



Η επίδραση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού στην ανθεκτική υπέρταση

Z.-N. Κουτσελίνη¹
B. Εδιόρογλου
A. Σαρβάνη¹
M. Ζαρφειάδου¹
N. Μόσχα¹
Δ. Κουρούπης¹
K. Βαφειάδου¹

Γ. Ασημακόπουλος¹
A. Πανάγος¹
A. Ανδίνης¹
B. Κορδάλης¹
Π. Τολίδης¹
K. Σταυρόπουλος¹
M. Δούμας¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στόχος της παρούσας ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τα πρόσφατα δεδομένα για τη συσχέτιση μεταξύ του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού και της ανθεκτικής υπέρτασης και να υπογραμμίσει την αναγκαιότητα για διερεύνηση πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού σε όλους τους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Επιδημιολογικά δεδομένα έχουν δείξει ότι έως και ένας στους πέντε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση πάσχει από πρωτοπαθή αλδοστερονισμό. Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα νεφρικής νόσου, σακχαρώδους διαβήτη, κολπικής μαρμαρυγής και συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, καθώς και εκτεταμένη βλάβη οργάνων-στόχων, αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η στοχευμένη θεραπεία για τον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό (επινεφριδεκτομή και ανταγωνιστές των αλδοκορτικοειδικών υποδοχέων) έχει σημαντικά οφέλη ως προς τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, την ομαλοποίηση των επιπέδων καλίου, την υποστροφή της βλάβης των οργάνων-στόχων και τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας ανάλογα με τον εντοπισμό της νόσου πρέπει να βασίζεται στα αποτελέσματα καθετηριασμού των επινεφριδικών φλεβών, ώστε να προσδώσει τα παραπάνω οφέλη. Συνεπώς, όλοι οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση πρέπει να διερευνώνται για το ενδεχόμενο του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού λόγω του μεγάλου επιπολασμού και των σημαντικών κλινικών οφελών.

 **Λέξεις-κλειδιά:** Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός, ανθεκτική υπέρταση, δευτεροπαθής υπέρταση, βλάβη οργάνων-στόχων, καρδιαγγειακός κίνδυνος, ανταγωνιστές των αλδοκορτικοειδικών υποδοχέων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διαχείριση της ανθεκτικής υπέρτασης έχει αναδειχθεί σε μία ιδιαιτέρως απαιτητική κλινική πρόκληση κατά τις τελευταίες τρεις δεκαετίες. Οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση χαρακτηρίζονται από εμμένοντα, δυσρρυθμιζόμενο υπερτασικό φαινότυπο, ο οποίος επιμένει εκτός θεραπευτικών στόχων, παρά τη συγχωρήγηση τριών αντιυπερτασικών παρα-

γόντων σε μέγιστη ή υψηλότερη ανεκτή δοσολογία, εκ των οποίων ο ένας πρέπει να είναι θειαζιδικού τύπου διουρητικό^{1,2}. Η συγκεκριμένη μορφή υπέρτασης αφορά περίπου το 5%-10% του υπερτασικού πληθυσμού και σχετίζεται με ιδιαίτερα επιβαρυνμένο καρδιαγγειακό και προγνωστικό προφίλ, συμπεριλαμβανομένων εκτεταμένων βλαβών οργάνων-στόχων καθώς και αυξημένων δεικτών νοσηρότητας και θνησιμότητας³.

¹ Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

✉ **Αλληλογραφία:** Κωνσταντίνος Σταυρόπουλος, Παθολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας ΑΠΘ • Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝΘ Ιπποκράτειο • Κωνσταντινουπόλεως 49 • Τ.Κ. 54642, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: 6949443416 • E-mail: konstavropoulos@hotmail.com

Η ενδεδειγμένη διαγνωστική προσέγγιση είναι κρίσιμη, με στόχο τον αποκλεισμό ενός ευρέος φάσματος παραγόντων που δύνανται να μιμηθούν ή να συνυπάρχουν με την ανθεκτική υπέρταση, όπως η πλημμελής συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, η ανεπαρκής ή ακατάλληλη φαρμακοθεραπεία, η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη νατρίου, η χρήση συγκεκριμένων φαρμάκων ή συμπληρωμάτων διατροφής, το φαινόμενο της λευκής ποδιάς, σφάλματα στη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, επιβλαβείς συμπεριφορές του τρόπου ζωής, καθώς και δευτεροπαθείς αιτιολογίες αρτηριακής υπέρτασης⁴.

Ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός συγκαταλέγεται μεταξύ των συχνότερων και δυνητικά ιάσιμων αιτιών δευτεροπαθούς υπέρτασης· εκτιμάται ότι απαντά σε ποσοστό άνω του 6% του υπερτασικού πληθυσμού παγκοσμίως, με αισθητά αυξημένη επίπτωση μεταξύ των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση^{5, 6}. Στο πλαίσιο της καθημερινής κλινικής πρακτικής, τα απογοητευτικά χαμηλά ποσοστά επίτευξης επαρκούς ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση –οι οποίοι φέρουν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο– έχουν λειτουργήσει ως καταλύτης για την εντατικοποίηση της σχετικής ερευνητικής δραστηριότητας, η οποία έχει αποφέρει καινοτόμες και κλινικά αξιoσημείωτες εξελίξεις.

Μία εκ των πλέον ελπιδοφόρων παρεμβάσεων υπήρξε η εισαγωγή της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης, η οποία εφαρμόστηκε για πρώτη φορά πριν από περισσότερο από μία δεκαετία⁷. Αν και τα αρχικά ευρήματα από μη ελεγχόμενες μελέτες κατέδειξαν ευνοϊκά αποτελέσματα, οι μετέπειτα τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα εικονικού ελέγχου (randomized sham-controlled studies) απέτυχαν να τεκμηριώσουν στατιστικά σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, προκαλώντας αμφισβήτηση ως προς την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης⁸. Οι αρνητικές αυτές εκβάσεις πυροδότησαν έντονο επιστημονικό διάλογο σχετικά με τον σχεδιασμό των εν λόγω μελετών και τις τεχνικές παραμέτρους της απονεύρωσης, ενώ ορισμένοι ειδικοί επεσήμαναν την πιθανή επίδραση συγχυτικών παραγόντων, όπως η ακούσια ένταξη ασθενών με δευτεροπαθή υπέρταση –και ιδίως με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό– ως πιθανή αιτία αποτυχίας των παρεμβάσεων⁹. Πράγματι, στη μετέπειτα μελέτη *Renal Denervation for Hypertension (DENER-HTN)*, η οποία περιελάμβανε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, το 50% των

αρχικά επιλεχθέντων υποψηφίων αποκλείστηκε τελικώς λόγω δευτεροπαθούς υπέρτασης.

Όσον αφορά τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης, η μελέτη *Prevention and Treatment of Hypertension with Algorithm-Based Therapy (PATHWAY-2)* αποτέλεσε την πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη που αξιολόγησε τη βέλτιστη προσθήκη στην καθιερωμένη τριπλή αντιυπερτασική αγωγή, σε πληθυσμό 314 ασθενών με ανθεκτική υπέρταση¹¹. Η χορήγηση σπιρονολακτόνης κατέγραψε εντυπωσιακά ποσοστά ελέγχου της συστολικής αρτηριακής πίεσης, αγγίζοντας το 60%. Επιπλέον, η σπιρονολακτόνη υπερείχε σημαντικά στη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατ' οίκον, συγκριτικά με τη δοξαζοσίνη, τη βισοπρολόλη και το εικονικό φάρμακο. Το 2018, η ερευνητική ομάδα της PATHWAY προχώρησε σε αναδρομική ανάλυση των τριών προκαθορισμένων υπομελετών της κύριας μελέτης, με στόχο αφενός τη διερεύνηση της πιθανής ένταξης ασθενών με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, και αφετέρου τη διευκρίνιση του υποκείμενου μηχανισμού υπεροχής της σπιρονολακτόνης¹². Όπως αποδείχθηκε, περίπου το 25% των συμμετεχόντων παρουσίαζε λόγω αλδοστερόνης προς ρενίνη (ARR), επίπεδα πλάσματος ρενίνης και συγκεντρώσεις αλδοστερόνης ενδεικτικά πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού, παρά το γεγονός ότι η ύπαρξη δευτεροπαθούς υπέρτασης αποτελούσε κριτήριο αποκλεισμού από τη μελέτη PATHWAY-2. Επιπροσθέτως, η αντιυπερτασική ανταπόκριση στη σπιρονολακτόνη προβλεπόταν στατιστικώς σημαντικά από την τιμή της ARR (θετική συσχέτιση) και τα επίπεδα ρενίνης (αρνητική συσχέτιση), ενισχύοντας την υπόθεση ότι οι θεραπευτικές αποδόσεις της σπιρονολακτόνης στην εν λόγω μελέτη αντανακλούν, εν μέρει, την ακούσια στρατολόγηση ατόμων με αδιάγνωστο πρωτοπαθή αλδοστερονισμό. Η παρατήρηση αυτή ενδέχεται να ερμηνεύει και τα σαφώς χαμηλότερα ποσοστά ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης (περίπου 20%) με σπιρονολακτόνη, όπως καταγράφηκαν στη μεταγενέστερη μελέτη *Resistant Hypertension Optimal Treatment (ReHOT)*¹³.

Συνολικά, οι προαναφερθείσες παρατηρήσεις ενισχύουν την αντίληψη ότι ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός διαδραματίζει θεμελιώδη ρόλο στην παθογένεια της φαινομενικά ανθεκτικής υπέρτασης. Η συχνή και ενίοτε υποεκτιμημένη αυτή συσχέτιση μεταξύ της επικρατέστερης μορφής δευτεροπαθούς υπέρτασης και της ανθεκτικής υπέρτασης εγείρει σημαντικές προκλήσεις τόσο στην καθημερινή κλινική πρακτική όσο και στον σχεδιασμό και την ερ-

μηνεία ερευνητικών μελετών. Στο πλαίσιο αυτό, επιδιώκεται η συστηματική αποτύπωση και ανάλυση των πλέον πρόσφατων δεδομένων που αφορούν: α) τον επιπολασμό του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού μεταξύ των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση, β) το φάσμα και τη σοβαρότητα της προσβολής των οργάνων-στόχων που επιφέρει η συγκεκριμένη ενδοκρινική διαταραχή και γ) τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο που απορρέει από τη μακροχρόνια έκθεση σε αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης. Ιδιαίτερη έμφαση δίδεται στην ανάγκη καθολικότερου και συστηματικού ελέγχου για πρωτοπαθή αλδοστερονισμό σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, δεδομένης της θεραπευτικής σημασίας της έγκαιρης διάγνωσης.

Ο ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΟΥ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟΥ ΣΤΗΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Από την αρχική αναφορά του τμήματός μας το 2008, η οποία κατέδειξε αυξημένο επιπολασμό του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, σωρευτικά δεδομένα από μεγάλες μελέτες παρατήρησης επιβεβαιώνουν την ύπαρξη μιας σαφούς, θετικής συσχέτισης μεταξύ του επιπολασμού του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού και της βαρύτητας της αρτηριακής υπέρτασης. Ειδικότερα, η συχνότητα εμφάνισης του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού φαίνεται να κορυφώνεται στις περιπτώσεις ανθεκτικής υπέρτασης, κυμαινόμενης μεταξύ 20% και 30%¹⁴⁻¹⁷.

Κατά την τελευταία πενταετία, δύο εκτεταμένες μελέτες παρατήρησης επανεξέτασαν συστηματικά τη συσχέτιση μεταξύ πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού και ανθεκτικής υπέρτασης, ενισχύοντας την άποψη ότι ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός αποτελεί όχι μόνο συχνό αλλά και πιθανώς υποδιαγνωσμένο αίτιο ανθεκτικής υπέρτασης, με ουσιαστικές προεκτάσεις τόσο στη διαγνωστική προσέγγιση όσο και στη θεραπευτική στρατηγική των ασθενών αυτών.

Το 2020, μια συγχρονική μελέτη χρηματοδοτούμενη από τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας των ΗΠΑ περιέλαβε 1.015 άτομα από πέντε πανεπιστημιακά κέντρα, με σκοπό την εκτίμηση του επιπολασμού του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού ανάλογα με τη βαρύτητα της υπέρτασης¹⁸. Οι συμμετέχοντες καταταξινόγησαν σε τέσσερις κατηγορίες: άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση (n = 289), υπέρταση σταδίου 1 (n = 115), υπέρταση σταδίου 2 (n = 203) και ανθεκτική υπέρταση (n = 408). Όλοι υποβλήθηκαν σε ορθά εκτελεσμένη δοκιμασία καταστολής

αλδοστερόνης μέσω από του στόματος χορήγησης νατρίου. Τα αποτελέσματα της μελέτης ανέδειξαν σαφή και στατιστικώς σημαντική αύξηση τόσο στην αποβολή αλδοστερόνης στα ούρα όσο και στον επιπολασμό του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού, αναλογικά με τη σοβαρότητα της υπέρτασης. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση, η συχνότητα πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού ανήλθε στο 22%, ενώ το ποσοστό αυτό αυξήθηκε εντυπωσιακά στο 58% μεταξύ των ασθενών της ίδιας ομάδας που παρουσίαζαν κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης, υποδηλώνοντας υψηλή πιθανότητα λειτουργικής αυτονομίας του άξονα ρενίνης-αγγειοστενσίνης-αλδοστερόνης.

Ακολούθως, η πολυκεντρική μελέτη Adrenal Vein Sampling International Study-2 in Resistant Hypertension (AVIS-2-RH) επιχείρησε να εκτιμήσει τον επιπολασμό της ανθεκτικής υπέρτασης μεταξύ ασθενών με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, των οποίων η διάγνωση είχε επιβεβαιωθεί μέσω δειγματοληψίας από καθετηριασμό στις επινεφριδικές φλέβες, και ειδικότερα σε εκείνους με ετερόπλευρη νόσο που παρουσίασαν βιοχημική και/ή κλινική ίαση μετά από επινεφριδεκτομή¹⁹. Στο συνολικό δείγμα των 1.450 ασθενών με επιβεβαιωμένο πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, ανθεκτική υπέρταση ανιχνεύθηκε σε 202 συμμετέχοντες (20%). Ιδιαίτερος αξιοσημείωτο είναι το εύρημα ότι η ανθεκτική υπέρταση θεραπεύτηκε πλήρως σε όλους τους 98 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επινεφριδεκτομή, μετά από τεκμηρίωση της ετερόπλευρης νόσου μέσω επινεφριδικής δειγματοληψίας. Η κλινική και/ή βιοχημική ύφεση σε αυτό το υποσύνολο ασθενών ενισχύει περαιτέρω τη σημασία της αιτιολογικής προσέγγισης της ανθεκτικής υπέρτασης, καθώς και τη θεραπευτική αξία της έγκαιρης και ορθής διάγνωσης της υποκείμενης ενδοκρινικής διαταραχής.

ΒΛΑΒΗ ΟΡΓΑΝΩΝ-ΣΤΟΧΩΝ ΣΤΟΝ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟ

Παρόμοια με το νατριοεναίσθητο πρότυπο της ανθεκτικής υπέρτασης, οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό συνήθως εμφανίζουν κατακράτηση νατρίου και υπερφόρτωση όγκου, η οποία αντανακλά την κύρια επίδραση της αλδοστερόνης στο νεφρικό σπείραμα. Εκτός από τα παραπάνω, συσσωρευμένα πειραματικά και προκλινικά δεδομένα δείχνουν ότι στο πλαίσιο του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού, η περίσσεια αλδοστερόνης ασκεί επιβλαβείς επιδράσεις μέσω της ενεργοποίησης των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων που βρίσκονται

σε διάφορους ιστούς. Συνοπτικά, προάγει τη φλεγμονή, την ίνωση και την υπερτροφία στην καρδιά, τους νεφρούς και τα αγγεία.

Από την πρώτη αναφορά ότι ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός σχετίζεται με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (LVH) από τους Suzuki και συνεργάτες το 1988, πολλές κλινικές μελέτες έχουν καταγράψει την εκτεταμένη βλάβη των οργάνων-στόχων στους ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό²³. Συνολικά, ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός προάγει τη δομική και ηλεκτρική αναδιάταξη της καρδιάς, οδηγώντας σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, διεύρυνση του αριστερού κόλπου, διαστολική δυσλειτουργία, σύνδρομο μακρού QT και κολπική μαρμαρυγή στην καρδιά, σπειραματική υπερδιήθηση και αλβουμινουρία στους νεφρούς, καθώς και αγγειακή αναδιάταξη των μικρών αρτηριών, και αύξηση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος στα μεγάλα αγγεία, επιφέροντας αρτηριακή δυσκαμψία και αθηροσκλήρωση²⁴⁻³⁴. Αξιοσημείωτο είναι ότι αυτή η βλάβη των οργάνων-στόχων που σχετίζεται με τον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό μπορεί να αντιστραφεί με την εφαρμογή κατάλληλης θεραπείας³⁵⁻⁴⁰.

Τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν από κλινικές μελέτες τα τελευταία 5 χρόνια παρείχαν μια καλύτερη εκτίμηση της βλάβης των οργάνων-στόχων σε ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό. Συνοπτικά, οι Wu και συνεργάτες πραγματοποίησαν μια αναδρομική ανάλυση σε 385 ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό και 385 αντίστοιχους [ηλικία, φύλο, δείκτης μάζας σώματος (BMI), επίπεδο αρτηριακής πίεσης και διάρκεια υπέρτασης] υπερτασικούς ασθενείς⁴¹. Παρατηρήθηκε ότι σε σύγκριση με τους υπερτασικούς, οι συμμετέχοντες με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό είχαν σημαντικά υψηλότερη νυκτερινή συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, πίεση γραφείου, NT-proBNP και δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας (LVMI) κατά 3/3 mmHg, 3 mmHg, 20,5 pg/ml και 11 g/m², αντίστοιχα. Επιπλέον, οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι non-dippers ή reverse dippers και μικρότερη πιθανότητα να είναι dippers και extreme dippers σε σύγκριση με τους υπερτασικούς συμμετέχοντες ($p < 0,05$). Στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καθετηριασμό επινεφρικών φλεβών για τη διάγνωση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού, σε σύγκριση με ασθενείς με ιδιοπαθή υπεραλδοστερονισμό ($n = 72$), αυτοί με ορμονοπαραγωγό αδένωμα παρουσίασαν αυξημένο NT-proBNP κατά 3 pg/dl ($p < 0,05$), αλλά παρόμοιο LVMI.

Αντίστοιχα, μια μικρότερη μελέτη από τη Νορβηγία έδειξε ότι σε σύγκριση με τους υπερτασικούς ασθενείς, οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό είχαν συχνότερα υπερτροφία αριστερής κοιλίας (21% έναντι 52%· $p < 0,001$) με μεγαλύτερο LVMI κατά 8 g/m^{2.7} ($p < 0,001$), καθώς και σημαντικά αυξημένο πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, πάχος οπίσθιου και σχετικό πάχος τοιχώματος και E/e⁴². Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, καθώς οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό είχαν μετρηθεί με υψηλότερη συστολική πίεση γραφείου κατά 7 mmHg ($p = 0,005$).

Οι Ohno και συνεργάτες δημοσίευσαν κάποια νέα δεδομένα στον τομέα του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού και της υπερτροφίας αριστερής κοιλίας LVH⁴³. Σε μια αναδρομική μελέτη περισσότερων από 1.000 ασθενών με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό από τη Μελέτη Πρωτοπαθούς Αλδοστερονισμού της Ιαπωνίας (JPAS), παρατηρήθηκε ότι μόνο η συγγέντρωση αλδοστερόνης στο πλάσμα μετά δοκιμασία επιβεβαίωσης (είτε δοκιμασία καπτοπρίλης είτε ενδοφλέβια έγχυση φυσιολογικού ορού), που αντανάκλα την αυτόνομη έκκριση αλδοστερόνης, συσχετίστηκε σημαντικά με την LVH μετά από πολυπαραγοντική στάθμιση. Επιπλέον, η παρουσία υποκαλιαιμίας και η ετερόπλευρη νόσος συσχετίστηκαν με υψηλότερο LVMI. Ευτυχώς, τόσο η χειρουργική θεραπεία όσο και η φαρμακευτική αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων αλδοστερόνης οδήγησαν σε σημαντική μείωση του LVMI κατά -7,7 g/m^{2.7} και -4,7 g/m^{2.7}, αντίστοιχα.

Την ίδια χρονιά, ο Chen και οι συνεργάτες του διεξήγαγαν μελέτη με υπερηχοκαρδιογραφία speckle tracking σε 101 Κινέζους ασθενείς (51 με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό και 50 υπερτασικούς με παρόμοια δημογραφικά χαρακτηριστικά) με σκοπό την αξιολόγηση της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας⁴⁴. Και οι δύο ομάδες εμφάνισαν παρόμοια συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, ενώ οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό παρουσίασαν υψηλότερη συχνότητα συγκεντρικής υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, διάταση του αριστερού κόλπου και διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Όσον αφορά τις δεξιές καρδιακές κοιλότητες, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό είχαν σημαντικά μειωμένα strain της δεξιάς κοιλίας, αυξημένες διαστάσεις της δεξιάς καρδιάς, καθώς και διαταραγμένη συστολική και διαστολική λειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Αξιοσημείωτο είναι ότι δεν διαπιστώθηκε διαφορά μεταξύ των διαφορετικών υποτύπων της νόσου.

Δεδομένα που έχουν συγκεντρωθεί τα τελευταία χρόνια υπογραμμίζουν τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, καθώς και το ευεργετικό αποτέλεσμα τόσο της επινεφριδεκτομής όσο και των ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών^{27, 38, 45, 46}. Το 2020, τα προοπτικά αποτελέσματα της μελέτης PAPPHY (Prospective Appraisal of the Prevalence of Primary Aldosteronism in Hypertensive patients) περιέλαβαν 73 από τους 411 υπερτασικούς ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που είχαν χαρακτηριστεί ως πάσχοντες από «ανεξήγητη» κολπική μαρμαρυγή, με στόχο την εκτίμηση της συχνότητας εμφάνισης πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού⁴⁷. Η διάγνωση πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού τέθηκε σε 31 συμμετέχοντες (42%), με σχεδόν τους μισούς να φέρουν αδένωμα των επινεφριδίων που παράγει αλδοστερόνη (n = 15), ενώ οι υπόλοιποι παρουσίαζαν αμφοτερόπλευρη υπερπλασία των επινεφριδίων (n = 16). Για άλλη μια φορά, ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός συσχετίστηκε με αυξημένες διαστάσεις και όγκους της αριστερής κοιλίας, συγκεντρική κυρίως υπερτροφία, καθώς και διάταση του αριστερού κόλπου. Ωστόσο, τα αυστηρά κριτήρια αποκλεισμού (στεφανιαία νόσος, χρόνια νεφρική νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, βαλβιδοπάθειες, υπερθυρεοειδισμός κ.ά.), σε συνδυασμό με ορισμένους περιορισμούς στον σχεδιασμό της μελέτης, περιορίζουν τη δυνατότητα γενίκευσης των ευρημάτων και αναδεικνύουν την ανάγκη για περαιτέρω προοπτική κλινική έρευνα στον τομέα.

Αργότερα, οι Kim και συνεργάτες δημοσίευσαν μια ανάλυση από μια εθνική κοορτή της Νότιας Κορέας, που περιελάμβανε 755 ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική θεραπεία και 663 που έλαβαν φαρμακευτική αγωγή, με σκοπό την εκτίμηση του χρονικά εξαρτώμενου κινδύνου εμφάνισης νέας κολπικής μαρμαρυγής σε σύγκριση με 7.090 ηλικιακά και φυλοαντιστοιχισμένους υπερτασικούς ασθενείς με πρωτοπαθή υπέρταση⁴⁸. Σε σύγκριση με τους υπερτασικούς ασθενείς, ο κίνδυνος εμφάνισης νέας κολπικής μαρμαρυγής στους ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό κορυφώθηκε κατά τον πρώτο χρόνο και στη συνέχεια εμφάνισε βαθμιαία μείωση, αλλά παρέμεινε αυξημένος έως και τα 3 έτη παρακολούθησης (HR: 3,02· p < 0,001). Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι ο κίνδυνος αυτός εξισώθηκε με εκείνον της αρτηριακής υπέρτασης μετά την εφαρμογή είτε της χειρουργικής είτε της φαρμακευτικής θεραπείας. Ωστόσο, οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλ-

δοστερονισμό που λάμβαναν ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου (HR: 1,21· p = 0,031) σε σύγκριση με τα άτομα με ιδιοπαθή υπέρταση. Παρ' όλα αυτά, η απουσία δεδομένων για την αρτηριακή πίεση αποτελεί σημαντικό περιορισμό της μελέτης.

Το παραπάνω αξιολογήθηκε περαιτέρω σε μια μετα-ανάλυση, η οποία συνέλεξε δεδομένα από δύο αναδρομικές και μία προοπτική μελέτη, περιλαμβάνοντας συνολικά 2.705 ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό και σχεδόν 41.000 άτομα με υπέρταση. Διαπιστώθηκε ότι μόνο οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό που λάμβαναν ανταγωνιστές των υποδοχέων της αλδοστερόνης παρουσίασαν αυξημένη επίπτωση νέας εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής, με συνολικό λόγο πιθανοτήτων (OR) 1,91 [95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): 1,11 έως 3,28], σε σύγκριση με τους υπερτασικούς συμμετέχοντες. Επιπλέον, σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επινεφριδεκτομή, οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό υπό φαρμακευτική αγωγή εμφάνισαν επίσης αυξημένη επίπτωση νέας κολπικής μαρμαρυγής (OR: 2,83· 95% CI: 1,76 έως 4,57· I²: 0).

Το 2022, δύο μικρές κλινικές μελέτες επιχείρησαν να αξιολογήσουν τη νεφρική βλάβη στο πλαίσιο του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού. Σε μια αναδρομική μελέτη τύπου “case-control” που περιελάμβανε 50 ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό και 50 αντιστοιχισμένους συμμετέχοντες με μη λειτουργικό τυχαίωμα επινεφριδίων και ιδιοπαθή υπέρταση, ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης χρόνιας νεφρικής νόσου σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (18,4% έναντι 2,1%· p = 0,008). Μετά από διάμεση περίοδο παρακολούθησης περίπου 32 μηνών, οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό εμφάνισαν μεγαλύτερο ρυθμό μείωσης του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (17,6 έναντι 2,8 ml/min/1,73m²· p < 0,001).

Ο Nakamura και οι συνεργάτες του διεξήγαγαν μια αναδρομική διατομεακή μελέτη σε 96 ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, προκειμένου να αξιολογήσουν την επίδραση της συγκέντρωσης αλδοστερόνης στο πλάσμα σε διάφορους δείκτες νεφρικής βλάβης. Διαπιστώθηκε ότι επίπεδα αλδοστερόνης άνω των 20 ng/dl συσχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο λευκωματουρίας και eGFR < 60 ml/min/1,73m².

Τα πλέον πειστικά δεδομένα σχετικά με τη νεφρική βλάβη στον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό προ-

έρχονται από μια πρόσφατα δημοσιευμένη μεγάλη μετα-ανάλυση από την ερευνητική ομάδα του Τορίνο⁵². Η μετα-ανάλυση αυτή συνέλεξε δεδομένα από 44 μελέτες παρατήρησης που περιελάμβαναν περισσότερους από 4.400 ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό και 8.200 αντιστοιχισμένους υπερτασικούς ασθενείς. Συνολικά, ο σακχαρώδης διαβήτης ήταν πιο συχνός στους ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό (15,7% έναντι 10%· $p < 0,05$), ενώ η διάρκεια της υπέρτασης ήταν επίσης μεγαλύτερη στην ίδια ομάδα (8,5 έναντι 6,8 έτη· $p < 0,05$). Όταν η ανάλυση περιορίστηκε σε μελέτες που απέκλειαν ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των ομάδων ως προς τον eGFR. Ωστόσο, όταν συμπεριλήφθηκαν συμμετέχοντες σε όλο το φάσμα της νεφρικής λειτουργίας, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό παρουσίαζαν σημαντικά αυξημένο eGFR κατά 3,93 ml/min, γεγονός που υποδηλώνει κατάσταση σπειραματικής υπερδιήθησης. Επιπλέον, οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό είχαν υπερδιπλάσιο κίνδυνο για λευκοματουρία (OR: 2,15· 95% CI: 1,21 έως 3,84). Τέλος, η ειδικά προσαρμοσμένη θεραπεία για τον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό ($n = 1.504$) οδήγησε σε σημαντική μείωση τόσο του eGFR όσο και της αποβολής λευκώματος στα ούρα κατά περίπου -11 ml/min και -45 mg/ημέρα, αντίστοιχα, μετά από διάμεση περίοδο παρακολούθησης 12 μηνών.

Δύο μικρές μελέτες αξιολόγησαν τη βλάβη στο αγγειακό σύστημα στον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό. Ο Choudhary και οι συνεργάτες του συμπεριέλαβαν 130 Φινλανδούς σε κάθε μία από τις εξής ομάδες: (α) νορμοτασικούς μάρτυρες, (β) υπερτασικούς ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία, (γ) υπερτασικούς ασθενείς υπό θεραπεία και (δ) ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό υπό αντιυπερτασική αγωγή, με σκοπό την αξιολόγηση αιμοδυναμικών παραμέτρων και παραμέτρων αρτηριακής σκληρότητας⁵³. Σε σύγκριση με τους υπερτασικούς ασθενείς υπό θεραπεία, οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό παρουσίαζαν υψηλότερη συστολική αρτηριακή πίεση στο ιατρείο (145 έναντι 154 mmHg· $p < 0,05$), μεγαλύτερη διάρκεια υπέρτασης ($p < 0,05$) και λάμβαναν κατά μέσο όρο μία επιπλέον αντιυπερτασική αγωγή (2 έναντι 3 φαρμάκων). Διαπιστώθηκε ότι, σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς μάρτυρες, τόσο η συστηματική αγγειακή αντίσταση όσο και ο δείκτης αύξησης (augmentation index) ήταν αυξημένοι στις ομάδες του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού και της υπέρτασης. Επιπλέον, η ταχύτητα σφυγμικού κύματος ήταν αυξημένη στον πρωτοπαθή

αλδοστερονισμό συγκριτικά με τους υπερτασικούς υπό αγωγή και τους νορμοτασικούς μάρτυρες ($p \leq 0,033$). Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, καθώς τόσο οι ομάδες υπέρτασης όσο και πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού δεν είχαν επαρκώς ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση, ενώ μόνο 4 ασθενείς της τελευταίας ομάδας είχαν λάβει ανταγωνιστές αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων για επαρκές χρονικό διάστημα πριν τη μελέτη.

Μία άλλη μονοκεντρική προοπτική μελέτη συμπεριέλαβε 70 Τούρκους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, στους οποίους πραγματοποιήθηκε μέτρηση του πάχους έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας και αξιολόγηση της αγγειοδιαστολής εξαρτώμενης από την ενδοθηλιακή λειτουργία (flow-mediated dilation) της βραχιόνιας αρτηρίας⁵⁴. Μετά τον διαγνωστικό έλεγχο, 29 ασθενείς διαγνώστηκαν με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, ενώ οι υπόλοιποι με πρωτοπαθή υπέρταση. Οι δύο ομάδες παρουσίαζαν παρόμοια δημογραφικά χαρακτηριστικά, επίπεδα αρτηριακής πίεσης (στο ιατρείο και κατά την 24ωρη παρακολούθηση), διάρκεια υπέρτασης και χρήση αντιυπερτασικής αγωγής. Ωστόσο, οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό εμφάνιζαν υψηλότερη επίπτωση αλβουμινουρίας (41% έναντι 17%, $p = 0,02$) και υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης ορού (1 έναντι 0,8 mg/dl, $p = 0,03$) σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός σχετίστηκε με μειωμένη flow-mediated διαστολή (3,3% έναντι 14,7%, $p < 0,01$) και αυξημένο πάχος έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας (0,9 έναντι 0,8 mm, $p = 0,02$) σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, ακόμα και μετά από πολυπαραγοντική στάθμιση, υποδηλώνοντας επιβαρυντική επίδραση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού τόσο στη δομή όσο και στη λειτουργία των αγγείων.

Το 2020, σχεδιάστηκε μία μονοκεντρική μελέτη με σκοπό τη σύγκριση της βλάβης οργάνων-στόχων μεταξύ ασθενών με ανθεκτική υπέρταση λόγω πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού και ανθεκτικής υπέρτασης⁵⁵. Συνολικά, 110 διαδοχικοί Ιταλοί ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου υποβλήθηκαν σε διαγνωστικό έλεγχο για πρωτοπαθή αλδοστερονισμό μέσω δοκιμασίας με ενδοφλέβια χορήγηση φυσιολογικού ορού. Τελικά, πρωτοπαθής αλδοστερονισμός διαγνώστηκε σε 32 συμμετέχοντες (29,1%), αριθμός σχεδόν ίσος με τους 37 ασθενείς στους οποίους διαπιστώθηκε άλλη μορφή δευτεροπαθούς υπέρτασης και αποκλείστηκαν από το δείγμα της μελέτης. Ο πρωτο-

παθής αλδοστερονισμός συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για LVH (OR: 12,98· 95% CI: 3,82-60,88), μικροαλβουμινουρία (OR: 3,67· 95% CI: 1,44-9,78), κολπική μαρμαρυγή (OR: 8,80· 95% CI: 1,53-73,98), πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδας $\geq 0,9$ mm (OR: 2,69· 95% CI: 1,02-7,82) και αορτική εκτασία (OR: 4,08· 95% CI: 1,18-15,04). Επιπλέον, ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την παρουσία τουλάχιστον ενός τύπου (OR: 8,60· 95% CI: 1,73-69,88) ή δύο τύπων βλάβης οργάνων-στόχων (OR: 3,08· 95% CI: 1,19-8,24). Συνεπώς, είναι εύλογο να υποθέσουμε ότι στο πλαίσιο της ανθεκτικής υπέρτασης, ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός μπορεί να επιδεινώνει τη βλάβη των οργάνων-στόχων.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ ΚΟΙΝΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Εκτός από την εκτεταμένη βλάβη στα όργανα-στόχους, συσσωρευμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό παρουσιάζουν διαταραγμένο μεταβολικό προφίλ. Σε μια αναδρομική τυφλή μελέτη 131 Ιαπώνων ασθενών με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, βρέθηκε ότι σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπεραλδοστερονισμό ($n = 82$), η συγκέντρωση της αλδοστερόνης στο πλάσμα συσχετίστηκε θετικά τόσο με το ποσοστό σπλαχνικού λίπους όσο και με την επιφάνεια του σπλαχνικού λίπους ($p < 0,01$), ενώ αντιθέτως αυτό δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό λόγω αδενώματος που παράγει αλδοστερόνη⁵⁶. Μια άλλη ανάλυση από την ερευνητική ομάδα Taiwan PA έδειξε ότι (με βάση την αξονική τομογραφία κοιλιακής χώρας) οι ασθενείς με αδένωμα που παράγει αλδοστερόνη είχαν σημαντικά μειωμένη επιφάνεια σπλαχνικού λίπους σε σύγκριση με αντίστοιχους υπερτασικούς ασθενείς, ενώ η αφαίρεση του αδενώματος οδήγησε σε αύξηση αυτής της παραμέτρου 6 μήνες αργότερα ($p = 0,045$)⁵⁷. Επιπλέον, μια μικρή μελέτη από την Ταϊλάνδη διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό εμφάνιζαν μεγαλύτερο κίνδυνο αυξημένου ποσοστού σωματικού λίπους (άνδρες $> 25\%$ και γυναίκες $> 30\%$) σε σύγκριση με άτομα με ιδιοπαθή υπέρταση (OR: 1,82· 95% CI: 1,79 έως 1,86)⁵⁸.

Σε μια άλλη ασιατική μελέτη 109 ασθενών με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό και 109 αντιστοιχισμένων ασθενών με υπέρταση, παρ' όλο που ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα LVH, λευκωματουρίας, μειωμένο eGFR και αυξημένο δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη,

η επικράτηση του μεταβολικού συνδρόμου και των επιμέρους στοιχείων του ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό από ό,τι σε υπερτασικούς (25,6 έναντι 49,5%· $p < 0,01$)⁵⁹. Επιπλέον, ο Nakamagi και οι συνεργάτες πραγματοποίησαν μια αναδρομική ανάλυση 550 ατόμων με ετερόπλευρη νόσο που υποβλήθηκαν σε ετερόπλευρη επινεφριδεκτομή⁶⁰. Παρατηρήθηκε ότι ο BMI > 25 kg/m² συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την εμμένονσα ανθεκτική υπέρταση μετά το χειρουργείο.

Συρρέοντα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός διαταράσσει την ομοιοστάση της γλυκόζης αυξάνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη και αναστέλλοντας την έκκρισή της, λόγω αυξημένης παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου και άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών, πιθανής συνυπερέκκρισης κορτιζόλης και υποκαλιαιμίας^{61, 62}. Ωστόσο, τα δεδομένα για την επίδραση της θεραπείας στην ομοιοστάση της γλυκόζης παραμένουν αντικρουόμενα. Το 2021, οι Adler και συνεργάτες αξιολόγησαν την ευαισθησία και την έκκριση ινσουλίνης σε 9 μη διαβητικούς ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, πριν και μετά από επινεφριδεκτομή ($n = 6$) ή φαρμακευτική αγωγή ($n = 3$)⁶³. Η θεραπεία του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού βελτίωσε την έκκριση ινσουλίνης και μείωσε την κάθαρση και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Αξιοσημείωτο είναι ότι η έκκριση ινσουλίνης 12 μήνες μετά τη θεραπεία ήταν παρόμοια με εκείνη μιας ομάδας αντίστοιχων μη διαβητικών μαρτύρων.

Ο Hu και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν μια συγχρονική μελέτη παρατήρησης σε 256 εξωτερικούς ασθενείς με νεοεμφανιζόμενο διαβήτη και υπέρταση για να διερευνήσουν τον επιπολασμό του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού⁶⁴. Μετά από δοκιμασία επιβεβαίωσης με καπτοπρίλη, ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός διαγνώστηκε στο 19% των συμμετεχόντων, ενώ σχεδόν 2 στους 5 συμμετέχοντες είχαν θετικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία διαλογής (ARR > 30). Αξιοσημείωτο είναι ότι μια παλαιότερη αναφορά πρότεινε επιπολασμό του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού περίπου 14% σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και ανθεκτική υπέρταση⁶⁵. Όσον αφορά την επίδραση της συνύπαρξης πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού με σακχαρώδη διαβήτη σε καρδιαγγειακά, εγκεφαλικά και νεφρικά νοσήματα, δεδομένα από το Japan PA μητρώο έδειξαν ότι ο σύγχρονος διαβήτης οδήγησε σε υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών συμβαμάτων (OR: 1,59· 95% CI: 1,05 έως 2,41) και λευκωματουρίας (OR: 2,25· 95% CI: 1,59 έως 3,16) σε

περισσότερους από 2.500 ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό⁶⁶.

Μετά τη δημοσίευση των κατευθυντήριων οδηγιών για τον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό το 2016, όπου υπήρχε σύσταση για τον έλεγχο της νόσου σε όλους τους ασθενείς με σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας-υπόπνοιας στον ύπνο (ΣΑΑΥ) και υπέρταση, αρκετές μελέτες παρατήρησης διερεύνησαν τη σύνδεση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού με αυτή τη συνηθισμένη μορφή ανθεκτικής υπέρτασης⁵. Πράγματι, συσσωρευμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ανθεκτική υπέρταση, ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός και η ΣΑΑΥ αποτελούν κοινές συννοσηρότητες, ειδικά σε παχύσαρκα άτομα⁶⁷. Δύο πρόσφατα δημοσιευμένες αναφορές πρότειναν ότι ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός μπορεί να συνδέεται με σοβαρότερη αποφρακτική υπνική άπνοια-υπόπνοια, αν και η μεροληψία επιλογής ενδέχεται να οδηγεί στον αποκλεισμό των ηπιότερων μορφών του συνδρόμου^{68, 69}. Μια άλλη αναδρομική μονοκεντρική συγχρονική μελέτη σε 71 Ιάπωνες ασθενείς που πρόσφατα διαγνώστηκαν με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό εκτίμησε τον επιπολασμό του ΣΑΑΥ σε ποσοστό έως και 55%⁷⁰. Ωστόσο, η χρήση της δοκιμασίας φουροσεμίδης-όρθιας στάσης για τη διάγνωση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού σε άγνωστο αριθμό συμμετεχόντων εγείρει αμφιβολίες σχετικά με την εγκυρότητα της διάγνωσης. Επιπλέον, μια άλλη μικρή μονοκεντρική μελέτη παρατήρησης στο Σαν Φρανσίσκο διαπίστωσε ότι τόσο η χειρουργική επέμβαση (n = 48) όσο και η φαρμακευτική αγωγή (n = 35) σχετίστηκαν με μειωμένη πιθανότητα ΣΑΑΥ ανεξάρτητα από τα επίπεδα του BMI, βάσει του ερωτηματολογίου του Βερολίνου⁷¹. Ωστόσο, η απουσία αξιολόγησης με πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου περιορίζει τη γενίκευση αυτών των ευρημάτων.

Η πολυκεντρική συγχρονική μελέτη Hypertensives With Primary Aldosteronism and obstructive sleep apnea-hypopnea (HYPNOS) είναι η πλέον κατάλληλα σχεδιασμένη μελέτη που διερεύνησε αμφίδρομα τη σχέση μεταξύ πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού και ΣΑΑΥ⁷². Συνολικά, ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός διαγνώστηκε στο 8,9% από τους 203 ασθενείς με ΣΑΑΥ (102 Κανκάσιους και 101 Ασιάτες), ενώ το ΣΑΑΥ τεκμηριώθηκε μέσω καρδιοαναπνευστικής πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου στο 67,6% των 207 ασθενών με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό (104 Κανκάσιους, 100 Ασιάτες και 3 Αφροαμερικανούς). Παρ' όλο που δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φυλετικές διαφορές στην επι-

κράτηση του ΣΑΑΥ στον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, τα επίπεδα αλδοστερόνης στο πλάσμα συσχετίστηκαν θετικά με τον δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας στους Κανκάσιους με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό αλλά όχι στους Ασιάτες. Σημαντικό ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι σε υποανάλυση της μελέτης για την εκτίμηση της επικράτησης του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού σε συμμετέχοντες όπου το ΣΑΑΥ ήταν η μόνη ένδειξη ελέγχου (n = 63), διαπιστώθηκε ότι μόνο το 1,5% εξ αυτών είχε πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, προκαλώντας αμφισβήτηση στις συστάσεις της Ενδοκρινολογικής Εταιρείας για έλεγχο όλων των υπερτασικών ασθενών με αποφρακτική υπνική άπνοια-υπόπνοια για πρωτοπαθή αλδοστερονισμό.

Ο ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΤΟ ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΤΟΥ ΠΡΟΦΙΛ

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, συσσωρευμένα κλινικά δεδομένα έχουν αποδείξει επανειλημμένα ότι οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων από τους ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση και παρόμοια επίπεδα αρτηριακής πίεσης, κάτι που ισχύει για όλες τις φυλές⁷³⁻⁷⁶. Το 2018, η Monticone και οι συνεργάτες της πραγματοποίησαν μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση όλων των διαθέσιμων ερευνητικών δεδομένων συμπεριλαμβανοντας αποτελέσματα από 31 μελέτες παρατήρησης⁷⁷. Συνολικά, 3.838 ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό και 9.289 υπερτασικοί ασθενείς συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη μετα-ανάλυση για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και της καρδιομεταβολικής βλάβης. Και οι δύο υποτύποι του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού συσχετίστηκαν σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου (OR: 2,58), στεφανιαίας νόσου (OR: 1,77), καρδιακής ανεπάρκειας (OR: 2,05), κολπικής μαρμαρυγής (OR: 3,52), LVH (OR: 2,29), σακχαρώδους διαβήτη (OR: 1,33), καθώς και μεταβολικού συνδρόμου (OR: 1,53) σε σύγκριση με τους υπόλοιπους υπερτασικούς ασθενείς. Τα ευρήματα αυτά παρέμειναν στατιστικά σημαντικά (εκτός από τη στεφανιαία νόσο) όταν τα δεδομένα περιορίστηκαν σε μελέτες που περιλάμβαναν μάρτυρες με αντίστοιχα επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, όταν η ανάλυση περιορίστηκε σε προοπτικά δεδομένα, ο αυξημένος κίνδυνος πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού για εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία νόσο και κολπική μαρμαρυγή επιβεβαιώθηκε περαιτέρω.

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΓΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟ

Συνολικά, τα προαναφερθέντα δεδομένα δείχνουν ότι οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό εμφανίζουν εκτεταμένες βλάβες σε όργανα-στόχους, διαταραγμένη μεταβολική ομοιόσταση, καθώς και αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Οι διαταραχές αυτές επιδεινώνονται προοδευτικά με την πορεία της νόσου. Επιπλέον, συσσωρευμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η νεότερη ηλικία, η μικρότερη διάρκεια υπέρτασης, οι ηπιότερες βλάβες σε όργανα-στόχους και η παρουσία σωματικής μετάλλαξης του γονιδίου KCNJ5 μπορεί να προβλέψουν καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία⁷⁸⁻⁸⁰. Επομένως, η έγκαιρη διάγνωση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη βέλτιστη διαχείριση της νόσου⁸¹. Προς αυτήν την κατεύθυνση, το πρώτο βήμα απαιτεί την αναγνώριση των κατάλληλων υποψηφίων για έλεγχο, μια διαδικασία που θα πρέπει να πραγματοποιείται στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας. Ωστόσο, πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα έδειξαν ότι ακόμη και σε ευρωπαϊκές χώρες με καλά οργανωμένα και ανεπτυγμένα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης, οι γιατροί είναι απρόθυμοι να πραγματοποιήσουν αξιολόγηση για πρωτοπαθή αλδοστερονισμό⁸².

Λαμβάνοντας υπόψη τον υψηλό επιπολασμό του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση –που φτάνει έως και το 30%– καθώς και τις σοβαρές συνέπειες αυτής της μορφής ενδοκρινικής υπέρτασης, οι αρμόδιες αρχές συνιστούν ότι η ανθεκτική υπέρταση αποτελεί ένδειξη για περαιτέρω διερεύνηση του ενδεχόμενου πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού^{1, 2, 5, 81, 83}. Η σύσταση αυτή ισχύει ανεξαρτήτως των επιπέδων καλίου στον ορό, δεδομένου ότι περίπου οι μισοί από τους διαγνωσθέντες ασθενείς δεν παρουσιάζουν υποκαλιαιμία¹⁴.

Εκ πρώτης όψεως, θα μπορούσε να θεωρηθεί προτιμότερο να παραλειφθεί η πολύπλοκη, δαπανηρή και συχνά δυσάρεστη για τον ασθενή διαγνωστική διερεύνηση της εντόπισης του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού, προκειμένου να χορηγηθεί απλώς ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων αλατοκορτικοειδών ως προσθήκη στην υπάρχουσα αντιυπερτασική αγωγή – δεδομένου ότι η προσέγγιση αυτή μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά την αρτηριακή πίεση στη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών

με ανθεκτική υπέρταση. Ωστόσο, μια πιο προσεκτική ανάλυση των κλινικών δεδομένων αποκαλύπτει ότι η πραγματικότητα είναι πολύ διαφορετική.

Από τη μία πλευρά, οι ασθενείς με ετερόπλευρη νόσο μπορούν να ωφεληθούν από τη λαπαροσκοπική αφαίρεση του πάσχοντος επινεφριδίου. Συσσωρευμένα δεδομένα των τελευταίων ετών καταδεικνύουν σταθερά ότι η επινεφριδεκτομή μπορεί να επιλύσει την ανθεκτική υπέρταση σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με ετερόπλευρο πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, όταν ο εντοπισμός της νόσου έχει τεκμηριωθεί με καθετηριασμό επινεφριδικών φλεβών^{19, 84, 85}. Προς αυτή την κατεύθυνση, είναι κρίσιμο να τονιστεί ότι οποιαδήποτε χειρουργική παρέμβαση πρέπει να βασίζεται αποκλειστικά σε αποτελέσματα καθετηριασμού επινεφριδικών φλεβών, καθώς η αξονική ή μαγνητική τομογραφία μπορεί να οδηγήσουν σε παραπλανητικό εντοπισμό της νόσου⁸⁶.

Από την άλλη πλευρά, η σπιρονολακτόνη αποτελεί την πλέον κατάλληλη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και αμφοτερόπλευρη νόσο, παρόμοια με την προσέγγιση σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση χωρίς πρωτοπαθή αλδοστερονισμό⁸⁷. Παρότι οι ανταγωνιστές των υποδοχέων αλατοκορτικοειδών, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου μακράς δράσης, μπορούν να ελέγξουν επαρκώς τόσο την αρτηριακή πίεση όσο και την υποκαλιαιμία στον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, η κατάσταση είναι διαφορετική όταν η διάγνωση της νόσου δεν έχει τεθεί. Στην περίπτωση αυτή, η σπιρονολακτόνη προστίθεται ως τέταρτο αντιυπερτασικό φάρμακο, χωρίς ωστόσο να επιτυγχάνεται συνήθως η απαιτούμενη δοσολογική προσαρμογή, λόγω της δυστακτικότητας των ιατρών να αυξήσουν τη δόση. Το γεγονός αυτό οδηγεί συχνά σε πολύπλοκα θεραπευτικά σχήματα, χαμηλή συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, κακό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και, κατά συνέπεια, αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο⁸⁸.

Σε ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές αλατοκορτικοειδών αλλά εξακολουθούν να εμφανίζουν αρρυθμία υπέρταση, η μέτρηση της δραστηριότητας ρενίνης στο πλάσμα μπορεί να λειτουργήσει ως δείκτης επάρκειας της αγωγής. Τιμές κάτω του 1 ng/ml υποδηλώνουν ανεπαρκή δόση. Εναλλακτικά, μπορεί να εξεταστεί η προσθήκη άλλου καλιορρηκτικού διουρητικού, όπως η τριαμετερένη ή η αμιλορίδη, σε συνδυασμό με άλλα αντιυπερτασικά^{38, 81}.

Τελευταίο, αλλά όχι λιγότερο σημαντικό, η πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη RADIANCE-HTN TRIO έδειξε ότι η νεφρική απονεύρωση μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση μετά από δύο μήνες παρακολούθησης, επαναφέροντας το ζήτημα στο προσκήνιο της υπερτασικής κοινότητας και οδήγησε τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης να συμπεριλάβουν τη νεφρική συμπαθητική απονεύρωση στον αλγόριθμο θεραπείας της ανθεκτικής υπέρτασης^{1,89}. Ωστόσο, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι από όλες τις μελέτες νεφρικής απονεύρωσης είχαν αποκλειστεί ασθενείς με δευτεροπαθή υπέρταση, συμπεριλαμβανομένου και του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού. Συνεπώς, είναι απαραίτητο να αποκλείεται η παρουσία πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού σε κάθε υποψήφιο για τη συγκεκριμένη παρέμβαση, ώστε να αποφεύγεται μια περιττή και αναποτελεσματική επεμβατική θεραπεία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός αποτελεί συχνή αιτία ανθεκτικής υπέρτασης, εντοπιζόμενος έως και στο 30% των σχετικών περιπτώσεων. Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό εμφανίζουν εκτεταμένες βλάβες σε όργανα-στόχους, αυξημένη καρδιαγγειακή και μεταβολική νοσηρότητα, καθώς και υψηλότερη καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Η έγκαιρη διάγνωση, η ακριβής εντόπιση της νόσου και η άμεση, εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση μπορούν να προσφέρουν σημαντικά καρδιαγγειακά οφέλη. Προς αυτήν την κατεύθυνση, όλοι οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για πρωτοπαθή αλδοστερονισμό (βλ. Πίνακα 1).

Ωστόσο, τα δεδομένα από την καθημερινή κλινική πράξη παραμένουν απογοητευτικά. Μελλοντικές προσπάθειες των αρμόδιων επιστημονικών φορέων θα πρέπει να εστιάσουν στην εκπαίδευση των ιατρών που διαχειρίζονται υπερτασικούς ασθενείς, καθώς και στην τυποποίηση και απλοποίηση της διαγνωστικής και τοπικής διερεύνησης, με στόχο την αύξηση των ποσοστών ελέγχου για πρωτοπαθή αλδοστερονισμό στην πράξη. Οι παρεμβάσεις αυτές μπορούν να συμβάλουν σε καλύτερη εκτίμηση του επιπολασμού τόσο του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού όσο και της πραγματικής ανθεκτικής υπέρτασης, σε βελτίωση της αντιμετώπισης της νόσου, κα-

θώς και σε σημαντικά οφέλη όσον αφορά την ποιότητα ζωής, την καρδιαγγειακή υγεία και τη συνολική θνησιμότητα.

Πίνακας 1. Γιατί να εξετάσουμε τον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό στην ανθεκτική υπέρταση.

- Πολύ υψηλό επιπολασμό.
- Σημαντική βλάβη σε όργανα-στόχους.
- Αυξημένη συννοσηρότητα και θνησιμότητα.
- Αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές τόσο ως προς τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης όσο και προς την ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (είτε με επινεφριδεκτομή είτε με ανταγωνιστές αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων ανάλογα με την εντόπιση).

SUMMARY

Z.-N. Koutselini, V. Ediaroglou, A. Sarvani, M. Zarfiadou, N. Moscha, D. Kouroupis, K. Vafeiadou, G. Asimakopoulos, A. Panagos, A. Aedinis, V. Kordalis, P. Tolidis, K. Stavropoulos, M. Doumas

Primary aldosteronism and resistant hypertension
Arterial Hypertension 2025; 34: 121-133.

The aim of this review is to summarize recent data on the association between primary aldosteronism and resistant hypertension and to highlight the necessity of screening for primary aldosteronism in all patients with resistant hypertension. Epidemiological evidence has shown that up to one in five patients with resistant hypertension suffers from primary aldosteronism. These patients exhibit an increased prevalence of chronic kidney disease, diabetes mellitus, atrial fibrillation, and obstructive sleep apnea syndrome, as well as extensive target-organ damage, elevated cardiovascular morbidity, and mortality. Targeted treatment for primary aldosteronism –namely adrenalectomy or the use of mineralocorticoid receptor antagonists– confers significant benefits, including improved blood pressure control, normalization of serum potassium levels, reversal of target-organ damage, and reduction in cardiovascular risk. The selection of appropriate therapy based on disease lateralization should be guided by the results of adrenal vein sampling in order to maximize these benefits. Therefore, all patients with resistant hypertension should be screened for primary aldosteronism due to its high prevalence and the substantial clinical benefits associated with its diagnosis and treatment.

Key-words: primary aldosteronism, hypertension, resistant hypertension, cardiovascular risk, target-organ damage, mineralocorticoid receptor antagonist

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41(12): 1874-2071.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, 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: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71(6): e13-115.
- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2018; 72(5): e53-90.
- Grassi G, Calhoun DA, Mancia G, Carey RM. Resistant Hypertension Management: Comparison of the 2017 American and 2018 European High Blood Pressure Guidelines. *Curr Hypertens Rep* 2019; 21(9): 67.
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(5): 1889-916.
- Almeida MQ, Silva GV, Drager LF. What Is the Most Common Cause of Secondary Hypertension?: An Interdisciplinary Discussion. *Curr Hypertens Rep* 2020; 22(12): 101.
- Papademetriou V, Rashidi AA, Tsioufis C, Doumas M. Renal nerve ablation for resistant hypertension: how did we get here, present status, and future directions. *Circulation* 2014; 129(13): 1440-51.
- Papademetriou V, Stavropoulos K, Doumas M, Tsioufis K. Now that renal denervation works, how do we proceed? *Circ Res* 2019; 124(5): 693-5.
- Papademetriou V, Tsioufis C, Doumas M. Renal denervation and Symplicity HTN-3: "Dubium sapientiae initium" (doubt is the beginning of wisdom). *Circ Res* 2014; 115(2): 211-4.
- Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicenter, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9981): 1957-65.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, 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* 2016; 386(10008): 2059-68.
- Williams B, MacDonald TM, Morant SV, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(6): 464-75.
- Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the ReHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension* 2018; 71: 681-90.
- Douma S, Petidis K, Doumas M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008; 371(9628): 1921-6.
- Sanga X, Jianga Y, Wanga W, et al. Prevalence of and risk factors for primary aldosteronism among patients with resistant hypertension in China. *J Hypertens* 2013; 31(7): 1465-71.
- Maiolino G, Rossitto G, Bisogni V, et al. Quantitative Value of Aldosterone-Renin Ratio for Detection of Aldosterone-Producing Adenoma: The Aldosterone-Renin Ratio for Primary Aldosteronism (AQUARR) Study. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(5): e005574.
- Monticone S, Burrello J, Tizzani D, et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(14): 1811-20.
- Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, et al. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med* 2020; 173(1): 10-20.
- Rossi GP, Rossitto G, Amar L, et al. Drug-resistant hypertension in primary aldosteronism patients undergoing adrenal vein sampling: the AVIS-2-RH study. *Eur J Prev Cardiol* 2021; zwaa108 <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa108>. [Online ahead of print.]
- Rossi GP, Seccia TM, Maiolino G, Cesari M. The cardiovascular consequences of hyperaldosteronism. *Ann Endocrinol (Paris)* 2021; 82(3-4): 174-8.
- Rossi GP, Sechi LA, Giacchetti G, et al. Primary aldosteronism: cardiovascular, renal and metabolic implications. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19(3): 88-90.
- Ogata H, Yamazaki Y, Tezuka Y, et al. Renal Injuries in Primary Aldosteronism: Quantitative Histopathological Analysis of 19 Patients With Primary Aldosteronism. *Hypertension* 2021; 78(2): 411-21.
- Suzuki T, Abe H, Nagata S, et al. Left ventricular structural characteristics in unilateral renovascular hypertension and primary aldosteronism. *Am J Cardiol* 1988; 62(17): 1224-7.
- Freel EM, Mark PB, Weir RA, et al. Demonstration of blood pressure-independent non infarct myocardial fibrosis in primary aldosteronism: a cardiac magnetic resonance imaging study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5(2): 740-7.
- Cesari M, Letizia C, Angeli P, et al. Cardiac remodeling in patients with primary and secondary aldosteronism: a tissue doppler study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9(6): e004815.
- Seccia TM, Caroccia B, Maiolino G, et al. Arterial Hypertension, Aldosterone, and Atrial Fibrillation. *Curr Hypertens Rep* 2019; 21(12): 94.
- Manolis A, Doumas M. Atrial fibrillation, arterial hypertension, and primary aldosteronism: a dangerous and unexpected trio. *J Hypertens* 2020; 38(2): 208-10.
- Rossi GP, Bernini G, Desideri G, et al. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension* 2006; 48(2): 232-8.

29. Sechi LA, Novello M, Lapenna R, et al. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA* 2006; 295(22): 2638-45.
30. Stavropoulos K, Kassimatis E, Doumas M, Sarafidis P. Renal tubular transport protein regulation in primary aldosteronism: can large-scale proteomic analysis offer a new insight? *J Hum Hypertens* 2021. <https://doi.org/10.1038/s41371-021-00537-0> [Online ahead of print].
31. Muiesan ML, Rizzoni D, Salvetti M, et al. Structural changes in small resistance arteries and left ventricular geometry in patients with primary and secondary hypertension. *J Hypertens* 2002; 20(7): 1439-44.
32. Widimsky J Jr, Strauch B, Petrak O, et al. Vascular disturbances in primary aldosteronism: clinical evidence. *Kidney Blood Press Res* 2012; 35(6): 529-33.
33. Bernini G, Galetta F, Franzoni F, et al. Arterial stiffness, intima-media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens* 2008; 26(12): 2399-405.
34. Chen ZW, Tsai CH, Pan CT, et al. Endothelial Dysfunction in Primary Aldosteronism. *Int J Mol Sci* 2019; 20(20): 5214.
35. Stavropoulos K, Papadopoulos C, Koutsampasopoulos K, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Primary Aldosteronism. *Curr Pharm Des* 2018; 24(46): 5508-16.
36. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, et al. Renal Outcomes in Medically and Surgically Treated Primary Aldosteronism. *Hypertension* 2018; 72(3): 658-66.
37. Rossi GP, Maiolino G, Flego A, et al. Adrenalectomy Lowers Incident Atrial Fibrillation in Primary Aldosteronism Patients at Long Term. *Hypertension* 2018; 71(4): 585-91.
38. Izzo JL Jr, Hong M, Hussain T, Osmond PJ. Long-term BP control and vascular health in patients with hyperaldosteronism treated with low-dose, amiloride-based therapy. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2019; 21(7): 922-8.
39. Cuspidi C, Tadic M, Sala C, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in primary aldosteronism after adrenalectomy: a meta-analysis of echocardiographic studies. *J Hypertens* 2021; 39(4): 775-83.
40. Huang WC, Chen YY, Lin YH, et al. Incidental Congestive Heart Failure in Patients With Aldosterone-Producing Adenomas. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(24): e012410.
41. Wu Q, Hong M, Xu J, et al. Diurnal blood pressure pattern and cardiac damage in hypertensive patients with primary aldosteronism. *Endocrine* 2021; 72(3): 835-43.
42. Aune A, Kokorina M, Grytaas MA, et al. Preclinical cardiac disease in women and men with primary aldosteronism. *Blood Press* 2021; 30(4): 230-6.
43. Ohno Y, Sone M, Inagaki N, et al. Nadir Aldosterone Levels After Confirmatory Tests Are Correlated With Left Ventricular Hypertrophy in Primary Aldosteronism. *Hypertension* 2020; 75(6): 1475-82.
44. Chen YL, Xu TY, Xu JZ, et al. A speckle tracking echocardiographic study on right ventricular function in primary aldosteronism. *J Hypertens* 2020; 38(11): 2261-9.
45. Mulatero P, Monticone S, Deinum J, et al. Genetics, prevalence, screening and confirmation of primary aldosteronism: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of The European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2020; 38(10): 1919-28.
46. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, et al. Incidence of atrial fibrillation and mineralocorticoid receptor activity in patients with medically and surgically treated primary aldosteronism. *JAMA Cardiol* 2018; 3(8): 768-74.
47. Seccia TM, Letizia C, Muiesan ML, Lerco S, Cesari M, Bisogni V, et al. Atrial fibrillation as presenting sign of primary aldosteronism: results of the Prospective Appraisal on the Prevalence of Primary Aldosteronism in Hypertensive (PAPPHY) Study. *J Hypertens* 2020; 38(2): 332-9.
48. Kim KJ, Hong N, Yu MH, et al. Time-Dependent Risk of Atrial Fibrillation in Patients With Primary Aldosteronism After Medical or Surgical Treatment Initiation. *Hypertension* 2021; 77(6): 1964-73.
49. Tsai CH, Chen YL, Pan CT, et al. New-onset atrial fibrillation in patients with primary aldosteronism receiving different treatment strategies: Systematic review and pooled analysis of three studies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 646933.
50. Fernandez-Argueso M, Pascual-Corralles E, Bengoa Rojano N, et al. Higher risk of chronic kidney disease and progressive kidney function impairment in primary aldosteronism than in essential hypertension. Case-control study. *Endocrine* 2021; 73(2): 439-46.
51. Nakamura Y, Kobayashi H, Tanaka S, et al. Association between plasma aldosterone and markers of tubular and glomerular damage in primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021; 94(6): 9206.
52. Monticone S, Sconfienza E, D'Ascenzo F, et al. Renal damage in primary aldosteronism: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2020; 38(1): 3-12.
53. Choudhary MK, Varri E, Matikainen N, et al. Primary aldosteronism: Higher volume load, cardiac output and arterial stiffness than in essential hypertension. *J Intern Med* 2021; 289(1): 29-41.
54. Demirkiran A, Everaars H, Elitok A, et al. Hypertension with primary aldosteronism is associated with increased carotid intima-media thickness and endothelial dysfunction. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2019; 21(7): 932-41.
55. Parasiliti-Caprino M, Lopez C, Prencipe N, et al. Prevalence of primary aldosteronism and association with cardiovascular complications in patients with resistant and refractory hypertension. *J Hypertens* 2020; 38(9): 1841-8.
56. Shibayama Y, Wada N, Baba S, et al. Relationship Between Visceral Fat and Plasma Aldosterone Concentration in Patients With Primary Aldosteronism. *J Endocr Soc* 2018; 2(11): 1236-45.
57. Er LK, Lin MC, Tsai YC, et al. Association of visceral adiposity and clinical outcome among patients with aldosterone producing adenoma. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; 8(1): e001153.
58. Manosroi W, Attthakomol P. High body fat percentage is associated with primary aldosteronism: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord* 2020; 20(1): 175.
59. Zhang SL, Gao JW, Guo Y, et al. Associations Between Metabolic Profiles and Target-Organ Damage in Chinese Individuals With Primary Aldosteronism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 547356.
60. Nakamaru R, Yamamoto K, Rakugi H, et al. Obesity predicts persistence of resistant hypertension after surgery in patients with primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020; 93(3): 229-37.

61. Kotchen TA. Impaired Glucose Tolerance in Primary Aldosteronism: Mechanism(s) and Clinical Implications. *Hypertension* 2020; 75(5): 1159-60.
62. Grewal S, Fosam A, Chalk L, et al. Insulin sensitivity and pancreatic β -cell function in patients with primary aldosteronism. *Endocrine* 2021; 72(1): 96-103.
63. Adler GK, Murray GR, Turcu AF, et al. Primary aldosteronism decreases insulin secretion and increases insulin clearance in humans. *Hypertension* 2020; 75(5): 1251-9.
64. Hu Y, Zhang J, Liu W, Su X. Determining the Prevalence of Primary Aldosteronism in Patients With New-Onset Type 2 Diabetes and Hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(4): dgz293.
65. Umpierrez GE, Cantey P, Smiley D, et al. Primary aldosteronism in diabetic subjects with resistant hypertension. *Diabetes Care* 2007; 30(7): 1699-703.
66. Saiki A, Otsuki M, Tamada D, et al. Diabetes mellitus itself increases cardio-cerebrovascular risk and renal complications in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(7): dgaa177.
67. Pecori A, Buffolo F, Pieroni J, et al. Primary Aldosteronism and Obstructive Sleep Apnea: Casual Association or Pathophysiological Link? *Horm Metab Res* 2020; 52(6): 366-72.
68. Li M, Ge Q, Sheng CS, et al. Clinical characteristics of snoring patients with primary aldosteronism and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Hum Hypertens* 2019; 33(9): 693-700.
69. Dobrowolski P, Kołodziejczyk-Kruk S, Warcho-Celinska E, et al. Primary aldosteronism is highly prevalent in patients with hypertension and moderate to severe obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2021; 17(4): 629-37.
70. Nakamura Y, Kobayashi H, Tanaka S, et al. Primary aldosteronism and obstructive sleep apnea: A single-center cross-sectional study of the Japanese population. *Medicine* (Baltimore) 2021; 100(11): e25049.
71. Wang E, Chomsky-Higgins K, Chen Y, et al. Treatment of Primary Aldosteronism Reduces the Probability of Obstructive Sleep Apnea. *J Surg Res* 2019; 236: 37-43.
72. Buffolo F, Li Q, Monticone S, et al. Primary aldosteronism and obstructive sleep apnea: a cross-sectional multi-ethnic study. *Hypertension* 2019; 74(6): 1532-40.
73. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(8): 1243-8.
74. Savard S, Amar L, Plouin PF, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension* 2013; 62(2): 331-6.
75. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, et al. Cardio-metabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(1): 51-9.
76. Ohno Y, Sone M, Inagaki N, et al. Prevalence of Cardiovascular Disease and Its Risk Factors in Primary Aldosteronism: A Multicenter Study in Japan. *Hypertension* 2018; 71(3): 530-7.
77. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(1): 41-50.
78. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, 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* 2017; 5(9): 689-99.
79. Takeda M, Yamamoto K, Akasaka H, et al. Clinical characteristics and postoperative outcomes of primary aldosteronism in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(10): 3620-9.
80. Vilela LAP, Rassi-Cruz M, Guimaraes AG, et al. KCNJ5 Somatic Mutation Is a Predictor of Hypertension Remission After Adrenalectomy for Unilateral Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(10): 4695-702.
81. Mulatero P, Sechi LA, Williams TA, et al. Subtype diagnosis, treatment, complications and outcomes of primary aldosteronism and future direction of research: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2020; 38(10): 1929-36.
82. Mulatero P, Monticone S, Burrello J, et al. Guidelines for primary aldosteronism: uptake by primary care physicians. *J Hypertens* 2016; 34(11): 2253-7.
83. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al, 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024; 45(38): 3912-4018.
84. Citton M, Viel G, Torresan F, et al. Effect of unilateral adrenalectomy on the quality of life of patients with lateralized primary aldosteronism. *BMC Surg* 2019; 18(Suppl 1): 4-10.
85. Rossi GP, Rossitto G, Amar L, et al. The clinical outcomes of 1625 patients with primary aldosteronism subtyped with adrenal vein sampling. *Hypertension* 2019; 74(4): 800-8.
86. Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L, et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med* 2009; 151(5): 329-37.
87. Doumas M, Douma S. Primary aldosteronism: a field on the move. In: Tsioufis C, Schmieder R, Mancia G, editors. *Interventional Therapies for Secondary and Essential Hypertension, Updates in Hypertension and Cardiovascular Protection*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing, 2016; p. 26-55.
88. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009; 120(16): 1598-605.
89. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet* 2021; 397(10293): 2476-86.