φαρμάκων διαφορετικών κατηγοριών (ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου, αναστολείς του ΣΡΑ και διουρητικό)<sup>16,62</sup>. Τα φάρμακα θα πρέπει να χορηγούνται στη μέγιστη συνιστώμενη ή μέγιστη ανεκτή δόση με τον προβλεπόμενο τρόπο. Ο ορισμός της ανθεκτικής υπέρτασης περιλαμβάνει την ΑΠ που είναι εντός στόχου αλλά με λήψη τεσσάρων ή περισσότερων αντι-υπερτασικών φαρμάκων<sup>62</sup>. Η διάγνωση της ανθεκτικής υπέρτασης προϋποθέτει συμμόρφωση του ασθενούς με την αγωγή (θα πρέπει να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ελλιπούς συμμόρφωσης με αγωγή) και αποκλεισμό του φαινομένου της υπέρτασης λευκής μπλούζας. Συνεπώς, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αποκλειστούν όλες οι αιτίες που συμβάλλουν στην εμφάνιση ψευδώς ανθεκτικής υπέρτασης. Οι κυριότερες αιτίες είναι: α) ελλιπής συμμόρφωση – μη τήρηση αγωγής από τους ασθενείς β) φαινόμενο υπέρτασης λευκής μπλούζας, γ) λανθασμένη τεχνική στη μέτρηση ΑΠ (μη ορθή χρήση πιεσόμετρου, μικρή περιχειρίδα)<sup>62</sup>. Οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για βλάβη οργάνων – στόχων και υψηλή θνητότητα παρά τη λήψη αντι-υπερτασικής αγωγής<sup>62</sup>.

Οι κυριότεροι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση ανθεκτικής υπέρτασης είναι: 1) ανεπαρκές δοσολογικό σχήμα. Μεταξύ 2007 και 2010 στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, μόλις το 49.6% των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση υπό αγωγή ελάμβανε σωστή αντι-υπερτασική θεραπεία<sup>63</sup>. Μάλιστα, το 42.1% ασθενών ελάμβανε <50% της μέγιστης συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης<sup>63</sup>. 2) υγιεινοδιαιτητικές συνήθειες όπως: υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, κάπνισμα, υψηλή πρόσληψη άλατος, παχυσαρκία, μειωμένη ή καθόλου φυσική δραστηριότητα. 3) λήψη φαρμάκων που επηρεάζουν την ΑΠ (Πίνακας 6). 4) Δευτεροπαθής υπέρταση που δεν έχει εντοπιστεί 5) Προχωρημένη και μη αναστρέψιμη βλάβη οργάνου – στόχου<sup>62</sup>.

<b>Πίνακας 6. Φάρμακα και Ουσίες που επηρεάζουν την ΑΠ.</b>
1. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
2. Αντισυλληπτικά
3. Συμπαθητικομιμητικά
4. Κυκλοσπορίνη, tacrolimus
5. Ερυθροποιητίνη
6. Αναστολείς του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF)
7. Κοκαΐνη
8. Αμφεταμίνες
9. Αντικαταθλιπτικά
10. Γλυκοκορτικοειδή, Φθοριοϋδροκορτιζόνη

Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού από τον ασθενή, η αναλυτική κλινική εξέταση, ο εργαστηριακός έλεγχος και η αντιμετώπιση όλων των παραγόντων που προαναφέρθηκαν συμβάλλουν στη σωστή διαχείριση των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση. Σύμφωνα με αρκετές επιδημιολογικές μελέτες ο ΠΑ αποτελεί τη συχνότερη αιτία δευτεροπαθούς υπέρτασης που συμβάλλει στην εμφάνιση ανθεκτικής υπέρτασης με τον επιπολασμό του ΠΑ να είναι περίπου 20% σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση<sup>62</sup>. Ως προς τη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης, τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης, διπλής τυφλής μελέτης PATHWAY-2 που πραγματοποιήθηκε σε 314 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση στο Ηνωμένο Βασίλειο (Μάιος 2009 -Ιούλιος 2014) έδειξαν ότι η προσθήκη στην αντι-υπερτασική αγωγή του ανταγωνιστή των υποδοχέων αλατοκορτικοειδών, σπιρονολακτόνης (δόση 25-50mg) ήταν η πιο αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση στη μείωση της ΑΠ συγκριτικά με τα υπόλοιπα αντι-υπερτασικά φάρμακα και συνδυασμούς φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκαν στη συγκεκριμένη μελέτη<sup>64</sup>. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης αλλά και πρόσφατων μελετών υποδεικνύουν πως ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών διαγνωσμένων με ανθεκτική υπέρταση πάσχουν από ΠΑ (στους οποίους δεν έγινε έγκαιρα η διάγνωση της νόσου) ενώ η προσθήκη στοχευμένης αγωγής με ανταγωνιστές υποδοχέων αλδοστερόνης συμβάλλει σημαντικά στην καλύτερη ρύθμιση της ΑΠ αυτών των ασθενών. Τα αποτελέσματα της μελέτης θα αναλυθούν εκτενώς στο κεφάλαιο Συζήτηση, στο Ειδικό Μέρος.

## **B) ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗ**

Ως δευτεροπαθής υπέρταση ορίζεται η ΑΠ που οφείλεται σε συγκεκριμένη αιτία και ενδέχεται να είναι αντιμετωπίσιμη με κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση ανάλογα με την αιτία<sup>16</sup>. Η έγκαιρη διάγνωση των δευτεροπαθών αιτιών υπέρτασης απαιτεί υψηλό βαθμό υποψίας και είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς με κατάλληλες θεραπευτικές παρεμβάσεις, ειδικά σε νέα άτομα, ενδέχεται να επιτευχθεί πλήρης ίαση, χωρίς ανάγκη αντι-υπερτασικής αγωγής<sup>16</sup>. Η καθυστέρηση στη διάγνωση και συνεπώς στη θεραπεία της δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι λιγότερο πιθανό να οδηγήσει σε πλήρη ίαση, καθώς η μακροχρόνια υπέρταση προκαλεί αγγειακές βλάβες που διατηρούν υψηλή την ΑΠ. Σε κάθε περίπτωση η ενδεδειγμένη και αιτιολογική θεραπευτική παρέμβαση είναι απαραίτητη γιατί συμβάλλει στον καλύτερο έλεγχο της ΑΠ με λιγότερα φάρμακα<sup>16</sup>.

Ο επιπολασμός της δευτεροπαθούς υπέρτασης κυμαίνεται από 5- 15% σε άτομα με ΑΥ<sup>65</sup>. Πάνω από 50% παιδιών με ΑΥ έχουν δευτεροπαθή αιτία<sup>66</sup>, ενώ σε νέους ενήλικες (<40 ετών) ο επιπολασμός της δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι περίπου 30%<sup>67</sup>. Ο έλεγχος όλων των υπερτασικών για δευτεροπαθή υπέρταση είναι πρακτικά αδύνατος και οικονομικά ασύμφορος. Ωστόσο, υπάρχουν κάποια γενικά κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών που καθιστούν πιθανή την παρουσία δευτεροπαθούς υπέρτασης και οι ασθενείς αυτοί οφείλουν να ελέγχονται για δευτεροπαθή αίτια υπέρτασης (Πίνακας 7)<sup>16</sup>.

<b>Πίνακας 7. Ενδείξεις διερεύνησης Δευτεροπαθούς Υπέρτασης.</b>
1. Ασθενείς < 40 ετών με ΑΥ σταδίου II ή ασθενείς με έναρξη ΑΥ στην παιδική ηλικία ανεξάρτητα από το στάδιο ΑΥ.
2. Οξεία απορρύθμιση ΑΥ σε ασθενείς με τεκμηριωμένα ελεγχόμενη ΑΠ.
3. Ανθεκτική Υπέρταση.
4. ΑΥ σταδίου III ή Επείγουσες υπερτασικές καταστάσεις.
5. Σοβαρές και εκτεταμένες βλάβες σε όργανα – στόχους.
6. Κλινικά ή Βιοχημικά ευρήματα ενδεικτικά ενδοκρινικής υπέρτασης ή Χρόνιας Νεφρικής Νόσου.
7. Κλινικά ευρήματα ενδεικτικά αποφρακτικής υπνικής άπνοιας.
8. Συμπτώματα ενδεικτικά φαιοχρωμοκυττώματος ή οικογενειακό ιστορικό φαιοχρωμοκυττώματος.

Οι αιτίες δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι κυρίως νεφρικές, αγγειακές και ενδοκρινικές. Άλλες αιτίες είναι η χρήση φαρμάκων (αντισυλληπτικά), η αποφρακτική υπνική άπνοια καθώς και συγγενείς ή επίκτητες καρδιαγγειακές παθήσεις (στένωση ισθμού αορτής). Οι κυριότερες αιτίες δευτεροπαθούς υπέρτασης απεικονίζονται αναλυτικά στον Πίνακα 8.

<b>Πίνακας 8. Αιτίες Δευτεροπαθούς Υπέρτασης</b>		
<b>Ενδοκρινικά Αίτια</b>	<b>Νεφρικά Αίτια</b>	<b>Νευρολογικά Αίτια</b>
<b><u>I. Παθήσεις Επινεφριδίων</u></b> 1. Πρωτοπαθής Υπεραλδοστερονισμός 2. Φαιοχρωμοκύττωμα, Παρααγγλίωμα 3. Συγγενής Υπερπλασία Επινεφριδίων (ανεπάρκεια 11β-υδροξυλάσης, ανεπάρκεια 17α υδροξυλάσης/17,20 λυάσης) 4. Σύνδρομο Cushing 5. Όγκοι με παραγωγή δεοξυκορτικοστερόνης 6. Σύνδρομο Chrousos (Αντίσταση στα γλυκοκορτικοειδή) 7. Φαινομενική υπερέκκριση Αλατοκορτικοειδών (ανεπάρκεια 11β-υδροξυλάσης)	1. Πολυκυστική νόσος νεφρών 2. Οξεία σπειραματονεφρίτιδα 3. Νεφρική Παρεγχυματική Νόσος 4. Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια 5. Νεφρολιθίαση 6. Πυελονεφρίτις 7. Νεφρωσικό Σύνδρομο 8. Όγκοι Νεφρού 9. Συγγενείς ανωμαλίες 10. Όγκοι με παραγωγή ρενίνης 11. Σύνδρομο Liddle	1. Υπνική Άπνοια 2. Όγκοι Εγκεφάλου 3. Ενδοκράνια Υπέρταση 4. Δυσαυτονομία 5. Σύνδρομο Guillain-Barre
	<b><u>II. Παθήσεις Υπόφυσης</u></b> 1. Ακρομεγαλία 2. Νόσος Cushing	<b><u>Αγγειακά Αίτια</u></b> 1. Στένωση Ισθμού Αορτής 2. Νεφρική αγγειακή νόσος (Στένωση νεφρικής αρτηρίας) αθηρωμάτωση ή ινομυώδης δυσπλασία 3. Αγγειίτιδα 4. Παθήσεις κολλαγόνου με προσβολή αγγείων
<b><u>III. Παθήσεις Θυρεοειδούς – Παραθυρεοειδών Αδένων</u></b> 1. Υποθυρεοειδισμός 2. Υπερθυρεοειδισμός 3. Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός		
<b><u>IV. Σακχαρώδης Διαβήτης – Αντίσταση στην ινσουλίνη</u></b>		

### Ενδοκρινική Υπέρταση

Η πιο συχνή αιτία ενδοκρινικής υπέρτασης είναι ο ΠΑ και θα γίνει αναλυτική αναφορά στο Κεφάλαιο 3. Οι υπόλοιπες αιτίες ενδοκρινικής υπέρτασης είναι σχετικά σπάνιες, ωστόσο ορισμένες αιτίες αν δεν διαγνωσθούν έγκαιρα όπως το φαιοχρωμοκύττωμα μπορούν να οδηγήσουν ακόμα και σε θανατηφόρα υπερτασική κρίση<sup>68</sup>. Στον Πίνακα 9 παρουσιάζονται επιγραμματικά τα κύρια κλινικά στοιχεία και ο βασικός εργαστηριακός έλεγχος που συμβάλλει στη διάγνωση των κυριότερων αιτιών ενδοκρινικής υπέρτασης<sup>69</sup>.

<b>Πίνακας 9. Αιτίες Ενδοκρινικής Υπέρτασης. Κλινικά Χαρακτηριστικά. Διάγνωση.</b>		
Αιτιολογία	Κλινική Εικόνα	Διάγνωση
Φαιοχρωμοκύττωμα Παραγαγγλίωμα	Κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών, εφίδρωση	Μετανεφρίνες πλάσματος / κλασματικές μετανεφρίνες ούρων 24ωρου
Συγγενής Υπερπλασία Επινεφριδίων  Ανεπάρκεια 11β- υδροξυλάσης	Υπερπαραγωγή ανδρογόνων που μπορεί να οδηγήσει σε αρρενοποίηση θήλεος εμβρύου.  Στους άρρενες μπορεί να παρατηρηθεί πρόωμη ήβη, κοντό ανάστημα και γυναικομαστία (προεφηβικά)	Αυξημένη 17OH PRG, DOC, 11- deoxycortisol, androstendione, testosterone and DHEA-S  Γονιδιακός Έλεγχος
Συγγενής Υπερπλασία Επινεφριδίων  Ανεπάρκεια 17α - υδροξυλάσης	Πρωτοπαθής αμηνόρροια σε θήλεα και ανεπαρκής αρρενοποίηση σε XY έμβρυα.	Χαμηλές ή Χαμηλές/Φυσιολογικές τιμές androstendione, testosterone, DHEA-S, 17OH PRG, αλδοστερόνης, κορτιζόλης  Γονιδιακός Έλεγχος
Σύνδρομο Cushing	Κεντρική παχυσαρκία, πανσεληνοειδές προσωπείο, υπέρταση, ακμή, εκχυμώσεις, ερυθροϊώδεις ραβδώσεις, υπερτρίχωση, διαταραχές εμμήνου ρύσεως, υπεργλυκαιμία	Κατεσταλμένη ACTH  Κορτιζόλη ούρων 24ωρου  Δοκιμασία αναστολής με δεξαμεθαζόνη
Όγκοι με παραγωγή δεοξυκορτικοστερόνης	Υπέρταση – Μεγάλοι επινεφριδιακοί όγκοι, συνήθως	Χαμηλή ρενίνη.  Χαμηλή-Φυσιολογική

	κακοήθεις. Αρρενοποίηση Θηλέων	αλδοστερόνη. Αυξημένη DOC
Σύνδρομο Crousos (Αντίσταση στα γλυκοκορτικοειδή )	Παιδιά με αμφίβολα έξω γεννητικά όργανα ή πρώιμη ήβη. Γυναίκες με δασυτριχισμό, διαταραχές εμμήνου ρύσεως. Άνδρες υπογόνιμοι ή/και ολιγοσπερμία. Υπέρταση.  Όχι κλινικά στοιχεία Cushing.	Υποκαλιαιμία-Αλκάλωση  Αυξημένη DOC, κορτιζόλη, ACTH.  Αυξημένα επινεφριδιακά ανδρογόνα
Φαινομενική υπερέκκριση αλατοκορτικοειδών  (ανεπάρκεια-11β υδροξυλάσης)	Συγγενής: Καθυστέρηση αύξησης/κοντό ανάστημα, υποκαλιαιμία, υπέρταση, πολυουρία, πολυδιψία.  Επίκτητη: οφείλεται σε κατανάλωση γλυκύριζας και εμφανίζεται με υπέρταση και υποκαλιαιμία.	Υποκαλιαιμία, μεταβολική αλκάλωση, χαμηλή ρενίνη, χαμηλή αλδοστερόνη, φυσιολογική αλδοστερόνη  Αυξημένος λόγος τετραϋδροκορτιζόλη /τετραϋδροκορτιζόνη  ούρων 24ωρου
Ακρομεγαλία	Αδρά χαρακτηριστικά προσώπου, αυξημένη εφίδρωση, προγναθισμός, αύξηση διαστάσεων χειλέων- μύτης-γλώσσας, υπεργλυκαιμία, υπέρταση	IGF-1, GH  MRI Υπόφυσης
Νόσος Cushing	Κεντρική παχυσαρκία, πανσεληνοειδές προσωπίο, υπέρταση, ακμή, εκχυμώσεις, ερυθροϊώδεις ραβδώσεις, υπερτρίχωση, διαταραχές εμμήνου ρύσεως, υπεργλυκαιμία	Κορτιζόλη ούρων 24ωρου, Δοκιμασία αναστολής με δεξαμεθαζόνη,  Φυσιολογική-Αυξημένη ACTH,  MRI Υπόφυσης
Υποθυρεοειδισμός	Αδυναμία, κούραση, αύξηση βάρους, βραδυκαρδία, υπέρταση, μυξοίδημα	Αυξημένη TSH  Χαμηλή T3, T4, FT4
Υπερθυρεοειδισμός	Ανησυχία, ευερεθιστότητα, άγχος, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, απώλεια βάρους, υπερδραστηριότητα	Χαμηλή TSH  Αυξημένη T3, T4, FT4
Υπερπαραθυρεοειδισμός	Μυοπάθεια, κούραση, γαστρεντερικές διαταραχές,	Αυξημένη PTH και αυξημένο ασβέστιο ορού

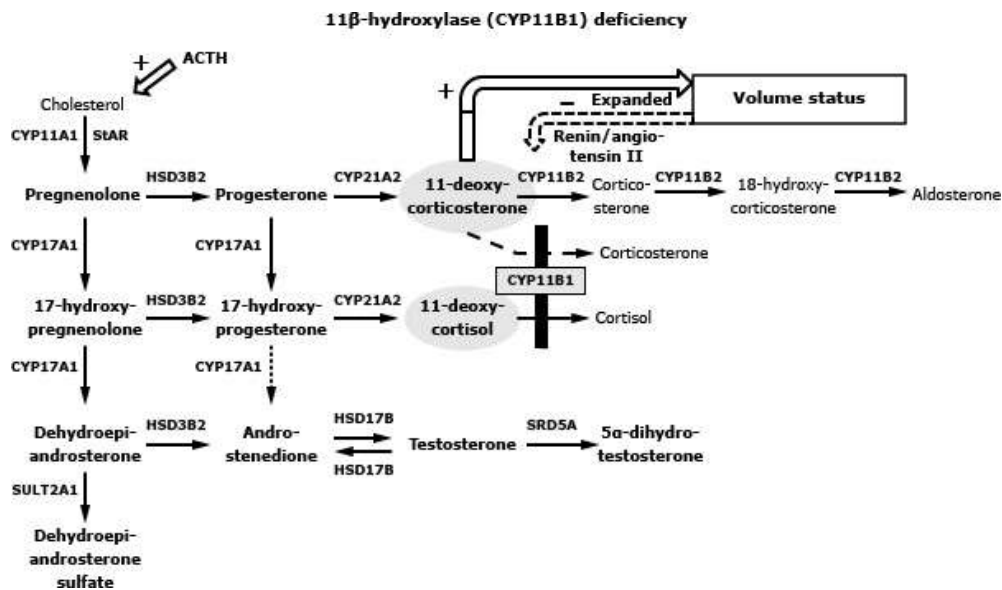
	νεφρασβέστωση, οστεοπόρωση	
Σακχαρώδης Διαβήτης	Πολυουρία, πολυδιψία, παχυσαρκία, μελανίζουσα ακάνθωση	HbA1c, Γλυκόζη
<small>ACTH: Adrenocorticotrophic hormone, DHEA-S: Dehydroepiandrosterone sulfate, DOC: Deoxycorticosterone, GH: Growth hormone, HbA1c: Hemoglobin A1c, IGF: Insulin Growth Factor, MRI: Magnetic Resonance Imaging, PTH: Parathyroid hormone, T4: thyroxine, T3: triiodothyronine, TSH: Thyroid stimulating hormone, 17OHPRG: 17-Hydroxyprogesterone</small>		

Σε ορισμένες περιπτώσεις Ενδοκρινικής Υπέρτασης παρατηρείται αυξημένη αλατοκορτικοειδική δραστηριότητα χωρίς ωστόσο να υπάρχει αντίστοιχα αυξημένη παραγωγή αλδοστερόνης<sup>69</sup>. Οι καταστάσεις αυτές προκύπτουν από υπερπαραγωγή είτε 11-δεοξυκορτικοστερόνης (DOC) είτε από υπερπαραγωγή κορτιζόλης.

### **Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων (ΣΥΕ)**

#### **i) Ανεπάρκεια 11β-υδροξυλάσης**

Η ανεπάρκεια 11β-υδροξυλάσης αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα αιτία ΣΥΕ και αφορά περίπου 5% των περιπτώσεων ΣΥΕ. Η ανεπάρκεια του ενζύμου έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή 11-δεοξυκορτιζόλης και 11-δεοξυκορτικοστερόνης, ουσιών με ισχυρή αλατοκορτικοειδική δράση αλλά και επινεφριδιακών ανδρογόνων (Εικόνα 2)<sup>70</sup>. Έχουν βρεθεί πάνω από 40 μεταλλάξεις του CYP11B1 γονιδίου, υπεύθυνο για την παραγωγή 11β-υδροξυλάσης, το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 8. Ο επιπολασμός της νόσου στο γενικό πληθυσμό είναι περίπου 1 στις 100.000 γεννήσεις, ενώ απαντάται συχνότερα σε Εβραίους μαροκινής καταγωγής<sup>71</sup>. Οι ασθενείς εμφανίζουν υπέρταση και υποκαλιαιμία, ενώ λόγω υπερπαραγωγής ανδρογόνων μπορεί να παρατηρηθεί αρρενοποίηση θηλέων και πρόωμη ήβη στα αγόρια (Πίνακας 9)<sup>72,73</sup>. Η διάγνωση στηρίζεται στα αυξημένα επίπεδα 11-δεοξυκορτιζόλης μετά από δοκιμασίας διέγερσης με synacthen, ενώ η θεραπεία στηρίζεται στη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών με σωστή τιτλοποίηση.

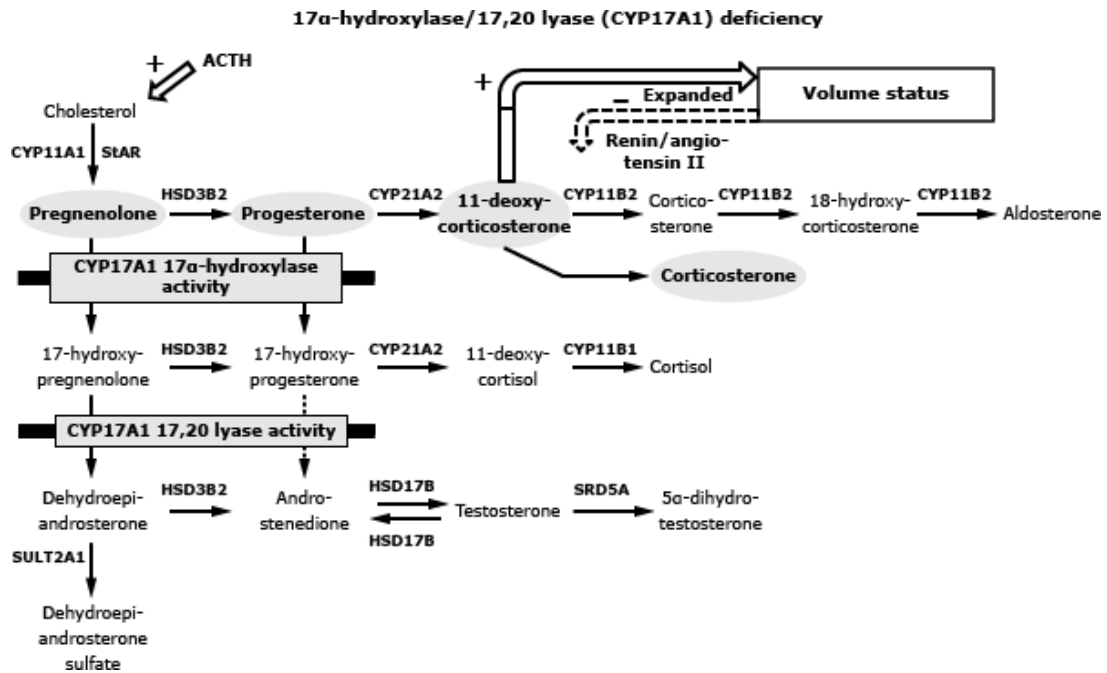


**Εικόνα 2. Ανεπάρκεια 11β-υδροξυλάσης.** Η έλλειψη του ενζύμου προκαλεί αυξημένη παραγωγή 11-deoxycorticosterone και 11-deoxycortisol, πρόδρομων μορίων της αλδοστερόνης και της κορτιζόλης, αντίστοιχα. [πηγή: 2021 UpToDate, Inc.]

## ii) Ανεπάρκεια 17-α υδροξυλάσης

Πρόκειται για σπάνια ενζυμική διαταραχή που οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή κορτιζόλης και ορμονών του φύλου. Η διάγνωση μπορεί να καθυστερήσει μέχρι την εφηβεία. Η ανεπάρκεια του ενζύμου προκαλεί αυξημένη παραγωγή DOC και κορτικοστερόνης με αποτέλεσμα υπέρταση, υποκαλιαιμία, χαμηλή συγκέντρωση ρενίνης και αλδοστερόνης (Εικόνα 3). Αποτελεί αιτία ατελούς αρρενοποίησης για άρρενα νεογνά με καρυότυπο 46XY<sup>74</sup>, ενώ στα θήλεα προκαλεί πρωτοπαθή αμηνόρροια με έλλειψη δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου<sup>75,76</sup>. Η εκδήλωση επινεφριδιακής ανεπάρκειας εξαρτάται από το βαθμό σύνθεσης κορτιζόλης. Το υπεύθυνο γονίδιο CYP17A1 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 10q24. Η διάγνωση γίνεται συνήθως στην εφηβεία με οδηγό την κλινική εικόνα και τα εργαστηριακά ευρήματα (αυξημένη DOC, πρεγνενολόνη, προγεστερόνη). Η θεραπεία στηρίζεται στη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών και ορμονών του φύλου.





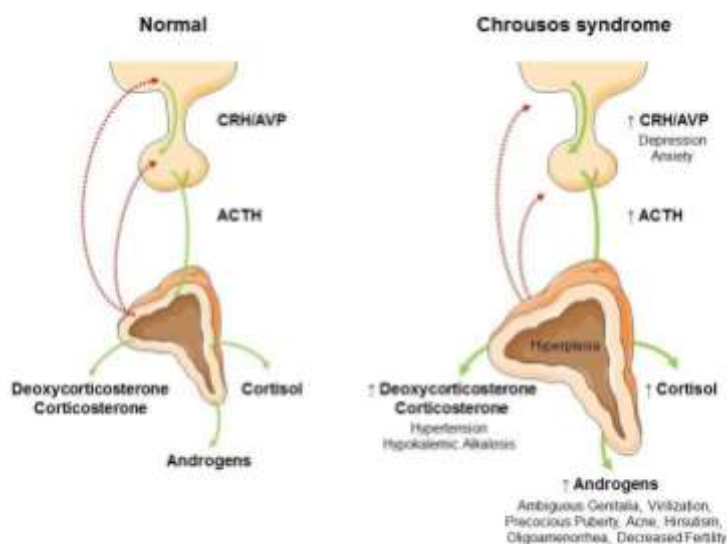
**Εικόνα 3. Ανεπάρκεια 17  $\alpha$  υδροξυλάσης και 17,20 (CYP17A1).** Η έλλειψη του ενζύμου προκαλεί αυξημένη παραγωγή 11-deoxycorticosterone και corticosterone, ουσίες με ισχυρή αλατοκορτικοειδική δράση. [πηγή: 2021 UpToDate, Inc.]

### Όγκοι με παραγωγή δεοξυκορτικοστερόνης

Πρόκειται για σπάνιους επινεφριδιακούς όγκους που στην πλειοψηφία τους είναι κακοήθεις<sup>77</sup>. Εκτός από DOC μπορεί να εκκρίνονται σε μεγάλες ποσότητες ανδρογόνα και οιστρογόνα. Παρατηρείται υπέρταση και υποκαλιαιμία αιφνίδιας έναρξης και ταχείας εξέλιξης. Η αλδοστερόνη και η ρενίνη είναι συνήθως κατεσταλμένες λόγω των υψηλών επιπέδων DOC<sup>69</sup>. Η διάγνωση στηρίζεται στον απεικονιστικό έλεγχο των επινεφριδίων σε συνδυασμό με τα εργαστηριακά ευρήματα (αυξημένη DOC). Η θεραπεία στηρίζεται στη χειρουργική αφαίρεση του όγκου.

### **Chrousos syndrome (Αντίσταση στα γλυκοκορτικοειδή)**

Η αυξημένη παραγωγή κορτιζόλης, με αυξημένη κορτιζόλη ορού και χωρίς τα χαρακτηριστικά κλινικά στοιχεία του συνδρόμου Cushing παρατηρούνται σε ασθενείς με ένα σπάνιο οικογενές σύνδρομο, την γενικευμένη αντίσταση στα γλυκοκορτικοειδή (δυσλειτουργία υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών ή μειωμένη συγγένεια με κορτιζόλη)<sup>78</sup>. Το σύνδρομο οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου *NR3C1*. Οι ασθενείς εμφανίζουν συνήθως υπέρταση, υποκαλιαιμία και αυξημένες συγκεντρώσεις ACTH, DOC, κορτιζόλης και επινεφριδιακών ανδρογόνων (Εικόνα 4), ενώ αρκετοί ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί<sup>78</sup>. Η υπέρταση και η υποκαλιαιμία αποδίδονται στο συνδυαστικό αποτέλεσμα της DOC αλλά και της αυξημένης κορτιζόλης στον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών [τα υψηλά επίπεδα κορτιζόλης ξεπερνούν τη δραστηριότητα του ενζύμου 11β-υδροξυστεροειδικής δεϋδρογενάσης (11βHSD2), το οποίο όπως θα συζητηθεί και στη συνέχεια εμποδίζει τη δράση της κορτιζόλης στον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών μετατρέποντας τη στην ανενεργό κορτιζόνη](Εικόνα 5). Η διάγνωση στηρίζεται στα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης ούρων 24ωρου και επιβεβαιώνεται με γονιδιακό έλεγχο (*NR3C1*). Η θεραπεία στηρίζεται στη χορήγηση υψηλών δόσεων δεξαμεθαζόνης με προσεκτική τιτλοποίηση.



**Εικόνα 4. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου Chrousos.**

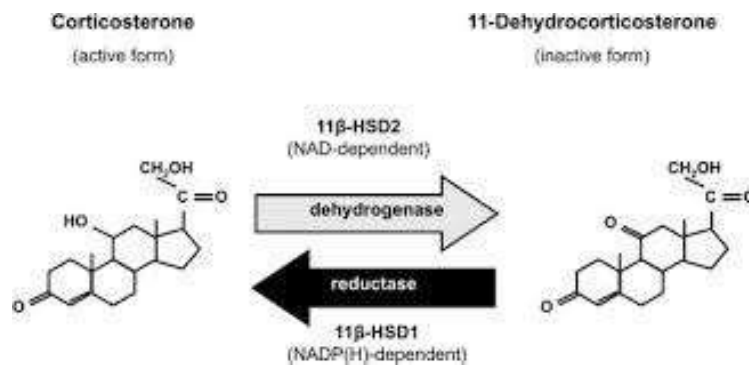
CRH: corticotropin-releasing hormone; AVP: arginine-vasopressin; ACTH: adrenocorticotrophic hormone. [πηγή: Nicolaidis NC et al, Chrousos syndrome: from molecular pathogenesis to therapeutic management. 2015; 45:504-514]

### **Ανεπάρκεια 11β-δεϋδρογενάσης (Φαινομενική υπερέκκριση αλατοκορτικοειδών)**

Πρόκειται για διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου 11β-δεϋδρογενάση (11BHSD2). Το ένζυμο αυτό εκφράζεται μαζί με τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών στα νεφρικά σωληνάκια και καταλύει τη μετατροπή της κορτιζόλης στο ανενεργό μόριο κορτιζόνη<sup>79,80</sup>. Η κορτιζόλη και η αλδοστερόνη συνδέονται με την ίδια συγγένεια με τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών, αλλά η φυσιολογική συγκέντρωση κορτιζόλης στην κυκλοφορία είναι 100 με 1000 φορές υψηλότερη από της αλδοστερόνης<sup>81</sup>. Η κορτιζόνη παρουσιάζει πολύ μικρή συγγένεια για τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών. Σε περίπτωση ανεπαρκούς δραστηριότητας ή κορεσμού του ενζύμου 11BHSD2 τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης αλληλοεπιδρούν και ενεργοποιούν τον υποδοχέα αλατοκορτικοειδών<sup>82</sup>, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπέρτασης (με χαμηλή ρενίνη και αλδοστερόνη) και υποκαλιαιμίας.

Η διαταραχή του ενζύμου μπορεί να είναι κληρονομική (μέσω αυτοσωμικού υπολειπόμενου μηχανισμού) ή επίκτητη. Η επίκτητη διαταραχή του ενζύμου οφείλεται συνήθως στη μακροχρόνια κατανάλωση γλυκύριζας και καρβενοξολόνης (ουσίες που περιέχουν γλυκοριζικό οξύ που αναστέλλει τη δράση της 11BHSD2) αλλά και στο σύνδρομο Cushing λόγω έκτοπης παραγωγής ACTH. Η κληρονομική διαταραχή εκδηλώνεται στην παιδική ηλικία με καθυστέρηση αύξησης, κοντό ανάστημα, σοβαρή υπέρταση, υποκαλιαιμία, πολυουρία.

Η διάγνωση της διαταραχής στηρίζεται στο λόγο τετραϋδροκορτιζόνη προς τετραϋδροκορτιζόλη ούρων 24ωρου<sup>83</sup>, ενώ συνυπάρχουν χαμηλά επίπεδα ρενίνης, αλδοστερόνης, φυσιολογική κορτιζόλη ορού και υποκαλιαιμία. Η θεραπεία στηρίζεται στη χορήγηση σπιρονολακτόνης, επλερενόνης, τριαμετένης ή αμιλορίδης. Σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια έχει ένδειξη η μεταμόσχευση νεφρού.



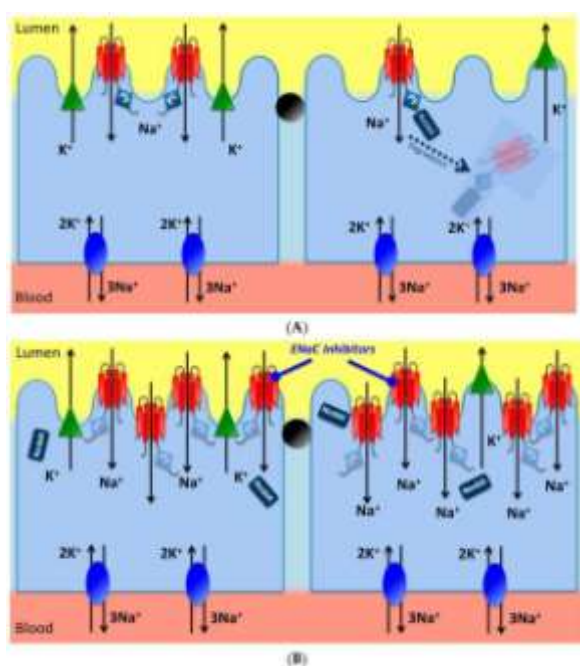
**Εικόνα 5.** Η μετατροπή της κορτιζόλης στο ανενεργό μόριο κορτιζόνη και η μετατροπή κορτιζόνης σε κορτιζόλη καταλύονται από δύο ισομορφές του ενζύμου 11β-υδροξυστεροειδική δεϋδρογενάση (11βHSD). Η 11βHSD1 μετατρέπει την κορτιζόνη σε κορτιζόλη και η 11βHSD2 απενεργοποιεί την κορτιζόλη σε κορτιζόνη. NAD: Nicotinamide adenine dinucleotide, NADPH: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate. [πηγή: 2021 UpToDate Inc.]

### Ενεργοποιητική Μετάλλαξη υποδοχέα Αλατοκορτικοειδών (Υπέρταση επιδεινούμενη από την Κύηση)

Η ενεργοποιητική μετάλλαξη (gain of function) του γονιδίου του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (MR), που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 4q31, μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση υπέρτασης σε νεαρή ηλικία, πριν τα 20 έτη<sup>84</sup>. Πρόκειται για σπάνια αυτόσωμη επικρατούσα διαταραχή που χαρακτηρίζεται από σοβαρή και ανθεκτική στη θεραπεία υπέρταση με χαμηλές τιμές ρενίνης και αλδοστερόνης. Σε in vitro μελέτες παρατηρήθηκε ότι ανταγωνιστές του υποδοχέα MR (όπως η προγεστερόνη ή η σπιρονολακτόνη) δρουν ως αγωνιστές. Η υπέρταση και η υποκαλιαιμία επιδεινώνονται κατά την κύηση (σύνδρομο Geller)<sup>84</sup>, ωστόσο υπέρταση έχει παρατηρηθεί σε φορείς μεταλλάξεων που είναι άνδρες ή μη εγκυμονούσες γυναίκες<sup>85</sup>.

## Σύνδρομο Liddle

Η νόσος περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1963 από τους Liddle και συνεργάτες<sup>86</sup>. Πρόκειται για σπάνια αυτόσωμη επικρατούσα διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπέρταση, υποκαλιαιμία, μεταβολική αλκάλωση με χαμηλά επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης<sup>86,87</sup>. Ο παθογενετικός μηχανισμός του συνδρόμου Liddle είναι ενεργοποιητική μετάλλαξη (gain of function) του γονιδίου που κωδικοποιεί τη β ή γ υπομονάδα των νεφρικών επιθηλιακών διαύλων Νατρίου (Epithelial Na<sup>+</sup> Channel, ENaC) και εδράζεται στο χρωμόσωμα 16p13<sup>88</sup>. Η ενεργοποιητική μετάλλαξη των υπομονάδων β ή γ έχει ως αποτέλεσμα την συνεχή επαναρρόφηση νατρίου στα νεφρικά σωληνάρια, την επακόλουθη έκπτωση του ενδοαγγειακού όγκου και την εμφάνιση υπέρτασης (Εικόνα 6)<sup>89</sup>. Βελτίωση της υπέρτασης παρατηρείται μετά από περιορισμό άλατος και χορήγηση τριαμετένης ή αμιλορίδης (καλιοσυντηρητικά διουρητικά που αναστέλλουν την επαναρρόφηση νατρίου στα νεφρικά σωληνάρια), ενώ η σπιρονολακτόνη δεν είναι αποτελεσματική στη διόρθωση της υπέρτασης στη συγκεκριμένη διαταραχή<sup>89,90</sup>.



**Εικόνα 6. Α.** Οι επιθηλιακοί διάυλοι Νατρίου (ENaC) εκφράζονται στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και ρυθμίζουν την επαναρρόφηση νατρίου στον άπω νεφρώνα. Κυρίαρχο ρόλο στη λειτουργία του παίζουν η αλδοστερόνη και η βαζοπρεσίνη. **Β.** Μεταλλάξεις β και γ υπομονάδας. Οι ενεργοποιητικές (gain of function) μεταλλάξεις των υπομονάδων προκαλούν συνεχή επαναρρόφηση νατρίου στον άπω νεφρώνα. [πηγή: Tetti, M. *et al.* Liddle syndrome: Review of the literature and description of a new case. (2018).]

### **Ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου II (Σύνδρομο Gordon)**

Πρόκειται για σπάνια αυτόσωμη επικρατούσα διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπέρταση, υπερκαλιαιμία, μεταβολική οξέωση, με χαμηλά επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης<sup>91</sup>. Η διαταραχή οφείλεται σε μεταλλάξεις της οικογένειας των κινασών σερίνης/θρεονίνης WNK (WNK1 και WNK4)<sup>92</sup>, που επηρεάζουν τον ευαίσθητο στην θειαζίδη συνμεταφορέα Na-Cl (NCCT) προκαλώντας α) αυξημένη επαναρρόφηση χλωριούχου νατρίου στον άπω νεφρώνα που οδηγεί σε έκπτυξη όγκου και ελαττωμένα επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης και β) μειωμένη απέκκριση καλίου που οδηγεί σε υπερκαλιαιμία. Οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου είναι ακριβώς αντίθετες του συνδρόμου Gitelman. Ο αυστηρός διαιτητικός περιορισμός νατρίου και η χρήση θειαζιδικών διουρητικών αποτελούν τη βάση της θεραπείας του συγκεκριμένου συνδρόμου<sup>93,94</sup>.

## 2) ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΡΕΝΙΝΗΣ - ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ – ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

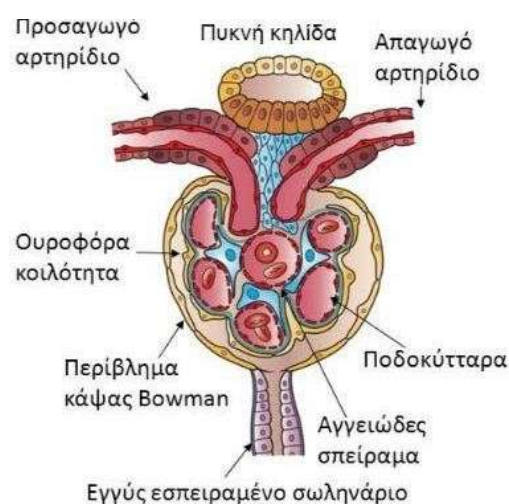
Το Σύστημα Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης – Αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) αποτελεί ένα κρίσιμο ρυθμιστή του ενδοαγγειακού όγκου αίματος του ανθρώπου (αλλά και πολλών ειδών των χερσαίων ζώων) που εξελίχθηκε σταδιακά σε ένα περιβάλλον μειωμένης διαιτητικής πρόσληψης άλατος, και συντέλεσε στην εξέλιξη των χερσαίων ζώων κατά τη μετάβαση τους από την υδρόβια ζωή στην ξηρά (προσαρμογή σε απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις όπως έλλειψη νερού και άλατος, αιμορραγία, διάρροια)<sup>95</sup>. Το ΣΡΑΑ είναι υπεύθυνο για την διατήρηση της ομοιοστασίας του ύδατος και των ηλεκτρολυτών, της ρύθμισης του αγγειακού τόνου και της λειτουργίας του καρδιαγγειακού και του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η ενεργοποίηση του φαίνεται πως παίζει σημαντικό ρόλο σε παθολογικές καταστάσεις όπως η Αρτηριακή Υπέρταση, η Καρδιακή Ανεπάρκεια και η Νεφρική Νόσος. Σύμφωνα με την κλασική – παραδοσιακή θεωρία το ΣΡΑΑ χαρακτηρίζεται από ένα βιοχημικό καταρράκτη διαδοχικών αντιδράσεων που ξεκινά με την έκκριση ρενίνης από τα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής του νεφρού που μετατρέπει το παραγόμενο από το ήπαρ αγγειοτενσινογόνο (υπόστρωμα ρενίνης) στο αδρανές πεπτίδιο αγγειοτενσίνη I, η οποία μετατρέπεται σε δραστική αγγειοτενσίνη II από το μετατροπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης (angiotensin converting enzyme, ACE). Η ενεργοποίηση της αγγειοτενσίνης II από το ACE πραγματοποιείται κυρίως στην πνευμονική κυκλοφορία και συμβάλλει σε αγγειοσύσπαση, έκκριση αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια με επακόλουθη κατακράτηση νατρίου και αύξηση της αρτηριακής πίεσης<sup>96</sup>. Ωστόσο, πέρα από την κλασική θεώρηση του ΣΡΑΑ είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι η δραστική αγγειοτενσίνη II παράγεται τοπικά σε διάφορους ιστούς (αγγεία, καρδιά, εγκέφαλος, νεφρός κλπ) ασκώντας αυτοκρινικές και παρακρινικές δράσεις εξίσου σημαντικές με την αγγειοτενσίνη II της συστηματικής κυκλοφορίας. Συνεπώς, το ΣΡΑΑ περιλαμβάνει τοπικά συστήματα με αυτοκρινική και παρακρινική δράση πέρα από το κλασικό ΣΡΑΑ με ενδοκρινική δράση ενώ η φυσιολογία του φαίνεται πως είναι περισσότερο πολύπλοκη από ένα απλό μονοπάτι που ρυθμίζει τον όγκο αίματος και την αρτηριακή πίεση. Αντίθετα, η ενεργοποίηση αγγειοτενσίνης II

τοπικά σε διάφορους ιστούς φαίνεται πως συμβάλλει σε επιζήμιες δράσεις οργάνων – στόχων λόγω δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, ίνωσης και ιστικής ανακατασκευής<sup>96–99</sup>. Αναλυτική περιγραφή των κύριων στοιχείων του ΣΡΑΑ ακολουθεί στις επόμενες ενότητες.

### Ρενίνη

Η ρενίνη είναι ένζυμο που ανήκει στην οικογένεια πρωτεασών και κωδικοποιείται από γονίδιο που εδράζεται στο χρωμόσωμα 1 (1q32-1q42)<sup>100</sup>. Η σύνθεση της ρενίνης γίνεται από τα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής στους νεφρούς, αρχικά ως προ-ρενίνη (Εικόνα 7). Η δραστική ρενίνη αποθηκεύεται και εκκρίνεται από εκκριτικά κυστίδια των κυττάρων της παρασπειραματικής συσκευής<sup>101,102</sup>. Τα κύρια φυσιολογικά ερεθίσματα για την έκκριση ρενίνης αποτελούν (i) η χαμηλή αιματική παροχή στους νεφρούς (λόγω υπότασης ή απώλεια εξωκυττάριου όγκου) και (ii) αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος.

Σε φυσιολογικά άτομα ο κύριος παράγοντας που καθορίζει την έκκριση ρενίνης είναι η πρόσληψη νατρίου: η αυξημένη πρόσληψη νατρίου προκαλεί έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου και μείωση της έκκρισης ρενίνης, ενώ η χαμηλή πρόσληψη νατρίου (ή απώλειες νατρίου ή υγρών) προκαλεί μείωση εξωκυττάριου όγκου διεγείροντας την έκκριση ρενίνης (Εικόνα 8).



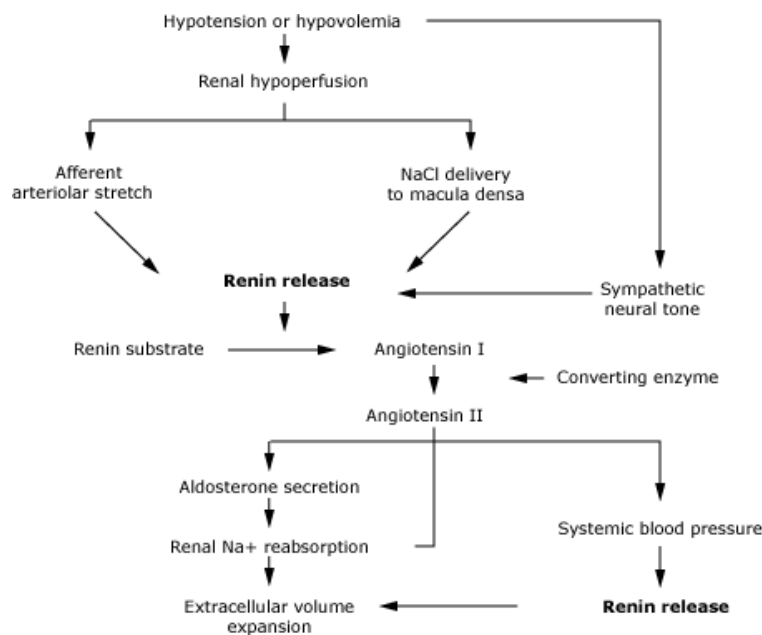
Εικόνα 7. Η παρασπειραματική συσκευή.



Η ανάγκη για οξεία έκκριση ρενίνης (όπως αυτή παρατηρείται επί υποογκαιμίας) διεγείρει την απελευθέρωση της αποθηκευμένης στα εκκριτικά κυστίδια ρενίνης, ενώ η χρόνια επίδραση διεγερτικών ερεθισμάτων αυξάνει τη de novo σύνθεση προ-ρενίνης και ρενίνης<sup>102</sup>.

Οι αλλαγές του εξωκυττάριου όγκου που ρυθμίζουν την έκκριση της ρενίνης γίνονται αισθητές από τα παρακάτω σημεία: α) τασεοϋποδοχείς στο τοίχωμα του προσαγωγού αρτηριολίου<sup>103</sup> β) τασεοϋποδοχείς στην καρδιά και στις αρτηρίες που ρυθμίζουν την δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος και των κατεχολαμινών, παράγοντες που αυξάνουν την έκκριση ρενίνης μέσω των β1 – αδρενεργικών υποδοχέων<sup>104,105</sup> γ) Κύτταρα της πυκνής κηλίδας (Εικόνα 7) στο άπω σωληνάριο, που διεγείρονται από μειωμένη μεταφορά χλωρίου στο άπω σωληνάριο<sup>106,107</sup>.

Η αύξηση της ρενίνης προκαλεί αύξηση της αγγειοτενσίνης II και της αλδοστερόνης, αυξημένη επαναρρόφηση άλατος και έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου. Αντίθετα η μειωμένη έκκριση ρενίνης προκαλεί μειωμένη παραγωγή αγγειοτενσίνης II και αλδοστερόνης, μειωμένη επαναρρόφηση νατρίου και μείωση εξωκυττάριου όγκου. (Εικόνα 8).



**Εικόνα 8. Ρυθμιστικός μηχανισμός έκκρισης ρενίνης**  
[πηγή: 2021 UpToDate, Inc.]

### **Προ-ρενίνη**

Η προ-ρενίνη εκκρίνεται συνεχώς στη συστηματική κυκλοφορία και κυκλοφορεί σε μεγάλη συγκέντρωση<sup>102</sup>. Μάλιστα το 50-90% της ρενίνης στη συστηματική κυκλοφορία είναι προ-ρενίνη και 10% είναι δραστική ρενίνη. Ωστόσο, ο ακριβής φυσιολογικός ρόλος της προ-ρενίνης παραμένει άγνωστος.

### **Αγγειοτενσινογόνο**

Το αγγειοτενσινογόνο είναι μία α2-σφαιρίνη που παράγεται κυρίως στο ήπαρ<sup>108</sup>, αποτελεί υπόστρωμα της ρενίνης, με τη δράση της οποίας στη συστηματική κυκλοφορία δίνει γένεση στο ανενεργό δεκαπεπτίδιο αγγειοτενσίνη Ι. Το αγγειοτενσινογόνο παράγεται ακόμα στον εγκέφαλο, στους νεφρούς, στα επινεφρίδια και στο λιπώδη ιστό<sup>109</sup>, αλλά η κύρια πηγή παραγωγής είναι το ήπαρ. Η παραγωγή του επηρεάζεται από αρκετές ορμόνες: τα από του στόματος οιστρογόνα και τα γλυκοκορτικοειδή διεγείρουν τη σύνθεση του αγγειοτενσινογόνου, αλλά παραμένει άγνωστο αν αυξάνεται αντίστοιχα και η δράση του<sup>110,111</sup>.

### **Μετατρεπτικό Ένζυμο Αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ ή angiotensin converting enzyme, ACE)**

Το ACE καταλύει τη μετατροπή του ανενεργού δεκαπεπτιδίου αγγειοτενσίνη Ι στο δραστικό οκταπεπτίδιο αγγειοτενσίνη ΙΙ (Εικόνα 8) που λαμβάνει χώρα κυρίως στους πνεύμονες και την πνευμονική κυκλοφορία. Εκτός από τους πνεύμονες το ACE ευρίσκεται στο αγγειακό ενδοθήλιο, στα νεφρικά σπειράματα και σε άλλα όργανα<sup>112</sup>. Βέβαια, η μετατροπή της αγγειοτενσίνης Ι σε αγγειοτενσίνη ΙΙ φαίνεται πως καταλύεται και από ένα άλλο ένζυμο, γνωστό ως χυμάση, που εντοπίζεται κυρίως στις καρδιακές κοιλίες και καταλύει τη μετατροπή μέσω οδού ανεξάρτητης του ACE.<sup>113</sup>

## Αγγειοτενσίνη II

Πρόκειται για δραστικό οκταπεπτίδιο που παράγεται από τη δράση του ACE στην αγγειοτενσίνη I<sup>114</sup>(Εικόνα 8). Οι κύριες δράσεις της αγγειοτενσίνης II στη συστηματική κυκλοφορία περιλαμβάνουν: α) αγγειοσύσπαση (η αγγειοτενσίνη II προκαλεί αγγειοσύσπαση μέσω της δράσης της στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων με αποτέλεσμα την αύξηση των αντιστάσεων στη συστηματική κυκλοφορία και υπέρταση) και β) κατακράτηση ύδατος και άλατος (η αγγειοτενσίνη II διεγείρει την επαναρρόφηση άλατος και ύδατος με άμεση δράση στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και έμμεσα με διέγερση έκκρισης αλδοστερόνης από τον φλοιό επινεφριδίων που δρα στα αθροιστικά σωληνάρια)<sup>115-117</sup>. Οι συγκεκριμένες δράσεις στοχεύουν στην διόρθωση της υπότασης και της υποογκαιμίας<sup>115</sup>(Εικόνα 8).

Επιπρόσθετα, η αγγειοτενσίνη II παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR) και στην αιματική παροχή των νεφρών<sup>115</sup>. Η πτώση της αρτηριακής πίεσης κινητοποιεί το ΣΡΑΑ και την έκκριση της αγγειοτενσίνης II, η οποία προκαλεί σύσπαση στο προσαγωγό και απαγωγό αρτηρίδιο του σπειράματος και στη μεσολόβιο αρτηρία του νεφρού (Εικόνα 7), με αποτέλεσμα μείωση της αιματικής παροχής στο νεφρό (λόγω αυξημένων αγγειακών αντιστάσεων), αύξηση των ενδοαυλικών πιέσεων στα νεφρικά τριχοειδή που τελικά συμβάλλουν στη διατήρηση φυσιολογικού GFR<sup>118-120</sup>.

Βέβαια, εκτός από τις προαναφερθείσες δράσεις η αγγειοτενσίνη II σχετίζεται με σημαντικές αλλά επιζήμιες δράσεις ως διαμεσολαβητής φλεγμονής και παράγοντας αθηρογένεσης. Με διάφορους μηχανισμούς - που περιλαμβάνουν δραστικές ρίζες οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS), τον μεταγραφικό παράγοντα NF -κB (nuclear factor- κB), διακυτταρικά μόρια προσκόλλησης (intercellular adhesion molecules, ICAM), μόρια προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων (vascular adhesion molecules, VCAM) και το υπεροξειδίο του υδρογόνου - ασκεί προφλεγμονώδη δράση στα λευκοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων<sup>121-125</sup>. Επίσης, ασκεί μιτογόνο δράση στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων προάγοντας την κυτταρική υπερπλασία, που συμβάλλει στην αθηρογένεση και ενδεχομένως στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη<sup>126</sup>.

Οι δράσεις της αγγειοτενσίνης II διαμεσολαβούνται από δύο ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς που είναι συνδεδεμένοι με G-πρωτεΐνες: τους υποδοχείς AT1 (angiotensin II type I receptor, AT1R) και AT2 (angiotensin II type II receptor, AT2R)<sup>127</sup> (Εικόνα 9). Η πλειοψηφία των δράσεων της αγγειοτενσίνης II – οι κλασικές δράσεις στα αγγεία και στα νεφρικά σωληνάκια αλλά και οι επιζήμιες δράσεις που περιλαμβάνουν ίνωση και φλεγμονή- ολοκληρώνονται μέσω των υποδοχέων AT1, που βρίσκονται πρακτικά σε όλους τους ιστούς<sup>127-129</sup>. Οι AT2 υποδοχείς εκφράζονται κυρίως κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη και η έκφραση τους μειώνεται μετά τη γέννηση, αλλά υπερεκφράζονται (upregulation) σε παθολογικές καταστάσεις όπως καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικές βλάβες και επούλωση τραυμάτων<sup>130-132</sup>. Οι AT2 υποδοχείς ανήκουν στο προστατευτικό σκέλος του ΣΡΑΑ καθώς η ενεργοποίησή τους από την αγγειοτενσίνη II ανταγωνίζεται τις κλασικές του δράσεις, προκαλώντας αγγειοδιαστολή και ασκώντας αντι-ινωτική και αντιφλεγμονώδη δράση<sup>129,133</sup> (Εικόνα 9).

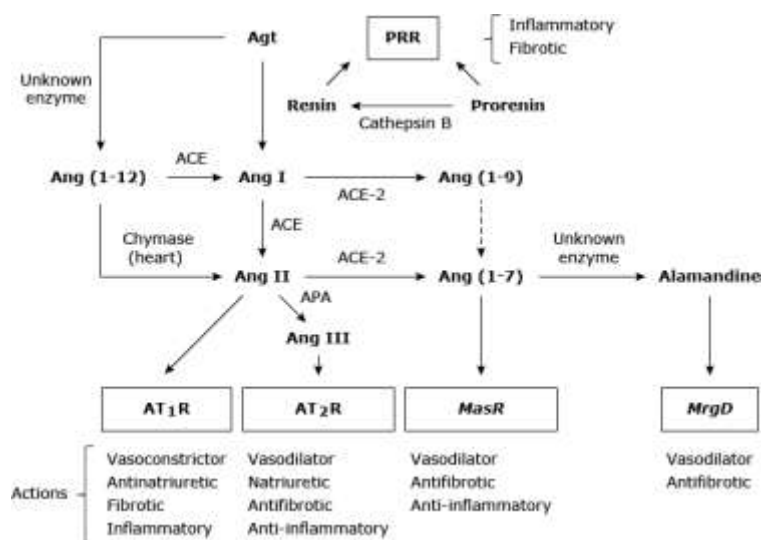
Τα τελευταία χρόνια έχουν περιγραφεί και άλλα στοιχεία που αποτελούν μέρος του ΣΡΑΑ, πέρα από τα κλασικά στοιχεία που προαναφέρθηκαν:

Με τη δράση του ενζύμου αμινοπεπτιδάση A η αγγειοτενσίνη II μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη III, που έχει σημαντικά μικρότερη αγγειοσυσπαστική δράση από την αγγειοτενσίνη II. Η αγγειοτενσίνη III με τη δράση της αμινοπεπτιδάσης B μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη IV, πεπτίδιο με αγγειοδιασταλτική δράση<sup>96</sup>.

Ένα νέο ένζυμο με δράση καρβοξυπεπτιδάσης - παρόμοιο με το ACE, το angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) - καταλύει τη μετατροπή της αγγειοτενσίνης II στο δραστικό επταπεπτίδιο αγγειοτενσίνη 1-7 (Ang 1-7)<sup>133,134</sup>. Επίσης, το ACE2 μετατρέπει την αγγειοτενσίνη I σε αγγειοτενσίνη 1-9 (Ang 1-9), η οποία μετατρέπεται στη συνέχεια σε Ang 1-7 από το ACE<sup>129,133,134</sup>. Το πεπτίδιο ang 1-7 συνδέεται με τον υποδοχέα του πρωτο-ογκογονιδίου Mas (υποδοχέας που συνδέεται με G- πρωτεΐνες, MasR) και προκαλεί αντιφλεγμονώδεις και αντι-ινωτικές δράσεις<sup>129,133,134</sup> (Εικόνα 9). Συνεπώς, ο άξονας ACE2/Ang 1-7/MasR φαίνεται πως δρα αντιρροπιστικά στον κλασικό άξονα ACE/Ang II/AT1R σηματοδοτώντας

αντίθετες από τις κλασικές δράσεις, αποτελώντας το προστατευτικό σκέλος του ΣΡΑ (Εικόνα 9). Ωστόσο, ο ακριβής φυσιολογικός ρόλος του συγκεκριμένου μονοπατιού αλλά και ενδεχόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις (μέσω ενεργοποίησης του) παραμένουν ακόμα αδιευκρίνιστα<sup>129</sup>.

Τέλος, πρόσφατα βρέθηκε ότι ένα νέο πεπτίδιο αγγειοτενσίνης, η αλαμανδίνη (alamandine) αποτελεί μέρος του προστατευτικού σκέλους του ΣΡΑΑ. Η αλαμανδίνη (πεπτίδιο αγγειοτενσίνης με αλανίνη αντί ασπαρτικό στο αμινοτελικό της άκρο) είναι ενδογενής συνδέτης ενός υποδοχέα που συνδέεται με G-πρωτεΐνες και σχετίζεται με το Mas, του Mas-related G protein coupled receptor member D (MrgD) μέσω του οποίου φαίνεται πως ασκεί αγγειοδιασταλτικές δράσεις στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), τους νεφρούς και την καρδιά<sup>135</sup> (Εικόνα 9).



**Εικόνα 9. Το Σύστημα Ρενίνης- Αγγειοτενσίνης.**

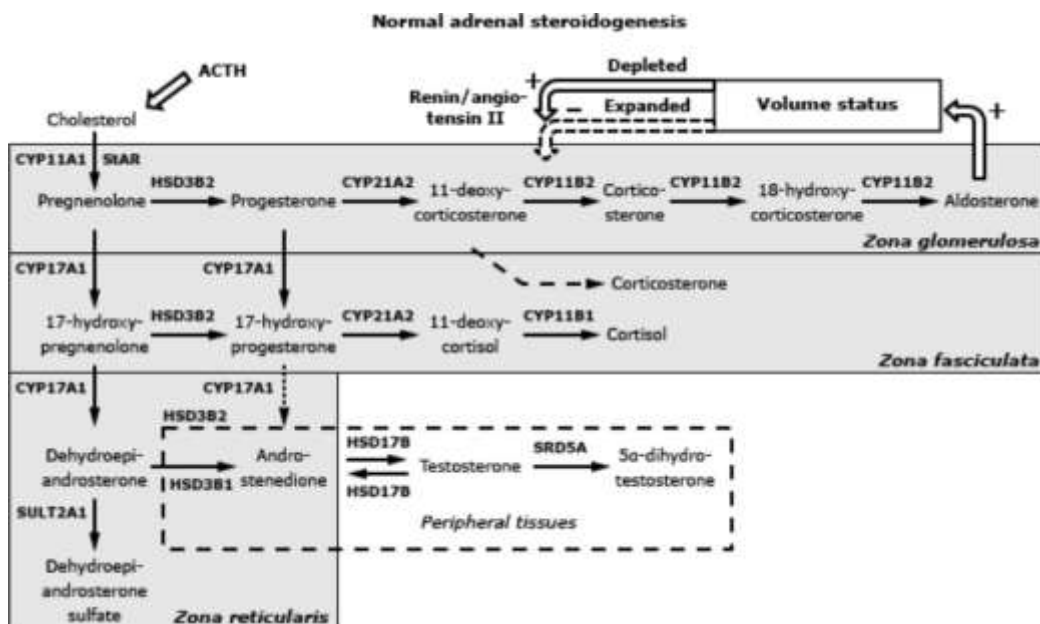
ACE: angiotensin converting enzyme, Agt: angiotensinogen, Ang: angiotensin, APA: aminopeptidase A, AT1R: angiotensin II type 1 receptor, AT1R, AT2R: angiotensin II type 2 receptor, MasR: Mas Receptor, MrgD: Mas-related G protein coupled receptor member D, PRR: prorenin receptor. [πηγή: Carey, R. M. The intrarenal renin-angiotensin system in hypertension. (2015).]

## Αλδοστερόνη

Η αλδοστερόνη είναι η κύρια αλατοκορτικοειδής ορμόνη στον άνθρωπο. Οι κλασικές δράσεις της αλδοστερόνης περιλαμβάνουν τη ρύθμιση του εξωκυττάριου όγκου και την ομοιοστασία των ηλεκτρολυτών μέσω δράσεων στα αθροιστικά σωληνάρια του νεφρού, προκαλώντας αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου και χλωρίου (που συμβάλλει στην αυξημένη επαναρρόφηση ύδατος και έκπτυξη του ενδαγγειακού όγκου) και αυξημένη απέκκριση καλίου και ιόντων υδρογόνου στα ούρα<sup>136</sup>. Εκτός από τις κλασικές δράσεις στο νεφρό, η αλδοστερόνη ασκεί μη κλασικές εξωεπινεφριδιακές δράσεις κυρίως σε καρδιαγγειακούς ιστούς, ο ρόλος των οποίων αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο σε αρκετές παθήσεις<sup>3,137</sup>.

## Σύνθεση Αλδοστερόνης

Η βιοσύνθεση της αλδοστερόνης πραγματοποιείται σχεδόν αποκλειστικά στη σπειροειδή ζώνη (zona glomerulosa, ZG), την εξωτερική στιβάδα του φλοιού των επινεφριδίων και περιλαμβάνει τη δράση τριών ενζύμων του κυτοχρώματος P450 και μίας υδροξυστεροειδικής δεϋδρογενάσης<sup>3</sup> (Εικόνα 10).



Εικόνα 10. Βιοσύνθεση επινεφριδιακών στεροειδών. [πηγή: 2021 UpToDate, Inc.]

Το πρόδρομο μόριο για τη σύνθεση των στεροειδών ορμονών τόσο των επινεφριδίων όσο και των γονάδων είναι η χοληστερόλη, η οποία είτε συντίθεται de novo στα επινεφρίδια από το οξεικό οξύ είτε προσλαμβάνεται έτοιμη από την κυκλοφορία. Το αρχικό και απαραίτητο βήμα για τη βιοσύνθεση των στεροειδών περιλαμβάνει την είσοδο της χοληστερόλης στα μιτοχόνδρια με τη βοήθεια μιας ειδικής πρωτεΐνης, της οξείας ρυθμιστικής πρωτεΐνης της στεροειδογένεσης (steroidogenic acute regulatory protein, StAR)<sup>138</sup>. Στα μιτοχόνδρια (εσωτερική μεμβράνη) η χοληστερόλη μετατρέπεται σε πρεγνενολόνη από το ένζυμο αποκοπής πλάγιας αλυσού χοληστερόλης (P450<sub>sc</sub>, cholesterol side chain cleavage enzyme, κωδικοποιείται από το γονίδιο *CYP11A1*) διαδικασία που βρίσκεται υπό τον έλεγχο της ACTH<sup>139</sup>. Η πρεγνενολόνη εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα και στο λείο ενδοπλασματικό δίκτυο και μετατρέπεται από το ένζυμο 3β- hydroxysteroid dehydrogenase (3βHSD, κωδικοποιείται από το γονίδιο *HSD3B2*) σε προγεστερόνη<sup>140</sup>. Στο λείο ενδοπλασματικό δίκτυο η προγεστερόνη υφίσταται υδροξυλίωση από το ένζυμο 21-υδροξυλάση (P450<sub>c21</sub>, κωδικοποιείται από το γονίδιο *CYP21A2*) και μετατρέπεται σε δεοξυκορτικοστερόνη (deoxycorticosterone, DOC). Τα τρία τελευταία βήματα για τη σύνθεση της αλδοστερόνης, στα οποία η DOC υφίσταται προοδευτικά 11 – υδροξυλίωση, 18- υδροξυλίωση και 18-οξείδωση, πραγματοποιούνται στα μιτοχόνδρια και καταλύονται από ένα ένζυμο, τη συνθάση της αλδοστερόνης (P450<sub>11AS</sub>, κωδικοποιείται από το γονίδιο *CYP11B2*)<sup>141</sup>. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σύμφωνα με παλαιότερες αναφορές το πρώτο από τα τρία βήματα για τη σύνθεση της αλδοστερόνης, δηλαδή η 11-υδροξυλίωση της DOC, θεωρείτο αποτέλεσμα της δράσης του ενζύμου 11-β υδροξυλάση (P450<sub>c11β</sub>, κωδικοποιείται από το *CYP11B1*)<sup>142</sup>. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι το CYP11B1 δεν εκφράζεται στη σπειροειδή ζώνη (ZG), αλλά αντίθετα εκφράζεται αποκλειστικά στη στηλιδωτή ζώνη (η μεσαία ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων, zona fasciculata, ZF) και στη δικτυωτή ζώνη (η εσωτερική ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων, zona reticularis, ZR)<sup>143</sup>. Έτσι, η σύνθεση της αλδοστερόνης πραγματοποιείται στην σπειροειδή ζώνη, λόγω της αποκλειστικής έκφρασης του CYP11B2 στη ζώνη αυτή, το οποίο είναι ένζυμο κλειδί για τη βιοσύνθεση της αλδοστερόνης<sup>141</sup> (Εικόνα 10).

Η βιοσύνθεση της κορτιζόλης ακολουθεί το ίδιο μονοπάτι με την σύνθεση της αλδοστερόνης μέχρι και τη μετατροπή της χοληστερόλης σε πρεγνενολόνη από το ένζυμο P450<sub>sc</sub>. Ωστόσο, για την παραγωγή κορτιζόλης είναι απαραίτητη η 17-α-υδροξυλίωση της πρεγνενολόνης και της προγεστερόνης (παράγεται από τη δράση της 3βHSD στην πρεγνενολόνη) που καταλύονται από το ένζυμο 17α-υδροξυλάση (P450<sub>c17</sub>, κωδικοποιείται από το ένζυμο *CYP17*) (Εικόνα 10). Έτσι προκύπτει η 17-υδροξυπρεγνενολόνη, η οποία μετατρέπεται με τη δράση της 3βHSD σε 17-υδροξυπρογεστερόνη, η οποία θα μετατραπεί από την 21-υδροξυλάση σε 11-δεοξυκορτιζόλη. Το τελικό βήμα για τη σύνθεση της κορτιζόλης περιλαμβάνει την υδροξυλίωση της 11-δεοξυκορτιζόλης από την 11β-υδροξυλάση (P450<sub>C11β</sub>, κωδικοποιείται από το γονίδιο *CYP11B1*) (Εικόνα 10).

Στα φυσιολογικά επινεφρίδια η βιοσύνθεση της αλδοστερόνης λαμβάνει χώρα αποκλειστικά στη σπειροειδή ζώνη (ZG), ενώ της κορτιζόλης στη στηλιδωτή (ZF), φαινόμενο γνωστό ως “functional zonation”. Οι μηχανισμοί που ευθύνονται για το συγκεκριμένο φαινόμενο περιλαμβάνουν: 1) αποκλειστική έκφραση του *CYP11B2* στη ZG<sup>144,145</sup>, 2) αποκλειστική έκφραση του *CYP17*<sup>146</sup> και του *CYP11B1*<sup>143</sup> στη ZF και ZR (απαραίτητα ένζυμα για τη σύνθεση της κορτιζόλης) και 3) απουσία έκφρασης του *HSD3B2* (απαραίτητο για τη σύνθεση αλδοστερόνης και κορτιζόλης) στη ZR<sup>143</sup>.

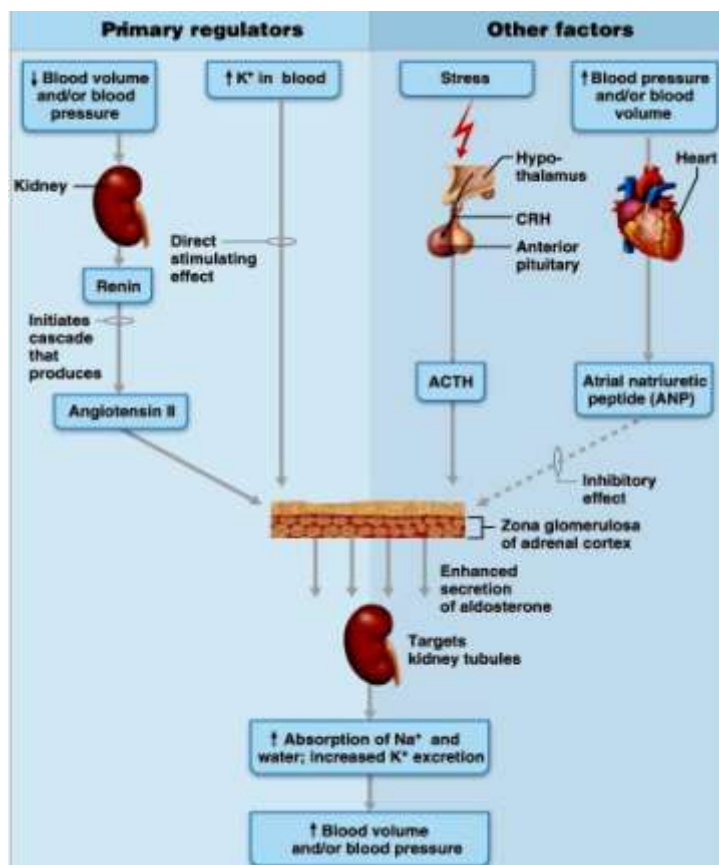
#### Ρυθμιστικοί Μηχανισμοί Έκκρισης Αλδοστερόνης

Η έκκριση της αλδοστερόνης βρίσκεται υπό τον έλεγχο διαφόρων παραγόντων (Πίνακας 10). Οι κύριοι ρυθμιστές της έκκρισης αλδοστερόνης είναι το ΣΡΑ, τα επίπεδα Καλίου (K<sup>+</sup>) ορού και η ACTH (Εικόνα 11). Οι υπόλοιποι παράγοντες έχουν δευτερεύουσα σημασία στην έκκριση της<sup>3</sup>. Η παραγωγή της αλδοστερόνης τροποποιείται από τους ρυθμιστές της έκκρισης της, καθώς είτε δρουν άμεσα (εντός λεπτών) αυξάνοντας την έκφραση των ενζύμων StAR και P450<sub>sc</sub>, είτε χρόνια (από ώρες έως ημέρες) αυξάνοντας την έκφραση του *CYP11B2*<sup>141</sup>.



**Πίνακας 10. Ρυθμιστές της έκκρισης αλδοστερόνης.**

ΔΙΕΓΕΡΣΗ	ΑΝΑΣΤΟΛΗ
Αγγειοτενσίνη II	Κολπικό Νατριουρητικό Πεπτίδιο (ANP)
Κάλιο	Σωματοστατίνη
ACTH	Ντοπαμίνη
Σεροτονίνη	Οιστρογόνα (μέσω του ERβ υποδοχέα)
Ενδοθηλίνη I	
Βαζοπρεσίνη	
Urotensin- II	
Παραθορμόνη	
Λεπτίνη	

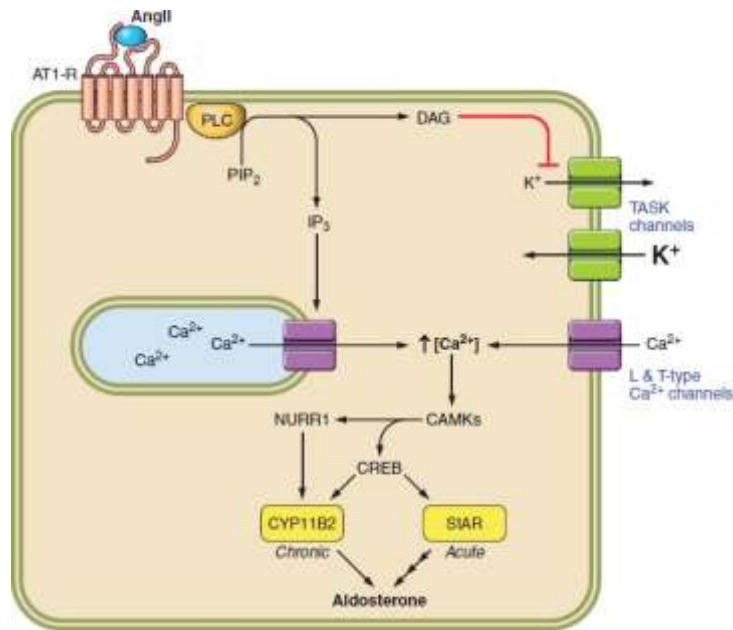


**Εικόνα 11. Παράγοντες ρύθμισης της έκκρισης αλδοστερόνης**  
 [πηγή:2010 Pearson Education,Inc.]

## 1. Σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ)

Το ΣΡΑ αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της έκκρισης αλδοστερόνης. Η αγγειοτενσίνη II διεγείρει την παραγωγή αλδοστερόνης (οξεία ή χρόνια διέγερση) μέσω των AT1 υποδοχέων στην σπειροειδή ζώνη. Η οξεία διέγερση προκύπτει από αυξημένη ενζυματική δραστηριότητα του StAR<sup>141</sup> μέσα από ένα ενδοκυττάριο καταρράκτη γεγονότων που περιλαμβάνει: α) ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης C (PLC) που υδρολύει την φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη (P1P2) σε τριφωσφορική ινοσιτόλη (IP3) και διαγλυκερόλη (DAG)<sup>147,148</sup>, β) επαγόμενη από την DAG αναστολή των διαύλων καλίου (TWIK-related acid sensitive K<sup>+</sup> channels, TASK), που φυσιολογικά διατηρούν το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης γ) εκπόλωση της μεμβράνης, δ) είσοδο ασβεστίου από την κυτταρική μεμβράνη μέσω L- και T- type διαύλων ασβεστίου<sup>149</sup>. Η τριφωσφορική ινοσιτόλη διεγείρει την απελευθέρωση ασβεστίου από το ενδοπλασματικό δίκτυο ενεργοποιώντας εξαρτώμενες από το ασβέστιο/καλμοδουλίνη πρωτεϊνικές κινάσες (CaMK)<sup>150</sup> οι οποίες τελικά ενεργοποιούν τον μεταγραφικό παράγοντα cAMP-response element binding protein (CREB) που αυξάνει τη δραστηριότητα του StAR<sup>151</sup> (Εικόνα 12). Η επαγόμενη από την DAG ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης D (PLD) και των πρωτεϊνικών κινασών C (PKC) και D (PKD) είναι μία ακόμα ενδοκυττάρια οδός με την οποία ενεργοποιείται ο μεταγραφικός παράγοντας CREB αυξάνοντας τη δραστηριότητα του ενζύμου StAR<sup>141,152</sup>.

Η παραγωγή αλδοστερόνης μετά από χρόνια διέγερση από την αγγειοτενσίνη II γίνεται με αύξηση της έκφρασης της συνθάσης αλδοστερόνης (CYP11B2) αλλά και πιθανά με αύξηση της σπειροειδούς ζώνης λόγω υπερτροφίας και υπερπλασίας των κυττάρων της<sup>153</sup>. Η χρόνια διέγερση της βιοσυνθετικής οδού αλδοστερόνης από την αγγειοτενσίνη II περιλαμβάνει πρακτικά τους ίδιους δεύτερους αγγελιοφόρους όπως και η οξεία διέγερση, κυρίως την παραγωγή IP3 και DAG. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου με επακόλουθη αύξηση της δραστηριότητας CaMK κινασών, οι οποίες ενεργοποιούν μεταγραφικούς παράγοντες όπως ο CREB και ο NURR1 (nuclear receptor related 1 protein)<sup>154</sup>, που προκαλούν αυξημένη έκφραση του ενζύμου CYP11B2 (Εικόνα 12). Το ΣΡΑ δεν διεγείρει την παραγωγή κορτιζόλης.



**Εικόνα 12. Κυτταρικές διεργασίες που διεγείρονται από την αγγειοτενσίνη II και το αυξημένο Κάλιο και οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή αλδοστερόνης στη σπειροειδή ζώνη.** [πηγή: Stowasser, M. & Gordon, R. D. Primary aldosteronism: Changing definitions and new concepts of physiology and pathophysiology both inside and outside the kidney. 2016]  
 AngII: angiotensin II, AT1-R: angiotensin type 1 receptor, CaMK: calcium/calmodulin-dependent protein kinase, CREB: cAMP-response element binding protein, DAG: diacylglycerol, IP3: inositol trisphosphate, PIP2: phosphatidylinositol, PLC: phospholipase C, TASK: TWIK-related acid sensitive K<sup>+</sup> channels.

## 2. Κάλιο

Η αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου στην κυκλοφορία διεγείρει την παραγωγή αλδοστερόνης στη σπειροειδή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων, ενώ η αλδοστερόνη αυξάνει την απέκκριση καλίου στα ούρα μειώνοντας τα επίπεδα του στην κυκλοφορία (Εικόνα 11). Ακόμα και μικρή αύξηση του καλίου της τάξης 0,1 mmol/L αυξάνει την αλδοστερόνη κατά 35%, ενώ μείωση του καλίου κατά 0,3mmol/L μειώνει την αλδοστερόνη κατά 46%<sup>155</sup>. Σε κυτταρικό επίπεδο, το κάλιο προκαλεί αύξηση της σύνθεσης της αλδοστερόνης μέσω αύξησης του ενδοκυττάριου ασβεστίου<sup>156</sup> (Εικόνα 12). Η αύξηση του καλίου στον ορό προκαλεί εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και ενεργοποίηση των διαύλων ασβεστίου (L- και T- type). Η επακόλουθη αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου ενεργοποιεί CaMK κινάσες που προκαλούν τόσο οξεία (μέσω αύξησης δραστηριότητας StAR) όσο και χρόνια (μέσω αύξησης δραστηριότητας CYP11B2) διέγερση της σύνθεσης της αλδοστερόνης<sup>141,157</sup> (Εικόνα 12). Οι συγκεντρώσεις του καλίου δεν επηρεάζουν την έκκριση της κορτιζόλης.

### 3. ACTH

Η ACTH αποτελεί σημαντικό διεγερτικό παράγοντα έκκρισης της αλδοστερόνης, αλλά σε αντίθεση με την αγγειοτενσίνη και το κάλιο προκαλεί μόνο οξεία αύξηση της έκκρισης της αλδοστερόνης<sup>141</sup>. Η ACTH συνδέεται με τον υποδοχέα της MC2R (melanocortin type 2 receptor) διεγείροντας την παραγωγή τόσο της κορτιζόλης όσο και της αλδοστερόνης<sup>158</sup>. Η σύνδεση της ACTH με τον υποδοχέα της προκαλεί ενεργοποίηση της αδενυλκυκλάσης και του cAMP, αυξάνοντας τη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA). Η ενεργοποίηση της PKA αυξάνει την έκφραση και τη δραστηριότητα του ενζύμου StAR<sup>159,160</sup> αλλά συμβάλλει και στην αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου που προκαλεί οξεία αύξηση της έκκρισης της αλδοστερόνης<sup>161,162</sup>. Βέβαια, πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο ρόλος της ACTH στην έκκριση της αλδοστερόνης είναι περισσότερο πολύπλοκος από ότι πιστεύουμε. Σε πρόσφατη μελέτη με 61 νορμοτασικούς και 113 υπερτασικούς ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση (ο ΠΑ είχε αποκλειστεί στους υπερτασικούς με διαγνωστική δοκιμασία) που όλοι τους είχαν φυσιολογική απεικόνιση σε αξονική τομογραφία επινεφριδίων πραγματοποιήθηκε δοκιμασία διέγερσης με ultra-low ACTH (ενδοφλέβια χορήγηση 0,03μg ACTH). Το 27% των υπερτασικών ασθενών παρουσίασε σημαντική αύξηση της αλδοστερόνης μετά τη δοκιμασία (υπεραπάντηση της αλδοστερόνης στην ACTH), ενώ η χορήγηση αγωγής με ανταγωνιστές υποδοχέων αλδοστερόνης συνέβαλε στην ρύθμιση της ΑΠ. Τα ευρήματα αυτά εν μέρει υποδεικνύουν ότι το χρόνια stress μέσω της ACTH (χρόνια διέγερση) μπορεί να ευαισθητοποιήσει τα κύτταρα της σπειροειδούς ζώνης σε διεγερτικά ερεθίσματα όπως η ACTH ή/και η ρενίνη- αγγειοτενσίνη II<sup>163</sup>.

### 4. Άλλοι ρυθμιστικοί παράγοντες

Κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (atrial natriuretic peptide, ANP): Αναστέλλει την παραγωγή αλδοστερόνης τόσο σε βασικές συνθήκες όσο και μετά από διέγερση (αγγειοτενσίνη II, Κάλιο, ACTH)<sup>164-166</sup> αποτρέποντας σε κυτταρικό επίπεδο την εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και την είσοδο ασβεστίου στο κύτταρο. Το ANP ανταγωνίζεται τις δράσεις της αλδοστερόνης στον όγκο αίματος και στην

αρτηριακή πίεση. Τα επίπεδα του ANP είναι αυξημένα στον ΠΑ και μειώνονται μετά από θεραπεία με επινεφριδεκτομή ή κατά την αγωγή με σπιρονολακτόνη<sup>167,168</sup>.

Ντοπαμίνη: Ασκει τονική ανασταλτική δράση στην έκκριση της αλδοστερόνης μέσω των D2 ντοπαμινεργικών υποδοχέων (DA2) που εκφράζονται στα κύτταρα της σπειροειδούς ζώνης<sup>169-171</sup>. Η χορήγηση ανταγωνιστών DA2 υποδοχέων (κυρίως μετοκλοπραμίδης) προκαλεί σημαντική αύξηση της αλδοστερόνης<sup>172</sup>, αλλά η χορήγηση ντοπαμίνης ή αγωνιστών ντοπαμίνης δεν επηρεάζει την έκκριση αλδοστερόνης, υποδηλώνοντας πλήρη ντοπαμινεργική αναστολή σε βασικές συνθήκες<sup>171</sup>. Επιπρόσθετα, η ντοπαμίνη φαίνεται πως περιορίζει εκλεκτικά την επαγόμενη από την αγγειοτενσίνη II αύξηση της αλδοστερόνης, αλλά όχι την επαγόμενη από την ACTH αύξηση της ορμόνης<sup>173</sup>.

Βαζοπρεσσίνη: Φαίνεται πως διεγείρει την παραγωγή αλδοστερόνης μέσω των V1 υποδοχέων<sup>174</sup>, ενώ η ανίχνευση της σε κύτταρα του μυελού και του φλοιού των επινεφριδίων καθώς και σε αδενώματα που παράγουν αλδοστερόνη (ΑΠΑ), ενισχύει την πιθανότητα να επηρεάζει την παραγωγή αλδοστερόνης με παρακρινική δράση<sup>175</sup>.

Σωματοστατίνη: Φαίνεται πως αναστέλλει την επαγόμενη από την αγγειοτενσίνη II αύξηση της αλδοστερόνης<sup>176</sup>, αλλά όχι την επαγόμενη από την ACTH<sup>177</sup>.

Παραθορμόνη (PTH): Πειραματικά και κλινικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η PTH διεγείρει την παραγωγή αλδοστερόνης είτε με άμεση δράση της PTH σε υποδοχείς PTH στα κύτταρα σπειροειδούς ζώνης, είτε δευτερευόντως με επαγόμενη από την PTH αύξηση της ρενίνης<sup>178</sup>. Σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό τα επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης είναι υψηλότερα και υποχωρούν μετά την αφαίρεση του αδενώματος παραθυρεοειδίων<sup>179</sup>, ενώ οι ασθενείς με ΠΑ έχουν υψηλότερα επίπεδα PTH συγκριτικά με ασθενείς με Ιδιοπαθή Υπέρταση, τα οποία μειώνονται μετά από χειρουργική ή φαρμακευτική θεραπεία του ΠΑ<sup>180</sup>.

## Δράσεις Αλδοστερόνης σε Κυτταρικό Επίπεδο

### Γενομικές Δράσεις

Η αλδοστερόνη όπως προαναφέρθηκε αποτελεί το κύριο αλατοκορτικοειδές στον άνθρωπο και η κύρια δράση της είναι η ρύθμιση του εξωκυττάριου όγκου, της αρτηριακής πίεσης και της ομοιοστασίας του καλίου<sup>3</sup>. Οι κλασικές δράσεις της αλδοστερόνης ασκούνται μέσω των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών [mineralocorticoid receptors (MR)] που εντοπίζονται στο κυτταρόπλασμα των επιθηλιακών κυττάρων, κυρίως στα αθροιστικά σωληνάκια του νεφρού, καθώς επίσης στο επιθήλιο του παχέος εντέρου και στους ιδρωτοποιούς αδένες<sup>3</sup>. Ο MR ανήκει στην υπερ-οικογένεια των πρωτεϊνικών πυρηνικών υποδοχέων, ομάδα μεταγραφικών παραγόντων που ενεργοποιούνται από ειδικό προσδέτη (ligand activated transcription factors) και ρυθμίζουν την μεταγραφή γονιδίων στόχων<sup>181</sup>. Οι κλασικές δράσεις της αλδοστερόνης που ασκούνται μέσω του MR χαρακτηρίζονται ως γενομικές και απαιτούν ένα λανθάνοντα χρόνο από τη στιγμή σύνδεσης της αλδοστερόνης στον MR έως την μεταγραφή και έκφραση των αντίστοιχων γονιδίων και περιγράφονται αναλυτικά στη συνέχεια (Εικόνα 13).

Η σύνδεση της αλδοστερόνης με τον MR στα επιθηλιακά κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση και μετατόπιση του στον πυρήνα του κυττάρου. Στον πυρήνα συνδέεται με στοιχεία ανταποκρινόμενα στα γλυκοκορτικοειδή (glucocorticoid response element, GRE) και λειτουργεί ως μεταγραφικός παράγοντας<sup>181</sup> ρυθμίζοντας την έκφραση γονιδίων με τελικό αποτέλεσμα την επαναρρόφηση νατρίου και την απέκκριση καλίου:

α) Αυξάνεται η έκφραση της κινάσης σερίνης-θρεονίνης Sgk1. Η Sgk1 φωσφορυλιώνει και απενεργοποιεί την neural-precursor-cell-expressed, developmentally downregulated (Nedd) 4-2 protein, μίας ουμπικουιτινικής λιγκάσης (ubiquitin ligase) η οποία είναι υπεύθυνη για την αποδόμηση του επιθηλιακού διαύλου νατρίου (ENaC) στο κυτταρόπλασμα<sup>182</sup> [το σύμπλεγμα ENaC/Nedd4-2 εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα, ενώνεται με ουμπικουτίνες του κυτταροπλάσματος (ENaC ubiquitination), και τελικά γίνεται αποδόμηση του ENaC – Εικόνα 13]. Έτσι, η απενεργοποίηση της Nedd4-2 από την Sgk1 έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των

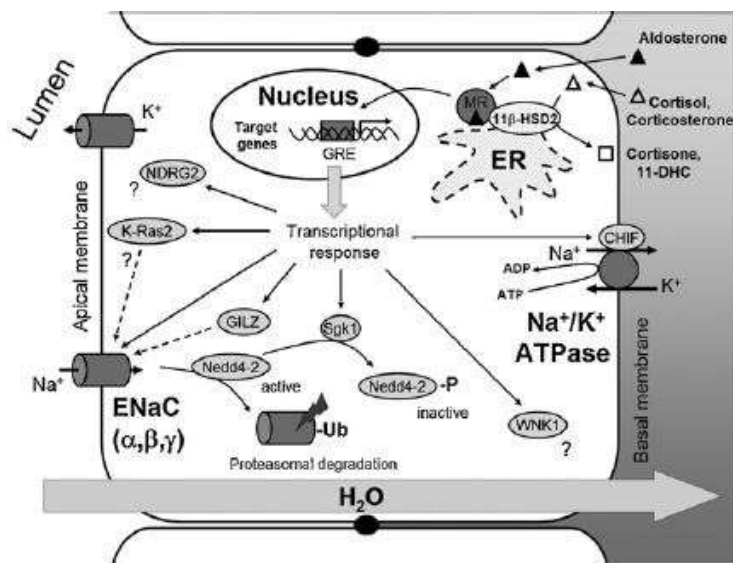
ανοιχτών επιθηλιακών διαύλων Νατρίου στην κορυφαία μεμβράνη (σωληναριακή επιφάνεια) των αθροιστικών σωληναρίων και συνεπώς την αυξημένη επαναρόφηση ιόντων νατρίου στο εσωτερικό του κυττάρου μέσω του ENaC<sup>183</sup>. Η είσοδος νατρίου στο κύτταρο δημιουργεί αρνητικό ηλεκτρικό δυναμικό στον αυλό του σωληναρίου, προκαλώντας αυξημένη απέκκριση καλίου και ιόντων υδρογόνου (H<sup>+</sup>) στο νεφρικό σωληνάριο ώστε να διατηρηθεί η ηλεκτροουδετερότητα του αυλού<sup>182</sup> (Εικόνα 13).

β) Αυξάνεται η δραστηριότητα της αντλίας Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPάση στην πλαγιοβασική πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης. Η μεταφορά νατρίου από το εσωτερικό του κυττάρου (είσοδος μέσω των διαύλων ENaC από τα ουροφόρα σωληνάκια) στην κυκλοφορία (πλαγιοβασική πλευρά κυτταρικής μεμβράνης) είναι μία διαδικασία που απαιτεί ενέργεια και πραγματοποιείται από την αντλία Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPάση. (ενεργητική μεταφορά). Το νερό ακολουθεί τη μετακίνηση ιόντων νατρίου. Ταυτόχρονα, το κάλιο εισέρχεται στο κύτταρο μέσω της αντλίας Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPάση και μετακινείται στην αυλική επιφάνεια όπου λόγω διαφοράς δυναμικού απεκκρίνεται στα νεφρικά σωληνάκια μέσω διαύλων καλίου (Εικόνα 13)<sup>182</sup>

γ) Αυξάνεται η δραστηριότητα της πρωτεΐνης GILZ (Glucocorticoid Induced Leucine Zipper), η οποία αυξάνει τη δραστηριότητα του ENaC<sup>182</sup> (Εικόνα 13).

### **Μη επιθηλιακές κα Μη Γενομικές Δράσεις**

Ο MR εκτός από τα επιθηλιακά κύτταρα εκφράζεται σε μία σειρά μη-επιθηλιακών ιστών όπως ενδοθηλιακά κύτταρα, λείες μυϊκές ίνες αγγείων, μακροφάγα, λιποκύτταρα, καρδιομυοκύτταρα καθώς και στον ιππόκαμπο του εγκεφάλου<sup>3</sup>. Με εξαίρεση τα αγγεία, όλοι οι παραπάνω μη – επιθηλιακοί ιστοί δεν εκφράζουν το ένζυμο 11BHSD2<sup>182</sup>, το οποίο όπως προαναφέρθηκε επιτρέπει την αποκλειστική δράση της αλδοστερόνης στον MR, μετατρέποντας την κορτιζόλη σε ανενεργό κορτιζόνη<sup>79,80</sup> (Εικόνα 5).



**Εικόνα 13. Η δράση της αλδοστερόνης σε κυτταρικό επίπεδο.**

Η αλδοστερόνη δρα αυξάνοντας τον αριθμό και τη δραστηριότητα των ENaC και της αντλίας  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPάση. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αυξημένη επαναρόφηση νατρίου και ύδατος.

ENaC: Δίαυλος Νατρίου ευαίσθητος στην αμιλορίδη, GILZ: Glucocorticoid induced Leucine Zipper, MR: υποδοχέας αλατοκορτικοειδών, Nedd: neural-precursor-cell-expressed, developmentally downregulated gene. [πηγή: Odermatt A. Mineralocorticoid receptors: Emerging complexity and functional diversity. 2009]

Αυτή η απουσία έκφρασης του 11βHSD2 στους ιστούς αυτούς πιστεύεται ότι έχει ως αποτέλεσμα την κατάληψη του MR σχεδόν αποκλειστικά από την κορτιζόλη αντί για την αλδοστερόνη (δεδομένου ότι η συγκέντρωση της κορτιζόλης στην κυκλοφορία είναι πολύ υψηλότερη της αλδοστερόνης)<sup>182</sup>. Αν και σε βασικές συνθήκες πιστεύεται ότι η κορτιζόλη ασκεί ανασταλτική δράση στην ενεργοποίηση του MR στα καρδιομυοκύτταρα, πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι σε συνθήκες φλεγμονής ή υποξίας η κορτιζόλη δρα ως αγωνιστής του MR επιδεινώνοντας την φλεγμονή του μυοκαρδίου<sup>182</sup>. Επίσης, ο MR που εκφράζεται στα μακροφάγα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα της καρδιάς φαίνεται πως συμμετέχει στη φλεγμονή που προκαλεί η ενεργοποίηση του από την κορτιζόλη<sup>184</sup>.

Οι μη γενομικές δράσεις της αλδοστερόνης έχουν περιγραφεί σε καρδιαγγειακούς και νεφρικούς ιστούς. Σε αντίθεση με τις γενομικές δράσεις συμβαίνουν ταχέως (εντός λίγων λεπτών) και δεν περιλαμβάνουν μεταγραφή και έκφραση γονιδίων. Αντίθετα, εκδηλώνονται μέσα από διαφορετικά μονοπάτια μετάδοσης σήματος πχ

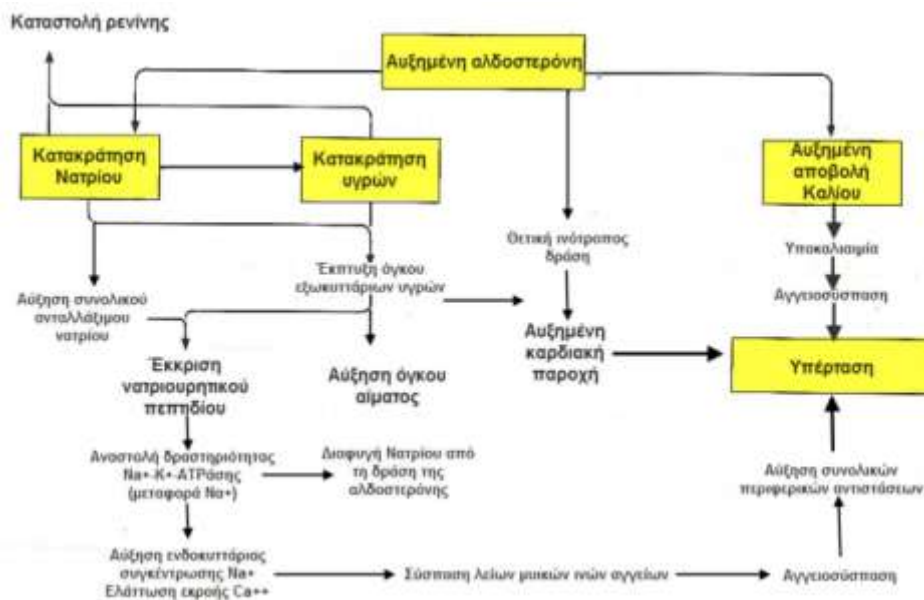


μέσω ρύθμισης του ενδοκυττάριου ασβεστίου, μέσω της πρωτεϊνικής κινάσης C, μέσω φωσφορυλίωσης της ERK1/2 κινάσης. Επίσης, διαμεμβρανικοί υποδοχείς συνδεδεμένοι με συστήματα ενδοκυττάριας επικοινωνίας, αλλά και ο MR φαίνεται πως συμμετέχουν σε αυτές τις μη γενομικές δράσεις της αλδοστερόνης. Όπως θα συζητηθεί και σε επόμενες ενότητες η περίσσεια αλδοστερόνης προκαλεί καρδιαγγειακή βλάβη (φλεγμονή, ίνωση και ανακατασκευή) με άμεσο μηχανισμό ανεξάρτητο από την ΑΠ, που δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά σε γενομική δράση<sup>3</sup>.

### 3) ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟΣ (ΠΑ)

**Ορισμός:** Ο ΠΑ αποτελεί ένα σύνολο διαταραχών που χαρακτηρίζεται από απρόσφορα υψηλή αλδοστερόνη, με αυτόνομη παραγωγή σχετικά ανεξάρτητη από τους κύριους ρυθμιστές έκκρισης της (ΣΡΑ, Κάλιο), η οποία δεν καταστέλλεται μετά από φόρτιση με νάτριο. Η απρόσφορη παραγωγή αλδοστερόνης προκαλεί ΑΥ, καρδιαγγειακές βλάβες, κατακράτηση νατρίου, αυξημένη απέκκριση καλίου και σε ορισμένες περιπτώσεις υποκαλιαιμία<sup>2</sup>.

Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εμφάνιση υπέρτασης λόγω αυτόνομης παραγωγής αλδοστερόνης απεικονίζονται στην παρακάτω εικόνα.



**Εικόνα 14. Μηχανισμοί υπέρτασης από αλατοκορτικοειδή.**

Σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση υπέρτασης παίζουν η κατακράτηση νατρίου με αποτέλεσμα την αύξηση του όγκου παλμού και η αγγειοσυσπασση με αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων.

Η αυξημένη παραγωγή αλατοκορτικοειδών προκαλεί κατακράτηση νατρίου και υγρών, έκπτυξη του εξωκυττάριας όγκου με αύξηση της καρδιακής παροχής και εμφάνιση υπέρτασης. Βέβαια, μετά την κατακράτηση 1-2 λίτρων υγρών παρατηρείται το φαινόμενο της διαφυγής από τα αλατοκορτικοειδή, λόγω νατριούρησης ανεξάρτητα από την αλατοκορτικοειδική δραστηριότητα. Αποδίδεται

στην πεπερασμένη δράση των αλατοκορτικοειδών αλλά και στην υπερέκκριση του ANP. Ωστόσο, η απώλεια καλίου από τα νεφρικά σωληνάκια συνεχίζεται όπως και η αύξηση της ΑΠ. Τελικά, η χρόνια δράση της υπερέκκρισης αλατοκορτικοειδών χαρακτηρίζεται από αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις με αποκατάσταση του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής. Μάλιστα, οι αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις αποδίδονται εν μέρει και στην αυξημένη ευαισθησία αγγείων στις κατεχολαμίνες και στην αγγειοτενσίνη II, λόγω δράσης της αλδοστερόνης<sup>3</sup>.

Δεν υπάρχουν ειδικές κλινικές εκδηλώσεις του ΠΑ. Οι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάζουν νευρομυϊκές διαταραχές, όπως μυϊκή αδυναμία, κράμπες, μυοπάθεια καθώς και τετανία, πολυουρία και νυκτουρία, εκδηλώσεις που εξαρτώνται από τον βαθμό και τη διάρκεια της υποκαλιαιμίας και της υπέρτασης. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες η υποκαλιαιμία παρατηρείται σε ποσοστό 9-37% των ασθενών με ΠΑ και η νορμοκαλιαιμική υπέρταση αποτελεί πρακτικά τον κανόνα της νόσου<sup>2</sup>.

**Αιτιολογία ΠΑ:** Ο ΠΑ στην πλειοψηφία των περιπτώσεων οφείλεται σε σποραδικές μορφές ενώ είναι σπάνιες οι οικογενείς μορφές της νόσου. Στον Πίνακα 11 συνοψίζονται οι υπότυποι του ΠΑ.

### **A) Σποραδικές Μορφές**

#### **Αδένωμα (ΑΠΑ)**

Παραπάνω από τα μισά ΑΠΑ έχουν τουλάχιστον μία γνωστή σωματική μετάλλαξη που είναι υπεύθυνη για την αυξημένη παραγωγή αλδοστερόνης. Η πιο συχνή σωματική μετάλλαξη είναι η ενεργοποιητική μετάλλαξη (gain of function) του γονιδίου KCNJ5. Ο ακριβής επιπολασμός των μεταλλάξεων του γονιδίου KCNJ5 δεν είναι γνωστός, ωστόσο παρατηρούνται περίπου στο 40% - 45% των χειρουργημένων ΑΠΑ και είναι συχνότερες σε γυναίκες νεαρής ηλικίας<sup>185-187</sup>.

<b>Πίνακας 11. Αιτιολογία ΠΑ</b>		
	Συχνότητα	Θεραπεία
<b>Σποραδικές μορφές</b>		
Αδένωμα (ΑΡΑ)	30-40 %	Επινεφριδεκτομή
Αμφοτερόπλευρη Υπερπλασία Επινεφριδίων ή Ιδιοπαθής Υπεραλδοστερονισμός (ΙΑΗ)	40- 60%	MRAs
Ετερόπλευρη Υπερπλασία Επινεφριδίων	< 5%	Επινεφριδεκτομή
Καρκίνωμα	<0.5 %	Επινεφριδεκτομή
<b>Οικογενείς Μορφές</b>		
Οικογενής τύπου I (FH-I ή GRA) CYP11B1/CYP11B2 chimeric fusions	<1%	Χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης ή MRAs (2 <sup>ης</sup> γραμμής)
Οικογενής τύπου II (FH- II) CLCN2 mutations	< 1%	MRAs
Οικογενής τύπου III (FH-III) KCNJ5 mutations	<1%	MRAs (ήπιες περιπτώσεις) ή Επινεφριδεκτομή (σοβαρές περιπτώσεις).
Οικογενής τύπου IV (FH- IV) CACNA1H mutations	< 1%	Δεν υπάρχουν ακόμα επαρκή δεδομένα

**Συνομεύσεις:** APA: aldosterone producing adenoma; FH: familial hyperaldosteronism; GRA: glucocorticoid-remediable aldosteronism; MRA: mineralocorticoid receptor antagonist

Οι ασθενείς με ΑΠΑ και μεταλλάξεις του γονιδίου KCNJ5 είναι συνήθως άτομα νεαρής ηλικίας, με αρκετά αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης και παρατηρήθηκε ότι έχουν σημαντική κλινική βελτίωση μετά την επινεφριδεκτομή με σημαντική βελτίωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας της καρδιάς<sup>188-192</sup>.

Οι σωματικές μεταλλάξεις του CACNA1D γονιδίου είναι οι δεύτερες πιο συχνές που παρατηρούνται σε ΑΠΑ, με επιπολασμό που κυμαίνεται από 9-21%. Σε περίπου 4-17% των ΑΠΑ έχουν βρεθεί απενεργοποιητικές σωματικές μεταλλάξεις των γονιδίων ATP1A1 και ATP2B3, χωρίς ωστόσο να έχουν ανευρεθεί μέχρι σήμερα μεταλλάξεις γαμετικής σειράς των δύο αυτών γονιδίων στον ΠΑ. Οι απενεργοποιητικές μεταλλάξεις στις ATPases προκαλούν εκπόλωση της μεμβράνης στη σπειροειδή ζώνη επινεφριδίων με επακόλουθη αύξηση ενδοκυττάριου ασβεστίου και αυξημένη έκκριση αλδοστερόνης. Οι μεταλλάξεις αυτές είναι πιο συχνές στους άνδρες, ενώ οι ασθενείς έχουν υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης και χαμηλά επίπεδα καλίου<sup>185,187,193-196</sup>.

Αν και οι συγκεκριμένες μεταλλάξεις έχουν συσχετιστεί με αυξημένη παραγωγή αλδοστερόνης από τα ΑΠΑ, δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί ο ρόλος τους στην παθογένεση των ΑΠΑ<sup>197-199</sup>.

### **Ιδιοπαθής Υπεραλδοστερονισμός (ΙΑΗ)**

Αποτελεί την πιο συχνή μορφή του ΠΑ, η οποία εμφανίζεται σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με ηπιότερη κλινική εικόνα και ΑΥ, ενώ είναι σπάνια η υποκαλιαιμία. Παρατηρείται διάχυτη υπερπλασία της σπειροειδούς ζώνης, ενώ μπορεί να συνυπάρχουν και οζίδια <2εκ.

## **B) Οικογενείς Μορφές ΠΑ**

### **Οικογενής υπεραλδοστερονισμός τύπου I (FH-I ή GRA).**

Ο οικογενής υπεραλδοστερονισμός τύπου I, γνωστός και ως υπεραλδοστερονισμός θεραπευόμενος με γλυκοκορτικοειδή (GRA) περιγράφηκε για πρώτη φορά πριν από περίπου 30 χρόνια<sup>200</sup>. Οι ασθενείς εμφανίζονται με ΠΑ σε νεαρή ηλικία και εμφανίζουν υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα από εγκεφαλικά επεισόδια. Παρ'όλα αυτά ο φαινότυπος και η διεισδυτικότητα (penetrance) του FH-I ποικίλουν και μπορεί να είναι δύσκολη η διάγνωση της νόσου<sup>201</sup>.

Πρόκειται για μια διαταραχή που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας και ευθύνεται για περίπου 1% των περιστατικών με ΠΑ<sup>2</sup>. Η γενετική διαταραχή της νόσου χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενός χμαιρικού γονιδίου (CYP11B1/CYP11B2) που προκύπτει από τον άνισο χιασμό του γονιδίου της συνθάσης της αλδοστερόνης (CYP11B2) και της 11β-υδροξυλάσης (CYP11B1), με αποτέλεσμα την έκτοπη έκφραση του γονιδίου της συνθάσης της αλδοστερόνης στην στηλιδωτή ζώνη του επινεφριδίου, ζώνη που υπόκειται στον έλεγχο της ACTH. Έτσι, προκύπτει αυξημένη παραγωγή αλδοστερόνης εξαρτώμενη από την ACTH. Οι ασθενείς έχουν αυξημένα επίπεδα των πρόδρομων μορίων της αλδοστερόνης, 18-υδροξυκορτιζόλης (18-OHF) και 18-οξοκορτιζόλης (18-OxoF), ενώ σπάνια παρατηρείται υποκαλιαιμία. Ο πλέον αξιόπιστος τρόπος διάγνωσης με 100% ευαισθησία και ειδικότητα είναι ο προσδιορισμός του χμαιρικού γονιδίου με PCR (Polymerase Chain Reaction)<sup>2</sup>.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Endocrine Society συνιστούν γενετικό έλεγχο για FH-I σε ασθενείς με ΠΑ και οικογενειακό ιστορικό ΑΥ ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε νεαρή ηλικία καθώς και σε ασθενείς με εμφάνιση ΠΑ σε νεαρή ηλικία (< 20 ετών)<sup>2</sup>. Η θεραπεία του FH-I είναι χορήγηση δεξαμεθαζόνης σε χαμηλές δόσεις, ενώ 2<sup>ης</sup> γραμμής αγωγή είναι η χορήγηση MRAs ή αμιλορίδης για τον έλεγχο της υπέρτασης.

### **Οικογενής υπεραλδοστερονισμός τύπου II (FH-II).**

Μέχρι πρόσφατα η γενετική αιτία του FH-II παρέμενε άγνωστη και παραδοσιακά η διάγνωση του FH-II γινόταν σε ασθενείς με ΠΑ με θετικό οικογενειακό ιστορικό ΠΑ (τουλάχιστον σε δύο πρώτου βαθμού συγγενείς, μέλη ίδιας οικογένειας) στους οποίους είχε αποκλειστεί ο FH-I και ο FH-III. Πρόσφατα οι Scholl και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι μεταλλάξεις του γονιδίου CLCN2 σχετίζονται με τον FH-II<sup>202</sup>. Το γονίδιο CLCN2 εδράζεται στο χρωμόσωμα 3q27 και κωδικοποιεί το inwardly rectifying chloride channel ClC2, που μεταξύ άλλων ιστών εκφράζεται και στα επινεφρίδια. Ενεργοποιητικές (gain of function) μεταλλάξεις γαμετικής σειράς (germline) του γονιδίου CLCN2 προκαλούν εκροή ιόντων χλωρίου που οδηγεί σε εκπόλωση μεμβράνης, αύξηση ενδοκυττάριου ασβεστίου και αύξηση παραγωγής αλδοστερόνης<sup>202,203</sup>. Η νόσος κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας με ατελή διεισδυτικότητα. Η θεραπεία είναι αγωγή με MRAs<sup>204</sup>.

### **Οικογενής υπεραλδοστερονισμός τύπου III (FH-III).**

Ο FH-III περιγράφηκε για πρώτη φορά το 2008 από τον Geller σε τρία μέλη της ίδιας οικογένειας (πατέρας και δύο κόρες), οι οποίοι ανέπτυξαν ΠΑ με υποκαλιαιμία και σοβαρή ΑΥ σε νεαρή ηλικία, με σημαντική αμφοτερόπλευρη υπερπλασία των επινεφριδίων<sup>205</sup>. Λόγω ανθεκτικής στη φαρμακευτική αγωγή ΑΥ και υποκαλιαιμίας οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή για τον έλεγχο της νόσου. Η γενετική αιτία του FH-III ανακαλύφθηκε το 2011 και βρέθηκε ότι είναι μετάλλαξη γαμετικής σειράς (germline) του γονιδίου KCNJ5, το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11q24 και κωδικοποιεί τον διάυλο  $K^+$  Kir3.4. [(G-protein activated inward rectifier  $K^+$  channel 4 (Kir3.4)]. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου KCNJ5 οδηγούν σε απώλεια εκλεκτικότητας του διαύλου σε Κάλιο, με αποτέλεσμα αυξημένη είσοδο νατρίου, εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης, είσοδο ασβεστίου και τελικά αυξημένη σύνθεση αλδοστερόνης. Η νόσος κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας με χαμηλή διεισδυτικότητα. Η θεραπεία είναι MRAs σε ήπιες περιπτώσεις και αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή σε σοβαρές-ανθεκτικές στη φαρμακευτική αγωγή μορφές FH-III<sup>204</sup>.

#### **Οικογενής υπεραλδοστερονισμός τύπου IV (FH-IV).**

Η γενετική διαταραχή του FH-IV ανακαλύφθηκε πρόσφατα και οφείλεται σε ενεργοποιητικές (gain of function) μεταλλάξεις γαμετικής σειράς (germline) του γονιδίου CACNA1H<sup>206-208</sup>. Το γονίδιο CACNA1H εδράζεται στο χρωμόσωμα 16 και κωδικοποιεί τον T-type δίαυλο ασβεστίου (Cav 3.2). Οι μεταλλάξεις του γονιδίου σχετίζονται με αύξηση ενδοκυττάριου ασβεστίου και επακόλουθη αυξημένη παραγωγή αλδοστερόνης. Είναι ένας σπάνιος τύπος οικογενούς ΠΑ που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας, με χαμηλή δισεισδυτικότητα<sup>204</sup>.

Τέλος, germline μεταλλάξεις του γονιδίου CACNA1D, το οποίο κωδικοποιεί τον L-type δίαυλο ασβεστίου (Cav 1.3), φαίνεται ότι προκαλούν σύνδρομο ΠΑ που συσχετίζεται με επιληψία και νευρολογικές διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού<sup>204</sup>.



#### 4) ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΠΑ

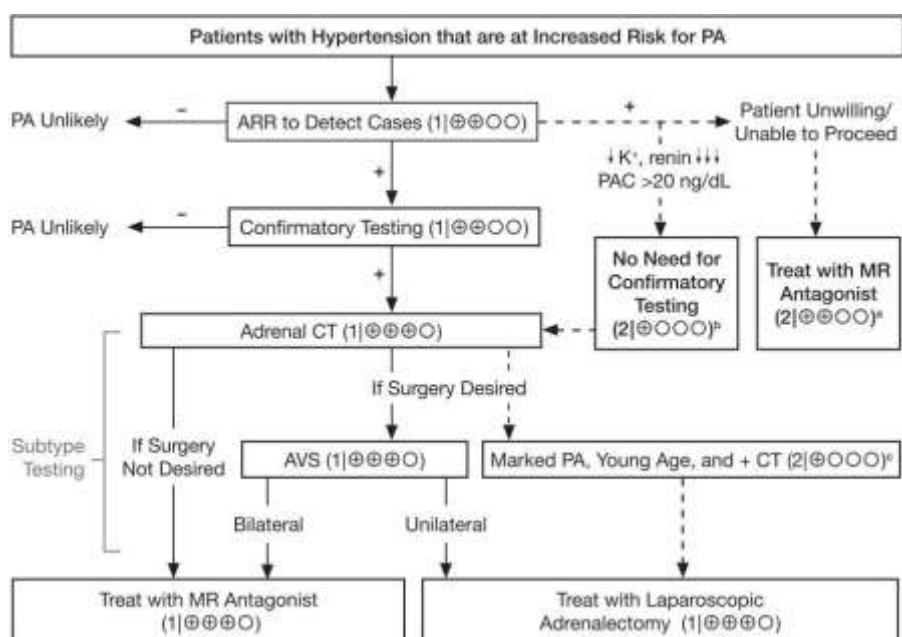
##### Διάγνωση ΠΑ

Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Endocrine Society ο έλεγχος για τη διάγνωση του ΠΑ συνιστάται να γίνεται σε υπερτασικούς ασθενείς με τεκμηριωμένα υψηλό επιπολασμό ΠΑ<sup>2</sup>. Οι ομάδες ασθενών στους οποίους συνιστάται ο έλεγχος απεικονίζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 12).

<b>Πίνακας 12. Ομάδες υπερτασικών ασθενών με υψηλό επιπολασμό ΠΑ.</b>	
Κατηγορίες ασθενών	Επιπολασμός
Σταθερή ΑΥ (150/100 mmHg) σε μία από τρεις μετρήσεις σε διαφορετικές μέρες μέτρησης	8-13%
Ανθεκτική υπέρταση (>140/90 mmHg με λήψη 3 αντι-υπερτασικών εκ των οποίων το ένα διουρητικό)	17-23%
Ρυθμισμένη ΑΠ (<140/90 mmHg) με 4 ή περισσότερα αντι-υπερτασικά	
ΑΥ & αυτόματη ή προκληθείσα από διουρητικά υποκαλιαιμία	
ΑΥ & τυχαίωμα επινεφριδίων	1.1-10%
ΑΥ & υπνική άπνοια	34%
ΑΥ & οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης πρώιμης έναρξης ή ΑΕΕ από νεαρή ηλικία (<40 ετών) Αποδεδειγμένη έναρξη ΑΥ σε ηλικία <20 ετών ΑΥ σε πρώτου βαθμού συγγένειας άτομα, ασθενών με ΠΑ	

Η διαδικασία της διερεύνησης για τη διάγνωση του ΠΑ περιλαμβάνει τρία βήματα. Την δοκιμασία ανίχνευσης, η οποία συνιστάται να γίνεται στους ασθενείς του Πίνακα 12. Ακολούθως, σε ασθενείς με θετική δοκιμασία ανίχνευσης πραγματοποιείται δυναμική δοκιμασία για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του ΠΑ.

Τέλος, σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο ΠΑ γίνεται καθορισμός αιτιολογίας της νόσου. Τα βήματα αυτά απεικονίζονται στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 15).



**Εικόνα 15. Αλγόριθμος για την ανίχνευση, επιβεβαίωση, καθορισμό αιτιολογίας και θεραπείας του ΠΑ.** (πηγή: John Funder et al. JCEM 2008;93:3266-3281)

### **A) Δοκιμασία ανίχνευσης (Screening test):**

Για τη δοκιμασία ανίχνευσης χρησιμοποιείται ο βασικός λόγος (πηλίκo) αλδοστερόνη/ρενίνη [aldosterone to renin ratio (ARR)]. Η χρήση του βασικού λόγου γίνεται σε υπερτασικούς με ισχυρή υποψία για ΠΑ (Πίνακας 12). Οι ασθενείς με θετικό βασικό λόγο ARR υποβάλλονται σε δοκιμασία επιβεβαίωσης του ΠΑ. Δεν υπάρχει ομοφωνία για το διαγνωστικό όριο του ARR, ωστόσο το screening test θεωρείται θετικό σε ασθενείς με  $ARR > 20-30 \text{ ng/dl/ng/ml/h}$  και  $PAC \text{ (plasma aldosterone concentration)} > 15 \text{ ng/dl}$ . Τα cut-off values του ARR παραθέτονται στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 13)<sup>2</sup>.

<b>Πίνακας 13. ARR Cutoff Values ανάλογα με το assay και τις μονάδες μέτρησης</b>				
	PRA (ng/ml/h)	PRA (pmol/L/min)	DRC (mU/L)	DRC (ng/L)
PAC (ng/dl)	20	1.6	2.4	3.8
	30*	2.5	3.7	5.7
	40	3.1	4.9	7.7
PAC (pmol/L)	750*	60	91	144
	1000	80	122	192

Συντομώσεις: PAC: plasma aldosterone concentration; PRA: plasma renin activity; DRC: direct renin concentration. \* Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα όρια.

Συνθήκες Δοκιμασιών (Testing Conditions): Για τη σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων, ώστε να αυξηθεί η ευαισθησία του βασικού λόγου ARR απαιτείται κατάλληλη προετοιμασία των ασθενών. Η συλλογή των δειγμάτων αίματος για αλδοστερόνη και ρενίνη πραγματοποιείται το πρωί, 2 ώρες μετά την πρωινή έγερση των ασθενών και αφού παραμείνουν καθιστοί για 5-15 λεπτά. Ιδανικά, η δίαιτα των ασθενών θα πρέπει να είναι ελεύθερη σε πρόσληψη άλατος και να έχουν φυσιολογικά επίπεδα καλίου ορού. Επίσης, απαιτείται τροποποίηση της αντι-υπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής των ασθενών με κατηγορίες φαρμάκων που επηρεάζουν ελάχιστα τον βασικό λόγο ARR και φαίνονται στον πίνακα 14. Σε ορισμένες περιπτώσεις είναι αδύνατη η τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής, οπότε ο βασικός λόγος πραγματοποιείται και αξιολογούνται αναλόγως και τα αποτελέσματα (θετική αξιολόγηση και περαιτέρω διερεύνηση με κατεσταλμένη ρενίνη)<sup>2</sup>.

<b>Πίνακας 14. Φάρμακα με ελάχιστη επίδραση στα επίπεδα αλδοστερόνης και ρενίνης</b>			
<b>Φαρμακευτική ουσία</b>	<b>Τάξη</b>	<b>Συνήθης Δοσολογία</b>	<b>Σχόλια</b>
Βεραπαμίλη βραδείας αποδέσμευσης	Μη- διυδροπυριδινικός ανταγωνιστής διαύλων ασβεστίου	90-120 mg δις ημερησίως	Συνδυάζεται με τα υπόλοιπα φάρμακα του πίνακα
Υδραλαζίνη	αγγειοδιασταλτικό	10-12.5 mg δις ημερησίως	Έναρξη μετά τη χορήγηση βεραπαμίλης για αποφυγή αντιρροπιστικής ταχυκαρδίας
Πραζοσίνη	α-αδρενεργικός αναστολέας	0.5-1 mg δύο έως τρεις φορές ημερησίως	Έλεγχος για ορθοστατική υπόταση
Δοξαζοσίνη	α-αδρενεργικός αναστολέας	1-2 mg άπαξ ημερησίως	Έλεγχος για ορθοστατική υπόταση
Τεραζοσίνη	α-αδρενεργικός αναστολέας	1-2 mg (x1)	Έλεγχος για ορθοστατική υπόταση

Εκτός από τα φάρμακα υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την ερμηνεία του βασικού λόγου και μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδώς θετικά ή ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν κατά την ερμηνεία του βασικού λόγου. Απεικονίζονται συνοπτικά στον Πίνακα 15<sup>2</sup>.

#### **B) Διαγνωστικές Δυναμικές Δοκιμασίες:**

Οι ασθενείς με θετικό βασικό λόγο ARR συστήνεται να υποβάλλονται σε μία ή περισσότερες διαγνωστικές δοκιμασίες για οριστική επιβεβαίωση ή αποκλεισμό του ΠΑ. Ωστόσο, δεν απαιτείται διαγνωστική δοκιμασία σε ασθενείς με αυτόματη υποκαλιαιμία, κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης και PAC >20ng/dl (550pmol/L)<sup>2</sup>. Δεν

προτείνεται κάποια δοκιμασία του ΠΑ ως “gold standard”, αντίθετα η επιλογή της δοκιμασίας γίνεται ανάλογα με την εμπειρία του κέντρου, το κόστος και τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Οι δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται συχνότερα για τη διάγνωση του ΠΑ είναι οι ακόλουθες: 1) Δοκιμασία καταστολής με φθοριοϋδροκορτιζόνη 2) Δοκιμασία φόρτισης με φυσιολογικό ορό 3) Από του στόματος φόρτιση με αλάτι 4) Δοκιμασία καπτοπρίλης<sup>2</sup>.

**1) Δοκιμασία καταστολής με φθοριοϋδροκορτιζόνη:** Οι ασθενείς λαμβάνουν από του στόματος φθοριοϋδροκορτιζόνη ανά 6ωρο για 4 ημέρες, συμπληρώματα NaCl (30mmol, 3 φορές ημερησίως με τα γεύματα) και συμπληρώματα καλίου (KCl) με στόχο τα επίπεδα καλίου να είναι 4.0mEq/L. Επίσης, είναι απαραίτητη η ικανοποιητική πρόσληψη άλατος (στόχος νάτριο ούρων 24ώρου  $\geq 3$ mEq/Kg βάρους σώματος). Την 4<sup>η</sup> ημέρα της δοκιμασίας γίνεται αιμοληψία με τον ασθενή σε ηρεμία και καθιστή θέση, περίπου 2 ώρες μετά την πρωινή έγερση για προσδιορισμό αλδοστερόνης, ρενίνης, καλίου ορού ενώ η κορτιζόλη προσδιορίζεται στις 07:00 και στις 10:00 π.μ. Τιμές αλδοστερόνης  $> 6$ ng/dl (170nmol/L) την 4<sup>η</sup> ημέρα επιβεβαιώνουν τη διάγνωση του ΠΑ, με την προϋπόθεση ότι έχουμε κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης (PRA  $< 1$  ng/ml/h) και η κορτιζόλη ορού στις 10:00 π.μ. είναι μικρότερη από την κορτιζόλη ορού στις 07:00 π.μ.<sup>209,210</sup>. Πρόκειται για τη δοκιμασία με τη μεγαλύτερη ευαισθησία και απαιτείται στενή παρακολούθηση των ασθενών καθώς και καλή συμμόρφωση ως προς την προετοιμασία τους για τη δοκιμασία.

**2) Δοκιμασία φόρτισης με φυσιολογικό ορό:** Με τον ασθενή σε ύπτια θέση γίνεται ενδοφλέβια έγχυση 2 λίτρων φυσιολογικού ορού (NaCl 0.9%) σε διάστημα 4 ωρών (έναρξη 08:00-09:30 π.μ.). Πραγματοποιείται αιμοληψία για αλδοστερόνη, ρενίνη, κορτιζόλη και κάλιο ορού πριν αλλά και στο τέλος της δοκιμασίας.

<b>Πίνακας 15. Παράγοντες που επηρεάζουν τον βασικό λόγο ARR και μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδώς θετικά (ΨΘ) ή ψευδώς αρνητικά (ΨΑ) αποτελέσματα.</b>			
<b>Παράγων</b>	<b>Επίδραση στην αλδοστερόνη</b>	<b>Επίδραση στη ρενίνη</b>	<b>Επίδραση στον ARR</b>
β-αδρενεργικοί αποκλειστές	↓	↓↓	↑(ΨΘ)
Κεντρικοί α-2-αγωνιστές (κλονιδίνη, α-μεθυλ-ντόπα)	↓	↓↓	↑(ΨΘ)
Διουρητικά	→↑	↑↑	↓(ΨΑ)
Καλιοσυντηρητικά διουρητικά	↑	↑↑	↓(ΨΑ)
αΜΕΑ	↓	↑↑	↓(ΨΑ)
AT1 αποκλειστές	↓	↑↑	↓(ΨΑ)
Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου	→↓	↑	↓(ΨΑ)
Αναστολείς της ρενίνης	↓	↓PRA, ↑DRC	↑(ΨΘ)
NSAIDs	↓	↓↓	↑(ΨΘ)
Αντισυλληπτικά	→	↓DR	↑(ΨΘ)
Υποκαλιαιμία	↓	→↑	↓(ΨΑ)
Περιορισμός άλατος	↑	↑↑	↓(ΨΑ)
Προχωρημένη ηλικία	↓	↓↓	↑(ΨΘ)
<b>Άλλοι παράγοντες</b>			
Επηρεασμένη νεφρική λειτουργία	→	↓	↑(ΨΘ)
Ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου 2	→	↓	↑(ΨΘ)
Εγκυμοσύνη	↑	↑↑	↓(ΨΑ)
Νεφραγγειακή Υπέρταση	↑	↑↑	↓(ΨΑ)
Κακοήθης Υπέρταση	↑	↑↑	↓(ΨΑ)

**Συνομεύσεις:** DRC: direct renin concentration; PRA: plasma renin activity; NSAIDs: non-steroid anti-inflammatory drugs; αΜΕΑ: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, AT1: αποκλειστές υποδοχέων AT1 αγγειοτενσίνης II.

Επίπεδα αλδοστερόνης στο τέλος της δοκιμασίας <5 ng/dl καθιστούν απίθανη τη διάγνωση του ΠΑ, ενώ επίπεδα >10ng/dl είναι διαγνωστικά του ΠΑ. Τιμές αλδοστερόνης μεταξύ 5 και 10 ng/dl ανήκουν στη γκριζα ζώνη. Η κορτιζόλη ορού οφείλει να είναι ελαττωμένη στο τέλος της φόρτισης συγκριτικά με την τιμή πριν την έγχυση (σύμφωνα με τον κερκάρδιο ρυθμό της)<sup>211</sup>. Η δοκιμασία δεν πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με σοβαρή και αρρυθμιστη ΑΠ, νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακή αρρυθμία ή σοβαρή υποκαλιαιμία.

**3) Από του στόματος φόρτιση με αλάτι:** Οι ασθενείς λαμβάνουν περίπου 6γρ (>200mmol) αλάτι από του στόματος για τρεις συνεχόμενες ημέρες. Οι ασθενείς λαμβάνουν και συμπληρώματα καλίου αν απαιτηθεί, ώστε να διατηρήσουν τα κάλιο ορού σε φυσιολογικά επίπεδα. Την 3<sup>η</sup> προς 4<sup>η</sup> ημέρα της δοκιμασίας γίνεται συλλογή ούρων 24ωρου για προσδιορισμό αλδοστερόνης και νατρίου. Αλδοστερόνη ούρων 24ωρου <10μg/24h καθιστά απίθανη τη διάγνωση του ΠΑ, ενώ αλδοστερόνη ούρων 24ώρου >12μg/24h καθιστούν πιθανή τη διάγνωση του ΠΑ. Η δοκιμασία δεν πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με σοβαρή και αρρυθμιστη ΑΠ, νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακή αρρυθμία ή σοβαρή υποκαλιαιμία<sup>2</sup>.

**4) Δοκιμασία Καπτοπρίλης:** Στους ασθενείς χορηγούνται 25-50mg καπτοπρίλης από του στόματος και αφού παραμείνουν για 1 ώρα σε καθιστή ή όρθια θέση. Γίνεται προσδιορισμός επιπέδων αλδοστερόνης, ρενίνης και κορτιζόλης σε χρόνους 0, 1 και 2 ώρες μετά τη δοκιμασία με τους ασθενείς να παραμένουν καθιστοί για το συγκεκριμένο διάστημα. Φυσιολογικά αναμένεται πτώση των επιπέδων αλδοστερόνης κατά 30%. Στους ασθενείς με ΠΑ δεν παρατηρείται αυτή η πτώση των επιπέδων αλδοστερόνης, ενώ τα επίπεδα της ρενίνης είναι κατεσταλμένα. Ωστόσο, η δοκιμασία παρουσιάζει αρκετά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα που επηρεάζουν την ειδικότητα της<sup>212</sup>.

### **Γ) Καθορισμός αιτιολογίας ΠΑ**

Με την επιβεβαίωση της διάγνωσης του ΠΑ θα πρέπει να καθοριστεί η αιτιολογία της νόσου (Πίνακας 11). Στη διάκριση μεταξύ των διάφορων μορφών του ΠΑ σημαντικό ρόλο παίζει ο απεικονιστικός έλεγχος των επινεφριδίων με αξονική τομογραφία (CT), ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να απαιτηθεί και επεμβατικός έλεγχος με αμφοτερόπλευρο καθετηριασμό των επινεφριδικών φλεβών (Εικόνα 15)<sup>2</sup>.

Το πρώτο βήμα μετά την επιβεβαίωση της διάγνωσης του ΠΑ είναι η διενέργεια αξονικής τομογραφίας (CT) επινεφριδίων, τα αποτελέσματα της οποίας κατευθύνουν σε σημαντικό βαθμό τις θεραπευτικές αποφάσεις στους ασθενείς με ΠΑ. Η αξονική τομογραφία μπορεί να αναδείξει: φυσιολογικά επινεφρίδια, ετερόπλευρο μακροαδένωμα (>1 εκατοστό), ετερόπλευρη πάχυνση σκέλους του επινεφριδίου, ετερόπλευρο μικροαδένωμα ( $\leq 1$  εκατοστό) ή αμφοτερόπλευρα μάκρο- ή μικρο-αδενώματα (ή συνδυασμό και των δύο). Τα αδενώματα (ΑΠΑ ή ΑΡΑ) απεικονίζονται ως μικρά υπόπυκνα οζίδια με μέγεθος που είναι συνήθως < 2 εκατοστά. Στην ιδιοπαθή υπερπλασία των επινεφριδίων (ΙΑΗ) τα επινεφρίδια μπορεί να απεικονίζονται φυσιολογικά ή με οζώδη διαμόρφωση. Τα καρκινώματα που παράγουν αλδοστερόνη είναι εξαιρετικά σπάνια, έχουν ύποπτα απεικονιστικά χαρακτηριστικά (ασαφή όρια, μεγαλύτερη πυκνότητα από τα αδενώματα) και διάμετρο σχεδόν πάντα > 4εκατοστά.

Ωστόσο, η CT έχει περιορισμούς που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν κατά την αξιολόγηση των απεικονιστικών ευρημάτων. Μικρά αδενώματα μπορεί εσφαλμένα να χαρακτηριστούν ως ιδιοπαθής υπερπλασία επινεφριδίων ή ως φυσιολογική απεικόνιση. Αντίθετα, φαινομενικά μικρά αδενώματα των επινεφριδίων μπορεί να αντιπροσωπεύουν περιοχές υπερπλασίας, και επομένως η χειρουργική τους αντιμετώπιση δεν έχει ένδειξη σ αυτή την περίπτωση. Σχετικά με την ετερόπλευρη υπερπλασία επινεφριδίων, μπορεί να απεικονίζεται στην CT αλλά ενδέχεται τα επινεφρίδια να έχουν φυσιολογική απεικόνιση.



Η Μαγνητική Τομογραφία επινεφριδίων (MRI) δεν έχει κανένα πλεονέκτημα συγκριτικά με την αξονική (CT) στην αξιολόγηση της αιτιολογίας του ΠΑ.

Μάλιστα, σε μία συστηματική ανασκόπηση 38 μελετών με 950 ασθενείς με ΠΑ, η CT και η MRI δεν αναγνώρισαν σωστά την αιτία του ΠΑ στο 37.8 % των ασθενών<sup>213</sup>. Γι' αυτό, κρίνεται σκόπιμο ο απεικονιστικός έλεγχος να συνδυάζεται με αμφοτερόπλευρο καθετηριασμό επινεφριδικών φλεβών [adrenal vein sampling (AVS)] για τον καθορισμό της αιτιολογίας του ΠΑ και ειδικά στους ασθενείς που πρόκειται να χειρουργηθούν.

Ο αμφοτερόπλευρος καθετηριασμός των επινεφριδικών φλεβών (AVS) θεωρείται η μέθοδος εκλογής-«gold standard»- για τη διαφορική διάγνωση των αιτιών του ΠΑ. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Endocrine Society συστήνουν να γίνεται AVS σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο ΠΑ που είναι υποψήφιοι για χειρουργείο και επιθυμούν να χειρουργηθούν<sup>2</sup>. Η ευαισθησία και η ειδικότητα του AVS (95 και 100% αντίστοιχα) είναι πολύ μεγαλύτερη συγκριτικά με την ευαισθησία και ειδικότητα της αξονικής τομογραφίας (78 και 75 % αντίστοιχα) ως προς τον καθορισμό της αιτιολογίας του ΠΑ<sup>214,215</sup>. Μάλιστα, η CT μπορεί να αναδείξει ετερόπλευρο αδένωμα σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη νόσο και οι ασθενείς να υποβληθούν χωρίς ένδειξη σε χειρουργείο.

Ο AVS είναι μία ακριβή και επεμβατική διαδικασία που πρέπει να γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα από έμπειρους επεμβατικούς ακτινολόγους. Μάλιστα, πρόκειται για απαιτητική διαδικασία, καθώς σε πολλές περιπτώσεις είναι δυσχερής ο καθετηριασμός της δεξιάς επινεφριδικής φλέβας, κυρίως λόγω της ανατομικής των αγγείων (η δεξιά επινεφριδική φλέβα είναι μικρότερη από την αριστερή και εισέρχεται απευθείας στην κάτω κοίλη φλέβα υπό οξεία γωνία, ενώ η αριστερή εισέρχεται στην νεφρική φλέβα και είναι πιο εύκολος ο καθετηριασμός της). Τα ποσοστά επιτυχίας αυξάνονται με την εμπειρία του επεμβατικού ακτινολόγου, ενώ η CT πριν τον AVS μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στον εντοπισμό και καθετηριασμό της δεξιάς επινεφριδικής φλέβας<sup>216</sup>. Στα εξειδικευμένα κέντρα το ποσοστό επιπλοκών από την διαδικασία είναι < 2.5%<sup>214,216</sup>.

Στα περισσότερα κέντρα ο AVS πραγματοποιείται υπό διέγερση με ACTH και ταυτόχρονη αιμοληψία για κορτιζόλη και αλδοστερόνη από τρεις θέσεις: αριστερή και δεξιά επινεφριδική και κάτω κοίλη φλέβα. Ο επιτυχής καθετηριασμός (selectivity index) επιβεβαιώνεται όταν: κορτιζόλη επινεφριδικών φλεβών/ κορτιζόλη κάτω κοίλης φλέβας > 4-5. Η επιτυχής πλαγιοποίηση (lateralization index) επιβεβαιώνεται όταν ο λόγος «cortisol- corrected-aldosterone ratio» μεταξύ των δύο επινεφριδικών φλεβών είναι μεγαλύτερος > 4<sup>214,217</sup>. Αν ο καθετηριασμός πραγματοποιηθεί σε βασικές συνθήκες, χωρίς διέγερση με ACTH, τότε η πλαγιοποίηση θεωρείται θετική όταν ο λόγος «cortisol – corrected- aldosterone ratio» μεταξύ των δύο δειγμάτων είναι >2<sup>217,218</sup>.

Σε νέους ασθενείς (<35 ετών) με αυτόματη υποκαλιαϊμία, εξεσημασμένη έκκριση αλδοστερόνης και ετερόπλευρο αδένωμα στην αξονική επινεφριδίων μπορεί να μην πραγματοποιηθεί ο AVS και ο ασθενής να υποβληθεί σε επιφριδεκτομή<sup>2</sup>.

Σε περιπτώσεις που ο AVS δεν είναι διαγνωστικός μπορούν να χρησιμοποιηθούν η δοκιμασία ύπτιας – όρθιας θέσης ή το σπινθηρογράφημα με ιοδοχοληστερόλη. Ωστόσο, πρόκειται για εξετάσεις με περιορισμένη διαγνωστική ακρίβεια που σπάνια βρίσκουν εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη.

Δοκιμασία ύπτιας – όρθιας θέσης: Η δοκιμασία αυτή στηρίχτηκε στην αρχική παρατήρηση ότι η έκκριση της αλδοστερόνης σε ασθενείς με APA εξαρτάται κυρίως από την ACTH (κυκλάδιος ρυθμός) και είναι ανεξάρτητη από την αγγειοτενσίνη II, ενώ στην ιδιοπαθή υπερπλασία επινεφριδίων (IYE) η αλδοστερόνη παρουσιάζει αυξημένη ευαισθησία σε μικρές αλλαγές στην αγγειοτενσίνη II που προκύπτουν με την όρθια θέση<sup>219</sup>. Πρακτικά στους ασθενείς με APA τα επίπεδα αλδοστερόνης παρουσιάζουν πτώση ή παραμένουν αμετάβλητα κατά τη δοκιμασία, ενώ σε ασθενείς με IYE παρατηρείται αύξηση επιπέδων αλδοστερόνης. Ωστόσο, με την πάροδο του χρόνου η χρήση της δοκιμασίας περιορίστηκε κυρίως γιατί ένα ποσοστό APA (15-20%) φέρει λειτουργικούς υποδοχείς αγγειοτενσίνης και συνεπώς παρατηρείται αύξηση των επιπέδων της αλδοστερόνης στην όρθια θέση, ενώ σε ορισμένους ασθενείς με IYE τα επίπεδα της αλδοστερόνης παρουσιάζουν ημερήσια

διακύμανση<sup>220</sup>. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της δοκιμασίας είναι 80% και 85% αντίστοιχα, γεγονός που καθιστά περιορισμένη τη διαγνωστική της σημασία.

Σπινθηρογράφημα με ιοδοχοληστερόλη (<sup>131</sup>I-19 ιοδοχοληστερόλη): Το πλεονέκτημα της συγκεκριμένης διαδικασίας ήταν η συσχέτιση λειτουργικότητας και ανατομικής ανωμαλίας. Ωστόσο, η ευαισθησία της εξέτασης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το μέγεθος του αδενώματος<sup>221,222</sup>. Μάλιστα, σε αδενώματα < 1.5 εκατοστά παρατηρείται μικρή πρόσληψη του ιχνηθέτη και η μέθοδος δεν μπορεί να αναδείξει τη λειτουργικότητα μικροαδενωμάτων που απεικονίζονται σε CT επινεφριδίων. Η χρήση της μεθόδου είναι εξαιρετικά σπάνια

### **Θεραπεία ΠΑ**

Η υποκείμενη αιτία του ΠΑ καθορίζει και την κατάλληλη θεραπεία, χειρουργική ή φαρμακευτική (Εικόνα 15). Για τους ασθενείς με τεκμηριωμένη ετερόπλευρη νόσο (αδένωμα ή υπερπλασία) οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν ως θεραπεία εκλογής την ετερόπλευρη λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή. Σε περίπτωση που ο ασθενής δεν επιθυμεί να χειρουργηθεί ή υπάρχουν αντενδείξεις για το χειρουργείο, τότε συνιστάται θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών (MRAs)<sup>2,223</sup>.

Η ετερόπλευρη λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή βελτιώνει την ΑΠ και αποκαθιστά τα επίπεδα καλίου σε όλους σχεδόν τους ασθενείς με τεκμηριωμένα ετερόπλευρο ΠΑ<sup>224-229</sup>. Μάλιστα, σε περίπου 50% των ασθενών η ΑΥ θεραπεύεται πλήρως μετεγχειρητικά (ΑΠ <140/90mmHg χωρίς αντι-υπερτασική αγωγή)<sup>225,230-232</sup>. Οι κύριοι παράγοντες που μπορεί να προβλέψουν την μετεγχειρητική ίαση είναι: η απουσία οικογενειακού ιστορικού ΑΥ (ή μόνο ένας συγγενής πρώτου βαθμού με ΑΥ) και η προεγχειρητική χρήση δύο ή λιγότερων αντι-υπερτασικών φαρμάκων<sup>224</sup>. Άλλοι παράγοντες που συσχετίζονται με μετεγχειρητική ίαση της ΑΥ είναι η διάρκεια της ΑΥ (<5 έτη), υψηλότερες τιμές αλδοστερόνης και ρενίνης προεγχειρητικά και η απάντηση στη θεραπεία με σπιρονολακτόνη προεγχειρητικά<sup>224,226,232</sup>. Η επιμονή της ΑΥ μετεγχειρητικά σχετίζεται κυρίως με μεγαλύτερη διάρκεια υπέρτασης, μεγαλύτερη ηλικία ασθενών καθώς και

συνύπαρξη ιδιοπαθούς υπέρτασης<sup>224</sup>. Η ετερόπλευρη λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή σχετίζεται με λιγότερες επιπλοκές και ημέρες νοσηλείας συγκριτικά με την ανοιχτή επινεφριδεκτομή<sup>233,234</sup>. Μακροπρόθεσμα, το χειρουργείο αποτελεί οικονομικά συμφέρουσα επιλογή συγκριτικά με την φαρμακευτική θεραπεία για τους ασθενείς με ετερόπλευρη νόσο<sup>235,236</sup>. Μετεγχειρητικά, θα πρέπει να προσδιορίζονται τιμές αλδοστερόνης και ρενίνης ώστε να υπάρχει μία αρχική εκτίμηση για τη βιοχημική απάντηση των ασθενών<sup>229</sup>. Επίσης, την 1<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα διακόπτεται η χορήγηση MRAs και συμπληρωμάτων καλίου (αν φυσικά ελάμβανε προεγχειρητικά ο ασθενής), ενώ τιτλοποιείται η δόση της αντι-υπερτασικής αγωγής (μείωση δόσης). Σε ορισμένους ασθενείς παρατηρείται υπερκαλιαιμία τις πρώτες εβδομάδες μετά το χειρουργείο λόγω της χρόνιας καταστολής του φυσιολογικού επινεφριδίου, οπότε ενδέχεται να απαιτηθεί δίαιτα με ελεύθερη πρόσληψη άλατος λόγω του υποαλδοστερομισμού<sup>237</sup>. Μόνιμος μετεγχειρητικός υποαλδοστερονισμός που να απαιτεί θεραπεία υποκατάστασης με φλουδροκορτιζόνη έχει αναφερθεί σε ~5% των ασθενών με ετερόπλευρη επινεφριδεκτομή<sup>237</sup>.

Σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη νόσο (IYE, αμφοτερόπλευρα ΑΠΑ και FH-I) η χορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών (MRAs) αποτελεί την θεραπεία εκλογής καθώς ελέγχουν αποτελεσματικά την ΑΠ αλλά ταυτόχρονα προστατεύουν τα όργανα στόχους ανεξάρτητα από την αποτελεσματικότητά τους στον έλεγχο της ΑΠ<sup>2</sup>.

Η σπιρονολακτόνη αποτελεί τον θεραπευτικό παράγοντα εκλογής που έχει χρησιμοποιηθεί περισσότερο από 40 χρόνια για τη φαρμακευτική θεραπεία του ΠΑ. Πρόκειται για μη εκλεκτικό, ανταγωνιστικό υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (mineralocorticoid receptor, MR). Παρουσιάζει ανταγωνιστική δράση για τον υποδοχέα των ανδρογόνων και αγωνιστική δράση για τον υποδοχέα της προγεστερόνης. Στη μη εκλεκτική δράση της σπιρονολακτόνης αποδίδονται και οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που είναι η γυναικομαστία και η στυτική δυσλειτουργία στους άνδρες και οι διαταραχές του κύκλου στις γυναίκες. Μάλιστα,

η επίπτωση της γυναικομαστίας με τη σπιρονολακτόνη είναι δοσοεξαρτώμενη. Σε μία μελέτη αναφέρεται ότι μετά από 6μηνη θεραπεία με σπιρονολακτόνη η επίπτωση της γυναικομαστίας είναι 6.9% με δόση < 50mg ημερησίως και 52% με δόση > 150mg ημερησίως<sup>238</sup>. Η ακριβής επίπτωση των διαταραχών κύκλου σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υπό αγωγή με σπιρονολακτόνη δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, πρόκειται για μία αποτελεσματική θεραπεία στη ρύθμιση της ΑΠ καθώς αρκετές μελέτες παρατήρησης έδειξαν μέση ελάττωση της ΣΑΠ κατά 25% και της ΔΑΠ κατά 22% κατά τη θεραπεία με σπιρονολακτόνη σε δόση 50-400mg ημερησίως για διάστημα 1-96 μήνες<sup>239-243</sup>. Οι υψηλές δόσεις σπιρονολακτόνης σχετίζονται με την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας και το κάλιο ορού θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας<sup>2</sup>. Η δόση έναρξης για τη σπιρονολακτόνη είναι 12.5-25mg ημερησίως σε μία δόση. Η δόση τιτλοποιείται σταδιακά αν κριθεί απαραίτητο έως τη μέγιστη δόση των 100mg/ημέρα.

Η επλερενόνη είναι νεότερος, εκλεκτικός ανταγωνιστής του MR, που δεν παρουσιάζει αγωνιστική δράση για τον υποδοχέα της προγεστερόνης ούτε αντιανδρογονική δράση, εμφανίζοντας λιγότερες παρενέργειες συγκριτικά με τη σπιρονολακτόνη<sup>2</sup>. Ωστόσο, έχει περίπου το 50% της δραστηριότητας της σπιρονολακτόνης, υψηλό κόστος και μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, για αυτό θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές ημερησίως. Η δόση έναρξης της επλερενόνης είναι 25mg δύο φορές ημερησίως.

Οι MRAs θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σταδίου III, λόγω του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας, ενώ θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση τους σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σταδίου IV<sup>2</sup>.

Οι ανταγωνιστές των επιθηλιακών διαύλων νατρίου μπορούν να χορηγηθούν συμπληρωματικά για τον έλεγχο της ΑΠ σε ασθενείς με ΠΑ, με κύριους εκπροσώπους την αμιλορίδη και την τριαμερένη<sup>2</sup>. Η αμιλορίδη είναι ένα καλιοσυντηρητικό διουρητικό, που είναι καλά ανεκτό και βελτιώνει τόσο την

υπέρταση όσο και την υποκαλιαιμία σε ασθενείς με ΠΑ<sup>244,245</sup>. Δεν έχει τις ανεπιθύμητες ενέργειες της σπιρονολακτόνης, αλλά είναι λιγότερο αποτελεσματική και δεν έχει τις ευνοϊκές δράσεις της σπιρονολακτόνης στο ενδοθήλιο<sup>246,247</sup>.

Οι ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου, οι αΜΕΑ και οι ανταγωνιστές του υποδοχέα αγγειοτενσίνης II μπορούν να χορηγηθούν συμπληρωματικά για τον έλεγχο της ΑΠ, χωρίς να έχουν κάποια ουσιαστική επίδραση στον MR<sup>2</sup>.

## 5) ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΠΑ

Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί σημαντικά ο αριθμός των μελετών που υποδεικνύουν συσχέτιση του ΠΑ και αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου (Στεφανιαία νόσος, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, καρδιακή ανεπάρκεια), κολπικής μαρμαρυγής, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, νεφρικής ανεπάρκειας, μεταβολικού συνδρόμου και σακχαρώδη διαβήτη<sup>95</sup>. Η συντριπτική πλειοψηφία των μελετών που μας έχει διδάξει για τις σημαντικές καρδιο-μεταβολικές επιπλοκές του ΠΑ είναι αναδρομικές μελέτες (cross-sectional ή cohort studies), στις οποίες συχνά γίνεται σύγκριση των ασθενών με ΠΑ με ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση ίδιας ηλικίας, φύλου, βαθμού και διάρκειας ΑΠ, και βάρους σώματος<sup>95</sup>. Οι μελέτες είναι πολυάριθμες και είναι πρακτικά δύσκολο να αναφερθεί κανείς ξεχωριστά στα ευρήματα της κάθε μελέτης.

Συνοπτικά, οι μελέτες αυτές έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με ΠΑ συγκριτικά με ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση έχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο<sup>7,248-255</sup>, κολπική μαρμαρυγή<sup>7,248-255</sup>, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο<sup>7,248-252,255</sup>, υπερτροφία αριστερής κοιλίας ή/και καρδιακή ανεπάρκεια<sup>7,248,251,252,254,255</sup>, μεταβολικό σύνδρομο ή/και σακχαρώδη διαβήτη<sup>7,255-258</sup>, νεφρική νόσο (έκπτωση πειραματικής διήθησης ή/και αλβουμινουρία)<sup>259-263</sup>. Επιπρόσθετα, ο ΠΑ σχετίζεται με μεγαλύτερη θνητότητα συγκριτικά με την ιδιοπαθή υπέρταση, ακόμα και μετά την έναρξη αγωγής για τον έλεγχο της ΑΠ και τον αποκλεισμό του MR<sup>253,255</sup>.

Η γνώση μας για τις επιπλοκές με τις οποίες σχετίζεται ο ΠΑ προέρχεται κυρίως από μελέτες παρατήρησης με διαφορετικό σχεδιασμό, διαφορετική διάρκεια παρακολούθησης και διαφορετικό βαθμό αντιστοίχισης – εξομοίωσης (matching) ασθενών με ΠΑ με πληθυσμό υπερτασικών ασθενών χωρίς ΠΑ. Πρόσφατα, οι Monticone et al. πραγματοποίησαν μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των διαθέσιμων δεδομένων με σκοπό την αξιολόγηση του καρδιο-μεταβολικού κινδύνου, συγκρίνοντας ασθενείς με ΠΑ και ιδιοπαθή υπέρταση έπειτα από εξομοίωση (matching) των δύο πληθυσμών<sup>264</sup>. Από συνολικά 31 μελέτες, συγκρίθηκαν 3838 ασθενείς με ΠΑ και 9284 ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση με

μέση διάρκεια υπέρτασης 8.8 έτη από την αρχική διάγνωση της υπέρτασης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΠΑ συγκριτικά με τους ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση έχουν αυξημένο σχετικό κίνδυνο (ΣΚ) για: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΣΚ= 2.58 ; 95%; CI 1.93-3.45), στεφανιαία νόσο (ΣΚ= 1.77 ; 95%; CI 1.10-2.83), κολπική μαρμαρυγή (ΣΚ= 3.52 ; 95%; CI 2.06-5.99), καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚ= 2.05 ; 95%; CI 1.11-2.78), υπερτροφία αριστερής κοιλίας (ΣΚ= 2.29 ; 95%; CI 1.65-3.17), σακχαρώδη διαβήτη (ΣΚ= 1.33 ; 95%; CI 1.01-1.74) και μεταβολικό σύνδρομο (ΣΚ= 1.53 ; 95%; CI 1.22-1.91) ανεξάρτητα από το βαθμό της ΑΠ<sup>264</sup>.

Πλέον, είναι ξεκάθαρο ότι ο ΠΑ ανεξάρτητα από την ΑΠ σχετίζεται με πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο για δυσμενείς καρδιομεταβολικές και νεφρικές επιπλοκές, και μεγαλύτερη θνητότητα συγκριτικά με την Ιδιοπαθή Υπέρταση<sup>95</sup>. Ο αυξημένος κίνδυνος αποδίδεται κυρίως στην ενεργοποίηση του MR από την αλδοστερόνη. Επομένως, κρίνεται σκόπιμη η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση του ΠΑ, από τη στιγμή που υπάρχει στοχευμένη θεραπεία για τον αποκλεισμό-περιορισμό της πηγής της αυτόνομης έκκρισης αλδοστερόνης<sup>95</sup>.



## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1) ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Όπως προαναφέρθηκε στην εισαγωγή, γίνεται σαφές ότι σήμερα έχουμε στην διάθεσή μας ασφαλείς, γρήγορες, χαμηλού κόστους και ιδιαίτερα υψηλής διαγνωστικής ακρίβειας δοκιμασίες, οι οποίες μπορούν να εφαρμοστούν ευρέως για την ανίχνευση των διαταραχών της έκκρισης της αλδοστερόνης στην ΑΥ. Αυτό επιτρέπει πλέον την υλοποίηση της επιτακτικής ανάγκης να προσδιορισθεί με ακρίβεια ο επιπολασμός του ΠΑ σε υπερτασικούς ασθενείς ανάλογα της βαρύτητας της υπέρτασης, όπως αυτή έχει πρόσφατα καθοριστεί και θα αποτελέσει το αντικείμενο της παρούσης μελέτης. Τα οφέλη που αναμένεται να προκύψουν από την μελέτη αυτή θα είναι πολλαπλά και ιδιαίτερα μεγάλης σημασίας, καθόσον θα χρησιμοποιηθούν για τον καθορισμό αξιόπιστων οδηγιών για το πότε και πως θα πρέπει να αναζητείται διαταραχή στην έκκριση της αλδοστερόνης. Επιπρόσθετα, σκοπός της μελέτης είναι η ανάδειξη κλινικών, βιοχημικών και ορμονολογικών συσχετίσεων που θα χρησιμοποιηθούν ως πιθανοί δείκτες για πρώιμη και ακριβή ανίχνευση περιπτώσεων ύποπτων για ΠΑ στον γενικό πληθυσμό των ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση. Τέλος, σκοπός της παρούσας μελέτης θα είναι η αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη στοχευμένη αντι-υπερτασική αγωγή των ασθενών με διαφορετική βαρύτητα υπέρτασης. Το οικονομικό όφελος από την μελέτη αυτή αναμένεται να είναι τεράστιο.

## 2) ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

### ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Μελετήσαμε προοπτικά 265 ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) από το 2016 έως το 2020. Η επιλογή των ασθενών της μελέτης έγινε τυχαία από τους ασθενείς που προσήλθαν στα Εξωτερικά Ιατρεία της Κλινικής μας (Τμήμα Ενδοκρινολογίας–Σακχαρώδη Διαβήτη–Μεταβολισμού, Γ.Ν.Α. Γ. Γεννηματάς) για λόγους που δε σχετίζονταν με την αρτηριακή υπέρταση (κυρίως για παθήσεις θυρεοειδούς, οστεοπόρωσης, διαταραχές λιπιδίων). Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ήταν η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης και η ηλικία ασθενών από 20 έως 75 ετών. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με σοβαρά καρδιαγγειακά, νεφρικά, ηπατικά ή συστηματικά νοσήματα, ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα, γυναίκες σε ορμονική υποκατάσταση.

Κατά την αρχική εκτίμηση των ασθενών πραγματοποιήθηκε αναλυτική καταγραφή του ιατρικού και φαρμακευτικού ιστορικού, κλινική εξέταση και καταγραφή ανθρωπομετρικών στοιχείων όλων των ασθενών. Σε όλους τους ασθενείς έγινε καταγραφή αρτηριακής πίεσης (3 μετρήσεις ΑΠ, σε καθιστή θέση, ως τιμή ΑΠ ορίστηκε ο μέσος όρος των τριών τιμών). Επιβεβαίωση της υπέρτασης έγινε από μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης από τους ίδιους τους ασθενείς στο σπίτι τους, 2 φορές ημερησίως (πρωί-βράδυ) για μία εβδομάδα. Κατά τη διάγνωση της αρτηριακής υπέρτασης οι ασθενείς είχαν διακόψει την αντι-υπερτασική τους αγωγή για χρονικό διάστημα 3 έως 14 ημερών. Η διάγνωση της ΑΥ και η ταξινόμηση των ασθενών στα τρία Στάδια Υπέρτασης έγινε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης<sup>15</sup> ως ακολούθως:

**ΣΤΑΔΙΟ 1** : 100 άτομα με ΣΑΠ: 140-159 mmHg ή ΔΑΠ: 90-99 mmHg.

**ΣΤΑΔΙΟ 2** : 88 άτομα με ΣΑΠ: 160-179 mmHg ή ΔΑΠ: 100-109 mmHg.

**ΣΤΑΔΙΟ 3** : 77 άτομα με ΣΑΠ  $\geq$  180mmHg ή ΔΑΠ  $\geq$  110mmHg .

Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του ΓΝΑ Γ. Γεννηματάς και όλοι οι συμμετέχοντες υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης στη μελέτη.

**Ατομικό Ιστορικό και Αντικειμενική Εξέταση:** Καταγραφή ηλικίας, φύλου, σωματομετρικών στοιχείων (ΥΣ, ΒΣ, BMI, Περίμετρος μέσης) σε όλους τους ασθενείς όλων των ομάδων .

**Εργαστηριακός έλεγχος:** γενική αίματος, γλυκόζη, ουρία, κρεατινίνη, κάλιο, νάτριο, CRP, ACTH, Κορτιζόλη (F), Ρενίνη (REN), Αλδοστερόνη (ALD), TSH, HbA1C, Insulin, συλλογή ούρων 24ωρου για κρεατινίνη, κάλιο και νάτριο, δείγμα ούρων για κάλιο και νάτριο.

Σε όλους τους ασθενείς όλων των ομάδων η αιμοληψία πραγματοποιήθηκε μεταξύ 08:00-09:00 π.μ., με τους ασθενείς σε καθιστή θέση. Οι ασθενείς που ελάμβαναν αντι-υπερτασική αγωγή που επηρεάζει τον λόγο αλδοστερόνης/ρενίνης διέκοψαν την αγωγή τους για τουλάχιστον τρεις εβδομάδες πριν από οποιαδήποτε εργαστηριακή μέτρηση, λαμβάνοντας για το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου (CCB: νιφεδιπίνη ή λερκανιδιπίνη) που έχουν ελάχιστη επίδραση στο ΣΡΑΑ.

## **ΜΕΘΟΔΟΙ**

Σε όλους τους ασθενείς της μελέτης μετά την αρχική επίσκεψη πραγματοποιήθηκε η δοκιμασία φαρμακευτικής αναστολής DCVT, διαγνωστική δοκιμασία για τον ΠΑ<sup>13</sup>. Συνοπτική περιγραφή της δοκιμασίας DCVT:

**1<sup>η</sup> ημέρα:** Χορήγηση 50mg καπτοπρίλης, 320mg βαλσαρτάνης και 2 mg Dexamethasone στις 24:00, 2 ώρες μετά το βραδινό γεύμα.

**2<sup>η</sup> ημέρα:** Χορήγηση 50mg καπτοπρίλης στις 07:00 π.μ.. Αιμοληψία για προσδιορισμό F, ALD, REN, ACTH, καλίου και νατρίου μία ώρα μετά τη χορήγηση καπτοπρίλης και με τους ασθενείς σε καθιστή θέση για τουλάχιστον 30 λεπτά.

**Τα κριτήρια διάγνωσης του ΠΑ περιλαμβάνουν: post-DCVT ALD>85pmol/L (3ng/dl) και post-DCVT-ARR> 9pmol /IU (0.32ng/dL/μU/mL).**

Για τον καθορισμό των φυσιολογικών ορίων της δοκιμασίας DCVT χρησιμοποιήθηκε ένα σύνολο 103 υπερτασικών ασθενών (69 γυναίκες), με φυσιολογική μορφολογία επινεφριδίων στην αξονική τομογραφία κοιλίας, που χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες. Στους ασθενείς-μάρτυρες αποκλείστηκε ο ΠΑ χρησιμοποιώντας ως διαγνωστική δοκιμασία την τροποποιημένη συνδυαστική δοκιμασία FDST<sup>13</sup>.

Η δοκιμασία πραγματοποιήθηκε με τον ασθενή να παραμένει σε καθιστή θέση σε άνετο περιβάλλον για τουλάχιστον τριάντα λεπτά (μεταξύ 08:00π.μ. – 09:00π.μ.).

### **ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ**

Σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιήθηκε CT επινεφριδίων με λεπτές τομές των 2mm (αξονικός τομογράφος Philips Brilliance 16 spiral scanner). Ως αδένωμα χαρακτηρίστηκε η παρουσία καλώς περιγεγραμμένης αλλοίωσης μεγαλύτερης από 10 χιλ.(> 10mm) με πυκνότητα μικρότερη των 10 μονάδων Hounsfield.

### **ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**

Μετά την αρχική εκτίμηση και τη δοκιμασία DCVT ζητήθηκε από όλους τους ασθενείς να καταγράψουν την ΑΠ (καταγραφή ΑΠ, σφύξεων δύο φορές ημερησίως, δύο μετρήσεις σε κάθε καταγραφή) ενώ ελάμβαναν αγωγή με CCB. Ανάλογα με τα αποτελέσματα της δοκιμασίας DCVT (~ 1 μήνα μετά τον έλεγχο) οι υπερτασικοί ασθενείς της μελέτης μας ταξινομήθηκαν στις παρακάτω κατηγορίες και η θεραπευτική αγωγή τροποποιήθηκε ως ακολούθως:

1. **Ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση** (χωρίς διαταραχή στην έκκριση της αλδοστερόνης): Χορήγηση ενός αναστολέα των διαύλων ασβεστίου (CCB: νιφεδιπίνη 30-90mg/ημερησίως ή λερκανιδιπίνη 10-20mg/ημερησίως) για 15 ημέρες και ανάλογα με τη ρύθμιση της ΑΠ σταδιακή τιτλοποίηση της δόσης μέχρι την χορήγηση της μέγιστης συνιστώμενης. Σε περίπτωση μη ικανοποιητικής ρύθμισης, συν-χορήγηση άλλων αντι-υπερτασικών εκτός των αναστολέων του ΣΡΑΑ [κυρίως μοξονιδίνη 0,2-0,6mg/ημερησίως (κεντρικώς δρών αντι-υπερτασικό) ή β-blocker επί ταχυκαρδίας], τα οποία χρησιμοποιήθηκαν σε περίπτωση αστοχίας των κλασικών αντι-

υπερτασικών. Ως τελευταία λύση, χορήγηση σαρτάνης (βαλσαρτάνη 80-320mg/ημερησίως) σε περίπτωση υπολειμματικής υπέρτασης.

2. **Ασθενείς με ΠΑ και αδένωμα επινεφριδίων:** Χορήγηση MRAs (επλερενόνη) σε δοσολογία ανάλογα του μεγέθους της αυτονομίας της ALD και της αρτηριακής υπέρτασης. Τιτλοποίηση της δόσης ανά μήνα μετά από έλεγχο της πίεσης και των επιπέδων καλίου, REN και ALD αίματος. Συν-χορήγηση αναστολέα διαύλων ασβεστίου (CCB: νιφεδιπίνη 30-90mg/ημερησίως ή λερκανιδιπίνη 10-20mg/ημερησίως) σε περίπτωση υπολειμματικής υπέρτασης.
3. **Ασθενείς με ιδιοπαθή υπερπλασία των επινεφριδίων:** Χορήγηση σαρτάνης (βαλσαρτάνη 80-320mg/ημερησίως) σε δοσολογία ανάλογα του μεγέθους της αυτονομίας της ALD και της αρτηριακής υπέρτασης. Τιτλοποίηση της δόσης κάθε μήνα μετά από έλεγχο της πίεσης και των επιπέδων καλίου, REN και ALD αίματος. Επί αποτυχίας της αγωγής (ΣΑΠ>140mmHg ή ΔΑΠ>90mmHg) συνιστάται διακοπή της σαρτάνης και χορήγηση αναστολέων των MRAs (επλερενόνη).

Οι β-blockers χρησιμοποιήθηκαν επί συνυπάρξεως φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας. Η παρακολούθηση των ασθενών υπό αγωγή έγινε για χρονικό διάστημα 3-9 μηνών. Η καταγραφή της ΑΠ πραγματοποιήθηκε από τους ασθενείς σε ειδικό έντυπο (2 φορές ημερησίως πρωί-βράδυ για 7 μέρες). Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης οι ασθενείς ελεγχόταν ανά 2 εβδομάδες κλινικά και εργαστηριακά ανάλογα με την ανταπόκριση στην θεραπεία. Ως ικανοποιητική ρύθμιση ΑΠ θεωρήθηκε η καθοριζόμενη από τις κατευθυντήριες οδηγίες ( ΣΑΠ<140mmHg και ΔΑΠ<90mmHg)<sup>15</sup>.

## ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

Ο προσδιορισμός ορμονών έγινε χρησιμοποιώντας τα ακόλουθα αντιδραστήρια: η ALD ορού προσδιορίστηκε με RIA (Immunotech assays, Marseille , France); ευαισθησία: 0.6 ng/dl (30 pM) με intra- and inter-assay CVs:  $\leq 9.5\%$  και  $\leq 9.9\%$ , αντίστοιχα. Η συγκέντρωση REN πλάσματος προσδιορίστηκε με IRMA (CIS biointernational, Gif-Sur -Yvette, France); ευαισθησία: 1.8  $\mu\text{U/mL}$  (1.8 mU/L); intra- and inter-assay CVs: 3.6% και 5 % για τιμές 6.93 και 7.2  $\mu\text{U/mL}$  (7.2 mU/L), αντίστοιχα. Η κορτιζόλη ορού μετρήθηκε με RIA (DIAsource ImmunoAssays, Nivelles, Belgium). Ευαισθησία: 0.08  $\mu\text{g/dL}$  (2.2 nM); intra- and inter-assay CVs: 6.2 % and 8.7 % για τιμές 0.1 (2.759 nM) και 0.19  $\mu\text{g/dL}$  (5.24 nM), αντίστοιχα. Η ACTH μετρήθηκε με IRMA (CIS biointernational); ευαισθησία: 2  $\text{pg/mL}$  (0.44 pM); intra- and inter-assay CVs: 6.1 % και 5.3% για επίπεδα 22  $\text{pg/mL}$  (4.84 pM) και 40  $\text{pg/mL}$  (8.8 pM) αντίστοιχα.

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα IBM SPSS v. 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp). Οι συνεχείς (ποσοτικές) μεταβλητές παρουσιάζονται ως  $\text{mean} \pm \text{SD}$ . Οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες και σχετικές (%) συχνότητες. Το Kolmogorov – Smirnov test χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της κανονικότητας των δεδομένων. Οι δοκιμασίες Student's *t*-test και Mann-Whitney test χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δύο groups, ενώ οι δοκιμασίες one-way ANOVA και Kruskal-Wallis test χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση των ποσοτικών μεταβλητών ανάμεσα σε 3 ή περισσότερα groups. Οι ποιοτικές μεταβλητές συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία  $\chi^2$ . Οι συντελεστές συσχέτισης Pearson και Spearman's χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση συσχετίσεων μεταξύ των ποσοτικών μεταβλητών. Στατιστική σημαντικότητα: τιμή *p*-value < 0.05 .

### 3) ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά το χρονικό διάστημα 2016-2020 μελετήθηκαν προοπτικά 265 ασθενείς (144 γυναίκες, 121 άνδρες) με αρτηριακή υπέρταση (100 Στάδιο I, 88 Στάδιο II, 77 Στάδιο III), ηλικίας 27-75 ετών, στους οποίους πραγματοποιήθηκε βασικός εργαστηριακός έλεγχος και η δοκιμασία DCVT.

Τα ανθρωπομετρικά δεδομένα, ο βιοχημικός και ο ορμονολογικός έλεγχος όλων των ασθενών απεικονίζονται στον Πίνακα 1.

Η μέση ηλικία όλων των ασθενών ήταν 56.1 έτη. Η μέση τιμή της ΣΑΠ ήταν  $163.2 \pm 19.97$  και η αντίστοιχη της ΔΑΠ  $96.71 \pm 97$  mmHg. Τόσο η ΣΑΠ όσο και η ΔΑΠ διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στα τρία στάδια υπέρτασης ( $p < 0.001$ ), υποδεικνύοντας σωστή ταξινόμηση ασθενών στα στάδια υπέρτασης. Στους ασθενείς με πιο σοβαρή υπέρταση (Στάδιο III > Στάδιο II > Στάδιο I) διαπιστώθηκε σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια υπέρτασης ( $p = 0.001$ ), σημαντική παρουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού ( $p = 0.002$ ), υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης ορού ( $p = 0.025$ ), μεγαλύτερη περίμετρος μέσης ( $p = 0.023$ ) και χαμηλότερα επίπεδα καλίου ορού ( $p = 0.05$ ) συγκριτικά με τους ασθενείς με πιο ήπια μορφή υπέρτασης (Πίνακας 1). Από την άλλη πλευρά, οι ασθενείς με ήπια υπέρταση είχαν καλύτερη ρύθμιση τόσο της ΣΑΠ όσο και της ΔΑΠ υπό αγωγή με CCB συγκριτικά με τους υπερτασικούς με πιο σοβαρή υπέρταση (89% Σταδίου I έναντι 58,4% Σταδίου III,  $p < 0.001$ ) (Πίνακας 1, Εικόνα 4). Σχετικά με τον ορμονολογικό έλεγχο, τα βασικά επίπεδα ALD ( $p = 0.001$ ), τα επίπεδα ALD μετά τη δοκιμασία DCVT (post-DCVT ALD) ( $p = 0.001$ ) καθώς και ο λόγος ALD/REN μετά τη δοκιμασία DCVT (post-DCVT ARR) ( $p = 0.02$ ) ήταν προοδευτικά υψηλότερα στις τρεις κατηγορίες υπέρτασης (Πίνακας 1, Εικόνα 1B). Σημαντική διαφορά μεταξύ των επιπέδων αλδοστερόνης μετά τη δοκιμασία DCVT (post-DCVT ALD) ( $p = 0.001$ ) καθώς και του βασικού λόγου μετά τη δοκιμασία DCVT (post-DCVT ARR) ( $p = 0.02$ ) παρατηρήθηκε μόνο μεταξύ των υπερτασικών ασθενών σταδίου I και σταδίου III (Εικόνα 1B).

**Πίνακας 1. Βασικά ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, βιοχημικές και ορμονικές μετρήσεις σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς στα τρία στάδια υπέρτασης.**

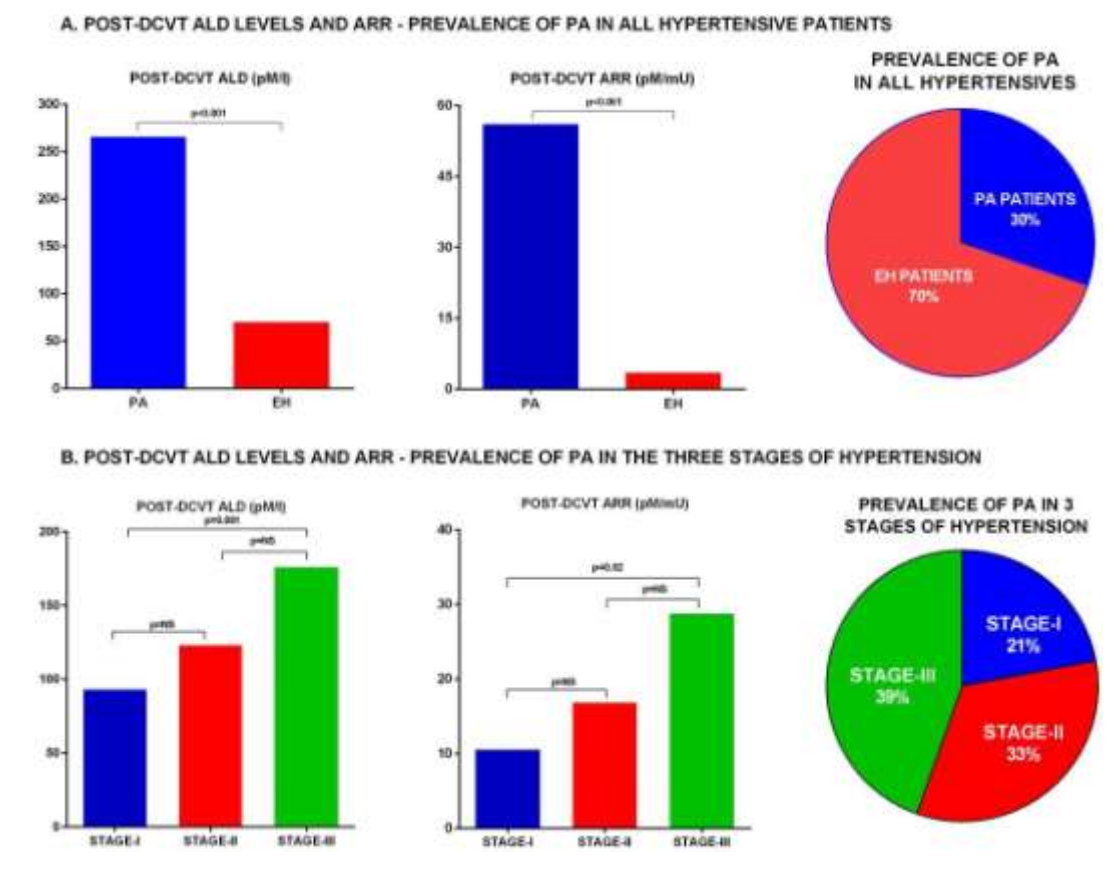
	ΣΤΑΔΙΟ I Μέση Τιμή ±SD (n=100)	ΣΤΑΔΙΟ II Μέση Τιμή ±SD (n=88)	ΣΤΑΔΙΟ III Μέση Τιμή ±SD (n=77)	p- value
Ηλικία (Έτη)	56.7±11.6	56.4±9.95	54.99 ±10.70	0.414
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.45±5.21	29.38± 5.50	31.27±7.17	0.301
Περίμετρος Μέσης (cm)	100.84±13.62	98.78±14.28	105.29 ±15.08	<b>0.023</b>
Διάρκεια Υπέρτασης (Έτη)	5.91±6.17	8.88±8.47	11.39±10.04	<b>0.001</b>
Οικογενειακό Ιστορικό Υπέρτασης	71% (71)	86.4% (76)	89.6% (69)	<b>0.002</b>
Φύλο (Γυναίκες/Άνδρες)	59% (59)/ 41% (41)	53.40% (47)/ 46.60% (41)	49.4% (38)/ 46.6% (39)	0.445
Κάπνισμα	38% (38)	42% (37)	48% (37)	0.420
Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ)	22% (22)	22.7% (20)	20.8% (16)	0.967
Δυσλιπιδαιμία	39% (39)	36.4% (32)	36.4% (28)	0.911
ΣΑΠ (mmHg)	145.62±5.69	163.54±7.98	185.87±18.51	<b>&lt;0.001</b>
ΔΑΠ (mmHg)	89.41±6.10	94.93±8.18	108.21±13.55	<b>&lt;0.001</b>
Γλυκόζη Νηστείας (mg/dl)	97.97±15.46	103.39±19.46	104.73±18.04	<b>0.023</b>
HbA1c (%)	5.61±0.57	<sup>88</sup> 5.73±0.63	5.82±0.70	0.357



Κρεατινίνη (mg/dl)	0.75±0.17	0.75±0.22	0.84±0.26	<b>0.025</b>
e-GFR	95.17±14.69	96.19±16.53	90.38±17.91	0.084
K <sup>+</sup> (mEq/L)	3.90±0.38	3.89±0.35	3.71±0.48	<b>0.05</b>
Ούρα 24ωρου για K <sup>+</sup> (mEq/24h)	61.59±25.56	61.72±24.25	61.68±22.41	0.995
Ούρα 24ωρου για Na <sup>+</sup> (mEq/24h)	134.16±57.29	148.56±64.91	148.08±80.14	0.342
Ούρα 24ωρου για K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (mEq/24h)	0.51±0.22	0.46±0.18	0.49±0.21	0.367
Ρύθμιση ΑΠ υπό CCB	89.00% (89)	81.80% (72)	58.40% (45)	<b>&lt;0.001</b>
ALD Βασική Τιμή (pM/L)	250.88±274.2	247.72±214.35	440.93±472.01	<b>0.001</b>
REN Βασική Τιμή (μU/mL)	14.14±11.08	12.67±11.43	15.18±13.36	0.225
ARR Βασική τιμή (pM/mU)	33.18±84.38	38.4±60.21	71.14±160.64	0.096
ALD μετά DCVT (pM/L)	92.94±83.85	124.54±129.91	177.59±168.64	<b>0.001</b>
REN μετά DCVT (μU/ml)	50.61±93.48	40.71±74.68	44.2±74.25	0.489
ARR μετά DCVT (pM/mU)	11.46±22.01	18.52±28.46	27.67±45.96	<b>0.02</b>

BMI: Body mass index; e-GFR: estimated Glomerular Filtration Rate; CCB: calcium-channel blockers; ALD: αλδοστερόνη; REN: ρενίνη; ARR: aldosterone to renin ratio; DCVT: dexamethasone-captopril-valsartan test

Από τους 265 ασθενείς που μελετήθηκαν μέχρι σήμερα, αυτονομία στην έκκριση της αλδοστερόνης με τη νέα διαγνωστική δοκιμασία DCVT διαπιστώθηκε σε 80 ασθενείς. Συνεπώς, ο επιπολασμός του ΠΑ στους υπερτασικούς που μελετήσαμε με τη νέα δοκιμασία ανέρχεται σε 30.2% (Εικόνα 1Α). Ο επιπολασμός του ΠΑ ανάλογα με τη βαρύτητα της ΑΠ στις τρεις επιμέρους ομάδες απεικονίζεται στην Εικόνα 1Β και είναι: Στάδιο I: 21% (21 /100), Στάδιο II: 33% (29/88), Στάδιο III: 39% (30/77).



**ΕΙΚΟΝΑ 1. ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΠΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΥ**

**A.** Επίπεδα αλδοστερόνης και ARR μετά τη δοκιμασία DCVT – Επιπολασμός ΠΑ. Οι ασθενείς με ΠΑ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αλδοστερόνης και λόγο ARR μετά τη δοκιμασία DCVT συγκριτικά με τους ασθενείς με Ιδιοπαθή Υπέρταση (αριστερά). Επιπολασμός του ΠΑ σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς (δεξιά).

**B.** Επίπεδα αλδοστερόνης και ARR μετά τη δοκιμασία DCVT – Επιπολασμός ΠΑ στα τρία Στάδια υπέρτασης. Τα επίπεδα αλδοστερόνης και ARR μετά τη δοκιμασία DCVT ήταν προοδευτικά υψηλότερα στις τρεις κατηγορίες Υπέρτασης (αριστερά). Επιπολασμός του ΠΑ στα τρία στάδια Υπέρτασης (δεξιά).

ALD: αλδοστερόνη; ARR: aldosterone to renin ratio; EH: essential hypertension; DCVT: dexamethasone-captopril-valsartan test; PA: primary aldosteronism.

## **ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΑ ΚΑΙ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ**

Τα κλινικά, βιοχημικά και ορμονολογικά δεδομένα των ασθενών με ΠΑ και Ιδιοπαθή Υπέρταση (ΙΥ) απεικονίζονται στον Πίνακα 2.

Από τους 265 ασθενείς της μελέτης οι 80 ασθενείς διεγνώσθησαν με ΠΑ (μέση ηλικία: 57.5 έτη, 36 γυναίκες, 44 άνδρες), ενώ 185 υπερτασικοί διεγνώσθησαν με ΙΥ (μέση ηλικία: 55.4 έτη, 108 γυναίκες, 77 άνδρες).

Οι ασθενείς με ΠΑ είχαν σημαντικά υψηλότερη ΣΑΠ ( $p=0.01$ ) και ΔΑΠ ( $p=0.001$ ) καθώς και μεγαλύτερη διάρκεια υπέρτασης (περισσότερα χρόνια) συγκριτικά με τους ασθενείς με ΙΥ ( $p<0.001$ ). Επίσης, στους ασθενείς με ΠΑ διαπιστώσαμε σημαντικά υψηλότερα βασικά επίπεδα ALD ( $p<0.001$ ) και βασικού λόγου ARR ( $p<0.001$ ) καθώς και post-DCVT ALD επίπεδα ( $p<0.001$ ) και post-DCVT-ARR ( $p<0.001$ ) συγκριτικά με ασθενείς με ΙΥ. Αντίθετα, τα επίπεδα καλίου ( $p<0.001$ ), τα βασικά επίπεδα ρενίνης ( $p<0.001$ ) και τα επίπεδα ρενίνης μετά τη δοκιμασία DCVT (post-DCVT REN) ( $p<0.001$ ) ήταν σημαντικά χαμηλότερα στους ασθενείς με ΠΑ συγκριτικά με τους ασθενείς με ΙΥ. Τέλος, μία ιδιαίτερα σημαντική παρατήρηση είναι ο καλύτερος έλεγχος ΑΠ υπό αγωγή με CCB σε ασθενείς με ΙΥ (92% άριστη ρύθμιση υπό CCB) έναντι των ασθενών με ΠΑ (45% άριστη ρύθμιση υπό CCB) ( $p<0.001$ )(Εικόνα 5 και Εικόνα 6).

<b>Πίνακας 2. Σύγκριση ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, βιοχημικών και ορμονικών μετρήσεων μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση (ΙΥ) και ΠΑ.</b>			
	<b>ΙΥ</b> Μέση τιμή±SD (n=185)	<b>ΠΑ</b> Μέση τιμή±SD (n=80)	<b>p-value</b>
Ηλικία (Έτη)	55.46±11.27	57.58±9.51	0.165
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.90±6.14	30.09±5.59	0.521
Περίμετρος Μέσης (cm)	100.99±14.39	102.51±14.65	0.212
Διάρκεια Υπέρτασης (Έτη)	7.08±7.36	11.71±9.93	<b>&lt;0.001</b>
Οικογενειακό Ιστορικό Υπέρτασης	80.50% (149)	83.70% (67)	0.608
Φύλο (Γυναίκες/Άνδρες)	58.40% (108)/ 41.60% (77)	45.00% (36)/ 55.00% (44)	0.06
Κάπνισμα	45.40% (84)	35.00% (28)	0.137
Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ)	22.20% (41)	21.30% (17)	0.874
Δυσλιπιδαιμία	38.40% (71)	35.00% (28)	0.679
ΣΑΠ (mmHg)	161.95±21.01	166.31±17.06	<b>0.017</b>
ΔΑΠ (mmHg)	95.52±99.46	99.46±13.37	<b>0.001</b>
Γλυκόζη Νηστείας (mg/dl)	101.53±18.74	102.13±15.55	0.389
HbA1c (%)	5.76±0.65	5.64±0.60	0.262
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.77±0.23	0.79±0.20	0.234
e-GFR	94.63±17.77	92.92±15.57	0.273
K <sup>+</sup> (mEq/L)	3.96±0.31	3.58±0.49	<b>&lt;0.001</b>
Ούρα 24ωρου για K <sup>+</sup> (mEq/24h)	60.05±22.49	65.34±27.39	0.189
Ούρα 24ωρου για Na <sup>+</sup> (mEq/24h)	144.48±69.58	139.44±61.52	0.698
Ούρα 24ωρου για K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (mEq/24h)	0.47±0.18	0.53±0.24	0.055
Ρύθμιση ΑΠ υπό CCB	91.89% (170)	45.00% (36)	<b>&lt;0.001</b>
ALD-Βασική τιμή (pM/L)	229.12±216.77	480.41±480.08	<b>&lt;0.001</b>
REN-Βασική τιμή (μU/mL)	18.75±19.86	7.44±5.03	<b>&lt;0.001</b>

ARR- Βασική Τιμή (pM/mU)	17.28±15.80	112.55±177.67	<b>&lt;0.001</b>
ALD μετά DCVT (pM/L)	68.52±58.33	265.65±152.73	<b>&lt;0.001</b>
REN μετά DCVT (μU/mL)	62.15±93.13	6.86±4.26	<b>&lt;0.001</b>
ARR μετά DCVT (pM/mU)	3.50±3.65	53.24±43.55	<b>&lt;0.001</b>

BMI: Body mass index; e-GFR: estimated Glomerular Filtration Rate, CCB: calcium-channel blockers; ALD: plasma aldosterone; REN: renin; ARR: aldosterone to renin ratio; DCVT: dexamethasone-captopril-valsartan test.

Οι ΣΑΠ, ΔΑΠ καθώς και τα βιοχημικά και ορμονολογικά δεδομένα των ασθενών με ΠΑ και ΙΥ στα τρία στάδια της υπέρτασης απεικονίζονται στον Πίνακα 3.

Σε κάθε στάδιο υπέρτασης οι ασθενείς με ΠΑ παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερα βασικά επίπεδα αλδοστερόνης ALD ( $p_1=0.005$ ,  $p_2=0.001$ ,  $p_3=0.003$ ) βασικού λόγου ARR ( $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3<0.001$ ), post-DCVT ALD ( $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3<0.001$ ), post-DCVT ARR ( $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3<0.001$ ) ενώ είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα καλίου ( $p_1<0.001$ ,  $p_2=0.04$ ,  $p_3<0.001$ ), βασικών επιπέδων ρενίνης ( $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3<0.001$ ) και post-DCVT REN ( $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3<0.001$ ) συγκριτικά με ασθενείς με ΙΥ. Σχετικά με την ΑΠ παρατηρήθηκε ότι η ΣΑΠ και η ΔΑΠ ήταν υψηλότερες στους ασθενείς με ΠΑ συγκριτικά με ασθενείς με ΙΥ μόνο στο στάδιο Ι (ΣΑΠ ΠΑ > ΣΑΠ ΙΥ,  $p=0.006$ ) και στο στάδιο ΙΙ (ΔΑΠ ΠΑ > ΔΑΠ ΙΥ,  $p=0.021$ ) αντίστοιχα.

**Πίνακας 3. Συγκρίσεις κλινικών, βιοχημικών και ορμονικών χαρακτηριστικών μεταξύ ασθενών με ΠΑ και ΙΥ στα τρία στάδια Υπέρτασης.**

	ΣΤΑΔΙΟ Ι		<i>p</i> <sub>1</sub>	ΣΤΑΔΙΟ ΙΙ		<i>p</i> <sub>2</sub>	ΣΤΑΔΙΟ ΙΙΙ		<i>p</i> <sub>3</sub>
	Μέση Τιμή±SD			Μέση Τιμή±SD			Μέση Τιμή±SD		
	ΠΑ (n=21)	ΙΥ (n=79)		ΠΑ (n=29)	ΙΥ (n=59)		ΠΑ (n=30)	ΙΥ (n=47)	
ΣΑΠ (mmHg)	148.45 ± 4.80	144.87 ± 5.70	<b>0.006</b>	163.27 ± 7.39	163.68 ± 8.31	0.427	181.73 ± 15.44	188.51 ± 19.49	0.099
ΔΑΠ (mmHg)	88.12 ± 7.92	89.75 ± 5.53	0.925	97.45 ± 9.41	93.69 ± 7.26	<b>0.021</b>	109.33 ± 12.65	107.50 ± 14.18	0.468
K <sup>+</sup> (mEq/L)	3.60 ± 0.44	3.98 ± 0.32	<b>&lt;0.001</b>	3.76 ± 0.41	3.95 ± 0.29	<b>0.041</b>	3.37 ± 0.53	3.92 ± 0.31	<b>&lt;0.001</b>
ALD-Βασική Τιμή (pM/L)	405.22 ± 441.56	209.85 ± 193.17	<b>0.005</b>	380.62 ± 278.66	181.27 ± 133.05	<b>0.001</b>	629.51 ± 617.55	320.56 ± 299.44	<b>0.003</b>
REN- Βασική Τιμή (μU/mL)	7.63 ± 4.89	15.87 ± 11.63	<b>&lt;0.001</b>	7.16 ± 5.62	18.93 ± 22.39	<b>&lt;0.001</b>	7.5 ± 4.77	23.35 ± 26.18	<b>&lt;0.001</b>
ARR-Βασική Τιμή (pM/mU)	99.53 ± 169.94	15.54 ± 11.49	<b>&lt;0.001</b>	78.74 ± 88.24	18.24 ± 20.09	<b>&lt;0.001</b>	154.35 ± 235.51	18.02 ± 16.18	<b>&lt;0.001</b>
ALD μετά DCVT (pM/L)	213.37 ± 80.29	60.93 ± 48.26	<b>&lt;0.001</b>	251.56 ± 153.79	62.12 ± 43.20	<b>&lt;0.001</b>	315.86 ± 177.42	89.33 ± 81.94	<b>&lt;0.001</b>
REN μετά DCVT (μU/mL)	7.12	62.18		6.41	57.57		7.10	67.88	

	± 4.21	± 102.19	<0.001	± 4.29	± 86.49	<0.001	± 4.37	± 87.33	<0.001
ARR μετά DCVT (pM/mU)	42.39 ± 32.99	3.24 ± 3.12	<0.001	48.90 ± 32.52	3.59 ± 3.98	<0.001	65.04 ± 56.07	3.82 ± 4.07	<0.001

ΙΥ: ιδιοπαθής υπέρταση; ALD: plasma aldosterone; REN: plasma renin concentration; ARR: aldosterone to renin ratio; DCVT: dexamethasone-captopril-valsartan test

### **ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΑ**

Οι ασθενείς με ΠΑ είχαν υψηλότερη ΣΑΠ ( $p<0.001$ ) και ΔΑΠ ( $p<0.001$ ) και χαμηλότερα επίπεδα καλίου ( $p=0.012$ ) στα τρία στάδια υπέρτασης. Η πλειοψηφία των ασθενών με ΠΑ είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό ΑΥ, ειδικά ασθενείς με πιο σοβαρή μορφή υπέρτασης ( $p=0.04$ ). Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς τον ορμονολογικό έλεγχο των ασθενών με ΠΑ στα τρία στάδια υπέρτασης. Παρατηρήθηκαν προοδευτικά υψηλότερα post-DCVT ALD επίπεδα και post-DCVT ARR, αν και η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Σχετικά με τη ρύθμιση ΑΠ υπό CCB, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με ΠΑ και ήπια υπέρταση είχαν καλύτερο έλεγχο συγκριτικά με ΠΑ ασθενείς και σοβαρή μορφή υπέρτασης ( $p=0.002$ ). Από τους 80 ασθενείς με ΠΑ οι 27 ασθενείς (33.8%) είχαν αδένωμα στην CT επινεφριδίων, ενώ οι 53 (66.2%) φυσιολογική απεικόνιση επινεφριδίων. Τα δεδομένα απεικονίζονται αναλυτικά στον Πίνακα 4.



**Πίνακας 4. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, βιοχημικές και ορμονικές μετρήσεις στους ασθενείς με ΠΑ στα τρία στάδια υπέρτασης.**

	ΣΤΑΔΙΟ I (%) Μέση Τιμή±SD (n=21)	ΣΤΑΔΙΟ II (%) Μέση Τιμή±SD (n=29)	ΣΤΑΔΙΟ III (%) Μέση Τιμή±SD (n=30)	p-value
Ηλικία (Έτη)	57.19±12.01	58.55±7.34	56.90±9.66	0.813
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.90±4.41	30.21±5.23	31.52±6.30	0.153
Περίμετρος Μέσης (cm)	100.38±16.54	100.17±14.96	106.27±12.56	0.252
Διάρκεια Υπέρτασης (Έτη)	8.89±7.72	10.75±9.38	14.63±11.28	0.220
Οικογενειακό Ιστορικό Υπέρτασης	71.40% (15)	96.60% (28)	80% (24)	<b>0.048</b>
Φύλο (Γυναίκες/Ανδρες)	47.60% (10)/ 52.40% (11)	48.30% (14)/ 51.70% (15)	40.00% (12)/ 60.00% (18)	0.834
Κάπνισμα	33.30% (7)	37.90% (11)	33.30% (10)	0.916
Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ)	19.00% (4)	20.70% (6)	23.30% (7)	0.943
Δυσλιπιδαιμία	28.60% (6)	44.80% (13)	30.00% (9)	0.403
ΣΑΠ (mmHg)	148.45±4.80	163.27±7.39	181.73±15.44	<b>&lt;0.001</b>
ΔΑΠ (mmHg)	88.12±7.92	97.45±9.41	109.33±12.65	<b>&lt;0.001</b>
Γλυκόζη Νηστείας (mg/dl)	98.24±16.95	101.76±13.53	105.20±16.21	0.364

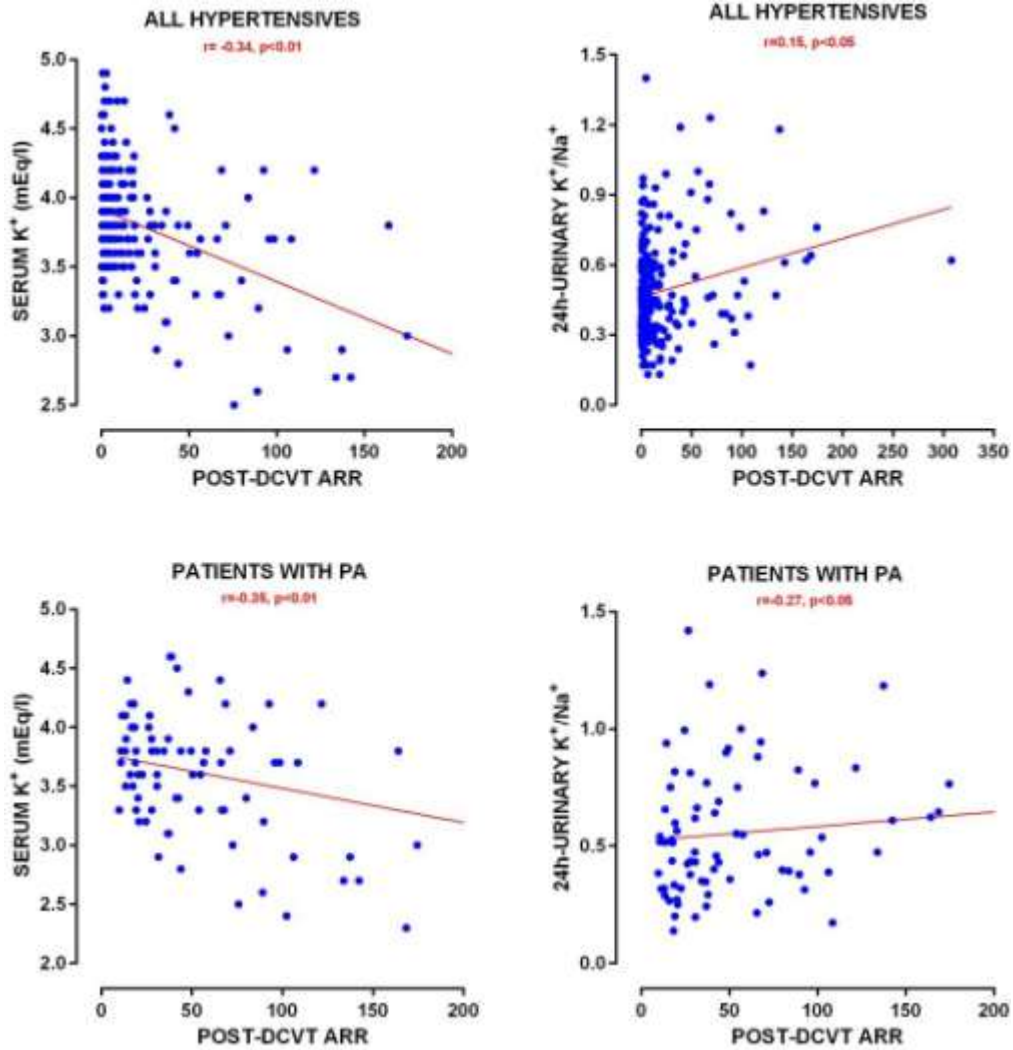
HbA1c (%)	5.48±0.52	5.67±0.69	5.72±0.57	0.519
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.77±0.17	0.75±0.18	0.84±0.23	0.287
e-GFR	95.57±12.57	93.85±15.97	90.16±17.07	0.733
K <sup>+</sup> (mEq/L)	3.60±0.44	3.76±0.41	3.37±0.52	<b>0.012</b>
Ούρα 24ωρου για K <sup>+</sup> (mEq/24h)	74.53±36.61	61.14±24.51	62.97±21.34	0.275
Ούρα 24ωρου για Na <sup>+</sup> (mEq/24h)	137.48±49.08	132.35±67.75	147.66±63.99	0.513
Ούρα 24ωρου για K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (mEq/24h)	0.57±0.24	0.54±0.23	0.51±0.26	0.663
Ρύθμιση ΑΠ υπό CCB	66.70% (14)	55.20% (16)	20.00% (6)	<b>0.002</b>
ALD Βασική Τιμή (pM/L)	405.22±441.56	380.62±278.66	629.51±617.553	0.152
REN Βασική Τιμή (μU/mL)	7.63±4.89	7.16±5.62	7.50±4.77	0.666
ARR Βασική Τιμή (pM/mU)	99.53±169.94	78.74±88.24	154.35±235.55	0.442
ALD μετά DCVT (pM/L)	213.37±80.29	251.56±153.79	315.86±177.42	0.062
REN μετά DCVT (μU/mL)	7.12±4.21	6.41±4.29	7.10±4.37	0.554
ARR μετά DCVT (pM/mU)	42.39±32.99	48.9±32.55	65.04±56.07	0.319
CT Επινεφριδίων (Αδένωμα)	38.1% (8)	27.6% (8)	36.7% (11)	0.718

BMI: Body mass index; e-GFR: estimated Glomerular Filtration Rate. Ur: urinary; CCB: calcium-channel blockers; ALD: aldosterone; REN: renin;

ARR: aldosterone to renin ratio; DCVT: dexamethasone-captopril-valsartan test; CT: Computed tomography

## ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ

Διαπιστώθηκε σημαντική θετική συσχέτιση της ΣΑΠ και της ΔΑΠ καθώς και αρνητική συσχέτιση των επιπέδων του καλίου: με τα βασικά επίπεδα ALD (ΣΑΠ:  $r = 0.167$ ,  $p < 0.01$ , ΔΑΠ:  $r = 0.216$ ,  $p < 0.01$ ,  $K^+$ :  $r = -0.139$ ,  $p < 0.05$ ), με τα post-DCVT ALD επίπεδα (ΣΑΠ:  $r = 0.19$ ,  $p < 0.01$ , ΔΑΠ:  $r = 0.224$ ,  $p < 0.01$ ,  $K^+$ :  $r = -0.312$ ,  $p_{K^+} < 0.01$ ) με τον βασικό ARR (ΣΑΠ:  $r = 0.128$ ,  $p < 0.05$ , ΔΑΠ:  $r = 0.164$ ,  $p < 0.01$ ,  $K^+$ :  $r = -0.244$ ,  $p < 0.01$ ) και τον post-DCVT ARR (ΣΑΠ:  $r = 0.147$ ,  $p < 0.05$ , ΔΑΠ:  $r = 0.173$ ,  $p < 0.01$ ,  $K^+$ :  $r = -0.342$ ,  $p < 0.01$ ) (Εικόνα 2). Δεν παρατηρήθηκαν αντίστοιχες συσχετίσεις αναφορικά με ΣΑΠ και ΔΑΠ στον πληθυσμό ασθενών με ΠΑ και ΙΥ αντίστοιχα. Το κάλιο ορού στους ασθενείς με ΠΑ συσχετίστηκε αρνητικά με τα βασικά επίπεδα ALD ( $r = -0.347$ ,  $p < 0.01$ ), το βασικό λόγο ARR ( $r = -0.313$ ,  $p < 0.01$ ) καθώς και τον post-DCVT ARR ( $r = -0.349$ ,  $p < 0.01$ ) (Εικόνα 2). Δεν παρατηρήθηκαν αντίστοιχες σημαντικές συσχετίσεις του καλίου στους ασθενείς με ΙΥ. Ο λόγος  $K^+/Na^+$  στα ούρα 24ωρου συσχετίστηκε σημαντικά και θετικά με τον βασικό λόγο ARR ( $r = 0.136$ ,  $p < 0.05$ ), τον post-DCVT ARR ( $r = 0.147$ ,  $p < 0.05$ ) καθώς και με τα βασικά επίπεδα ALD ( $r = 0.22$ ,  $p < 0.01$ ) και με τα post-DCVT ALD επίπεδα ( $r = 0.208$ ,  $p < 0.01$ ) σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς. Στους ασθενείς με ΠΑ ο λόγος  $K^+/Na^+$  στα ούρα 24ωρου συσχετίστηκε θετικά μόνο με τον post-DCVT ARR ( $r = 0.182$ ,  $p < 0.05$ ). Τέλος, διαπιστώσαμε ότι το κάλιο ούρων 24ώρου είχε θετική συσχέτιση με τον βασικό λόγο ARR ( $r = 0.242$ ,  $p < 0.05$ ) και τον post-DCVT ARR ( $r = 0.27$ ,  $p < 0.05$ ) μόνο σε ασθενείς με ΠΑ (Εικόνα 2).



**ΕΙΚΟΝΑ 2. Βιοχημικές και Ορμονολογικές Συσχετίσεις στην Υπέρταση.**

Συσχέτιση καλίου ορού και καλίου ούρων 24ωρου με τον λόγο ARR μετά τη δοκιμασία DCVT στο σύνολο των υπερτασικών ασθενών (άνω μέρος) και στους ασθενείς με ΠΑ (κάτω μέρος).

ARR: aldosterone to renin ratio; DCVT: dexamethasone-captopril-valsartan test; PA: primary aldosteronism.

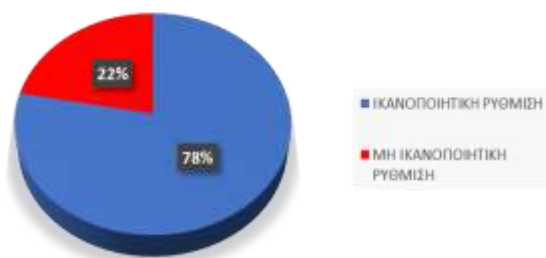
## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

### Ρύθμιση ΑΠ

Μελετήθηκαν συνολικά 265 ασθενείς με ΑΥ. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν αγωγή με ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου (CCB: νιφεδιπίνη 30-90mg/ημερησίως ή λερκανιδιπίνη 10-20mg ημερησίως) πριν από τις ορμονολογικές μετρήσεις και τη δοκιμασία DCVT. Στο σύνολο των υπερτασικών ασθενών (n=265) που έλαβαν CCB παρατηρήθηκε ότι το 78% (206/265) είχε ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ (μέση τιμή: ΣΑΠ:128.29±7.45 mmHg, ΔΑΠ: 77.38±6.47 mmHg), ενώ 22% (59/265) των υπερτασικών ασθενών δεν ρύθμισε ικανοποιητικά την ΑΠ (μέση τιμή: ΣΑΠ:151.27±10.65 mmHg, ΔΑΠ: 84.43±10.09 mmHg) υπό τη μέγιστη ανεκτή δόση CCB (Εικόνα 3). Η ρύθμιση της ΑΠ υπό CCB ήταν σημαντικά καλύτερη σε ασθενείς με ήπια υπέρταση (Στάδιο I > Στάδιο II > Στάδιο III) συγκριτικά με ασθενείς με σοβαρή μορφή υπέρτασης (p<0.001) (Εικόνα 4). Οι ασθενείς με ικανοποιητική ρύθμιση ΑΠ υπό αγωγή με CCB (n=205) είχαν σημαντικά χαμηλότερα βασικά επίπεδα ALD (p<0.001) και βασικού λόγου ARR (p<0.001), post-DCVT ALD επίπεδα (p<0.001) και post-DCVT-ARR (p<0.001) καθώς και χαμηλότερο δείκτη μάζας σώματος (BMI) (p=0.013) συγκριτικά με ασθενείς με μη ικανοποιητική ρύθμιση ΑΠ υπό CCB (n=59) (Πίνακας 5).

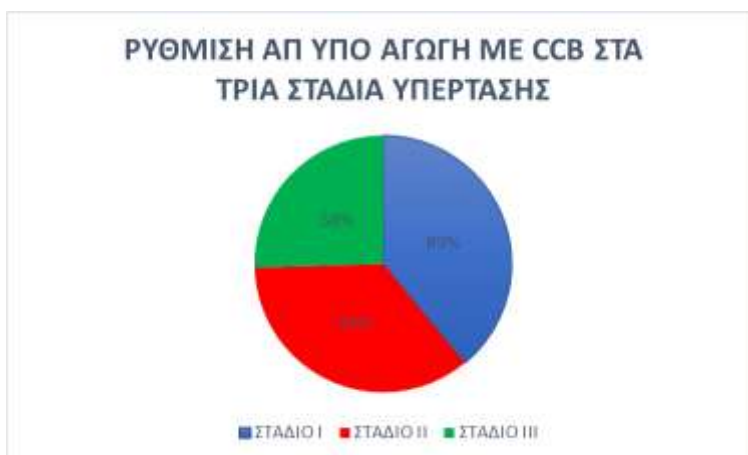
Στις δύο κατηγορίες υπερτασικών ασθενών (ΠΑ και ΙΥ) που έλαβαν CCB παρατηρήθηκε ότι: Το 45% (36/80) των ασθενών με ΠΑ είχε ικανοποιητική ρύθμιση ΑΠ υπό CCB (μέση τιμή: ΣΑΠ: 130.21±4.34 mmHg, ΔΑΠ:79.88±5.01 mmHg) ενώ το 55.% (44/80) δεν ρύθμισε ικανοποιητικά την ΑΠ υπό τη μέγιστη ανεκτή δόση CCB (μέση τιμή: ΣΑΠ: 145.52±11.52 mmHg, ΔΑΠ: 88.06±9.54 mmHg) (Εικόνα 5). Αντίθετα, σε ασθενείς με ΙΥ το 92% (170/185) είχε άριστη ρύθμιση ΑΠ (μέση τιμή: ΣΑΠ: 128.27±7.54 mmHg, ΔΑΠ:77.25±6.51 mmHg) υπό CCB και μόλις 8% (15/185) δεν κατάφερε να ρυθμίσει την ΑΠ (μέση τιμή: ΣΑΠ: 150.27±10.26 mmHg, ΔΑΠ:84.74±10.37 mmHg) υπό τη μέγιστη ανεκτή δόση CCB (Εικόνα 6). Μάλιστα, τόσο στους ασθενείς με ΙΥ όσο και στους ασθενείς με ΠΑ παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με ήπια υπέρταση είχαν καλύτερο έλεγχο ΑΠ συγκριτικά με ασθενείς με σοβαρή μορφή υπέρτασης (ΙΥ p=0.037, ΠΑ p=0.002).

ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΠ ΥΠΟ ΑΓΩΓΗ ΜΕ CCB ΣΕ  
ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ



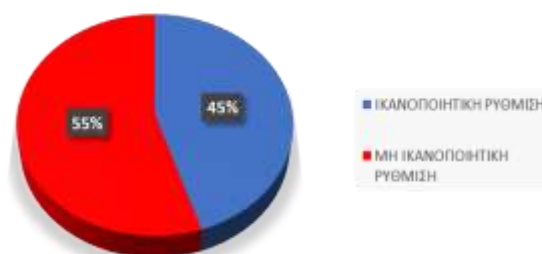
ΕΙΚΟΝΑ 3. Ρύθμιση ΑΠ υπό αγωγή με CCB στο σύνολο των υπερτασικών ασθενών.

ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΠ ΥΠΟ ΑΓΩΓΗ ΜΕ CCB ΣΤΑ  
ΤΡΙΑ ΣΤΑΔΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ



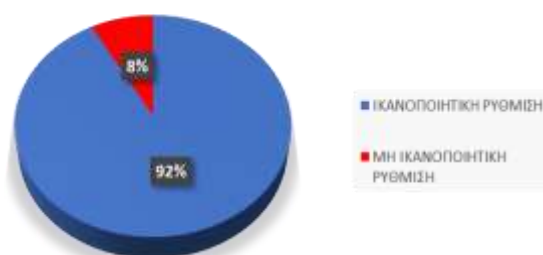
ΕΙΚΟΝΑ 4. Ρύθμιση ΑΠ υπό αγωγή με CCB στα τρία στάδια υπέρτασης.

ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΠ ΥΠΟ ΑΓΩΓΗ ΜΕ CCB ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ  
ΜΕ ΠΑ



ΕΙΚΟΝΑ 5. Ρύθμιση ΑΠ υπό αγωγή με CCB σε ασθενείς με ΠΑ.

ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΠ ΥΠΟ ΑΓΩΓΗ ΜΕ CCB ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ  
ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ



ΕΙΚΟΝΑ 6. Ρύθμιση ΑΠ υπό αγωγή με CCB σε ασθενείς με Ιδιοπαθή Υπέρταση.

**Πίνακας 5. Ρύθμιση ΑΠ σε ασθενείς με Υπέρταση υπό αγωγή με CCB.**

	ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ Μέση τιμή±SD (n=205)	ΜΗ ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ Μέση τιμή±SD (n=59)	p-value
ALD Βασική Τιμή (ρM/L)	247.74±231.48	505.15±531.12	<b>&lt;0.001</b>
ALD μετά DCVT (ρM/L)	95.37±98.34	242.80±169.41	<b>&lt;0.001</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.58±6,04	31.26±5.64	<b>0.013</b>
ARR Βασική Τιμή (ρM/mU)	25.73±47.26	116.30±195.49	<b>&lt;0.001</b>
ARR μετά DCVT (ρM/mU)	10.92±21.51	51.28±63.37	<b>&lt;0.001</b>

BMI: Body mass index; CCB: calcium-channel blockers; ALD: aldosterone; REN: renin; ARR: aldosterone to renin ratio; DCVT: dexamethasone-captopril-valsartan test.

### **Στοχευμένη Αγωγή**

Μετά τη δοκιμασία DCVT οι ασθενείς με ΠΑ έλαβαν στοχευμένη αγωγή (βαλσαρτάνη, MRAs, χειρουργείο) συμφώνως πρωτοκόλλου μελέτης. Οι ασθενείς ήταν υπό παρακολούθηση για χρονικό διάστημα 9 μηνών. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης η φαρμακευτική αγωγή τροποποιήθηκε ανάλογα με τη ρύθμιση της ΑΠ αλλά και τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου. Στο τέλος της παρακολούθησης (2<sup>ο</sup> FUP): Οχτώ ασθενείς (n=8) χειρουργήθηκαν. Από τους οχτώ ασθενείς οι τρεις (n=3) διέκοψαν την παρακολούθηση άμεσα μετεγχειρητικά. Τέσσερις ασθενείς (n=4) παρέμειναν στην ομάδα που έλαβε βαλσαρτάνη. Από τους αρχικά 48 ασθενείς (n=48) αυτής της ομάδας οι τριάντα ασθενείς (n=30) έλαβαν MRAs και δεκατέσσερις ασθενείς (n=14) αποχώρησαν από τη μελέτη. Πενήντα ένα ασθενείς (n= 51) παρέμειναν στην ομάδα ασθενών που έλαβαν MRAs. Στους αρχικά είκοσι εννέα ασθενείς (n=29) προστέθηκαν τριάντα ασθενείς (n=30) από την ομάδα βαλσαρτάνης. Επομένως, από τους πενήντα εννέα ασθενείς (n=59) υπό MRAs (n=59), μετά την πρώτη παρακολούθηση (1<sup>ο</sup> FUP) οι 7 ασθενείς (n=7) αποχώρησαν

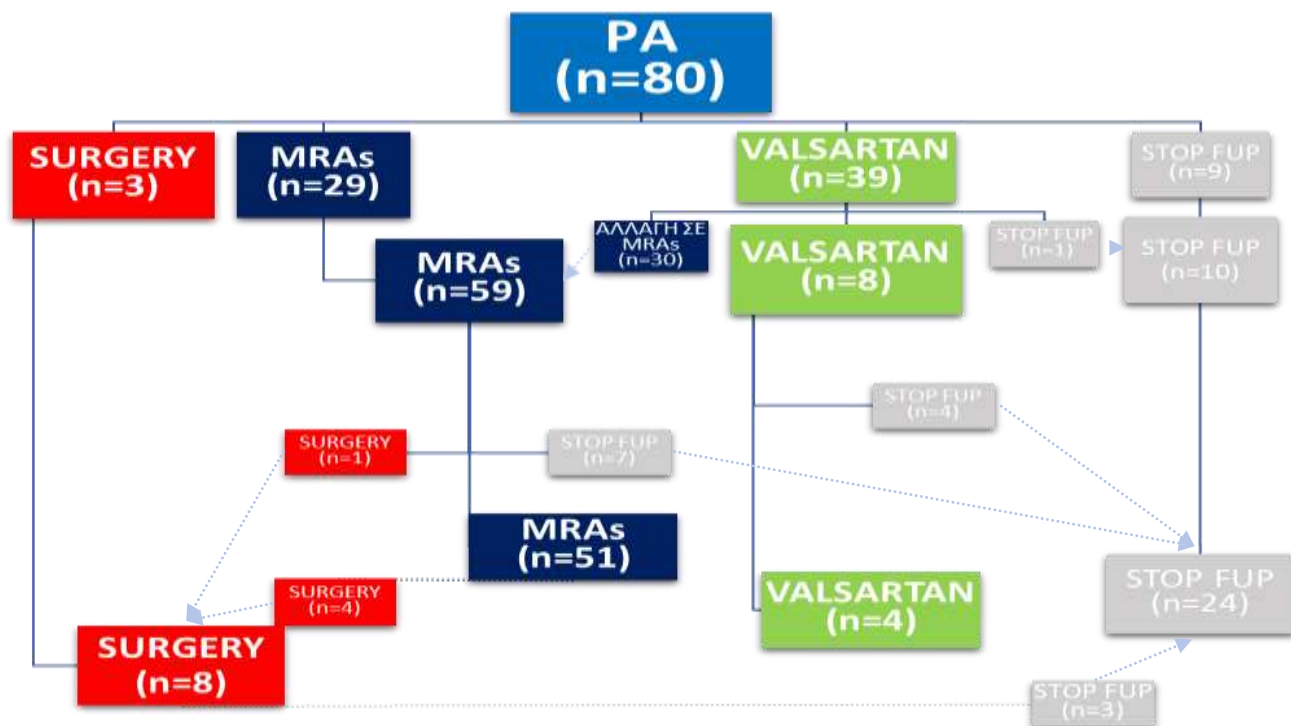


και 1 ασθενής (n=1) χειρουργήθηκε. Στο τέλος της παρακολούθησης των ασθενών (2<sup>ο</sup> FUP) υπό MRAs, τέσσερις ασθενείς (n=4) χειρουργήθηκαν. Από τους αρχικά 80 ασθενείς (n=80) με ΠΑ συνολικά αποχώρησαν κατά τη διάρκεια παρακολούθησης είκοσι τέσσερις ασθενείς (n=24). Τα δεδομένα απεικονίζονται στον Πίνακα 6 και λεπτομερώς στο Σχεδιάγραμμα 1.

**Πίνακας 6. Ασθενείς με ΠΑ κατά τη διάρκεια παρακολούθησης υπό στοχευμένη αγωγή.**

<b>ΠΑ (n=80)</b>		
	<b>1<sup>ο</sup> FUP</b>	<b>2<sup>ο</sup> FUP</b>
ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ	3	8
MRAs (25-300mg)	29→59	51
VALSARTAN (80-320mg)	48→8	8→4
ΔΙΑΚΟΠΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ	10	24

FUP: Follow Up; MRAs: Mineralocorticoid Receptor Antagonists



**Σχεδιάγραμμα 1. Ασθενείς με ΠΑ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης υπό στοχευμένη αγωγή.**  
 PA: Primary Aldosteronism; MRAs: Mineralocorticoid Receptor Antagonists; FUP: Follow Up

Τα δεδομένα των ασθενών που έλαβαν στοχευμένη αγωγή περιγράφονται λεπτομερώς παρακάτω.

#### **A) Χειρουργείο (n=8) (Πίνακας 7)**

Οχτώ (n=8) ασθενείς χειρουργήθηκαν, πέντε άνδρες και τρεις γυναίκες, με μέση διάρκεια ΑΠ  $14.3 \pm 5.98$  έτη. Όλοι οι ασθενείς που χειρουργήθηκαν είχαν χαμηλά βασικά επίπεδα καλίου ορού (υποκαλιαιμία, μέση τιμή:  $2.83 \pm 0.45$  mEq/l).

#### Προ-εγχειρητικά :

- Οι 5/8 στους ασθενείς έλαβαν αγωγή με MRAs (επλερενόνη, δόση 100-300mg, μέση τιμή  $210 \pm 74.16$ mg/24h), ενώ τρεις (n=3) ασθενείς (3/8) χειρουργήθηκαν χωρίς προηγουμένως να λάβουν αγωγή με MRAs [έλαβαν αντι-υπερτασική αγωγή με CCB στη μέγιστη δόση (90 mg νιφεδιπίνης ή 20 mg λερκανιδιπίνης ημερησίως) και επιπρόσθετα μοξονιδίνη (0.2 έως 0.6mg ημερησίως)

χωρίς ικανοποιητική ρύθμιση ΑΠ (μέση τιμή: ΣΑΠ:  $145 \pm 8.66$  mmHg, ΔΑΠ:  $76.66 \pm 2.88$  mmHg)].

- Από τους ασθενείς που έλαβαν MRAs (n=5) προ-εγχειρητικά: οι 2/5 (40%) δεν είχαν ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ παρά την χορήγηση υψηλών δόσεων MRAs και τη συμπληρωματική χορήγηση CCB. Τα επίπεδα ρενίνης ήταν χαμηλά (Ρενίνη < 6 μU/mL) παρά τη χορήγηση MRAs. Οι 3/5 (60%) είχαν ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ με δόσεις επλερενόνης 100-300mg και ταυτόχρονα συμπληρωματική χορήγηση CCB. Από αυτούς, οι 2/3 (67%) είχαν χαμηλά επίπεδα ρενίνης (Ρενίνη < 6 μU/mL), ενώ ένας ασθενής (1/3) είχε μη κατεσταλμένη ρενίνη (Ρενίνη ≥ 6 μU/mL) υπό αγωγή με 300mg επλερενόνη.
- Όλοι οι ασθενείς είχαν προ-εγχειρητικά αυξημένα βασικά επίπεδα αλδοστερόνης, βασικού λόγου και χαμηλά επίπεδα ρενίνης ορού.

#### Μετεγχειρητικά:

- Πέντε (n=5) ασθενείς έχουν άριστη ρύθμιση ΑΠ (ΣΑΠ < 140 mmHg ΚΑΙ ΔΑΠ < 90 mmHg) χωρίς να λαμβάνουν αντι-υπερτασική αγωγή (κλινική ύφεση). Τα βασικά επίπεδα αλδοστερόνης και βασικού λόγου είναι φυσιολογικά. Όλοι οι ασθενείς έχουν μη κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης (Ρενίνη ≥ 6 μU/mL) και φυσιολογικό κάλιο ορού (βιοχημική ύφεση).
- Τρεις ασθενείς (n=3) διέκοψαν την παρακολούθηση άμεσα μετεγχειρητικά.

**Πίνακας 7. Ασθενείς με ΠΑ που χειρουργήθηκαν.**

<b>ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ (n=8)</b>			
	<b>ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ (n=8)</b>	<b>ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ (n=5)</b>	<b>p-value</b>
ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΠ ΥΠΟ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ CCB	12.5% (1/8)	-	
ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΠ ΥΠΟ MRAs +CCB	37.5% (3/8)	-	
ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΠ ΑΝΕΥ ΑΓΩΓΗΣ	-	100% (5/5)	
MRAs (mg/24h)	210 ± 74.16	-	
ALD Βασική Τιμή (pM/L)	1279.75± 750.1	310.2 ± 288.95	<b>0.019</b>
REN Βασική Τιμή (μU/mL)	3.71 ± 1.49	22.86 ± 16.92	<b>0.007</b>
ARR Βασική Τιμή (pM/mU)	387.49 ± 201.32	16.89 ± 16.42	<b>0.002</b>
K <sup>+</sup> (mEq/L)	2.83 ± 0.45	4.84 ± 0.36	<b>&lt;0.001</b>
e-GFR	91.725 ± 12.31	82.54 ± 17.4	0.28
RENIN<6 μU/mL	100% (5/5)	-	
RENIN≥6 μU/mL	-	100% (5/5)	
ΔΙΑΚΟΠΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ	-	38% (3/8)	

MRAs: Mineralocorticoid Receptor Antagonists; REN: renin

## **B) Βαλσαρτάνη (80-320mg)**

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης 48 (n=48) ασθενείς έλαβαν αρχικά βαλσαρτάνη (80 έως 320mg/ημερησίως).

Από τους 48 ασθενείς οι εννιά (n=9) δεν δέχτηκαν να συνεχίσουν στη μελέτη, οπότε στην ομάδα παρέμειναν 39 (n=39) ασθενείς (Σχεδιάγραμμα 1).

Κατά την αρχική παρακολούθηση (1-3 μήνες μετά την έναρξη αγωγής) και με σταδιακή τιτλοποίηση της βαλσαρτάνης στη μέγιστη δόση (320mg ημερησίως) οι 32/39 (82%) ασθενείς δεν είχαν ικανοποιητική ρύθμιση ΑΠ (μέση τιμή ΣΑΠ: 150±10.80 mmHg, ΔΑΠ: 90.3±6.54 mmHg), ενώ 7/39 (18%) ασθενείς είχαν άριστη ρύθμιση ΑΠ (μέση τιμή ΣΑΠ: 130.76±4.13 mmHg, ΔΑΠ: 77±7.58 mmHg) υπό βαλσαρτάνη (δόση 80-320mg).

Από τους 32 ασθενείς με μη ικανοποιητική ρύθμιση ΑΠ υπό αγωγή με βαλσαρτάνη: Σε 30 ασθενείς διεκόπη η αγωγή με βαλσαρτάνη και στους συγκεκριμένους ασθενείς χορηγήθηκαν MRAs (30/39) σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης (αλλαγή αγωγής σε MRAs αν δεν επιτευχθεί ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ υπό αγωγή με τη μέγιστη δόση βαλσαρτάνης ημερησίως). Μία ασθενής (1/31) δεν δέχτηκε να λάβει αγωγή με MRAs και αποχώρησε από τη μελέτη. Μία ασθενής με μη ικανοποιητική ρύθμιση ΑΠ υπό βαλσαρτάνη δεν δέχτηκε να λάβει MRAs, αλλά προτίμησε να παραμείνει στην ομάδα ασθενών με βαλσαρτάνη παρά το γεγονός ότι δεν είχε ικανοποιητική ρύθμιση ΑΠ υπό τη μέγιστη δόση αγωγής (320mg/24ωρο). Έτσι, 30 ασθενείς (n=30) από την ομάδα της βαλσαρτάνης που δεν είχαν ικανοποιητική ρύθμιση ΑΠ έλαβαν τελικά MRAs (Σχεδιάγραμμα 1).

Συνεπώς, στην ομάδα ασθενών που έλαβαν βαλσαρτάνη παρέμειναν 8 (n=8) ασθενείς (6 ασθενείς με ικανοποιητική ρύθμιση ΑΠ μετά την αρχική δόση βαλσαρτάνης, 1 ασθενής μετά την τιτλοποίηση στη μέγιστη ημερήσια δόση βαλσαρτάνης και 1 ασθενής που δε δέχτηκε αγωγή με MRAs χωρίς ικανοποιητική ρύθμιση ΑΠ παρά τη λήψη της μέγιστης ημερήσιας δόσης βαλσαρτάνης).

Τέσσερις ασθενείς (n=4) με ρυθμισμένη ΑΠ υπό βαλσαρτάνη δεν δέχτηκαν να συνεχίσουν μετά την αρχική πρώτη παρακολούθηση (1<sup>ο</sup> FUP) και αποχώρησαν από τη μελέτη.

Τελικά, στο τέλος της παρακολούθησης (2<sup>ο</sup> FUP) (9 μήνες μετά την αρχική έναρξη της αγωγής με βαλσαρτάνη) στην ομάδα παρέμειναν τέσσερις (n=4) ασθενείς (4/8). Οι 3/4 ασθενείς είχαν ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ (δόση 80-320mg) και μόνο μία ασθενής (1/4) δεν ρύθμισε ικανοποιητικά την ΑΠ παρά τη μέγιστη δόση βαλσαρτάνης [(320mg), η ίδια ασθενής που δε δέχτηκε να λάβει MRAs]. Η μέση διάρκεια υπέρτασης των ασθενών που παρέμειναν στην ομάδα βαλσαρτάνης είναι 2.96±4.79 έτη. Τα παραπάνω δεδομένα απεικονίζονται συνοπτικά στον Πίνακα 8.

**Πίνακας 8. Ασθενείς με ΠΑ που έλαβαν βαλσαρτάνη.**

<b>ΒΑΛΣΑΡΤΑΝΗ (80-320mg)</b>		
	<b>1<sup>ο</sup> FUP</b>	<b>2<sup>ο</sup> FUP</b>
ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	8	8
ΔΙΑΚΟΠΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ	21% (10/48)	50% (4/8)
ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΠ	18% (7/39)	93% (3/4)
ΑΛΛΑΓΗ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ MRAs	77% (30/39)	-
Μετά το 1 <sup>ο</sup> FUP μία ασθενής υπό μέγιστη δόση βαλσαρτάνης δεν δέχτηκε να λάβει MRAs παρά το γεγονός ότι δεν είχε ικανοποιητική ρύθμιση ΑΠ. Συνέχισε την παρακολούθηση υπό βαλσαρτάνη σε μέγιστη δόση χωρίς να ρυθμίζει ικανοποιητικά την ΑΠ.		

FUP: Follow up; MRAs: Mineralocorticoid Receptor Antagonists

### **Γ) MRAs (Επλερενόνη 25-300mg)**

Τα κλινικά, βιοχημικά και ορμονολογικά δεδομένα των ασθενών που έλαβαν MRAs απεικονίζονται στον Πίνακα 9.

**Πίνακας 9. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, βιοχημικές και ορμονικές μετρήσεις σε ασθενείς με ΠΑ υπό αγωγή με MRAs**

	ΠΑ Μέση τιμή±SD (n=59)
Ηλικία (Έτη)	58.8±9.59
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.4±5.36
Περίμετρος Μέσης (cm)	103.6±13.61
Διάρκεια Υπέρτασης (Έτη)	13.11±10.11
Οικογενειακό Ιστορικό Υπέρτασης	79.70% (51)
Φύλο (Γυναίκες/Άνδρες)	39.00% (23)/ 61.00% (36)
Κάπνισμα	32.80% (21)
Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ)	21.90% (14)
Δυσλιπιδαιμία	34.40% (22)
ΣΑΠ (mmHg)	166.76±17.67
ΔΑΠ (mmHg)	99.41±13.52
Γλυκόζη Νηστείας (mg/dl)	102.32±16.78
HbA1c (%)	5.68±0.62
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.79±0.20
e-GFR	92.93±15.71
K <sup>+</sup> (mEq/L)	3.58±0.50
Ούρα 24ωρου για K <sup>+</sup> (mEq/24h)	70.85±28.12
Ούρα 24ωρου για Na <sup>+</sup> (mEq/24h)	143.22±59.36
Ούρα 24ωρου για K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (mEq/24h)	0.56±0.27
Ρύθμιση ΑΠ υπό CCB	40.60% (26)
ALD Βασική Τιμή (pM/L)	506.80±462.92

REN Βασική Τιμή (μU/mL)	7.08±5.06
ARR βασική τιμή (pM/mU)	122.70±189.71
ALD μετά DCVT (pM/L)	283.64±162.11
REN μετά DCVT (μU/mL)	6.57±4.57
ARR μετά DCVT (pM/mU)	64.32±57.96

MRAs: Mineralocorticoid Receptor Antagonists; BMI: Body mass index; e-GFR: estimated Glomerular Filtration Rate; CCB: calcium-channel blockers; ALD: αλδοστερόνη; REN: ρενίνη; ARR: aldosterone to renin ratio; DCVT: dexamethasone-captopril-valsartan test

Αρχικά 29 ασθενείς (n=29) έλαβαν επλερερόνη (50-200mg). Στην ομάδα προστέθηκαν 30 ασθενείς (n=30), οι οποίοι είχαν λάβει προηγουμένως βαλσαρτάνη (μέγιστη δόση 320mg ημερησίως) χωρίς να έχουν ικανοποιητική ρύθμιση ΑΠ. Συνεπώς, αρχικά μελετήθηκαν 59 ασθενείς (n=59) υπό αγωγή με MRAs (μέση ηλικία 58 έτη, 36 άνδρες και 23 γυναίκες). Συνολικά 51 ασθενείς (n=51) ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση (2<sup>ο</sup> FUP) υπό αγωγή με MRAs (Σχεδιάγραμμα 1).

Στόχος της θεραπείας με MRAs ήταν η ταυτόχρονη ρύθμιση της ΑΠ (ΣΑΠ<140mmHg και ΔΑΠ<90mmHg) με ταυτόχρονα μη κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης (Ρενίνη≥ 6 μU/ml) και φυσιολογικά επίπεδα καλίου ορού (3,5-5,5 mEq/L).

Τα δεδομένα των ασθενών με ΠΑ που έλαβαν MRAs ως προς τη ρύθμιση ΑΠ απεικονίζονται στον Πίνακα 10.



**Πίνακας 10. Ασθενείς με ΠΑ που έλαβαν MRAs.**

<b>MRAs</b>		
	<b>1<sup>ο</sup> FUP</b>	<b>2<sup>ο</sup> FUP</b>
ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	59	51
ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΠ ΚΑΙ ΡΕΝΙΝΗ $\geq$ 6 $\mu$ U/mL	41% (24/59)	76.4% (39/51)
ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΠ ΚΑΙ ΡΕΝΙΝΗ $<$ 6 $\mu$ U/mL	19% (11/59)	11.6% (6/51)
ΜΗ ΙΚΑΝΟΠΟΙΤΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΠ ΚΑΙ ΡΕΝΙΝΗ $\geq$ 6 $\mu$ U/mL	29% (17/59)	8% (4/51)
ΜΗ ΙΚΑΝΟΠΟΙΤΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΠ ΚΑΙ ΡΕΝΙΝΗ $<$ 6 $\mu$ U/mL	11% (7/59)	4% (2/51)
MRAs (mg/24h)	77.96 $\pm$ 74.64	108.33 $\pm$ 281.09
ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ	1/59	4/51
ΔΙΑΚΟΠΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ	12% (7/59)	-

FUP: Follow Up; MRAs: Mineralocorticoid Receptor Antagonists

Στο τέλος της παρακολούθησης (2<sup>ο</sup> FUP) το 88% ασθενών με ΠΑ που έλαβαν MRAs (μέση τιμή 108.33mg/24h) είχε ικανοποιητική ρύθμιση ΑΠ (μέση τιμή: ΣΑΠ: 127.76 $\pm$ 6.18 mmHg, ΔΑΠ: 79.40 $\pm$ 5.21 mmHg), ενώ 12% δεν ρύθμισε ικανοποιητικά την ΑΠ (μέση τιμή: ΣΑΠ: 145.65 $\pm$ 11.06 mmHg, ΔΑΠ: 83.39 $\pm$ 7.99 mmHg)(Πίνακας 9).

Από τους 39/51 (76%) ασθενείς με ικανοποιητική ρύθμιση ΑΠ και μη κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης ορού (Ρενίνη $\geq$ 6  $\mu$ U/mL): οι 14/39 (36%) ήταν σε μονο-θεραπεία με επλερενόνη (δόση: 50-150mg ημερησίως) ενώ 25/39 (64%) ασθενείς εκτός από επλερενόνη (δόση: 25-300mg ημερησίως) έλαβαν συμπληρωματικά CCB (νιφεδιπίνη 30-90 mg/ημερησίως ή λερκανιδιπίνη 10 έως 20 mg/ημερησίως).

Από την ομάδα των ασθενών με ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ αλλά με κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης ορού [(Ρενίνη < 6 μU/ml), 6/51]:

Μία ασθενής χειρουργήθηκε (1/6). Προεγχειρητικά, η ασθενής ελάμβανε μονο-θεραπεία με 250mg επλερενόνης ημερησίως και είχε φυσιολογικό κάλιο ορού. Μετεγχειρητικά, η ασθενής έχει ικανοποιητική ρύθμιση ΑΠ χωρίς να λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή, μη κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης και φυσιολογικό κάλιο ορού (κλινική και βιοχημική ύφεση).

Σε μία ασθενή (1/6) συνεστήθη επινεφριδεκτομή. Η ασθενής λαμβάνει ημερησίως 200mg επλερενόνης και συμπληρωματική χορήγηση CCB, η ρενίνη είναι κατεσταλμένη (Ρενίνη = 5,22 μU/ml), έχει φυσιολογικό κάλιο ορού και στην αξονική επινεφριδίων απεικονίζεται αδένωμα (ετερόπλευρα). Η ασθενής δεν επιθυμεί να χειρουργηθεί.

Οι υπόλοιποι 4/6 ασθενείς λαμβάνουν ημερησίως 100-150mg επλερενόνης (οι δύο 100mg και οι δύο 150mg επλερενόνης). Οι τρεις από τους τέσσερις (3/4) ασθενείς λαμβάνουν συμπληρωματικά CCB για τη ρύθμιση της ΑΠ, ενώ μία ασθενής (1/4) έχει άριστη ΑΠ με μονο-θεραπεία με 150mg επλερενόνη. Όλοι οι ασθενείς έχουν φυσιολογικό κάλιο ορού και φυσιολογική απεικόνιση επινεφριδίων (αξονική τομογραφία). Οι ασθενείς είναι υπό παρακολούθηση.

Οι ασθενείς με μη ικανοποιητική ρύθμιση ΑΠ και μη κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης [Ρενίνη ≥ 6 μU/ml (4/51)] λαμβάνουν 50-150mg επλερενόνης ημερησίως και συμπληρωματική αγωγή με CCB στη μέγιστη συνιστώμενη δόση.

Οι τρεις από τους τέσσερις ασθενείς έχουν ΑΥ για διάστημα μεγαλύτερο από 20 έτη (20-32 έτη ΑΥ) και παρουσία αδενώματος στα επινεφρίδια. Χαρακτηριστικά και οι τρεις ασθενείς έχουν ικανοποιητική ΔΑΠ (ΜΟ ΔΑΠ < 90mmHg) αλλά η ΣΑΠ κυμαίνεται από 145-160mmHg.

Ο ένας από τους τέσσερις ασθενείς έχει ΑΠ για διάστημα ενός έτους και φυσιολογική απεικόνιση επινεφριδίων. Ο ΜΟ της ΑΠ του ασθενούς είναι 145/90 mmHg υπό 150mg επλερενόνης ημερησίως και συμπληρωματική χορήγηση CCB.

Σε όλους τους ασθενείς (4/51) συνεστήθη η προσθήκη μοξονιδίνης στην αντι-υπερτασική τους αγωγή και είναι υπό παρακολούθηση.

Τέλος, οι δύο από τους 51 ασθενείς (2/51) με μη ικανοποιητική ρύθμιση ΑΠ και κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης (Ρενίνη<6 μU/ml) στο τέλος της παρακολούθησης υπό MRAs ελάμβαναν 200mg επλερενόνης ημερησίως και συμπληρωματικά CCB. Στους ασθενείς συνεστήθη χειρουργική αφαίρεση αδενώματος επινεφριδίων. Και οι δύο ασθενείς χειρουργήθηκαν με ιστολογική διάγνωση ενδεικτική αδενώματος από κύτταρα σπειροειδούς ζώνης επινεφριδίων. Μετεγχειρητικά, ο ένας ασθενής αποχώρησε από τη μελέτη, ενώ ο άλλος ασθενής έχει ικανοποιητική ρύθμιση ΑΠ χωρίς συμπληρωματική φαρμακευτική αγωγή, μη κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης και φυσιολογικό κάλιο ορού (κλινική και βιοχημική ύφεση).

Κατά την παρακολούθηση των ασθενών με ΠΑ υπό MRAs διαπιστώσαμε σημαντικές κλινικές, βιοχημικές και ορμονικές μεταβολές που απεικονίζονται αναλυτικά στον Πίνακα 11.

#### **Συγκρίσεις ασθενών με ΠΑ πριν την έναρξη MRAs (baseline) και κατά την πρώτη παρακολούθηση (1<sup>ο</sup> FUP).**

Στην πρώτη παρακολούθηση (1<sup>ο</sup> FUP) οι ασθενείς με ΠΑ είχαν σημαντικά χαμηλότερη ΣΑΠ ( $p<0.001$ ) και ΔΑΠ ( $p<0.001$ ) μετά την έναρξη των MRAs συγκριτικά με τις αρχικές τιμές ΣΑΠ και ΔΑΠ. Επίσης, διαπιστώσαμε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αλδοστερόνης ( $p<0.001$ ), ρενίνης ( $p<0.001$ ), καλίου ( $p<0.001$ ) και κρεατινίνης ορού ( $p<0.001$ ) μετά την έναρξη των MRAs συγκριτικά με την αρχή (baseline). Αντίθετα, διαπιστώσαμε σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα e-GFR ( $p<0.001$ ) στην πρώτη παρακολούθηση (1<sup>ο</sup> FUP) συγκριτικά με τα αρχικά επίπεδα e-GFR. Δεν διαπιστώθηκε σημαντική μεταβολή στο κάλιο και νάτριο ούρων 24ωρου μεταξύ της πρώτης παρακολούθησης (1<sup>ο</sup> FUP) και της αρχής (baseline).

**Πίνακας 11. Συγκρίσεις κλινικών, βιοχημικών και ορμονικών χαρακτηριστικών ασθενών με ΠΑ που έλαβαν MRAs κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.**

	BASELINE μέση τιμή±SD (n=59)	1 <sup>ο</sup> FUP μέση τιμή±SD (n=59)	p-value 1 <sup>ο</sup> FUP - Baseline	2 <sup>ο</sup> FUP μέση τιμή±SD (n=51)	p-value 2 <sup>ο</sup> FUP - 1 <sup>ο</sup> FUP	p-value 2 <sup>ο</sup> FUP- Baseline
ΣΑΠ (mmHg)	139.6±12.62	135.19±8.73	<b>&lt;0.001</b>	129.87±8.93	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
ΔΑΠ (mmHg)	84.68±9.74	81.39±7.62	<b>&lt;0.001</b>	79.88±5.65	0.151	<b>&lt;0.001</b>
ALD Βασική Τιμή (pM/L)	506.08±462.92	1047.71±586.63	<b>&lt;0.001</b>	1357.64±867.81	<b>0.003</b>	<b>&lt;0.001</b>
REN Βασική Τιμή (μU/mL)	7.08±5.06	13.42±14.32	<b>&lt;0.001</b>	29.01±86.02	<b>0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.79±0.20	0.95±0.25	<b>&lt;0.001</b>	0.94±0.28	0.29	<b>&lt;0.001</b>
e-GFR	92.93±15.71	81.14±18.11	<b>&lt;0.001</b>	82.09±19.06	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
K <sup>+</sup> (mEq/L)	3.58±0.50	4.26±0.39	<b>&lt;0.001</b>	4.37±0.37	<b>0.015</b>	<b>&lt;0.001</b>
Ούρα 24ωρου για K <sup>+</sup> (mEq/24h)	70.85±28.12	67.32±23.98	0.78	70.25±20.07	0.52	0.93
Ούρα 24ωρου για Na <sup>+</sup> (mEq/24h)	143.22±59.36	151.59±56.97	0.40	146.49±53.98	0.21	0.85

MRAs: Mineralocorticoid Receptor Antagonists; FUP: Follow Up; ALD: plasma aldosterone; REN: renin; e-GFR: estimated Glomerular Filtration Rate; Ur: urinary

**Συγκρίσεις ασθενών με ΠΑ υπό MRAs μεταξύ πρώτης (1<sup>ο</sup> FUP) και τελευταίας παρακολούθησης (2<sup>ο</sup> FUP).**

Στο τέλος της παρακολούθησης (2<sup>ο</sup> FUP) οι ασθενείς είχαν σημαντικά χαμηλότερη ΣΑΠ ( $p<0.001$ ) συγκριτικά με την πρώτη παρακολούθηση (1<sup>ο</sup> FUP), ενώ δεν διαπιστώθηκε σημαντική μεταβολή της ΔΑΠ μεταξύ πρώτης (1<sup>ο</sup> FUP) και τελευταίας παρακολούθησης (2<sup>ο</sup> FUP). Τα επίπεδα αλδοστερόνης ( $p=0.003$ ), ρενίνης ( $p=0.001$ ), e-GFR ( $p<0.001$ ) και καλίου ορού ( $p=0.015$ ) ήταν σημαντικά υψηλότερα στο τέλος της παρακολούθησης (2<sup>ο</sup> FUP) συγκριτικά με την πρώτη παρακολούθηση (1<sup>ο</sup> FUP). Δεν διαπιστώθηκε σημαντική μεταβολή στα επίπεδα κρεατινίνης ορού καθώς και καλίου και νατρίου ούρων 24ωρου μεταξύ πρώτης (1<sup>ο</sup> FUP) και τελευταίας παρακολούθησης (2<sup>ο</sup> FUP) (Πίνακας 11).

**Συγκρίσεις ασθενών με ΠΑ πριν την έναρξη MRAs (baseline) και στο τέλος της παρακολούθησης (2<sup>ο</sup> FUP).**

Στο τέλος της παρακολούθησης (2<sup>ο</sup> FUP) οι ασθενείς είχαν σημαντικά χαμηλότερη ΣΑΠ ( $p<0.001$ ) και ΔΑΠ ( $p<0.001$ ) συγκριτικά με την αρχική ΑΠ πριν την έναρξη των MRAs (baseline). Τα επίπεδα αλδοστερόνης ( $p<0.001$ ), ρενίνης ( $p<0.001$ ), καλίου ( $p<0.001$ ) και κρεατινίνης ορού ( $p<0.001$ ) ήταν σημαντικά υψηλότερα στο τέλος της παρακολούθησης (2<sup>ο</sup> FUP) συγκριτικά με την αρχή (baseline). Αντίθετα, οι ασθενείς είχαν σημαντικά χαμηλότερο e-GFR ( $p<0.001$ ) στο τέλος της παρακολούθησης συγκριτικά με την αρχή. Δεν διαπιστώθηκε σημαντική μεταβολή στα επίπεδα καλίου και νατρίου ούρων 24ωρου στο τέλος της παρακολούθησης συγκριτικά με τα αρχικά (baseline) επίπεδα (Πίνακας 11).

#### 4) ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το κύριο αποτέλεσμα της παρούσης έρευνας είναι η διαπίστωση υψηλού επιπολασμού ΠΑ σε τυχαία επιλεγμένο υπερτασικό πληθυσμό, που ήταν ανάλογος της βαρύτητας της υπέρτασης. Συγκεκριμένα, ο επιπολασμός του ΠΑ στο σύνολο των υπερτασικών ασθενών ήταν 30.2 %, σημαντικά υψηλότερος από το ποσοστό ΠΑ που είναι γενικά αποδεκτό σήμερα. Το ποσοστό του ΠΑ ανάλογα με τη βαρύτητα της υπέρτασης κυμάνθηκε από 21% στις ήπιες (Στάδιο I) έως 38.9% στις πιο σοβαρές μορφές υπέρτασης (Στάδιο III) (Εικόνα 1). Για τη διάγνωση του ΠΑ χρησιμοποιήσαμε ως διαγνωστικό εργαλείο ένα νέο υψηλής ευαισθησίας και ακρίβειας τεστ, το DCVT<sup>13</sup>. Τα αποτελέσματά μας είναι σε συμφωνία με προηγούμενες δημοσιεύσεις από το Τμήμα μας, καθώς ανακοινώσαμε πως σε τυχαία επιλεγμένους υπερτασικούς ασθενείς ο επιπολασμός του ΠΑ είναι 31% (μελέτη 180 υπερτασικών ασθενών)<sup>10</sup> και 28% (μελέτη 327 υπερτασικών ασθενών)<sup>11</sup> αντίστοιχα, χρησιμοποιώντας ως διαγνωστική μέθοδο του ΠΑ την τροποποιημένη δοκιμασία φόρτισης με φλουδροκορτιζόνη (modified fludrocortisone dexamethasone saline suppression test, FDST).

Τα δεδομένα μελετών σχετικά με τον επιπολασμό του ΠΑ και τη βαρύτητα της υπέρτασης είναι σχετικά περιορισμένα. Χρησιμοποιώντας την κλασική διαγνωστική μεθοδολογία (εφαρμογή του βασικού λόγου ARR και δοκιμασία επιβεβαίωσης σε ασθενείς με θετικό λόγο) παρατηρήθηκε μία σημαντική διακύμανση στα αναφερόμενα ποσοστά εμφάνισης του ΠΑ. Αρχικά, στη μελέτη των Mosso και συνεργατών ανακοινώθηκε ότι ο επιπολασμός του ΠΑ σε δομές πρωτοβάθμιας υγείας κυμαίνεται από 1.99% στο Στάδιο I έως 13.2% στο Στάδιο III αρτηριακής υπέρτασης, χρησιμοποιώντας για τη διάγνωση του ΠΑ είτε τη φόρτιση από του στόματος με αλάτι είτε τη δοκιμασία FST<sup>5</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα ανακοινώθηκαν στη μελέτη της S. Monticone<sup>7</sup> και στη μελέτη PAPPY (7.2 έως 19.5% αντίστοιχα)<sup>6</sup>, παρά το γεγονός ότι και στις δύο μελέτες εφαρμόστηκε η κλασική διαγνωστική μεθοδολογία για τη διάγνωση του ΠΑ. Βέβαια σε όλες τις προαναφερθείσες μελέτες όπως και στη δική μας, ο επιπολασμός του ΠΑ ήταν ανάλογος της βαρύτητας της υπέρτασης. Ωστόσο, σε πρόσφατη μελέτη στην Κίνα σε

νέο-διαγνωσμένους υπερτασικούς ασθενείς ο επιπολασμός του ΠΑ ήταν σχετικά χαμηλός (7%), χωρίς να παρατηρηθεί σημαντική διαφορά στα τρία στάδια της υπέρτασης, με τον επιπολασμό του ΠΑ να κυμαίνεται από 6.9% έως 8.1 %<sup>8</sup>.

Σε αντίθεση με τα παραπάνω βιβλιογραφικά δεδομένα, στη δική μας μελέτη διαπιστώσαμε πολύ μεγαλύτερο επιπολασμό του ΠΑ για κάθε στάδιο υπέρτασης, χρησιμοποιώντας για τη διάγνωση της νόσου το DCVT. Πρόκειται για μια διαγνωστική δοκιμασία υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας (συγκρινόμενη με τη δοκιμασία FDST) που αναγνωρίζει ακόμα και τις ήπιες μορφές ΠΑ που μέχρι σήμερα χαρακτηρίζονταν ως ιδιοπαθής υπέρταση. Παρόμοια αποτελέσματα ανακοινώθηκαν πρόσφατα στη μελέτη των Brown και συνεργατών που χρησιμοποίησαν για τη διάγνωση του ΠΑ τον προσδιορισμό ALD ούρων 24ωρου μετά από φόρτιση από του στόματος με αλάτι, ανεξάρτητα από τον βασικό λόγο ARR<sup>9</sup>. Χρησιμοποιώντας ως όριο διάγνωσης για την ALD ούρων 24ωρου τα 12μg/24h, ανακοίνωσαν ότι ο επιπολασμός του ΠΑ ήταν 11.3% σε νορμοτασικούς ασθενείς, 15.7% στο Στάδιο I Υπέρτασης, 21.6% στο Στάδιο II και 22% σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, ενώ όταν εφαρμόστηκε ως διαγνωστικό όριο για την αλδοστερόνη ούρων 24ωρου τα 10μg/24h, τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με αυτά της δικής μας μελέτης<sup>9</sup>.

Ο υψηλός επιπολασμός του ΠΑ στη μελέτη μας και η εντυπωσιακή διακύμανση στα επίπεδα του ΠΑ μεταξύ των διαφόρων μελετών αποδίδεται κυρίως στη διαγνωστική προσέγγιση και μεθοδολογία που χρησιμοποιείται. Η διαγνωστική μεθοδολογία που εφαρμόστηκε στην παρούσα μελέτη, το DCVT, στηρίζεται στον πλήρη φαρμακευτικό αποκλεισμό των κύριων φυσιολογικών ερεθισμάτων έκκρισης της ALD, της αγγειοτενσίνης-II και της ACTH. Πρόκειται για μία απλή και εύχρηστη δοκιμασία που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ευρέως σε επίπεδο πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας. Επιπρόσθετα, στη μελέτη μας εφαρμόσαμε το DCVT σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς, ανεξάρτητα από το βασικό λόγο ARR. Η συγκεκριμένη προσέγγιση είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς όπως δείξαμε στις προηγούμενες μελέτες του τμήματος μας η εφαρμογή του βασικού λόγου ARR φαίνεται ότι υποεκτιμά τον πραγματικό επιπολασμό της νόσου<sup>10,11</sup>. Η σημαντική αυτή παρατήρηση επιβεβαιώθηκε

πρόσφατα από τους Brown και συνεργάτες<sup>9</sup>. Συνεπώς, προκύπτει ότι το DCVT θα μπορούσε να αντικαταστήσει τον βασικό λόγο ARR, καθώς απαιτεί τους ίδιους πρωινούς ορμονικούς προσδιορισμούς (την αλδοστερόνη και την ρενίνη) μετά από φαρμακευτική καταστολή της αγγειοτενσίνης και της ACTH το προηγούμενο βράδυ.

Ένα σημαντικό στοιχείο που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη για τη διάγνωση του ΠΑ, ήταν η χρήση του συνδυασμού των επιπέδων της ALD και του ARR μετά τη δοκιμασία DCVT, που φαίνεται πως αντανακλά καλύτερα τη δυναμική του άξονα REN-ALD<sup>12,265</sup>. Η συγκεκριμένη τροποποίηση κρίνεται απαραίτητη καθώς η χρησιμοποίηση μεμονωμένα των επιπέδων της ALD αυξάνει το ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Η φόρτιση με αλάτι (ενδοφλέβια ή από του στόματος) ενδέχεται να μην καταστείλει πλήρως τα επίπεδα ρενίνης σε σημαντικό αριθμό μαρτύρων (νορμοτασικών) και ασθενών (είτε λόγω σημαντικής μείωσης αλατιού με την τροφή, είτε λόγω φτωχής συμμόρφωσης στις οδηγίες κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ελέγχου), επηρεάζοντας σημαντικά την ευαισθησία και ειδικότητα των διαγνωστικών δοκιμασιών<sup>12</sup>. Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι τα επίπεδα ALD και ARR μετά τη δοκιμασία DCVT συσχετίστηκαν σημαντικά με τη ΣΑΠ, ΔΑΠ, Κάλιο ορού και Κάλιο Ούρων 24ωρου, παράμετροι που επηρεάζονται από τη βιολογική δράση αλδοστερόνης (Εικόνα 2). Μάλιστα, παρόμοιες συσχετίσεις δεν έχουν αναφερθεί με την κλασική διαγνωστική μεθοδολογία του ΠΑ (SIT, FST, δοκιμασία καπτοπρίλης).

Εκτός από τον υψηλό επιπολασμό του ΠΑ στην παρούσα μελέτη έγιναν πολύ σημαντικές παρατηρήσεις. Η διάρκεια της υπέρτασης πριν τη διάγνωση του ΠΑ ήταν πολύ μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΠΑ συγκριτικά με ασθενείς με ΙΥ, υποδεικνύοντας τη σημαντική καθυστέρηση που παρατηρείται στη διάγνωση της νόσου και η οποία σχετίζεται άμεσα με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάματα λόγω περίσσειας ALD<sup>264</sup>. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Endocrine Society<sup>2</sup> περίπου 50% των ασθενών με φαινομενικά ΙΥ οφείλουν να ελεγχθούν για ΠΑ. Δυστυχώς, σε πρόσφατες μελέτες τόσο στην Ευρώπη όσο και στην Αμερική διαπιστώθηκε ότι το ποσοστό των υπερτασικών που ελέγχονται για ΠΑ είναι πολύ μικρότερο (2 έως 6%)<sup>266,267</sup> και η συντριπτική πλειοψηφία των



ασθενών με ΠΑ παραμένουν αδιάγνωστοι και δυνητικά εκτεθειμένοι στις επιζήμιες δράσεις της αλδοστερόνης.

Ως προς την ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπευτική αγωγή διαπιστώσαμε ότι η πλειοψηφία των υπερτασικών ασθενών (78%) μπορούν να ρυθμίσουν την ΑΠ υπό μονο-θεραπεία με CCB (Εικόνα 3). Συγκεκριμένα, διαπιστώσαμε ότι η σοβαρότητα της υπέρτασης παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ΑΠ υπό αγωγή με CCB, καθώς ασθενείς με ήπια μορφή υπέρτασης είχαν καλύτερη ρύθμιση συγκριτικά με τους ασθενείς με πιο σοβαρή μορφή υπέρτασης (Εικόνα 4). Επιπρόσθετα, παρατηρήσαμε ότι η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με ΙΥ (92%) είχαν ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ υπό μονο-θεραπεία με CCB (Εικόνα 6), ενώ αντίθετα η πλειοψηφία των ασθενών με ΠΑ (55%) δεν πέτυχε ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ υπό μονο-θεραπεία με CCB (Εικόνα 5). Επίσης, μία πολύ σημαντική παρατήρηση που δεν έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα είναι ότι τα επίπεδα αλδοστερόνης (βασική και μετά τη δοκιμασία DCVT) αλλά και του λόγου ARR (βασικού και μετά τη δοκιμασία DCVT) ήταν σημαντικά χαμηλότερα στους ασθενείς με ικανοποιητική ρύθμιση ΑΠ υπό αγωγή με CCB συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν είχαν ικανοποιητική ρύθμιση ΑΠ υπό αγωγή με CCB (Πίνακας 5). Ο ρόλος των αυξημένων επιπέδων αλδοστερόνης και βασικού λόγου ARR στην εμφάνιση υπέρτασης είναι γνωστός από επιδημιολογικές μελέτες, όπου η δράση της αλδοστερόνης συσχετίζεται με την κατανάλωση νατρίου στην εμφάνιση υπέρτασης<sup>268,269</sup>. Στη μελέτη μας αναδεικνύεται ο σημαντικός ρόλος των επιπέδων αλδοστερόνης και του βασικού λόγου ARR ως προς την ανταπόκριση των ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή. Μάλιστα, η ανταπόκριση στην αντι-υπερτασική αγωγή δεν επηρεάστηκε από την κατανάλωση νατρίου, όπως αυτό παρατηρήθηκε από το νάτριο ούρων 24ώρου. Η παρουσία του ΠΑ είναι πολύ πιθανή κυρίως στους ασθενείς με σοβαρή υπέρταση που δεν έχουν ικανοποιητική ρύθμιση της πίεσης με CCB, καθώς σε αυτή την κατηγορία ασθενών παρατηρούνται συνήθως υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης και βασικού λόγου ARR, που αποτελούν ένα σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει την ανταπόκριση των ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή.

Στη συγκεκριμένη μελέτη διαπιστώσαμε σημαντικές παρατηρήσεις ως προς την ανταπόκριση των ασθενών με ΠΑ στη στοχευμένη αγωγή. Η οριστική θεραπεία του ΠΑ με ταυτόχρονη κλινική και βιοχημική ύφεση της νόσου επιτυγχάνεται με την επινεφριδεκτομή. Αν και δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες που να επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα της επινεφριδεκτομής έναντι της φαρμακευτικής θεραπείας, τα δεδομένα μελετών παρατήρησης αναδεικνύουν ότι η επινεφριδεκτομή υπερτερεί της φαρμακευτικής αγωγής ως προς τους δείκτες κλινικής και βιοχημικής ύφεσης του ΠΑ<sup>270</sup>. Στόχος της επινεφριδεκτομής είναι η θεραπεία της νόσου με πλήρη εξαίρεση της ετερόπλευρης πηγής απρόσφορης παραγωγής αλδοστερόνης, που ιδανικά ταυτοποιείται με καθετηριασμό επινεφριδικών φλεβών<sup>2</sup>. Μάλιστα, στη μελέτη PASO (Primary Aldosteronism Surgery Outcomes) καθορίστηκαν πρόσφατα τα κριτήρια ίασης του ΠΑ μετά από επινεφριδεκτομή<sup>271</sup>. Σύμφωνα με τη μελέτη PASO η ύφεση του ΠΑ μετεγχειρητικά μπορεί να είναι πλήρης, μερική ή απύσα (επιμονή νόσου). Ως πλήρης κλινική ύφεση ορίζεται η ομαλοποίηση της ΑΠ χωρίς προσθήκη αντι-υπερτασικής αγωγής, ενώ πλήρης βιοχημική ύφεση ορίζεται η ομαλοποίηση του βασικού λόγου ARR και του καλίου μετεγχειρητικά<sup>271</sup>.

Στη μελέτη μας χειρουργήθηκαν οχτώ ασθενείς. Δεν πραγματοποιήθηκε καθετηριασμός των επινεφριδικών φλεβών, καθώς στο κέντρο μας δεν υπάρχει εξειδικευμένο τμήμα για τη συγκεκριμένη επεμβατική εξέταση. Ο καθετηριασμός των επινεφριδικών φλεβών αποτελεί μία επεμβατική και υψηλού κόστους εξέταση που δεν είναι ευρέως διαθέσιμη, καθώς πρέπει να γίνεται από εξειδικευμένο προσωπικό. Η συγκεκριμένη επεμβατική εξέταση δεν είναι πλήρως στανταρισμένη, ενώ ακόμα και σε εξειδικευμένα κέντρα αναφέρονται υψηλά ποσοστά αποτυχίας καθετηριασμού<sup>272</sup>. Οι ασθενείς μας χειρουργήθηκαν σύμφωνα με προσεκτική αξιολόγηση των προεγχειρητικών τους δεδομένων που αφορούν κυρίως τα βασικά επίπεδα ρενίνης, αλδοστερόνης και καλίου ορού, τα απεικονιστικά ευρήματα στην αξονική τομογραφία επινεφριδίων, καθώς και τη σοβαρότητα της υπέρτασης και τη ρύθμιση της ΑΠ υπό αντι-υπερτασική αγωγή. Εξάλλου, σε πρόσφατη μελέτη ανακοινώθηκε ότι ασθενείς με ΠΑ με παρουσία τυπικού αδενώματος στα

επινεφρίδια (τουλάχιστον 8χιλ, επιβεβαιωμένο σε CT επινεφριδίων) δύναται να χειρουργηθούν χωρίς να προηγηθεί καθετηριασμός επινεφριδικών φλεβών, αν συνυπάρχει υποκαλιαιμία ( $K^+ < 3.5 \text{ mEq/l}$ ) ή/και  $eGFR \leq 100 \text{ ml/min/1.73m}^2$  (ευαισθησία 53%, ειδικότητα 100%)<sup>272</sup>. Υπολογίζεται ότι περίπου 30% των ασθενών με ΠΑ που πληρούν τα παραπάνω κριτήρια θα μπορούσαν να αποφύγουν τον καθετηριασμό επινεφριδικών φλεβών<sup>272</sup>. Είναι αξιοσημείωτο ότι από τους 80 ασθενείς της μελέτης μας με ΠΑ περίπου 33% ασθενών είχε αδένωμα στα επινεφρίδια, ενώ το 67% φυσιολογική απεικόνιση (Πίνακας 4), ποσοστά αντίστοιχα με αυτά που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία για ασθενείς με ΠΑ<sup>2</sup>. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης μας που χειρουργήθηκαν (τρεις γυναίκες, πέντε άνδρες) είχαν σαφή ετερόπλευρη νόσο (αδένωμα) στην αξονική τομογραφία και χαμηλά επίπεδα καλίου ορού (υποκαλιαιμία), πληρώνοντας τα κριτήρια της μελέτης των Kupers et al.<sup>272</sup> για επινεφριδεκτομή χωρίς να προηγηθεί καθετηριασμός επινεφριδικών φλεβών. Επιπρόσθετα, η μέση διάρκεια υπέρτασης των ασθενών που χειρουργήθηκαν ήταν περίπου 14 έτη, ενώ η πλειοψηφία αυτών (87.5%) δεν επέτυχε ρύθμιση της ΑΠ υπό αγωγή με CCB (προ-εγχειρητικά). Ορισμένοι ασθενείς δεν επιθυμούσαν να χειρουργηθούν άμεσα, οπότε στην αγωγή τους προσθέσαμε προ-εγχειρητικά MRAs (δόση 100-300mg επλερερόνη, μέση τιμή  $210 \pm 74.16 \text{ mg/24ώρο}$ ). Παρά την υψηλή δόση MRAs και τη συμπληρωματική χορήγηση CCB μόλις τρεις ασθενείς (37.5%) πέτυχαν ικανοποιητική ρύθμιση ΑΠ προ-εγχειρητικά. Όλοι οι ασθενείς είχαν αυξημένα βασικά επίπεδα αλδοστερόνης και βασικού λόγου ARR και κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης ορού προ-εγχειρητικά (Πίνακας 7). Μετά την επινεφριδεκτομή, τρεις ασθενείς διέκοψαν την παρακολούθηση τους. Από τους ασθενείς που παρέμειναν στη μελέτη, όλοι οι ασθενείς μετεγχειρητικά ρυθμίζουν την ΑΠ χωρίς συμπληρωματική αντι-υπερτασική αγωγή (κλινική ύφεση), ενώ όλοι οι ασθενείς έχουν φυσιολογικά επίπεδα αλδοστερόνης, βασικού λόγου ARR και καλίου μετεγχειρητικά καθώς και μη κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης (βιοχημική ύφεση) (Πίνακας 7). Επίσης, η ιστολογική εξέταση όλων των ασθενών που χειρουργήθηκαν είναι ενδεικτική αδενώματος σπειροειδούς ζώνης φλοιού επινεφριδίων.

Στο σύνολο τους, τα δεδομένα αυτά αν και αφορούν μικρό αριθμό ασθενών είναι ιδιαίτερα σημαντικά καθότι όλοι οι ασθενείς μας (100%) που χειρουργήθηκαν εμφανίζουν κλινική και βιοχημική ύφεση της νόσου σύμφωνα με τα κριτήρια της μελέτης PASO<sup>271</sup>. Γενικά, είναι αξιοσημείωτο ότι μετά την επινεφριδεκτομή υπάρχει μία διαφορά μεταξύ των ποσοστών κλινικής και βιοχημικής ύφεσης διεθνώς, καθώς η πλειοψηφία των ασθενών επιτυγχάνουν βιοχημική ύφεση (94%), ενώ μόλις το 37% ασθενών πληροί τις προϋποθέσεις κλινικής ύφεσης<sup>271</sup>. Η διαφορά αυτή αποδίδεται στην υπολειπόμενη υπέρταση που εμφανίζει σημαντικό ποσοστό ασθενών και οφείλεται κυρίως στην αγγειοπάθεια λόγω χρονιότητας της υπέρτασης αλλά και στην παρατεταμένη έκθεση των ιστών στις επιζήμιες δράσεις της αλδοστερόνης. Μάλιστα, η διαφορά αυτή είναι χαρακτηριστική σε ηλικιωμένους ασθενείς με αρκετά χρόνια ΑΠ<sup>273</sup>. Επίσης, σε όλους τους ασθενείς μας παρατηρήσαμε τις βιοχημικές μεταβολές που αναμένονται μετά από επιτυχή αφαίρεση της πηγής της απρόσφορης και υψηλής παραγωγής αλδοστερόνης (αδένωμα), δηλαδή ομαλοποίηση καλίου ορού, μείωση βασικών επιπέδων αλδοστερόνης, κινητοποίηση επιπέδων ρενίνης ορού και πτώση βασικού λόγου ARR (Πίνακας 7). Ακόμα, παρατηρήσαμε μία πτώση του e-GFR μετεγχειρητικά, που συνήθως αποκαλύπτει μία προ υπάρχουσα νεφρική νόσο, η οποία δεν είχε αναγνωριστεί προ-εγχειρητικά. Η πτώση του e-GFR είναι αναμενόμενο εύρημα που παρατηρείται μετά τη θεραπεία του ΠΑ και οφείλεται στη διόρθωση της νεφρικής υπερδιήθησης μετεγχειρητικά<sup>274</sup>. Οι μεταβολές αυτές έχουν παρατηρηθεί μέχρι σήμερα σε αρκετές μελέτες<sup>275-283</sup>. Τέλος, παρά το γεγονός ότι δεν πραγματοποιήθηκε καθετηριασμός επινεφριδικών φλεβών προ-εγχειρητικά, τα μετεγχειρητικά αποτελέσματα κλινικής και βιοχημικής ύφεσης σε όλους τους ασθενείς (100%, 5/5) που παρέμειναν στη μελέτη υποδεικνύουν ότι έγινε σωστά η διάγνωση και ο καθορισμός της αιτιολογίας του ΠΑ στους ασθενείς μας, αναδεικνύοντας την αξία της νέας διαγνωστικής δοκιμασίας (DCVT) στην σωστή αναγνώριση των υπερτασικών ασθενών με ΠΑ. Μάλιστα, σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη του τμήματος μας διαπιστώσαμε 88% κλινική και 95% βιοχημική ύφεση μετά την επινεφριδεκτομή σε 41 ασθενείς με ΠΑ στους οποίους δεν είχε πραγματοποιηθεί καθετηριασμός επινεφριδικών φλεβών προεγχειρητικά<sup>284</sup>. Τα

ποσοστά κλινικής και βιοχημικής ύφεσης της συγκεκριμένης μελέτης<sup>284</sup> είναι παρόμοια με αυτά που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία και επιβεβαιώνουν τον σωστό καθορισμό της αιτιολογίας του ΠΑ, παρά το γεγονός ότι δεν προηγήθηκε καθετηριασμός των επινεφριδικών φλεβών. Οι υπόλοιποι ασθενείς της μελέτης μας αντιμετωπίστηκαν με φαρμακευτική αγωγή. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης, οι ασθενείς με ΠΑ και φυσιολογική απεικόνιση επινεφριδίων έλαβαν αρχικά θεραπεία με βαλσαρτάνη. Η χρήση της βαλσαρτάνης αποφασίστηκε καθώς είναι η πρώτη μελέτη που χρησιμοποιείται το DCVT ως διαγνωστική μέθοδος του ΠΑ, οπότε σκοπός μας ήταν να αξιολογήσουμε την ανταπόκριση των ασθενών που διαγνώσαμε με ΠΑ με τη νέα μεθοδολογία στη βαλσαρτάνη, η οποία χρησιμοποιείται ως αντι-υπερτασική αγωγή 1<sup>ης</sup> γραμμής σε ασθενείς με Ιδιοπαθή Υπέρταση. Εξάλλου, η αμφοτερόπλευρη ή ιδιοπαθής υπερπλασία επινεφριδίων αποτελεί τη συχνότερη μορφή ΠΑ, χαρακτηρίζεται από σχετικά αυτόνομη παραγωγή αλδοστερόνης και σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της νόσου διαδραματίζει η αυξημένη ευαισθησία των ασθενών στην αγγειοτενσίνη II. Συνεπώς, σκοπός μας ήταν να διαπιστώσουμε αν οι ασθενείς με ήπια αυτονομία στην έκκριση αλδοστερόνης ανταποκρίνονται στη θεραπεία με βαλσαρτάνη, που αποτελεί ισχυρό, δραστικό και εξειδικευμένο ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Η πλειοψηφία των ασθενών που έλαβε βαλσαρτάνη δεν ρύθμισε ικανοποιητικά την ΑΠ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης παρά την τιτλοποίηση στη μέγιστη ανεκτή δόση, οπότε στους ασθενείς διεκόπη η βαλσαρτάνη και χορηγήθηκαν MRAs. Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο ΠΑ δεν έχουν ένδειξη οι ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ως πρώτης γραμμής αγωγή για την αντιμετώπιση της ΑΠ<sup>2</sup>. Η συγκεκριμένη παρατήρηση επιβεβαιώθηκε στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν βαλσαρτάνη, με εντυπωσιακή βελτίωση της ΑΠ μετά την αλλαγή της αγωγής σε MRAs όπως περιγράφεται παραπάνω. Μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών με ήπια μορφή ΠΑ και σχετικά πρόσφατη έναρξη ΑΠ (<3 έτη) είναι δυνατόν να ανταποκριθεί στην αγωγή με βαλσαρτάνη, πιθανότατα λόγω της ήπιας σχετικά αυτονομίας στην αλδοστερόνη και της απουσίας χρονιότητας της ΑΠ. Συνεπώς, σε ασθενείς που δεν ρυθμίζουν ικανοποιητικά την ΑΠ υπό τη μέγιστη ανεκτή δόση βαλσαρτάνης είναι πολύ πιθανή

η παρουσία του ΠΑ και προτείνεται η διερεύνηση τους με στόχο την αποτελεσματική και στοχευμένη θεραπεία τους. Μάλιστα, ένας σημαντικός λόγος για αδυναμία ρύθμισης της ΑΠ με βαλσαρτάνη στους ασθενείς της μελέτης μας με ΠΑ είναι τα αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης ορού. Η ίδια παρατήρηση διαπιστώθηκε και στους ασθενείς με ΠΑ που έλαβαν CCB. Συνεπώς, φαίνεται ότι τα αυξημένα βασικά επίπεδα αλδοστερόνης ορού και η πιθανή παρουσία ΠΑ αποτελούν σημαντικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην μη ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ σε υπερτασικούς ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία με CCB ή ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II. Άρα, προτείνεται η διερεύνηση των υπερτασικών ασθενών που δεν ρυθμίζουν ικανοποιητικά την ΑΠ με τα κλασικά αντι-υπερτασικά σκευάσματα, όπως CCB ή ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II. Η συνήθης πρακτική στην αντιμετώπιση των υπερτασικών ασθενών είναι η άμεση χορήγηση συνδυασμού αντι-υπερτασικών φαρμάκων ή η χορήγηση συνδυασμού αντι-υπερτασικών σε όσους δεν ρυθμίζουν την ΑΠ με μονο-θεραπεία αντί-υπερτασικής αγωγής χωρίς να προηγηθεί διερεύνηση για ΠΑ. Είναι πιθανό ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΠΑ παραμένει αδιάγνωστο και υποθεραπεύεται, παραμένοντας εκτεθειμένοι στις επιζήμιες δράσεις της αλδοστερόνης που αυξάνουν μακροπρόθεσμα τον συνολικό καρδιαγγειακό τους κίνδυνο.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Endocrine Society η ενδεδειγμένη θεραπεία για ασθενείς με ΠΑ και αμφοτερόπλευρη υπερπλασία επινεφριδίων καθώς και για ασθενείς με ετερόπλευρο ΠΑ που δεν επιθυμούν να χειρουργηθούν είναι η χορήγηση MRAs<sup>2</sup>. Στόχος της θεραπείας είναι ομαλοποίηση της ΑΠ και η αποκατάσταση των επιπέδων καλίου ορού<sup>2</sup>. Η στοχευμένη θεραπεία (με MRAs ή χειρουργείο) μετριάξει ή και αναστρέφει την καρδιαγγειακή νόσο που επάγεται από την αλληλεπίδραση της αλδοστερόνης με τον MR <sup>276,285,286</sup>, αν και δεν υπάρχουν σωστά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες μελέτες που να επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας ως προς την αναστροφή της καρδιαγγειακής νόσου. Μάλιστα, η πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση των Monticone et al. ανέδειξε ότι ο κίνδυνος καρδιαγγειακής βλάβης στους ασθενείς με ΠΑ είναι ανεξάρτητος από τη ρύθμιση της ΑΠ, συνεπώς η απλή ρύθμιση της ΑΠ δεν φαίνεται

πως είναι αρκετή στον ΠΑ ώστε να μειώσει ουσιαστικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο που σχετίζεται με τη νόσο<sup>264</sup>. Αντίθετα, σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα ο στόχος της θεραπείας πρέπει να είναι ο αποκλεισμός της αλληλεπίδρασης αλδοστερόνης-MR που επιτυγχάνεται είτε χειρουργικά (επινεφριδεκτομή) είτε με πιο εντατική τιτλοποίηση της αγωγής με MRAs<sup>95</sup>. Σε μία πρόσφατη μελέτη 602 ασθενών με ΠΑ που θεραπεύτηκαν με MRAs (σπιροναλακτόνη και/ή επλερερόνη) και 41.853 ασθενών με ΙΥ (με εξομοίωση ως προς την ηλικία) που είχαν ίδια ρύθμιση ΑΠ υπό αντίστοιχη φαρμακευτική αγωγή διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά επεισόδια ήταν μεγαλύτερος στους ασθενείς με ΠΑ που έλαβαν MRAs: οι ασθενείς με ΠΑ στο σύνολό τους είχαν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια από τους ασθενείς με Ιδιοπαθή Υπέρταση<sup>255</sup>. Ακόμα, παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος για κολπική μαρμαρυγή, σακχαρώδη διαβήτη και η ολική θνητότητα ήταν μεγαλύτερος στους ασθενείς με ΠΑ υπό αγωγή με MRAs συγκριτικά με τους ασθενείς με Ιδιοπαθή Υπέρταση<sup>255</sup>. Ωστόσο, αυτό που έχει ιδιαίτερη σημασία είναι ότι ο αυξημένος κίνδυνος για τις καρδιαγγειακές επιπλοκές στους ασθενείς με ΠΑ συσχετίστηκε με τα επίπεδα ρενίνης ορού: οι ασθενείς με ΠΑ που θεραπεύτηκαν με υψηλές δόσεις MRAs και είχαν μη κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης ορού ( $PRA \geq 1 \mu\text{g/L/h}$ ) δεν είχαν υψηλό κίνδυνο για δυσμενείς καρδιαγγειακές επιπλοκές, κολπική μαρμαρυγή και θνητότητα (ίδιος με τους ασθενείς με ΙΥ). Αντίθετα, ασθενείς με ΠΑ που είχαν κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης ( $PRA < 1 \mu\text{g/L/h}$ ) είχαν τριπλάσιο κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές, κολπική μαρμαρυγή και θάνατο συγκριτικά με τους ασθενείς με ΙΥ μετά από εξομοίωση των πληθυσμών ως προς την ηλικία και την ΑΠ<sup>255,287</sup>. Επομένως, τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν τη χρησιμότητα του αποκλεισμού του MR στη θεραπεία του ΠΑ, ωστόσο η αποτελεσματικότητα της θεραπείας φαίνεται πως εξαρτάται από το βαθμό του αποκλεισμού του MR, ο οποίος αντανακλάται από τα επίπεδα ρενίνης ορού. Συνεπώς, τα επίπεδα ρενίνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτης αποκλεισμού του MR, όπου τα χαμηλά/κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης ορού σχετίζονται με ανεπαρκή αποκλεισμό του MR, ενώ τα μη κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης ορού σχετίζονται με επαρκή εξουδετέρωση του MR και κατ' επέκταση

μικρότερο κίνδυνο για δυσμενείς καρδιαγγειακές επιπλοκές, κοιλική μαρμαρυγή και θάνατο<sup>255,287</sup>.

Στη μελέτη μας η πλειονότητα των ασθενών με ΠΑ έλαβε MRAs (επλερενόνη) με πρωταρχικό στόχο την ομαλοποίηση της ΑΠ, του καλίου ορού και τον ικανοποιητικό αποκλεισμό του MR. Επίσης, στόχος μας ήταν να αναδείξουμε τη ρενίνη ορού ως ένα νέο βιοδείκτη για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης των ασθενών με ΠΑ στη θεραπεία με MRAs. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι είναι η πρώτη μελέτη όπου πραγματοποιήθηκε θεραπευτική παρέμβαση με MRAs σε ασθενείς που διεγνώσθησαν με ΠΑ με τη νέα διαγνωστική μεθοδολογία, το DCVT. Τιτλοποιήσαμε τη δόση MRAs σύμφωνα με τα επίπεδα ρενίνης ορού, ώστε να πετύχουμε συγκέντρωση ρενίνης ορού  $\geq 6$   $\mu\text{U/mL}$ , ανεξάρτητα από την ΑΠ των ασθενών. Το συγκεκριμένο όριο ρενίνης καθορίστηκε από την χαμηλότερη cutoff τιμή ρενίνης ορού νορμοτασικών ατόμων χωρίς αδένωμα επινεφριδίων που χρησιμοποιήθηκαν σε παλαιότερη μελέτη του τμήματος μας ως ασθενείς μάρτυρες (controls)<sup>288</sup>.

Στο τέλος της παρακολούθησης των ασθενών που έλαβαν MRAs το 88% (45/51) των ασθενών είχε άριστη ρύθμιση της ΑΠ, ενώ μόλις 12% (6/51) των ασθενών δεν είχε ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ. Μάλιστα, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση τόσο της ΣΑΠ όσο και της ΔΑΠ στο τέλος της παρακολούθησης συγκριτικά με την αρχική ένταση των ασθενών στη μελέτη (Πίνακας 11). Είναι αξιοσημείωτο ότι το 31% των ασθενών πέτυχε ικανοποιητική ρύθμιση ΑΠ υπό μονο-θεραπεία με επλερενόνη. Από τους ασθενείς που δεν ρύθμισαν την ΑΠ (12%) παρά τη χορήγηση υψηλών δόσεων MRAs και συμπληρωματική χορήγηση CCB, το 4% των ασθενών χειρουργήθηκε με άριστα μετεγχειρητικά αποτελέσματα, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς (8%) είναι υπό παρακολούθηση, με τη χρονιότητα της υπέρτασης (>20 έτη) να αποτελεί τον κύριο παράγοντα αδυναμίας ρύθμισης της ΑΠ, κυρίως της ΣΑΠ (οι ασθενείς έχουν φυσιολογική ΔΑΠ).

Επίσης, το 84% (43/51) ασθενών είχε μη κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης ορού στο τέλος της παρακολούθησης, από τους οποίους το 76% (39/51) είχε άριστη ρύθμιση της ΑΠ ενώ μόλις 8% (4/51) ασθενών με μη κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης δεν ρύθμισε ικανοποιητικά την ΑΠ. Πρόκειται για ομάδα ασθενών με χρονιότητα



υπέρτασης (>20 έτη) που είναι υπό στενή παρακολούθηση. Το 16% (8/51) των ασθενών μας είχε κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης στο τέλος της παρακολούθησης, από τους οποίους το 12% (6/51) είχε άριστη ρύθμιση και μόλις 4% (2/51) μη ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ αντίστοιχα. Οι ασθενείς με κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης και μη ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ (4%) χειρουργήθηκαν με κλινική και βιοχημική ύφεση μετεγχειρητικά. Από τους ασθενείς με ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ και κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης (12%) στους δύο ασθενείς συνεστήθη επινεφριδεκτομή, εκ των οποίων ο ένας ασθενής χειρουργήθηκε με μετεγχειρητική κλινική και βιοχημική ύφεση, ενώ ο άλλος ασθενής δεν επιθυμεί να χειρουργηθεί. Στους υπόλοιπους ασθενείς συνεστήθη αύξηση της δόσης των MRAs και είναι υπό παρακολούθηση.

Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν έμμεσα την αποτελεσματικότητα του DCVT στη διάγνωση των υπερτασικών ασθενών με ΠΑ, καθώς η συντριπτική πλειονότητα των ασθενών ανταποκρίθηκε στη θεραπεία με MRAs και συμπληρωματική χορήγηση CCB όπου απαιτήθηκε. Μάλιστα, μία πολύ σημαντική παρατήρηση είναι η αποτελεσματική ρύθμιση της ΑΠ με μονο-θεραπεία με MRAs στο 31% (16/51) των ασθενών, που επιβεβαιώνει την ορθή διάγνωση των ασθενών με ΠΑ με το DCVT, δεδομένου ότι οι MRAs δεν αποτελούν αγωγή 1<sup>ης</sup> γραμμής για τη θεραπεία των ασθενών με ΙΥ σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες<sup>16</sup>. Σημειώνεται ότι ήταν απαραίτητη η συμπληρωματική χορήγηση CCB στην πλειονότητα των ασθενών της μελέτης μας καθώς η μέση διάρκεια υπέρτασης των ασθενών που έλαβαν MRAs ήταν 13 έτη, οπότε ήταν δύσκολη η ρύθμιση κυρίως της ΣΑΠ με μονο-θεραπεία με MRAs (Πίνακας 9). Με τη σωστή-εντατική τιτλοποίηση της δόσης των MRAs είναι εφικτή η αποτελεσματική ρύθμιση της ΑΠ και ο αποκλεισμός του MR (κινητοποίηση ρενίνης ορού). Οι πλέον σημαντικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην αδυναμία ρύθμισης της ΑΠ και του αποκλεισμού του MR είναι η χρονιότητα της υπέρτασης και η παρουσία αδενώματος στα επινεφρίδια που χρήζει επινεφριδεκτομής. Η χρονιότητα της υπέρτασης φαίνεται πως διαδραματίζει μεγαλύτερο ρόλο στην ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ, ενώ η παρουσία αδενώματος στα επινεφρίδια στον αποτελεσματικό αποκλεισμό του MR. Δηλαδή, σε ασθενείς με αρκετά χρόνια

υπέρτασης και ΠΑ είναι δύσκολη η ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ με μονοθεραπεία με MRAs και συνήθως απαιτείται συμπληρωματική χορήγηση αντι-υπερτασικής αγωγής. Οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου αποτελούν μία εξαιρετική επιλογή καθώς από παθοφυσιολογικής άποψης έχουν ισχυρή αγγειοδιασταλτική δράση και ο ΠΑ μακροπρόθεσμα προκαλεί υπέρταση αυξημένων αγγειακών αντιστάσεων<sup>2</sup>. Αντίθετα, σε ασθενείς με καλή ρύθμιση ΑΠ υπό MRAs αλλά με κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης (ανεπαρκής αποκλεισμός του MR), είναι πολύ πιθανή η παρουσία αδενώματος στα επινεφρίδια. Στις περιπτώσεις αυτές οφείλουμε να εξετάσουμε προσεκτικά το ενδεχόμενο της επινεφριδεκτομής - ειδικά σε νέους ασθενείς - με στόχο την αποτελεσματική τους θεραπεία.

Η συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί την πρώτη μελέτη που αναδεικνύει την αποτελεσματικότητα των MRAs στη θεραπεία της ΑΠ σε ασθενείς που διεγνώσθησαν με ΠΑ με τη νέα διαγνωστική μεθοδολογία, το DCVT. Η σωστή και εντατική τιτλοποίηση της δόσης των MRAs με τακτική κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση των ασθενών συμβάλλει στην ορθή αντιμετώπιση της νόσου. Βέβαια, είναι γνωστό από βιβλιογραφικά δεδομένα πως οι MRAs αποτελούν αποτελεσματική θεραπεία στη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης (resistant hypertension) συγκριτικά με άλλα αντι-υπερτασικά φάρμακα. Συγκεκριμένα, στη μελέτη PATHWAY-2, μία τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη, παρατηρήθηκε ότι σε ασθενείς με ΙΥ στους οποίους ο ΠΑ είχε αποκλειστεί με την κλασική μεθοδολογία<sup>2</sup> η προσθήκη σπιρονολάκτονης (25-50mg) στην τριπλή αντι-υπερτασική αγωγή ήταν η πιο αποτελεσματική παρέμβαση στη ρύθμιση της ΑΠ συγκριτικά με την προσθήκη δοξαζοσίνης (α-ανταγωνιστής) ή bisoprolol (β-ανταγωνιστής)<sup>64</sup>. Μάλιστα, η μεγαλύτερη πτώση της ΑΠ παρατηρήθηκε σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ρενίνης ορού. Εξάλλου, σε επόμενη υπο-μελέτη της PATHWAY-2 διαπιστώθηκε ότι η αποτελεσματικότητα της σπιρονολακτόνης ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης, υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης και υψηλό βασικό λόγο ARR. Συνολικά, τα αποτελέσματα της PATHWAY-2 αναδεικνύουν ότι ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με ανθεκτική υπέρταση, οι οποίοι λανθασμένα χαρακτηρίζονται ως «Ιδιοπαθής Υπέρταση», έχουν αυτόνομη παραγωγή

αλδοστερόνης που δεν δύναται να διαγνωστεί με την κλασική μεθοδολογία για τον ΠΑ, ενώ η προσθήκη MRAs στην τριπλή αντι-υπερτασική αγωγή βοηθά στη θεραπεία των ασθενών αυτών και υπερέρχει έναντι των άλλων αντι-υπερτασικών φαρμάκων. Επομένως, γίνεται αντιληπτό πως τα αποτελέσματα της μελέτης μας είναι ιδιαίτερα εντυπωσιακά και δεν μπορεί να αγνοηθούν: Η νέα διαγνωστική μεθοδολογία, το DCVT, επιτρέπει την έγκαιρη διάγνωση των ασθενών με ΠΑ ανεξάρτητα από το βαθμό υπέρτασης και αναδεικνύει τον υψηλό επιπολασμό του ΠΑ. Επιπλέον, αναδεικνύουμε την αποτελεσματικότητα των MRAs είτε ως μονο-θεραπεία είτε σε συνδυασμό με CCB στη θεραπεία της ΑΠ. Μάλιστα, σε συμφωνία με τη μελέτη PATHWAY-2, η εντατική τιτλοποίηση των MRAs ρύθμισε αποτελεσματικά την ΑΠ σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ρενίνης, υψηλά βασικά επίπεδα αλδοστερόνης και βασικού λόγου ARR. Μάλιστα, πριν την έναρξη θεραπείας με MRAs, οι ασθενείς έλαβαν CCB και ορισμένοι βαλσαρτάνη, με την πλειονότητα των ασθενών να μην καταφέρνει να ρυθμίσει ικανοποιητικά την ΑΠ. Ο κύριος λόγος μη ικανοποιητικής ρύθμισης της ΑΠ ήταν τα υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης και του βασικού λόγου ARR, όπως παρατηρήθηκε και στην PATHWAY-2. Ωστόσο, στη μελέτη μας, σε αντίθεση με την μελέτη PATHWAY-2 όπου ο ΠΑ είχε αποκλειστεί με την κλασική μεθοδολογία, τα υψηλά βασικά επίπεδα αλδοστερόνης και βασικού λόγου ARR των ασθενών αποδόθηκαν στην παρουσία ΠΑ που διεγνώσθη με το DCVT, και η στοχευμένη θεραπεία με MRAs (31% μονο-θεραπεία) και συμπληρωματική χορήγηση CCB όπου απαιτήθηκε συνέβαλε στην ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ της πλειονότητας των ασθενών μας.

Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα οι ασθενείς με ΠΑ που θεραπεύονται με MRAs έχουν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια συγκριτικά με ασθενείς που υποβάλλονται σε επινεφριδεκτομή (ΣΚ= 3.27 ; 95%; CI 1.93-5.55) ή με ασθενείς με ΙΥ (ΣΚ= 1.91 ; 95%; CI 1.63-2.25) με την ίδια ρύθμιση ΑΠ<sup>255</sup>. Μάλιστα, οι ασθενείς με ΠΑ που θεραπεύτηκαν με επινεφριδεκτομή είχαν μικρότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο συγκριτικά με ασθενείς με ΙΥ (ΣΚ= 0.58 ; 95%; CI 0.35-0.97). Αντίθετα, ασθενείς με εντατική τιτλοποίηση των MRAs και κινητοποίηση των επιπέδων ρενίνης ορού φάνηκε ότι έχουν τον ίδιο καρδιαγγειακό κίνδυνο με ΠΑ

ασθενείς που χειρουργήθηκαν αλλά και με ασθενείς με  $IY^{255}$ . Τα δεδομένα αυτά αναδεικνύουν την υπεροχή της επινεφριδεκτομής έναντι των MRAs ως προς την οριστική θεραπεία των ασθενών με ΠΑ, αλλά ταυτόχρονα υποδηλώνουν ότι η εντατική τιτλοποίηση των MRAs μπορεί να οδηγήσει σε ίδιο παθοφυσιολογικό αποτέλεσμα με την επινεφριδεκτομή, μειώνοντας σε παρόμοια επίπεδα με την επινεφριδεκτομή τα δυσμενή καρδιαγγειακά αποτελέσματα που σχετίζονται με τη νόσο.

Στην παρούσα μελέτη δεν αξιολογήσαμε την έκβαση των μακροπρόθεσμων καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων μεταξύ ασθενών με ΠΑ (θεραπεία με MRAs ή χειρουργείο) και ασθενών με  $IY$  (θεραπεία με CCB), ωστόσο στόχος μας ήταν η ανάδειξη των μη κατεσταλμένων επιπέδων ρενίνης ορού ως τον σημαντικότερο βιοχημικό δείκτη της ανταπόκρισης στη θεραπεία με MRAs. Στο τέλος της παρακολούθησης διαπιστώσαμε ότι η εντατική τιτλοποίηση των MRAs [2<sup>ο</sup> FUP (μέση τιμή 108.33 mg/24h) vs 1<sup>ο</sup> FUP (μέση τιμή 77.96mg/24h) (Πίνακας 10)] είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση (μη κατεσταλμένα) των επιπέδων της ρενίνης (84% ασθενών) και της αλδοστερόνης ορού (Πίνακας 11). Η αύξηση των επιπέδων αλδοστερόνης ορού είναι αναμενόμενο βιοχημικό εύρημα υπό αγωγή με MRAs και υποδεικνύει έμμεσα τη συμμόρφωση των ασθενών με τη φαρμακευτική αγωγή. Εκτός από τη σημαντική αύξηση των επιπέδων ρενίνης ορού, σε κάθε στάδιο της παρακολούθησης οι ασθενείς παρουσίασαν σημαντικά καλύτερη ρύθμιση της ΑΠ (ΣΑΠ και ΔΑΠ) και αύξηση των επιπέδων καλίου ορού συγκριτικά με την αρχικό στάδιο (Πίνακας 11), που πρακτικά ήταν και ο στόχος της στοχευμένης θεραπευτικής μας παρέμβασης.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η μεταβολή των επιπέδων του e-GFR κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MRAs. Με την έναρξη της αγωγής με MRAs παρατηρήσαμε σημαντική μείωση του e-GFR, που βελτιώθηκε στο τέλος της παρακολούθησης, αλλά ήταν σημαντικά χαμηλότερο συγκριτικά με το αρχικό στάδιο (Πίνακας 11). Αντίστοιχη παρατήρηση έγινε και για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επινεφριδεκτομή. Το αποτέλεσμα αυτό συνηγορεί έμμεσα για την ορθή διάγνωση του ΠΑ με το DCVT στους ασθενείς μας αλλά και για την αποτελεσματική θεραπεία

τους με MRAs. Μάλιστα, η εντατική τιτλοποίηση των MRAs στη μελέτη μας συνέβαλε στην βελτίωση του e-GFR στο τέλος της παρακολούθησης. Είναι γνωστό ότι τα αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης σε ασθενείς με ΠΑ συμβάλλουν στην σταδιακή εμφάνιση νεφρικής βλάβης, καθώς η αλληλεπίδραση αλδοστερόνης-MR επάγει νεφρική ίνωση, αγγειακή βλάβη και βλάβη ποδοκυττάρων<sup>289-291</sup>. Στα αρχικά στάδια του ΠΑ, η ενεργοποίηση του MR προκαλεί αύξηση του όγκου πλάσματος, υπερδιήθηση και αύξηση του e-GFR ενώ η θεραπεία του ΠΑ με MRAs συνοδεύεται με πτώση του e-GFR, καθώς η νεφρική υπερδιήθηση και η έκπτυξη του όγκου πλάσματος διορθώνονται<sup>263,292</sup>. Σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη φάνηκε ότι η πτώση του e-GFR είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΠΑ που θεραπεύονται με MRAs συγκριτικά με ασθενείς με ΠΑ που υποβάλλονται σε επινεφριδεκτομή ή με ασθενείς με ΙΥ<sup>292</sup>. Βέβαια, θα πρέπει να σημειωθεί ότι στη συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν μικρές δόσεις MRAs (μέση δόση σπιρονολακτόνης: 42mg/24h και μέση δόση επλερενόνης: 52mg/24h) και όλοι οι ασθενείς υπό MRAs είχαν κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης (PRA<1 ng/ml/h)<sup>292</sup>. Επομένως, γίνεται αντιληπτό ότι η νεφρική υπερδιήθηση που χαρακτηρίζει ασθενείς με ΠΑ οι οποίοι δε θεραπεύονται στοχευμένα (MRAs ή επινεφριδεκτομή), ενδέχεται να καλύπτει υποκείμενη νεφρική βλάβη που αποκαλύπτεται μετά την έναρξη της στοχευμένης θεραπείας με άμεση πτώση του e-GFR<sup>292</sup>, εύρημα που διαπιστώσαμε στη μελέτη μας. Στις περισσότερες μελέτες, όπως και στη μελέτη των Hundemer et al.<sup>292</sup>, χρησιμοποιούνται μικρές δόσεις MRAs, φάρμακα που σχετίζονται με την ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας<sup>2</sup>, αντανακλώντας τον φόβο που υπάρχει από τους κλινικούς ιατρούς για χρήση μεγαλύτερων δόσεων MRAs, ειδικά όταν παρατηρείται πτώση του eGFR. Ωστόσο, η χρήση μικρότερων δόσεων MRAs για αποφυγή υπερκαλιαιμίας δημιουργεί ένα φαύλο κύκλο ανεπαρκούς αποκλεισμού του MR και ταυτόχρονα αυξημένου κινδύνου για νεφρική βλάβη επαγόμενη από τον ενεργοποιημένο MR. Τα κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης των ασθενών που έλαβαν MRAs αντανακλούν τον ανεπαρκή αποκλεισμό του MR και δικαιολογούν εν μέρει τον αυξημένο κίνδυνο για νεφρική βλάβη που εμφάνισαν οι συγκεκριμένοι ασθενείς συγκριτικά με ασθενείς με ΠΑ που χειρουργήθηκαν ή με ασθενείς που είχαν Ιδιοπαθή Υπέρταση<sup>292</sup>. Τα δεδομένα αυτά στο σύνολό τους αναδεικνύουν και ένα άλλο πολύ

σημαντικό σημείο: η επιθετική τιτλοποίηση των MRAs στη θεραπεία του ΠΑ αν και είναι ιδανική και αποτελεσματική, εντούτοις αποτελεί ιδιαίτερη πρόκληση η επίτευξή της.

## 5) ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη ανέδειξε σημαντικές παρατηρήσεις που αφορούν τη διερεύνηση και αντιμετώπιση των υπερτασικών ασθενών με διαταραχή στην έκκριση της αλδοστερόνης:

1. Χρησιμοποιώντας την διαγνωστική δοκιμασία DCVT, διαπιστώνεται ότι η συχνότητα εμφάνισης της αυτόνομης έκκρισης αλδοστερόνης είναι σημαντικά υψηλότερη απ' ό,τι πιστεύουμε μέχρι σήμερα και εξαρτάται άμεσα από τη βαρύτητα της ΑΠ. Αυτονομία στην έκκριση της αλδοστερόνης διαπιστώθηκε στο 30% των υπερτασικών ασθενών, που μέχρι σήμερα θεωρούντο ότι είχαν ιδιοπαθή υπέρταση. Ο επιπολασμός του ΠΑ στα τρία στάδια της Υπέρτασης ήταν: Στάδιο I: 21% (21/100), Στάδιο II: 33 % (29/88), Στάδιο III: 39% (30/77).

2. Ο βασικός λόγος ARR αποτελεί μία αναξιόπιστη μέθοδο ανίχνευσης ΠΑ που υποεκτιμά τον πραγματικό επιπολασμό της νόσου. Η χρήση της κλασικής μεθοδολογίας για την επιβεβαίωση του ΠΑ συμβάλλει στη διάγνωση των σοβαρών μορφών ΠΑ. Ήπιες μορφές ΠΑ μπορεί να διαλάθουν της διάγνωσης και οι ασθενείς να υποθεραπεύονται και να παραμένουν εκτεθειμένοι στις επιζήμιες δράσεις της αλδοστερόνης.

3. Τα αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης και βασικού λόγου ARR αποτελούν σημαντικό παράγοντα που δεν επιτρέπει τη ρύθμιση της ΑΠ των ασθενών με κλασικά αντι-υπερτασικά σκευάσματα (CCB, σαρτάνη). Σε αυτούς τους ασθενείς κρίνεται απαραίτητη η διερεύνηση για ΠΑ.

4. Η έγκαιρη διάγνωση και η έναρξη στοχευμένης αγωγής με MRAs σε συνδυασμό με σωστή τιτλοποίηση της αγωγής είναι σημαντική για την αποφυγή δυσμενών καρδιομεταβολικών επιπλοκών που σχετίζονται με τη νόσο. Η ορθότητα των παρατηρήσεων αυτών ενισχύεται από το γεγονός ότι η αρτηριακή πίεση των ασθενών με υπερέκκριση αλδοστερόνης ρυθμίστηκε με την προσθήκη MRAs. Τα επίπεδα ρενίνης ορού αποτελούν ένα χρήσιμο βιοδείκτη για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης των ασθενών στη θεραπεία με MRAs. Κατά τη διάρκεια της

Θεραπείας με MRAs στόχος μας δεν είναι μόνο η ομαλοποίηση της ΑΠ και του καλίου αλλά ο επιτυχής αποκλεισμός του MR, που επιτυγχάνεται με αποκατάσταση των επιπέδων ρενίνης ορού (ρενίνης ορού  $\geq 6$   $\mu\text{U/mL}$ ).



## 6) ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ:** Ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός (ΠΑ) αποτελεί τη συχνότερη αιτία ενδοκρινικής υπέρτασης. Παρά την αυξημένη επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης παγκοσμίως, ο ακριβής επιπολασμός του ΠΑ μεταξύ των υπερτασικών πληθυσμών δεν έχει επακριβώς καθοριστεί. Η παρούσα έρευνα έχει σαν σκοπό τον ακριβή προσδιορισμό του επιπολασμού του ΠΑ σε υπερτασικούς ασθενείς ανάλογα με τη βαρύτητα της υπέρτασης με τη νέα διαγνωστική δοκιμασία DCVT (Dexamethasone, captopril, valsartan test).

**ΑΣΘΕΝΕΙΣ:** Μελετήθηκαν προοπτικά 265 υπερτασικοί ασθενείς οι οποίοι ταξινομήθηκαν σε 3 ομάδες ανάλογα με το στάδιο της υπέρτασης: Στάδιο I: 100 άτομα (ΣΑΠ: 140-159 mmHg ή ΔΑΠ: 90-99 mmHg), Στάδιο II: 88 άτομα (ΣΑΠ: 160-179 mmHg ή ΔΑΠ: 100-109 mmHg) και Στάδιο III: 77 άτομα (ΣΑΠ $\geq$  180mmHg ή ΔΑΠ $\geq$  110mmHg). Μία ομάδα 103 υπερτασικών ασθενών στους οποίους είχε αποκλειστεί ο ΠΑ χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες.

**ΜΕΘΟΔΟΙ:** Η διάγνωση του ΠΑ βασίσθηκε στην δοκιμασία DCVT στην οποία υποβλήθηκαν όλοι οι ασθενείς και περιλαμβάνει τα ακόλουθα: Χορήγηση 50mg καπτοπρίλης, 320mg βαλσαρτάνης και 2 mg Dexamethasone στις 24:00, 2 ώρες μετά το βραδινό γεύμα. Το επόμενο πρωί (07:00 π.μ.) και μία ώρα πριν την αιμοληψία χορήγηση 50 mg καπτοπρίλης. Αιμοληψία για προσδιορισμό κορτιζόλης, αλδοστερόνης, ρενίνης, ACTH, καλίου και νατρίου μία ώρα μετά τη χορήγηση καπτοπρίλης και με τον ασθενή σε καθιστή θέση για τουλάχιστον 30 λεπτά.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Τα φυσιολογικά όρια των επιπέδων της αλδοστερόνης (85 nmol/L) και του ARR (9 pmol/mU) μετά την δοκιμασία DCVT καθορίσθηκαν βάσει αποτελεσμάτων από την ομάδα μαρτύρων. Με βάση τα όρια αυτά ο επιπολασμός του ΠΑ στους υπερτασικούς που μελετήσαμε με τη νέα δοκιμασία ανέρχεται σε 30%. Ο επιπολασμός του ΠΑ ανάλογα με τη βαρύτητα της ΑΠ στις τρεις επιμέρους ομάδες είναι: Στάδιο I: 21% (21 /100), Στάδιο II: 33% (29/88), Στάδιο III: 39% (30/77). Επίσης, διαπιστώσαμε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση των επιπέδων K<sup>+</sup> ορού και

Κ<sup>+</sup>ούρων 24ώρου με τα επίπεδα του ARR μετά την δοκιμασία DCVT στους ασθενείς με ΠΑ ( $r=-0.349$ ,  $p<0.01$ , and  $r=0.27$ ,  $p<0.05$  αντίστοιχα).

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Χρησιμοποιώντας την διαγνωστική δοκιμασία DCVT, διαπιστώνεται ότι η συχνότητα εμφάνισης της αυτόνομης έκκρισης αλδοστερόνης είναι σημαντικά υψηλότερη από ότι πιστεύουμε μέχρι σήμερα και εξαρτάται άμεσα από τη βαρύτητα της ΑΠ.

## 7) ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

**Background:** Primary aldosteronism (PA) is the most common endocrine cause of arterial hypertension. Despite the increasing incidence of hypertension worldwide, the true prevalence of PA in hypertension was only recently recognized.

**Objective:** To estimate the prevalence of PA in patients at different stages of hypertension based on a newly developed screening-diagnostic overnight test.

**Design:** Prospective study. Subjects: Hypertensive patients (n=265) at stage I (n=100), II (n= 88) and III (n=77) of hypertension. A group of 103 patients with essential hypertension without PA was used as controls.

**Methods:** PA diagnosis was based on a combined screening-diagnostic overnight test, the Dexamethasone-Captopril-Valsartan Test (DCVT) that evaluates aldosterone secretion after pharmaceutical blockade of angiotensin-II and adrenocorticotrophic hormone. DCVT was performed in all participants independently of the basal aldosterone to renin ratio (ARR).

**Results:** The calculated upper normal limits for post-DCVT aldosterone levels [3ng/dl (85 pmol/l)] and post-DCVT ARR [0.32 ng/dl/μU/ml (9pmol/IU)] from controls, were applied together to establish PA diagnosis. Using these criteria PA was confirmed in 80 of 265 (30%) hypertensives. The prevalence of PA was: 21% (21/100) in stage I, 33% (29/88) in stage II, and 39% (30/77) in stage III. Serum K<sup>+</sup> levels were negatively correlated and urinary K<sup>+</sup> was positively correlated in PA patients with post-DCVT ARR ( $r=-0.349$ ,  $p<0.01$ , and  $r=0.27$ ,  $p<0.05$  respectively).

**Conclusion:** DCVT revealed that PA is a highly prevalent cause of hypertension. DCVT could be employed as a diagnostic tool in all subjects with arterial hypertension of unknown cause.

## 8) ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Conn, J. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* **45**, 3–17 (1955).
2. Funder, J. W. *et al.* The management of primary aldosteronism: Case detection, diagnosis, and treatment: An endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **101**, 1889–1916 (2016).
3. Stowasser, M. & Gordon, R. D. Primary aldosteronism: Changing definitions and new concepts of physiology and pathophysiology both inside and outside the kidney. *Physiol. Rev.* **96**, 1327–1384 (2016).
4. Yang, Y., Reincke, M. & Williams, T. A. Prevalence, diagnosis and outcomes of treatment for primary aldosteronism. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 101365 (2019) doi:10.1016/j.beem.2019.101365.
5. Mosso, L. *et al.* Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* **42**, 161–165 (2003).
6. Rossi, G. P. *et al.* A Prospective Study of the Prevalence of Primary Aldosteronism in 1,125 Hypertensive Patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* **48**, 2293–2300 (2006).
7. Monticone, S. *et al.* Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J. Am. Coll. Cardiol.* **69**, 1811–1820 (2017).
8. Xu, Z. *et al.* Primary Aldosteronism in Patients in China With Recently Detected Hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* **75**, 1913–1922 (2020).
9. Brown, J. M. *et al.* The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. *Ann. Intern. Med.* **173**, 10–20 (2020).
10. Gouli, A. *et al.* High prevalence of autonomous aldosterone secretion among patients with essential hypertension. *Eur. J. Clin. Invest.* **41**, 1227–1236 (2011).

11. Papanastasiou, L. *et al.* Primary aldosteronism in hypertensive patients: Clinical implications and target therapy. *Eur. J. Clin. Invest.* **44**, 697–706 (2014).
12. Piaditis, G. P., Kaltsas, G., Markou, A. & Chrousos, G. P. Five Reasons for the Failure to Diagnose Aldosterone Excess in Hypertension. *Horm. Metab. Res.* (2020) doi:10.1055/a-1236-4869.
13. Tsiavos, V. *et al.* A new highly sensitive and specific overnight combined screening and diagnostic test for primary aldosteronism. *Eur. J. Endocrinol.* **175**, 21–28 (2016).
14. Olsen, M. H. *et al.* A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet* **388**, 2665–2712 (2016).
15. Mancia, G. *et al.* 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* **34**, 2159–2219 (2013).
16. Williams, B. *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* vol. 39 3021–3104 (2018).
17. Parati, G. *et al.* European society of hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: A summary report of the second international consensus conference on home blood pressure monitoring. *Journal of Hypertension* vol. 26 1505–1526 (2008).
18. Gaborieau, V., Delarche, N. & Gosse, P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: Correlation with target organ damage. *J. Hypertens.* **26**, 1919–1927 (2008).
19. Bliziotis, I. A., Destounis, A. & Stergiou, G. S. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: A

- systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension* vol. 30 1289–1299 (2012).
20. Stergiou, G. S., Siontis, K. C. M. & Ioannidis, J. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: It's Time to take this method seriously. *Hypertension* **55**, 1301–1303 (2010).
  21. Ward, A. M., Takahashi, O., Stevens, R. & Heneghan, C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. in *Journal of Hypertension* vol. 30 449–456 (Lippincott Williams and Wilkins, 2012).
  22. Staessen, J. A. *et al.* Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *J. Am. Med. Assoc.* **282**, 539–546 (1999).
  23. Clement, D. L. *et al.* Prognostic Value of Ambulatory Blood-Pressure Recordings in Patients with Treated Hypertension. *N. Engl. J. Med.* **348**, 2407–2415 (2003).
  24. Dolan, E. *et al.* Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: The Dublin outcome study. *Hypertension* **46**, 156–161 (2005).
  25. Sega, R. *et al.* Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: Follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* **111**, 1777–1783 (2005).
  26. Parati, G., Ulian, L., Santucci, C., Omboni, S. & Mancia, G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertension* **31**, 1185–1189 (1998).
  27. Mancia, G. & Zanchetti, A. White-coat hypertension: Misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *Journal of*

- Hypertension* vol. 14 1049–1052 (1996).
28. Fagard, R. H. & Cornelissen, V. A. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: A meta-analysis. *J. Hypertens.* **25**, 2193–2198 (2007).
  29. Dolan, E. *et al.* Determinants of white-coat hypertension. 307–309 (2004).
  30. Mancia, G., Facchetti, R., Bombelli, M., Grassi, G. & Sega, R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* **47**, 846–853 (2006).
  31. Pierdomenico, S. D. & Cuccurullo, F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: An updated meta analysis. *Am. J. Hypertens.* **24**, 52–58 (2011).
  32. Franklin, S. S. *et al.* Significance of White-Coat Hypertension in Older Persons With Isolated Systolic Hypertension. *Hypertension* **59**, 564–571 (2012).
  33. Bobrie, G. *et al.* Masked hypertension: a systematic review. *J. Hypertens.* **26**, 1715–1725 (2008).
  34. Mills, K. T. *et al.* Global disparities of hypertension prevalence and control. *Circulation* **134**, 441–450 (2016).
  35. Kearney, P. M. *et al.* Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* **365**, 217–223 (2005).
  36. Wilson, P. W. F. Established risk factors and coronary artery disease: The framingham study. *Am. J. Hypertens.* **7**, 7S-12S (1994).
  37. Whelton, P. K. *et al.* Primary prevention of hypertension: Clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *J. Am. Med. Assoc.* **288**, 1882–1888 (2002).
  38. Andersson, O. K. *et al.* Survival in treated hypertension: Follow up study after

- two decades. *Br. Med. J.* **317**, 167–171 (1998).
39. Poulter, N. R., Prabhakaran, D. & Caulfield, M. Hypertension. *Lancet* **386**, 801–812 (2015).
  40. KANNEL, W. B. Blood Pressure as a Cardiovascular Risk Factor. *Surv. Anesthesiol.* **XLI**, 186 (1997).
  41. Whelton, P. K. *et al.* 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task F. *Circulation* vol. 138 (2018).
  42. Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R. & Collins, R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* **360**, 1903–1913 (2002).
  43. Blacher, J. *et al.* Residual cardiovascular risk in treated hypertension and hyperlipidaemia: The PRIME Study. *J. Hum. Hypertens.* **24**, 19–26 (2010).
  44. Lawes, C. M. M. *et al.* Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part II: Estimates of attributable burden. *J. Hypertens.* **24**, 423–430 (2006).
  45. Asayama, K. *et al.* Cardiovascular risk with and without antihypertensive drug treatment in the Japanese general population: Participant-level meta-analysis. *Hypertension* **63**, 1189–1197 (2014).
  46. Lorell, B. H. & Carabello, B. A. Left Ventricular Hypertrophy. *Circulation* **102**, 470–479 (2000).
  47. Vakili, B. A., Okin, P. M. & Devereux, R. B. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am. Heart J.* **141**, 334–341 (2001).
  48. Deedwania, P. C. The progression from hypertension to heart failure. *Am. J.*



- Hypertens.* **10**, (1997).
49. Flint, A. C. *et al.* Effect of Systolic and Diastolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes. *N. Engl. J. Med.* **381**, 243–251 (2019).
  50. JA, S. *et al.* Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet (London, England)* **350**, 757–764 (1997).
  51. Coresh, J. *et al.* Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: Findings from the third national health and nutrition examination survey (1988-1994). *Arch. Intern. Med.* **161**, 1207–1216 (2001).
  52. Hsu, C. Y., McCulloch, C. E., Darbinian, J., Go, A. S. & Iribarren, C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch. Intern. Med.* **165**, 923–928 (2005).
  53. Hall, J. E. *et al.* Hypertension: Physiology and pathophysiology. *Compr. Physiol.* **2**, 2393–2442 (2012).
  54. Staessen, J. A., Wang, J., Bianchi, G. & Birkenhäger, W. H. Essential hypertension. *Lancet* **361**, 1629–1641 (2003).
  55. Wang, N. Y. *et al.* Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: The Johns Hopkins precursors study. *Arch. Intern. Med.* **168**, 643–648 (2008).
  56. Carson, A. P. *et al.* Ethnic differences in hypertension incidence among middle-aged and older adults: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension* **57**, 1101–1107 (2011).
  57. Selassie, A. *et al.* Progression is accelerated from prehypertension to hypertension in blacks. *Hypertension* **58**, 579–587 (2011).

58. Coffman, T. M. Under pressure: The search for the essential mechanisms of hypertension. *Nat. Med.* **17**, 1402–1409 (2011).
59. Chobanian, A. V. *et al.* Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* **42**, 1206–1252 (2003).
60. Etehad, D. *et al.* Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* **387**, 957–967 (2016).
61. Ferdinand, K. C. & Nasser, S. A. Management of Essential Hypertension. *Cardiol. Clin.* **35**, 231–246 (2017).
62. Carey, R. M. *et al.* Resistant hypertension: Detection, evaluation, and management a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* **72**, E53–E90 (2018).
63. Egan, B. M. *et al.* Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension* **62**, 691–697 (2013).
64. Williams, B. *et al.* Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): A randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* **386**, 2059–2068 (2015).
65. Rimoldi, S. F., Scherrer, U. & Messerli, F. H. Secondary arterial hypertension: When, who, and how to screen? *European Heart Journal* vol. 35 (2014).
66. Gupta-Malhotra, M. *et al.* Essential hypertension vs. secondary hypertension among children. *Am. J. Hypertens.* **28**, 73–80 (2015).
67. Camelli, S. *et al.* LB01.11. *J. Hypertens.* **33**, e47 (2015).
68. Lenders, J. W. M. *et al.* Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and*

- Metabolism* vol. 99 1915–1942 (2014).
69. Young, W. F., Calhoun, D. A., Lenders, J. W. M., Stowasser, M. & Textor, S. C. Screening for endocrine hypertension: An endocrine society scientific statement. *Endocr. Rev.* **38**, 103–122 (2017).
  70. ZACHMANN, M., TASSINARI, D. & PRADER, A. Clinical and Biochemical Variability of Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 11 $\beta$ -Hydroxylase Deficiency, A Study of 25 Patients\*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **56**, 222–229 (1983).
  71. Rosler, A., Leiberman, E. & Cohen, T. High frequency of congenital adrenal hyperplasia (classic 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency) among Jews from Morocco. *Am. J. Med. Genet.* **42**, 827–834 (1992).
  72. Mimouni, M., Kaufman, H., Roitman, A., Morag, C. & Sadan, N. Hypertension in a neonate with 11  $\beta$ -hydroxylase deficiency. *Eur. J. Pediatr.* **143**, 231–233 (1985).
  73. Hochberg, Z., Even, L. & Zadik, Z. Mineralocorticoids in the mechanism of gynecomastia in adrenal hyperplasia caused by 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency. *J. Pediatr.* **118**, 258–260 (1991).
  74. New, M. I. Male pseudohermaphroditism due to 17 alpha-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Invest.* **49**, 1930–1941 (1970).
  75. Wong, S. L., Shu, S. G. & Tsai, C. R. Seventeen alpha-hydroxylase deficiency. *J. Formos. Med. Assoc.* **105**, 177–181 (2006).
  76. Costa-Santos, M., Kater, C. E. & Auchus, R. J. Two Prevalent CYP17 Mutations and Genotype-Phenotype Correlations in 24 Brazilian Patients with 17-Hydroxylase Deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 49–60 (2004).
  77. Müssig, K. *et al.* Adrenocortical carcinoma producing 11-deoxycorticosterone: A rare cause of mineralocorticoid hypertension. *J. Endocrinol. Invest.* **28**, 61–65 (2005).

78. Nicolaidis, N. C. & Charmandari, E. Crousos syndrome: From molecular pathogenesis to therapeutic management. *Eur. J. Clin. Invest.* **45**, 504–514 (2015).
79. Stewart, P. M., Corrie, J. E. T., Shackleton, C. H. L. & Edwards, C. R. W. Syndrome of apparent mineralocorticoid excess. A defect in the cortisol-cortisone shuttle. *J. Clin. Invest.* **82**, 340–349 (1988).
80. Stewart, P. M. *et al.* Hypertension in the syndrome of apparent mineralocorticoid excess due to mutation of the 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene. *Lancet* **347**, 88–91 (1996).
81. Arriza, J. L. *et al.* Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: Structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science (80-. ).* **237**, 268–275 (1987).
82. Funder, J. W., Pearce, P. T., Smith, R. & Smith, A. I. Mineralocorticoid action: Target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science (80-. ).* **242**, 583–585 (1988).
83. Quinkler, M., Oelkers, W. & Diederich, S. In Vivo Measurement of Renal 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 Activity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **85**, 4921–4922 (2000).
84. Geller, D. S. *et al.* Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science (80-. ).* **289**, 119–123 (2000).
85. Rafestin-Oblin, M. E. *et al.* The severe form of hypertension caused by the activating S810L mutation in the mineralocorticoid receptor is cortisone related. *Endocrinology* **144**, 528–533 (2003).
86. Liddle, G. W., Bledsoe, T. & Coppage, W. S. Hypertension reviews. *J. Tenn. Med. Assoc.* **67**, 669 (1974).
87. Silva, A. C. S., Oliveira, E. A., Gomes, C. R., Lima, F. S. & Diniz, J. S. S. Liddle's syndrome: late diagnosis of a rare cause of arterial hypertension. *J. Pediatr.*

- (*Rio. J.*) **78**, 251–4 (2002).
88. Hiltunen, T. P. *et al.* Liddle's syndrome associated with a point mutation in the extracellular domain of the epithelial sodium channel  $\gamma$  subunit. *J. Hypertens.* **20**, 2383–2390 (2002).
  89. Tetti, M. *et al.* Liddle syndrome: Review of the literature and description of a new case. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 19 812 (2018).
  90. Botero-Velez, M., Curtis, J. J. & Warnock, D. G. Liddle's Syndrome Revisited -- A Disorder of Sodium Reabsorption in the Distal Tubule. *N. Engl. J. Med.* **330**, 178–181 (1994).
  91. Gordon, R. D., Geddes, R. A., Pawsey, C. G. & O'Halloran, M. W. Hypertension and severe hyperkalaemia associated with suppression of renin and aldosterone and completely reversed by dietary sodium restriction. *Australas. Ann. Med.* **19**, 287–294 (1970).
  92. Wilson, F. H. *et al.* Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science (80-. )*. **293**, 1107–1112 (2001).
  93. Take, C., Ikeda, K., Kurasawa, T. & Kurokawa, K. Increased Chloride Reabsorption as an Inherited Renal Tubular Defect in Familial Type II Pseudohypoaldosteronism. *N. Engl. J. Med.* **324**, 472–476 (1991).
  94. Tobin, M. D. *et al.* Association of WNK1 gene polymorphisms and haplotypes with ambulatory blood pressure in the general population. *Circulation* **112**, 3423–3429 (2005).
  95. Vaidya, A., Mulatero, P., Baudrand, R. & Adler, G. K. The Expanding Spectrum of Primary Aldosteronism: Implications for Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr. Rev.* **39**, 1057–1088 (2018).
  96. Peters, J. Molecular basis of human hypertension: The role of angiotensin. *Baillieres. Clin. Endocrinol. Metab.* **9**, 657–678 (1995).

97. Wagner, C., Jensen, B. L., Kramer, B. K. & Kurtz, A. Control of the renal renin system by local factors. in *Kidney International, Supplement* vol. 54 (Nature Publishing Group, 1998).
98. Dzau, V. J. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Archives of Internal Medicine* vol. 153 937–942 (1993).
99. Ren, L., Lu, X. & Danser, A. H. J. Revisiting the Brain Renin-Angiotensin System—Focus on Novel Therapies. *Current Hypertension Reports* vol. 21 (2019).
100. Morris, B. J. Molecular biology of renin I: Gene and protein structure, synthesis and processing. *J. Hypertens.* **10**, 209–214 (1992).
101. Skott, O. & Jensen, B. L. Cellular and intrarenal control of renin secretion. *Clinical Science* vol. 84 1–10 (1993).
102. Toffelmire, E. B., Slater, K., Corvol, P., Menard, J. & Schambelan, M. Response of plasma prorenin and active renin to chronic and acute alterations of renin secretion in normal humans. Studies using a direct immunoradiometric assay. *J. Clin. Invest.* **83**, 679–687 (1989).
103. Bock, H. A., Hermle, M., Brunner, F. P. & Thiel, G. Pressure dependent modulation of renin release in isolated perfused glomeruli. *Kidney Int.* **41**, 275–280 (1992).
104. Freeman, R. H., Davis, J. O. & Villarreal, D. Role of renal prostaglandins in the control of renin release. *Circulation Research* vol. 54 1–9 (1984).
105. Kopp, U. & DiBona, G. F. Interaction of renal beta 1-adrenoceptors and prostaglandins in reflex renin release. *Am. J. Physiol.* **244**, (1983).
106. Lorenz, J. N., Weihprecht, H., Schnermann, J., Skott, O. & Briggs, J. P. Renin release from isolated juxtaglomerular apparatus depends on macula densa chloride transport. *Am. J. Physiol. - Ren. Fluid Electrolyte Physiol.* **260**, (1991).

107. Kotchen, T. A., Luke, R. G., Ott, C. E., Galla, J. H. & Whitescarver, S. Effect of chloride on renin and blood pressure responses to sodium chloride. *Ann. Intern. Med.* **98**, 817–822 (1983).
108. Koizumi, M., Niimura, F., Fukagawa, M. & Matsusaka, T. Adipocytes do not significantly contribute to plasma angiotensinogen. *JRAAS - J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* **17**, 1–9 (2016).
109. Corvol, P. & Jeunemaitre, X. Molecular Genetics of Human Hypertension: Role of Angiotensinogen\*. *Endocr. Rev.* **18**, 662–677 (1997).
110. Schunkert, H. *et al.* Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* **95**, 39–45 (1997).
111. Deschepper, C. F. Angiotensinogen: Hormonal regulation and relative importance in the generation of angiotensin II. in *Kidney International* vol. 46 1561–1563 (Nature Publishing Group, 1994).
112. Ye, M. *et al.* Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: Implications for albuminuria in diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.* **17**, 3067–3075 (2006).
113. Crisan, D. & Carr, J. Angiotensin I-converting enzyme: Genotype and disease associations. *Journal of Molecular Diagnostics* vol. 2 105–115 (2000).
114. Ferrario, C. M. Angiotensin-(1-7) and antihypertensive mechanisms. *J. Nephrol.* **11**, 278–283 (1998).
115. Ichikawa, I. & Harris, R. C. Angiotensin actions in the kidney: Renewed insight into the old hormone. *Kidney International* vol. 40 583–596 (1991).
116. Cogan, M. G. Angiotensin II: A powerful controller of sodium transport in the early proximal tubule. *Hypertension* vol. 15 451–458 (1990).
117. Quan, A. & Baum, M. Regulation of proximal tubule transport by angiotensin II. *Seminars in Nephrology* vol. 17 423–430 (1997).

118. Myers, B. D., Deen, W. M. & Brenner, B. M. Effects of norepinephrine and angiotensin II on the determinants of glomerular ultrafiltration and proximal tubule fluid reabsorption in the rat. *Circ. Res.* **37**, 101–110 (1975).
119. Yuan, B. H., Robinette, J. B. & Conger, J. D. Effect of angiotensin II and norepinephrine on isolated rat afferent and efferent arterioles. *Am. J. Physiol. - Ren. Fluid Electrolyte Physiol.* **258**, (1990).
120. Heyeraas, K. J. & Aukland, K. Interlobular arterial resistance: Influence of renal arterial pressure and angiotensin II. *Kidney Int.* **31**, 1291–1298 (1987).
121. Ruiz-Ortega, M. *et al.* Angiotensin II activates nuclear transcription factor  $\kappa$ B through AT1 and AT2 in vascular smooth muscle cells molecular mechanisms. *Circ. Res.* **86**, 1266–1272 (2000).
122. Pueyo, M. E. *et al.* Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor- $\kappa$ B activation induced by intracellular oxidative stress. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **20**, 645–651 (2000).
123. Zahradka, P. *et al.* NF- $\kappa$ B activation is essential for angiotensin II-dependent proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **34**, 1609–1621 (2002).
124. Kranzhöfer, R., Browatzki, M., Schmidt, J. & Kübler, W. Angiotensin II activates the proinflammatory transcription factor nuclear factor- $\kappa$ B in human monocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **257**, 826–828 (1999).
125. Kranzhöfer, R. *et al.* Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **19**, 1623–1629 (1999).
126. Dandona, P., Dhindsa, S., Ghanim, H. & Chaudhuri, A. Angiotensin II and inflammation: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. *Journal of Human Hypertension* vol. 21 20–27 (2007).



127. Goodfriend, T. L., Elliott, M. E. & Catt, K. J. Angiotensin Receptors and Their Antagonists. *N. Engl. J. Med.* **334**, 1649–1655 (1996).
128. Murphy, T. J., Alexander, R. W., Griendling, K. K., Runge, M. S. & Bernstein, K. E. Isolation of a cDNA encoding the vascular type-1 angiotensin II receptor. *Nature* **351**, 233–236 (1991).
129. Romero, C. A., Orias, M. & Weir, M. R. Novel RAAS agonists and antagonists: Clinical applications and controversies. *Nature Reviews Endocrinology* vol. 11 242–252 (2015).
130. Sumners, C., De Kloet, A. D., Krause, E. G., Unger, T. & Steckelings, U. M. Angiotensin type 2 receptors: Blood pressure regulation and end organ damage. *Current Opinion in Pharmacology* vol. 21 115–121 (2015).
131. Carey, R. M. The intrarenal renin-angiotensin and dopaminergic systems: Control of renal sodium excretion and blood pressure. in *Hypertension* vol. 61 673–680 (Hypertension, 2013).
132. Carey, R. M. Update on angiotensin AT2 receptors. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* vol. 26 91–96 (2017).
133. Carey, R. M. The intrarenal renin-angiotensin system in hypertension. *Advances in Chronic Kidney Disease* vol. 22 204–210 (2015).
134. Santos, R. A. S., Ferreira, A. J., Verano-Braga, T. & Bader, M. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: New players of the renin-angiotensin system. *J. Endocrinol.* **216**, (2013).
135. Schleifenbaum, J. Alamandine and Its Receptor MrgD Pair Up to Join the Protective Arm of the Renin-Angiotensin System. *Front. Med.* **6**, 107 (2019).
136. Soundararajan, R., Pearce, D. & Ziera, T. The role of the ENaC-regulatory complex in aldosterone-mediated sodium transport. *Molecular and Cellular Endocrinology* vol. 350 242–247 (2012).

137. Funder, J. W., Pearce, P. T., Smith, R. & Smith, A. I. Mineralocorticoid action: Target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science* (80-. ). **242**, 583–585 (1988).
138. Arakane, F. *et al.* Phosphorylation of steroidogenic acute regulatory protein (StAR) modulates its steroidogenic activity. *J. Biol. Chem.* **272**, 32656–32662 (1997).
139. Shikita, M. & Hall, P. F. The stoichiometry of the conversion of cholesterol and hydroxycholesterols to pregnenolone (3 $\beta$  hydroxypregn 5 en 20 one) catalysed by adrenal cytochrome P 450. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **71**, 1441–1445 (1974).
140. Simard, J. *et al.* Molecular biology of the 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase/ $\Delta$ 5- $\Delta$ 4 isomerase gene family. *Endocrine Reviews* vol. 26 525–582 (2005).
141. Hattangady, N. G., Olala, L. O., Bollag, W. B. & Rainey, W. E. Acute and chronic regulation of aldosterone production. *Molecular and Cellular Endocrinology* vol. 350 151–162 (2012).
142. Pascoe, L. *et al.* Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism and adrenal tumors occurring in a single French pedigree. *J. Clin. Invest.* **96**, 2236–2246 (1995).
143. Nishimoto, K. *et al.* Adrenocortical zonation in humans under normal and pathological conditions. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **95**, 2296–2305 (2010).
144. Domalik, L. J. *et al.* Different isozymes of mouse 11/ $\beta$ -hydroxylase produce mineralocorticoids and glucocorticoids. *Mol. Endocrinol.* **5**, 1853–1861 (1991).
145. Ogishima, T., Suzuki, H., Hata, J. I., Mitani, F. & Ishimura, Y. Zone-specific expression of aldosterone synthase cytochrome p-450 and cytochrome p-45011 $\beta$  in rat adrenal cortex: Histochemical basis for the functional zonation. *Endocrinology* **130**, 2971–2977 (1992).
146. Narasaka, T., Suzuki, T., Moriya, T. & Sasano, H. Temporal and spatial

- distribution of Corticosteroidogenic Enzymes Immunoreactivity in developing human adrenal. *Mol. Cell. Endocrinol.* **174**, 111–120 (2001).
147. Bollag, W. B., Barrett, P. Q., Isales, C. M. & Rasmussen, H. Angiotensin-ii-induced changes in diacylglycerol levels and their potential role in modulating the steroidogenic response. *Endocrinology* **128**, 231–241 (1991).
  148. Gambaryan, S. *et al.* Regulation of aldosterone production from zona glomerulosa cells by ANG II and cAMP: Evidence for PKA-independent activation of CaMK by cAMP. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* **290**, (2006).
  149. Barrett, P. Q. *et al.* Role of calcium in angiotensin II-mediated aldosterone secretion. *Endocr. Rev.* **10**, 496–518 (1989).
  150. Ganguly, A., Chiou, S., Fineberg, N. S. & Davis, J. S. Greater importance of Ca<sup>2+</sup>-calmodulin in maintenance of ang II-and K<sup>+</sup>-mediated aldosterone secretion: Lesser role of protein kinase C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **182**, 254–261 (1992).
  151. Stocco, D. M., Wang, X. J., Jo, Y. & Manna, P. R. Multiple signaling pathways regulating steroidogenesis and steroidogenic acute regulatory protein expression: More complicated than we thought. *Molecular Endocrinology* vol. 19 2647–2659 (2005).
  152. Manna, P. R., Soh, J. W. & Stocco, D. M. The involvement of specific PKC isoenzymes in phorbol ester-mediated regulation of steroidogenic acute regulatory protein expression and steroid synthesis in mouse leydig cells. *Endocrinology* **152**, 313–325 (2011).
  153. Tian, Y., Balla, T., Baukal, A. J. & Catt, K. J. Growth responses to angiotensin II in bovine adrenal glomerulosa cells. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* **268**, (1995).
  154. Bassett, M. H., White, P. C. & Rainey, W. E. The regulation of aldosterone synthase expression. in *Molecular and Cellular Endocrinology* vol. 217 67–74

- (Mol Cell Endocrinol, 2004).
155. Himathongkam, T., Dluhy, R. G. & Williams, G. H. Potassium-aldosterone-renin interrelationships. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **41**, 153–159 (1975).
  156. Kojima, I., Kojima, K. & Rasmussen, H. Intracellular calcium and adenosine 3',5'-cyclic monophosphate as mediators of potassium-induced aldosterone secretion. *Biochem. J.* **228**, 69–76 (1985).
  157. Tremblay, A., Parker, K. L. & Lehoux, J. G. Dietary potassium supplementation and sodium restriction stimulate aldosterone synthase but not 11 $\beta$ -hydroxylase P-450 messenger ribonucleic acid accumulation in rat adrenals and require angiotensin II production. *Endocrinology* **130**, 3152–3158 (1992).
  158. El Ghorayeb, N., Bourdeau, I. & Lacroix, A. Role of ACTH and Other Hormones in the Regulation of Aldosterone Production in Primary Aldosteronism. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. **7**, (2016).
  159. Betancourt-Calle, S. *et al.* Differential effects of agonists of aldosterone secretion on steroidogenic acute regulatory phosphorylation. *Mol. Cell. Endocrinol.* **173**, 87–94 (2001).
  160. Manna, P. R., Eubank, D. W., Lalli, E., Sassone-Corsi, P. & Stocco, D. M. Transcriptional regulation of the mouse steroidogenic acute regulatory protein gene by the cAMP response-element binding protein and steroidogenic factor 1. *J. Mol. Endocrinol.* **30**, 381–397 (2003).
  161. Sculptoreanu, A., Rotman, E., Takahashi, M., Scheuer, T. & Catterall, W. A. Voltage-dependent potentiation of the activity of cardiac L-type calcium channel  $\alpha$ 1 subunits due to phosphorylation by cAMP-dependent protein kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **90**, 10135–10139 (1993).
  162. Gallo-Payet, N. *et al.* Role of Ca<sup>2+</sup> in the action of adrenocorticotropin in cultured human adrenal glomerulosa cells. *J. Clin. Invest.* **98**, 460–466 (1996).
  163. Markou, A. *et al.* Stress-induced aldosterone hyper-secretion in a substantial

- subset of patients with essential hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **100**, 2857–2864 (2015).
164. Brenner, B. M., Ballermann, B. J., Gunning, M. E. & Zeidel, M. L. Diverse biological actions of atrial natriuretic peptide. *Physiological Reviews* vol. 70 665–699 (1990).
  165. Isales, C. M., Bollag, W. B., Kiernan, L. C. & Barrett, P. Q. Effect of ANP on sustained aldosterone secretion stimulated by angiotensin II. *Am. J. Physiol. - Cell Physiol.* **256**, (1989).
  166. Naruse, M. *et al.* Atrial natriuretic polypeptide inhibits cortisol secretion as well as aldosterone secretion in vitro from human adrenal tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **64**, 10–16 (1987).
  167. Tunny, T. J. & Gordon, R. D. PLASMA ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE IN PRIMARY ALDOSTERONISM (BEFORE AND AFTER TREATMENT) AND IN BARTTER'S AND GORDON'S SYNDROMES. *The Lancet* vol. 327 272–273 (1986).
  168. Tunny, T. J., Higgins, B. A. & Gordon, R. D. PLASMA LEVELS OF ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE IN MAN IN PRIMARY ALDOSTERONISM, IN GORDON'S SYNDROME AND IN BARTTER'S SYNDROME. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **13**, 341–345 (1986).
  169. Missale, C., Memo, M., Liberini, P. & Spano, P. Dopamine selectively inhibits angiotensin II-induced aldosterone secretion by interacting with D-2 receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **246**, (1988).
  170. Noth, R. H., McCallum, R. W., Contino, C. & Havelick, J. Tonic dopaminergic suppression of plasma aldosterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **51**, 64–69 (1980).
  171. Carey, R. M. Acute Dopaminergic Inhibition of Aldosterone Secretion Is Independent of Angiotensin II and Adrenocorticotropin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **54**, 463–469 (1982).

172. Carey, R. M., Thorner, M. O. & Ortt, E. M. Dopaminergic inhibition of metoclopramide-induced aldosterone secretion in man. Dissociation of responses to dopamine and bromocriptine. *J. Clin. Invest.* **66**, 10–18 (1980).
173. Carey, R. M. & Drake, C. R. Dopamine selectively inhibits aldosterone responses to angiotensin II in humans. *Hypertension* **8**, 399–406 (1986).
174. Guillon, G. *et al.* Vasopressin: A potent autocrine/paracrine regulator of mammal adrenal functions. in *Endocrine Research* vol. 24 703–710 (Marcel Dekker Inc., 1998).
175. Perraudin, V. *et al.* Evidence for a role of vasopressin in the control of aldosterone secretion in primary aldosteronism: In vitro and in vivo studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **91**, 1566–1572 (2006).
176. JONES, C. R., MILLAR, J. A., LAWRIE, C., SUMNER, D. J. & REID, J. L. SPECIFIC INHIBITION OF ALDOSTERONE RESPONSES TO ENDOGENOUS AND EXOGENOUS ANGIOTENSIN II BY SOMATOSTATIN. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. **21**, 279–284 (1984).
177. Itoh, S., Tanaka, K., Kumage, M. & Shimizu, N. Effects of a long-acting somatostatin analogue on pituitary-adrenocortical secretion in normal human subjects. *Endocrinol. Jpn.* **37**, 131–139 (1990).
178. Mazzocchi, G., Aragona, F., Malendowicz, L. K. & Nussdorfer, G. G. PTH and PTH-related peptide enhance steroid secretion from human adrenocortical cells. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* **280**, (2001).
179. Brunaud, L. *et al.* Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone (PTH) levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* **146**, 1035–1041 (2009).
180. Rossi, E. *et al.* Alterations of calcium metabolism and of parathyroid function in primary aldosteronism, and their reversal by spironolactone or by surgical removal of aldosterone-producing adenomas. *Am. J. Hypertens.* **8**, 884–893

- (1995).
181. Rogerson, F. M., Brennan, F. E. & Fuller, P. J. Mineralocorticoid receptor binding, structure and function. in *Molecular and Cellular Endocrinology* vol. 217 203–212 (Mol Cell Endocrinol, 2004).
  182. Odermatt, A. & Atanasov, A. G. Mineralocorticoid receptors: Emerging complexity and functional diversity. *Steroids* vol. 74 163–171 (2009).
  183. Connell, J. M. C. & Davies, E. The new biology of aldosterone. *Journal of Endocrinology* vol. 186 1–20 (2005).
  184. Young, M. J. & Rickard, A. J. Mineralocorticoid receptors in the heart: Lessons from cell-selective transgenic animals. *Journal of Endocrinology* vol. 224 R1–R13 (2015).
  185. Nanba, K. *et al.* Targeted molecular characterization of aldosterone-producing adenomas in white americans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **103**, (2018).
  186. Taguchi, R. *et al.* Expression and mutations of KCNJ5 mRNA in Japanese patients with aldosterone-producing adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **97**, (2012).
  187. Fernandes-Rosa, F. L. *et al.* Genetic spectrum and clinical correlates of somatic mutations in aldosterone-producing adenoma. *Hypertension* **64**, (2014).
  188. Lenzini, L. *et al.* A meta-analysis of somatic KCNJ5 K<sup>+</sup> channel mutations in 1636 patients with an aldosterone-producing adenoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **100**, (2015).
  189. Kitamoto, T. *et al.* Comparison of cardiovascular complications in patients with and without KCNJ5 gene mutations harboring aldosterone-producing adenomas. *J. Atheroscler. Thromb.* **22**, (2015).
  190. Rossi, G. P. *et al.* KCNJ5 gene somatic mutations affect cardiac remodelling but do not preclude cure of high blood pressure and regression of left ventricular

- hypertrophy in primary aldosteronism. *J. Hypertens.* **32**, (2014).
191. Ip, J. C. Y. *et al.* Mutations in KCNJ5 determines presentation and likelihood of cure in primary hyperaldosteronism. *ANZ J. Surg.* **85**, (2015).
  192. Arnesen, T. *et al.* Outcome after surgery for primary hyperaldosteronism may depend on KCNJ5 tumor mutation status: A population-based study from Western Norway. *Langenbeck's Arch. Surg.* **398**, (2013).
  193. Beuschlein, F. *et al.* Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension. *Nat. Genet.* **45**, (2013).
  194. Stindl, J. *et al.* Pathogenesis of adrenal aldosterone-producing adenomas carrying mutations of the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase. *Endocrinology* **156**, (2015).
  195. Williams, T. A. *et al.* Somatic ATP1A1, ATP2B3, and KCNJ5 mutations in aldosterone-producing adenomas. *Hypertension* **63**, (2014).
  196. Azizan, E. A. B. *et al.* Somatic mutations in ATP1A1 and CACNA1D underlie a common subtype of adrenal hypertension. *Nat. Genet.* **45**, (2013).
  197. Zennaro, M. C., Boulkroun, S. & Fernandes-Rosa, F. Genetic causes of functional adrenocortical adenomas. *Endocrine Reviews* vol. 38 (2017).
  198. Oki, K., Plonczynski, M. W., Lam, M. L., Gomez-Sanchez, E. P. & Gomez-Sanchez, C. E. Potassium channel mutant KCNJ5 T158A expression in HAC-15 cells increases aldosterone synthesis. *Endocrinology* **153**, (2012).
  199. Scholl, U. I. *et al.* Hypertension with or without adrenal hyperplasia due to different inherited mutations in the potassium channel KCNJ5. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **109**, 2533–2538 (2012).
  200. Lifton, R. P. *et al.* A chimaeric 11 $\beta$ -hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* **355**, (1992).



201. Carvajal, C. A. *et al.* A new presentation of the chimeric CYP11B1/CYP11B2 gene with low prevalence of primary aldosteronism and atypical gene segregation pattern. *Hypertension* **59**, (2012).
202. Scholl, U. I. *et al.* CLCN2 chloride channel mutations in familial hyperaldosteronism type II. *Nat. Genet.* **50**, (2018).
203. FL, F.-R. *et al.* A gain-of-function mutation in the CLCN2 chloride channel gene causes primary aldosteronism. *Yearb. Paediatr. Endocrinol.* (2018) doi:10.1530/ey.15.8.2.
204. Perez-Rivas, L. G., Williams, T. A. & Reincke, M. Inherited Forms of Primary Hyperaldosteronism: New Genes, New Phenotypes and Proposition of A New Classification. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* **127**, 93–99 (2019).
205. Geller, D. S. *et al.* A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **93**, (2008).
206. Daniil, G. *et al.* CACNA1H Mutations Are Associated With Different Forms of Primary Aldosteronism. *EBioMedicine* **13**, (2016).
207. Scholl, U. I. *et al.* Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. *Nat. Genet.* **45**, (2013).
208. Scholl, U. I. *et al.* Recurrent gain of function mutation in calcium channel CACNA1H causes early-onset hypertension with primary aldosteronism. *Elife* **4**, (2015).
209. Gordon, R. D. Primary aldosteronism. *J. Endocrinol. Invest.* **18**, 495–511 (1995).
210. Gordon, R. D. Mineralocorticoid hypertension. *Lancet (London, England)* **344**, 240–243 (1994).
211. Schirpenbach, C. *et al.* Confirmatory testing in normokalaemic primary

- aldosteronism: The value of the saline infusion test and urinary aldosterone metabolites. *Eur. J. Endocrinol.* **154**, 865–873 (2006).
212. Hambling, C., Jung, R. T., Gunn, A., Browning, M. C. K. & Bartlett, W. A. Re-evaluation of the captopril test for the diagnosis of primary hyperaldosteronism. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. **36**, 499–503 (1992).
213. Kempers, M. J. E. *et al.* Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann. Intern. Med.* **151**, 329–337 (2009).
214. Young, W. F. *et al.* Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* **136**, 1227–1235 (2004).
215. Nwariaku, F. E. *et al.* Primary hyperaldosteronism: effect of adrenal vein sampling on surgical outcome. *Arch. Surg.* **141**, 497–503 (2006).
216. Daunt, N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful. *Radiographics* **25 Suppl 1**, (2005).
217. Webb, R. *et al.* What is the best criterion for the interpretation of adrenal vein sample results in patients with primary hyperaldosteronism? *Ann. Surg. Oncol.* **19**, 1881–1886 (2012).
218. Rossi, G. P. *et al.* An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)* **63**, 151–160 (2014).
219. Ganguly, A., Dowdy, A. J., Luetscher, J. A. & Melada, G. A. Anomalous postural response of plasma aldosterone concentration in patients with aldosterone-producing adrenal adenoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **36**, 401–404 (1973).
220. Gordon, R. D., Gomez-Sanchez, C. E., Hamlet, S. M., Tunny, T. J. & Klemm, S. A. Angiotensin-responsive aldosterone-producing adenoma masquerades as idiopathic hyperaldosteronism (IHA: Adrenal Hyperplasia) or low-renin essential hypertension. *J. Hypertens.* **5**, (1987).

221. Hogan, M. J., McRae, J., Schambelan, M. & Biglieri, E. G. Location of aldosterone-producing adenomas with <sup>131</sup>I-19-iodocholesterol. *N. Engl. J. Med.* **294**, 410–414 (1976).
222. Nomura, K. *et al.* Iodomethylnorcholesterol uptake in an aldosteronoma shown by dexamethasone-suppression scintigraphy: relationship to adenoma size and functional activity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **71**, 825–830 (1990).
223. Williams, T. A. & Reincke, M. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited. *Eur. J. Endocrinol.* **179**, R19–R29 (2018).
224. Sawka, A. M. *et al.* Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann. Intern. Med.* **135**, 258–261 (2001).
225. Blumenfeld, J. D. *et al.* Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann. Intern. Med.* **121**, 877–885 (1994).
226. Harris, D. A., Au-Yong, I., Basnyat, P. S., Sadler, G. P. & Wheeler, M. H. Review of surgical management of aldosterone secreting tumours of the adrenal cortex. *Eur. J. Surg. Oncol.* **29**, 467–474 (2003).
227. Rossi, E. *et al.* High prevalence of primary aldosteronism using postcaptopril plasma aldosterone to renin ratio as a screening test among Italian hypertensives. *Am. J. Hypertens.* **15**, 896–902 (2002).
228. Stowasser, M. *et al.* Response to unilateral adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma: effect of potassium levels and angiotensin responsiveness. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **21**, 319–322 (1994).
229. Young, W. F. Minireview: primary aldosteronism--changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* **144**, 2208–2213 (2003).
230. Rossi, G. P. *et al.* Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hypertrophy with treatment of primary aldosteronism.

- Hypertension* **62**, 62–69 (2013).
231. Sukor, N., Kogovsek, C., Gordon, R. D., Robson, D. & Stowasser, M. Improved quality of life, blood pressure, and biochemical status following laparoscopic adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **95**, 1360–1364 (2010).
  232. Meyer, A., Brabant, G. & Behrend, M. Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism. *World J. Surg.* **29**, 155–159 (2005).
  233. Jacobsen, N. E. B., Campbell, J. B. & Hobart, M. G. Laparoscopic versus open adrenalectomy for surgical adrenal disease. *Can. J. Urol.* **10**, (2003).
  234. Rutherford, J. C., Stowasser, M., Tunny, T. J., Klemm, S. A. & Gordon, R. D. Laparoscopic adrenalectomy. *World J. Surg.* **20**, 758–761 (1996).
  235. Sywak, M. & Pasieka, J. L. Long-term follow-up and cost benefit of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism. *Br. J. Surg.* **89**, 1587–1593 (2002).
  236. Reimel, B. *et al.* The management of aldosterone-producing adrenal adenomas--does adrenalectomy increase costs? *Surgery* **148**, 1178–1185 (2010).
  237. Fischer, E. *et al.* Prolonged zona glomerulosa insufficiency causing hyperkalemia in primary aldosteronism after adrenalectomy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **97**, 3965–3973 (2012).
  238. Jeunemaitre, X. *et al.* Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am. J. Cardiol.* **60**, 820–825 (1987).
  239. Brown, J. J. *et al.* Comparison of surgery and prolonged spironolactone therapy in patients with hypertension, aldosterone excess, and low plasma renin. *Br. Med. J.* **2**, 729–734 (1972).
  240. Crane, M. G. & Harris, J. J. Effect of spironolactone in hypertensive patients.

- Am. J. Med. Sci.* **260**, 311–330 (1970).
241. Kater, C. E., Biglieri, E. G., Schambelan, M. & Arteaga, E. Studies of impaired aldosterone response to spironolactone-induced renin and potassium elevations in adenomatous but not hyperplastic primary aldosteronism. *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)* **5**, 115–121 (1983).
242. Kremer, D. *et al.* Spironolactone and amiloride in the treatment of low renin hyperaldosteronism and related syndromes. *Clin. Sci. Mol. Med. Suppl.* **45 Suppl 1**, (1973).
243. Wambach, G. *et al.* [Spironolactone in essential hypertension associated with abnormal aldosterone regulation and in Conn's syndrome (author's transl)]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **105**, 647–651 (1980).
244. Pitt, B. *et al.* Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **348**, 1309–1321 (2003).
245. Eide, I. K., Torjesen, P. A., Drolsum, A., Babovic, A. & Lilledahl, N. P. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J. Hypertens.* **22**, 2217–2226 (2004).
246. Farquharson, C. A. J. & Struthers, A. D. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation* **101**, 594–597 (2000).
247. Farquharson, C. A. J. & Struthers, A. D. Increasing plasma potassium with amiloride shortens the QT interval and reduces ventricular extrasystoles but does not change endothelial function or heart rate variability in chronic heart failure. *Heart* **88**, 475–480 (2002).
248. Murata, M. *et al.* Plasma aldosterone level within the normal range is less associated with cardiovascular and cerebrovascular risk in primary

- aldosteronism. *J. Hypertens.* **35**, 1079–1085 (2017).
249. Catena, C. *et al.* Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch. Intern. Med.* **168**, 80–85 (2008).
250. Milliez, P. *et al.* Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J. Am. Coll. Cardiol.* **45**, 1243–1248 (2005).
251. Mulatero, P. *et al.* Long-Term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **98**, 4826–4833 (2013).
252. Takeda, R., Matsubara, T., Miyamori, I., Hatakeyama, H. & Morise, T. Vascular complications in patients with aldosterone producing adenoma in Japan: comparative study with essential hypertension. The Research Committee of Disorders of Adrenal Hormones in Japan. *J. Endocrinol. Invest.* **18**, 370–373 (1995).
253. Reincke, M. *et al.* Observational study mortality in treated primary aldosteronism: The German conn's registry. *Hypertension* **60**, 618–624 (2012).
254. Savard, S., Amar, L., Plouin, P. F. & Steichen, O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: A controlled cross-sectional study. *Hypertension* **62**, 331–336 (2013).
255. Hundemer, G. L., Curhan, G. C., Yozamp, N., Wang, M. & Vaidya, A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *lancet. Diabetes Endocrinol.* **6**, 51–59 (2018).
256. Fallo, F. *et al.* Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **91**, 454–459 (2006).
257. Chen, W., Li, F., He, C., Zhu, Y. & Tan, W. Elevated prevalence of abnormal glucose metabolism in patients with primary aldosteronism: a meta-analysis. *Ir. J. Med. Sci.* **183**, 283–291 (2014).

258. Hanslik, G. *et al.* Increased prevalence of diabetes mellitus and the metabolic syndrome in patients with primary aldosteronism of the German Conn's Registry. *Eur. J. Endocrinol.* **173**, 665–675 (2015).
259. Rossi, G. P. *et al.* Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)* **48**, 232–238 (2006).
260. Reincke, M. *et al.* Risk factors associated with a low glomerular filtration rate in primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **94**, 869–875 (2009).
261. Hundemer, G. L. *et al.* Renin Phenotypes Characterize Vascular Disease, Autonomous Aldosteronism, and Mineralocorticoid Receptor Activity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **102**, 1835–1843 (2017).
262. Monticone, S. *et al.* Renal damage in primary aldosteronism: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension* vol. 38 3–12 (2020).
263. Sechi, L. A. *et al.* Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA* **295**, 2638–2645 (2006).
264. Monticone, S. *et al.* Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **6**, 41–50 (2018).
265. Piaditis, G., Markou, A., Papanastasiou, L., Androulakis, I. I. & Kaltsas, G. Progress in aldosteronism: A review of the prevalence of primary aldosteronism in pre-hypertension and hypertension. *Eur. J. Endocrinol.* **172**, R191–R203 (2015).
266. Buffolo, F. *et al.* Is Primary Aldosteronism Still Largely Unrecognized? *Horm. Metab. Res.* **49**, 908–914 (2017).
267. Jaffe, G. *et al.* Screening Rates for Primary Aldosteronism in Resistant Hypertension. *Hypertension* **75**, 650–659 (2020).
268. Vasan, R. S. *et al.* Serum Aldosterone and the Incidence of Hypertension in

- Nonhypertensive Persons. *N. Engl. J. Med.* **351**, 33–41 (2004).
269. Newton-Cheh, C. *et al.* Clinical and genetic correlates of aldosterone-to-renin ratio and relations to blood pressure in a community sample. *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)* **49**, 846–856 (2007).
270. Hundemer, G. L. & Vaidya, A. The role of surgical adrenalectomy in primary aldosteronism. *Eur. J. Endocrinol.* **163**, R183–R194 (2020).
271. Williams, T. A. *et al.* Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *lancet. Diabetes Endocrinol.* **5**, 689–699 (2017).
272. Küpers, E. M., Amar, L., Raynaud, A., Plouin, P. F. & Steichen, O. A clinical prediction score to diagnose unilateral primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **97**, 3530–3537 (2012).
273. Takeda, M. *et al.* Clinical Characteristics and Postoperative Outcomes of Primary Aldosteronism in the Elderly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **103**, 3620–3629 (2018).
274. Kramers, B. J., Kramers, C., Lenders, J. W. M. & Deinum, J. Effects of Treating Primary Aldosteronism on Renal Function. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. **19**, 290–295 (2017).
275. Rutherford, J. C., Taylor, W. L., Stowasser, M. & Gordon, R. D. Success of surgery for primary aldosteronism judged by residual autonomous aldosterone production. *World J. Surg.* **22**, 1243–1245 (1998).
276. Rossi, G. P. *et al.* Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension* **51**, 1366–1371 (2008).
277. Steichen, O., Zinzindohoué, F., Plouin, P. F. & Amar, L. Outcomes of adrenalectomy in patients with unilateral primary aldosteronism: a review.



- Horm. Metab. Res.* **44**, 221–227 (2012).
278. Proye, C. A. G. *et al.* Essential hypertension: first reason for persistent hypertension after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism? *Surgery* **124**, 1128–1133 (1998).
279. Zhou, Y., Zhang, M., Ke, S. & Liu, L. Hypertension outcomes of adrenalectomy in patients with primary aldosteronism: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr. Disord.* **17**, (2017).
280. Rossi, G. P. *et al.* Clinical Outcomes of 1625 Patients With Primary Aldosteronism Subtyped With Adrenal Vein Sampling. *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)* **74**, 800–808 (2019).
281. Williams, T. A. *et al.* Computed Tomography and Adrenal Venous Sampling in the Diagnosis of Unilateral Primary Aldosteronism. *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)* **72**, 641–649 (2018).
282. Swearingen, A. J. *et al.* Analysis of postoperative biochemical values and clinical outcomes after adrenalectomy for primary aldosteronism. *Surgery* **163**, 807–810 (2018).
283. Sukor, N., Kogovsek, C., Gordon, R. D., Robson, D. & Stowasser, M. Improved quality of life, blood pressure, and biochemical status following laparoscopic adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **95**, 1360–1364 (2010).
284. Alexandraki, K. I. *et al.* Surgical treatment outcome of primary aldosteronism assessed using new modified diagnostic tests. *Hormones* **20**, 359–368 (2021).
285. Catena, C. *et al.* Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* **50**, 911–918 (2007).
286. Marzano, L., Colussi, G., Sechi, L. A. & Catena, C. Adrenalectomy is comparable with medical treatment for reduction of left ventricular mass in primary

- aldosteronism: meta-analysis of long-term studies. *Am. J. Hypertens.* **28**, 312–318 (2015).
287. Hundemer, G. L., Curhan, G. C., Yozamp, N., Wang, M. & Vaidya, A. Incidence of atrial fibrillation and mineralocorticoid receptor activity in patients with medically and surgically treated primary aldosteronism. *JAMA Cardiol.* **3**, 768–774 (2018).
288. Markou, A. *et al.* Evidence of primary aldosteronism in a predominantly female cohort of normotensive individuals: A very high odds ratio for progression into arterial hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **98**, 1409–1416 (2013).
289. Greene, E. L., Kren, S. & Hostetter, T. H. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J. Clin. Invest.* **98**, 1063–1068 (1996).
290. Hollenberg, N. K. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int.* **66**, 1–9 (2004).
291. Shibata, S., Nagase, M., Yoshida, S., Kawachi, H. & Fujita, T. Podocyte as the target for aldosterone: roles of oxidative stress and Sgk1. *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)* **49**, 355–364 (2007).
292. Hundemer, G. L., Curhan, G. C., Yozamp, N., Wang, M. & Vaidya, A. Renal outcomes in medically and surgically treated primary aldosteronism. *Hypertension* **72**, 658–666 (2018).

