

# Novosti u dijagnostici i liječenju arterijske hipertenzije u primarnom aldosteronizmu

---

Đuran, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:404961>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-19**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Đuran**

**Novosti u dijagnostici i liječenju arterijske  
hipertenzije u primarnom aldosteronizmu**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom doc.dr. sc. Sandre Karanović Štambuk, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## **POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA**

ACE - angiotenzin konvertirajući enzim

ACEi – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

ACTH - adrenokortikotropni hormon

ANP - atrijski natrijuretski peptid

APA - aldosteron-producirajući adenom

AR - androgenski receptor

ARB - blokator angiotenzinskog receptora

ARR - omjer aldosterona i renina (*engl. aldosterone-to-renin ratio*)

AS - aldosteron sintetaza

AT1R - receptor angiotenzina II tip I

AVS - kateterizacija nadbubrežnih vena (*engl. adrenal vein sampling*)

BAH - bilateralna adrenalna hiperplazija

BMI – indeks tjelesne mase

CaMK - kalcij/kalmodulin ovisna protein kinaza

cAMP - ciklički adenzin-monofosfat

CCB - blokatori kalcijskih kanala (*engl. calcium channel blockers*)

CSI - kontralateralni supresijski indeks

CT – kompjuterizirana tomografija

CXCR4 - CXC kemokinski receptor tip 4

CYP – citokrom P450

D2R - dopaminski receptor tip 2

DRC - direktna koncentracija renina

eGFR - procijenjena glomerularna filtracija (*engl. estimated glomerular filtration rate*)

ENaC - epitelni natrijski kanali

FH - obiteljski aldosteronizam (*engl. familial hyperaldosteronism*)

GRA - glukokortikoidima popravljiv aldosteronizam (*engl. glucocorticoid remediable aldosteronism*)

HE – hematoksilin-eozin

HSD - hidrosisteroid dehidrogenaza

IHA - idiopatski hiperaldosteronizam

IRCA – brzi intraproceduralni test na kortizol

LDL - lipoprotein male gustoće

MC2R - melanokortinski receptor tip 2

MR - mineralokortikoidni receptor

PA - primarni aldosteronizam

PAC - plazmatska koncentracija aldosterona

PET-CT - pozitronska emisijska tomografija s kompjuteriziranom tomografijom

PLC – fosfolipaza C

PR - progesteronski receptor

PRA - plazmatska aktivnost renina

RAAS - renin-angiotenzin-aldosteron sustav

RIA - radioimunoesej

StAR - steroidogeni akutni regulatorni protein

VCI – donja šuplja vena

ZG – zona glomerulosa

## SADRŽAJ

<b>SAŽETAK</b> .....	<b>I</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>II</b>
<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. ALDOSTERON U FIZIOLOŠKIM UVJETIMA</b> .....	<b>1</b>
1.1.1. Anatomija i fiziologija kore nadbubrežne žlijezde .....	1
1.1.2. Sinteza aldosterona .....	1
1.1.3. Regulacija lučenja aldosterona.....	2
1.1.3.1. Regulacija lučenja aldosterona putem renin-angiotenzin-aldosteron sustava .....	2
1.1.3.2. Regulacija lučenja aldosterona putem plazmatske koncentracije kalija .....	3
1.1.3.3. Regulacija lučenja aldosterona putem adrenokortikotropnog hormona .....	4
1.1.3.4. Regulacija lučenja aldosterona putem ostalih mehanizama .....	4
1.1.4. Interakcija aldosterona i mineralokortikoidnih receptora .....	5
1.1.5. Funkcije aldosterona.....	6
1.1.6. Metabolizam i ekskrecija aldosterona .....	7
<b>1.2. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA</b> .....	<b>8</b>
1.2.1. Definicija arterijske hipertenzije .....	8
1.2.2. Epidemiologija arterijske hipertenzije.....	9
1.2.3. Podjela arterijske hipertenzije.....	9
1.2.3.1. Etiologija sekundarne hipertenzije .....	9
1.2.4. Komplikacije arterijske hipertenzije.....	10
1.2.5. Terapija arterijske hipertenzije.....	11

<b>2. PRIMARNI ALDOSTERONIZAM .....</b>	<b>13</b>
2.1. Povijest primarnog aldosteronizma.....	13
2.2. Epidemiologija primarnog aldosteronizma.....	14
2.3. Klasifikacija primarnog aldosteronizma.....	15
2.4. Klinička slika primarnog aldosteronizma.....	16
2.5. Komplikacije primarnog aldosteronizma .....	17
2.6. Dijagnostika primarnog aldosteronizma .....	19
2.6.1. Probir pacijenata.....	19
2.6.1.1. Odabir pacijenata za probir na primarni aldosteronizam.....	19
2.6.1.2. Faktori koji utječu na omjer aldosterona i renina.....	19
2.6.1.3. Određivanje omjera aldosterona i renina .....	20
2.6.1.4. Interpretacija omjera aldosterona i renina .....	21
2.6.2. Testovi potvrde primarnog aldosteronizma.....	22
2.6.2.1. Oralno opterećenje solju .....	22
2.6.2.2. Parenteralno opterećenje solju .....	22
2.6.2.3. Kaptoprilski test .....	23
2.6.2.4. Fludrokortizonski test.....	23
2.6.3. Metode za utvrđivanje podtipa primarnog aldosteronizma.....	23
2.6.3.1. Kompjuterizirana tomografija .....	23
2.6.3.2. Kateterizacija nadbubrežnih vena .....	24
2.6.3.3. Pozitronska emisijska tomografija s kompjuteriziranom tomografijom .....	27
2.6.3.4. Scintigrafija nadbubrežnih žlijezda.....	28
2.6.3.5. Testiranje na obiteljske oblike aldosteronizma.....	29
2.7. Liječenje primarnog aldosteronizma .....	29
2.7.1. Kirurško liječenje.....	29
2.7.2. Farmakološko liječenje .....	31



2.7.3. Liječenje obiteljskih oblika primarnog aldosteronizma .....	32
2.8. Primarni aldosteronizam u trudnoći .....	33
2.9. Praćenje bolesnika s primarnim aldosteronizmom .....	34
2.9.1. Postoperativno praćenje .....	34
2.9.2. Dugoročno praćenje .....	35
<b>3. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>37</b>
<b>4. ZAHVALA .....</b>	<b>38</b>
<b>5. LITERATURA.....</b>	<b>39</b>
<b>ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>52</b>

## **SAŽETAK**

### **Novosti u dijagnostici i liječenju arterijske hipertenzije u primarnom aldosteronizmu**

Ana Đuran

Primarni aldosteronizam (PA) je skupina poremećaja kod kojih je proizvodnja aldosterona neprikladno visoka za razinu natrija i relativno autonomna od glavnih regulatora lučenja – reninsko-angiotenzinskog sustava i koncentracije kalija. Pacijenti su obično mlađe do srednje životne dobi, a prezentiraju se najčešće rezistentnom hipertenzijom i hipokalijemijom. Izračunavanje omjera aldosterona i renina (ARR) uz povišenu koncentraciju aldosterona u serumu trenutno je najpouzdanije dostupno sredstvo probira za PA. Povišen ARR zahtijeva daljnju potvrdu ili isključivanje autonomne sekrecije aldosterona primjenom nekog od potvrdnih biokemijskih testova. Kao prva pretraga u podtipizaciji PA preporuča se kompjuterizirana tomografija nadbubrežnih žlijezda koja služi isključivanju maligniteta i orijentaciji o morfologiji nadbubrežnih vena. Kateterizacija nadbubrežnih vena ima najveću osjetljivost i specifičnost u dijagnozi unilateralnog PA i predstavlja zlatni standard. Jedna od novosti u dijagnostici PA jest korištenje brzog intraproceduralnog testa za kortizol tijekom AVS postupka. Na pomolu su također i neinvazivne pretrage, poput PET-CT-a galijem koje bi u budućnosti mogle poslužiti kao zamjena AVS-u u dijagnostici podvrste PA. Laparoskopska unilateralna totalna adrenalektomija se smatra zlatnim standardom u liječenju unilateralnih oblika PA, no novije studije predlažu parcijalnu adrenalektomiju kao alternativnu metodu u svrhu očuvanja funkcionalnog tkiva nadbubrežne žlijezde. Hipertenzija se izliječi u oko 50% pacijenata s unilateralnim PA nakon adrenalektomije, a kod većine preostalih pacijenata krvni tlak se lakše regulira s manjim brojem antihipertenzivnih lijekova, dok kod manjeg broja pacijenata, perzistira rezistentna hipertenzija. Pacijenti s bilateralnim oblicima primarnog aldosteronizma, kao i oni s kontraindikacijom za operativno liječenje, tretiraju se medikamentozno. Lijek prvog izbora je spironolakton, a zbog čestih nuspojava, uvodi se selektivniji eplerenon. Na temelju novih otkrića, očekuje se da će inhibitori aldosteron sintetaze biti prihvaćeni kao održiva opcija za liječenje rezistentne hipertenzije i primarnog aldosteronizma, a potencijalno i nesteroidni antagonist mineralokortikoidnih receptora finerenon.

Ključne riječi: primarni aldosteronizam, arterijska hipertenzija, kateterizacija nadbubrežnih vena, adrenalektomija

## **SUMMARY**

### **Novelties in the diagnostics and treatment of arterial hypertension in primary aldosteronism**

Ana Đuran

Primary aldosteronism (PA) is a group of disorders in which aldosterone production is inappropriately high for sodium levels and relatively autonomous from renin–angiotensin system activity and potassium levels. Patients with PA are usually younger to middle-aged, and most often present with resistant hypertension and hypokalemia. Calculation of the aldosterone-renin ratio (ARR) combined with high serum aldosterone concentration is currently the most reliable screening method of primary aldosteronism. Elevated ARR requires further confirmation or exclusion of autonomous aldosterone secretion using one of the confirmatory biochemical tests. Adrenal CT is recommended as initial study in subtyping PA in order to exclude malignancy and to assist interventional radiologists and surgeons with adrenal vein anatomy. Adrenal vein sampling (AVS) has the highest sensitivity and specificity in subtyping PA and remains the gold standard. One of the novelties in the diagnostics of PA is intraprocedural rapid cortisol assay. Non-invasive tests, such as gallium PET-CT might serve as a substitute for AVS in the diagnosis of PA in the future. Laparoscopic unilateral total adrenalectomy is considered the gold standard in the treatment of unilateral forms of PA, but recent studies suggest partial adrenalectomy as an alternative method in order to preserve the functional tissue of the adrenal gland. Hypertension is cured in about 50% of patients with unilateral PA after adrenalectomy, and in most of the remaining patients, blood pressure is more easily regulated with fewer antihypertensive drugs, while resistant hypertension persists in a smaller number of patients. Patients with bilateral forms of primary aldosteronism, as well as those with contraindications for operative treatment, are treated medically. The drug of first choice is spironolactone, but due to its frequent side effects more selective drug, eplerenone is used. Based on the new findings, aldosterone synthase inhibitors are expected to be accepted as a viable option for the treatment of resistant hypertension and primary aldosteronism. A nonsteroidal mineralocorticoid receptor blocker finerenone might also find its place in treatment of primary aldosteronism.

Key words: primary aldosteronism, arterial hypertension, adrenal venous sampling, adrenalectomy

## 1. UVOD

### 1.1. ALDOSTERON U FIZIOLOŠKIM UVJETIMA

#### 1.1.1. Anatomija i fiziologija kore nadbubrežne žlijezde

Nadbubrežne žlijezde su par endokrinih organa koji se nalaze na vrhu svakog bubrega. Svaka nadbubrežna žlijezda sastoji se od dvije regije, vanjske kore i unutarnje srži, koje proizvode različite hormone, te posljedično imaju različite funkcije (1).

Kora nadbubrežnih žlijezda luči dvije glavne vrste hormona: mineralokortikoide i glukokortikoide. Osim toga, luči male količine spolnih hormona, uglavnom androgena. Mineralokortikoidi su dobili ime zbog važnog utjecaja kojeg imaju na elektrolite u izvanstaničnoj tekućini, posebice na natrij i kalij. Glukokortikoidi nose ime po njihovoj ulozi u podizanju koncentracije glukoze u krvi. Srž nadbubrežne žlijezde dio je simpatičkog živčanog sustava te proizvodi i izlučuje dva hormona, adrenalin i noradrenalin, koji su uključeni u odgovor tijela na stres. Zajedno, nadbubrežne žlijezde igraju ključnu ulogu u održavanju homeostaze, proizvodeći hormone koji reguliraju širok raspon fizioloških procesa, poput krvnog tlaka, frekvencije srca i razine glukoze u krvi. Kora nadbubrežne žlijezde odrasle osobe dijeli se anatomski i fiziološki u tri sloja: zona glomerulosa, zona fasciculata i zona reticularis. Zona glomerulosa je tanak sloj stanica, koji leži površinski, a čini oko 15% kore nadbubrežne žlijezde. Sadržava enzim aldosteron-sintetazu, te zbog toga jedino te stanice mogu lučiti veću količinu aldosterona. Zona fasciculata zauzima 75% kore nadbubrežne žlijezde. Pod snažnim utjecajem adrenokortikotropnog hormona (ACTH), stanice luče kortizol i kortikosteron te male količine adrenalnih androgena i estrogena. Zona reticularis, unutarnji sloj kore, luči adrenalne androgene te male količine estrogena i poneke glukokortikoide (1).

#### 1.1.2. Sinteza aldosterona

U ljudi se svi steroidni hormoni, uključujući i hormone kore nadbubrežne žlijezde, sintetiziraju iz kolesterola. Postoje dva temeljna načina kojima stanice kore nadbubrežne žlijezde pribavljaju kolesterol potreban za steroidogenezu. Jedan od njih je sinteza kolesterola de novo iz acetil koenzima A kao produkta metabolizma glukoze u stanicama kore iz čega nizom enzimskih reakcija nastaje kolesterol. Ipak, 80% kolesterola koji se koristi za sintezu dolazi iz cirkulacije, putem lipoproteina male gustoće (LDL). LDL, difundiraju iz plazme u međustaničnu tekućinu te se vežu na

membranske receptore stanica kore, koji se nalaze u tvorbama nazvanim obložene jamice. Te se jamice procesom endocitoze uvlače u stanicu, formiraju se mjehurići koji se udružuju s lizosomima i oslobađaju kolesterol. Transport kolesterola u stanice kore nadbubrežne žlijezde nadzire se mehanizmima povratne sprege koji mogu promijeniti količinu kolesterola dostupnog za sintezu hormona. ACTH povećava broj membranskih receptora za LDL te aktivnost enzima koji oslobađaju kolesterol iz LDL, te na taj način potiče stvaranje steroidnih hormona kore nadbubrežne žlijezde (1).

Dvije glavne funkcionalne skupine enzima uključene u biosintezu svih steroidnih hormona, su enzimi citokrom P450 (CYP) i hidroksteroid dehidrogenaza (HSD). Prvi korak u sintezi aldosterona je pretvorba kolesterola u pregnenolon, koju katalizira enzim kolesterol dezmolaza (CYP11A1). Taj korak je usko grlo u stvaranju hormona i zajednički je korak u svim trima zonama kore nadbubrežne žlijezde. Pregnenolon se zatim pretvara u progesteron pomoću enzima 3 $\beta$ -hidroksteroid dehidrogenaze tip 2 (3 $\beta$ -HSD2). Progesteron se potom pretvara u 11-deoksikortikosteron pomoću enzima 21-hidroksilaze (CYP21A2). Zatim, enzim aldosteron-sintetaza (CYP11B2) katalizira posljednje korake u sintezi aldosterona. Pretvara 11-deoksikortikosteron u kortikosteron, kortikosteron u 18-hidroksikortikosteron te potom u aldosteron. Svi koraci u sintezi aldosterona se odvijaju u dvama staničnim organelima, u mitohondrijima i endoplazmatskom retikulumu. Nakon što se aldosteron sintetizira, otpušta se u krvotok i putuje do ciljnih tkiva, gdje ispoljava svoje fiziološke učinke. Tek oko 60% aldosterona veže se za bjelančevine plazme, pa je oko 40% aldosterona u slobodnom obliku. Zbog toga ima razmjerno kratak poluživot od oko 20 minuta (1).

### 1.1.3. Regulacija lučenja aldosterona

#### 1.1.3.1. Regulacija lučenja aldosterona putem renin-angiotenzin-aldosteron sustava

Ključni signalni put u regulaciji izlučivanja aldosterona u normalnim fiziološki uvjetima je renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) sustav. Taj signalni put odgovara na sniženu koncentraciju natrija podraživanjem stanica macule dense u distalnom kanaliću bubrega ili na sniženi intravaskularni tlak/volumen podraživanjem baroreceptora karotidnog sinusa. To dovodi do oslobađanja renina iz jukstaglomerularnih stanica cijepanjem njegovog prekursora prorenina. Renin koji cirkulira u plazmi hidrolizira angiotenzinogen, kojeg izlučuje jetra u dekaeptid angiotenzin I. Nadalje, angiotenzin

konvertirajući enzim (ACE) pretvara inaktivni angiotenzin I u oktapeptid angiotenzin II uklanjajući dipeptid His-Leu, uglavnom unutar pluća. Angiotenzin II ima brojne hipertenzivne učinke, djeluje kao snažan vazokonstriktor, također izravno inducira oslobađanje kateholamina iz srži nadbubrežne žlijezde. Poticanjem sinteze aldosterona, angiotenzin II također povisuje krvni tlak reapsorpcijom soli i zadržavanjem tekućine. U odraslih ljudi ovaj učinak je posredovan preko tipa 1 receptora angiotenzina II (AT1R) smještenih na membrani adrenokortikalnih stanica zone glomerulose. Kao i svaki receptor spregnut s G-proteinom, AT1R je integralni transmembranski protein građen od sedam transmembranskih domena koje su vezane s heterotrimernim G-proteinom koji se sastoji od  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  podjedinice. Vezanje angiotenzina II za receptor dovodi do konformacijske promjene i zamjene molekule GDP za GTP u  $\alpha$  podjedinici što uzrokuje disocijaciju heterotrimeru. Nizvodni učinci bilo kojeg receptora vezanog za G protein su određeni tipovima  $\alpha$  podjedinice s kojima je povezan. U slučaju AT1R, njegovi povezani heterotrimerni G proteini uključuju G $\alpha_q$  ili G $\alpha_{11}$  podjedinice koje nakon disocijacije aktiviraju fosfolipazu C. PLC zatim hidrolizira fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat u diacilglicerol i inozitol 1,4,5-trifosfat, koji oboje imaju nizvodne signalne uloge koje izazivaju porast intracelularnog kalcija. Postignuta povišena koncentracija Ca<sup>2+</sup> u citoplazmi stanica zone glomerulose rezultira aktivacijom kalcij/kalmodulin ovisnih protein kinaza (CaMK). Od CaMK izraženih u zoni glomerulosi, čini se da je CaMKII ključna za aldosteronski odgovor i vjerojatno je da to uzrokuje fosforilaciju steroidogenog akutnog regulatornog proteina (StAR) opaženu pri višim koncentracijama kalcija u citoplazmi, što rezultira većom opskrbom kolesterola u mitohondrijima i ubrzanje koraka pretvorbe kolesterola u pregnenolon, što značajno povećava steroidogenezu (2).

#### 1.1.3.2. Regulacija lučenja aldosterona putem plazmatske koncentracije kalija

Stanice zone glomerulose vrlo su osjetljive na male poraste izvanstanične koncentracije kalija. Promjena koncentracije cirkulirajućeg kalija za 5-8% može promijeniti razinu aldosterona u serumu za 40–50% i varijacije u koncentraciji kalija ove magnitude mogu se inducirati i unosom hranom. Ova osjetljivost aldosterona na kalij odražava njegovu važnu ulogu u homeostazi kalija, koja se postiže regulacijom njegove sekrecije. Povećanje izvanstanične koncentracije kalija rezultira otvaranjem T- i L-tipa Ca<sup>2+</sup> kanala i u konačnici dovodi do aktivacije CAMK, sličnim mehanizmom kao i kod aktivacije angiotenzinom II. Postoje dokazi da kalij, za razliku od angiotenzina

II, može aktivirati stvaranje cikličkog adenozin-monofosfata (cAMP) unutar stanica zone glomerulose i tako potaknuti sintezu aldosterona (2).

#### 1.1.3.3. Regulacija lučenja aldosterona putem adrenokortikotropnog hormona

Dok je ACTH nedvojbeno glavni regulator lučenja kortizola unutar kore nadbubrežne žlijezde, također može izazvati lučenje aldosterona, ali u dozama daleko nižim od onih za kortizol. ACTH se luči iz prednjeg režnja hipofize kao dio neuroendokrine mreže koja reagira na stres i čini os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Formira se cijepanjem proopiomelanokortina, koji izlučuje prednji režanj hipofize, i djeluje tako što veže receptor spregnut s G-proteinom - melanokortinski receptor tipa 2 (MC2R). MC2R je prisutan u korteksu nadbubrežne žlijezde i ima isključivu selektivnost za ACTH, ali zahtijeva prisutnost pomoćnog proteina receptora melanokortina-2 za funkcioniranje. MC2R započinje proizvodnju cAMP-a preko svog pridruženog stimulacijskog G proteina, koji oslobađa  $\alpha$ Gs podjedinicu sposobnu za aktivaciju adenilat ciklaze. Time se stvara cAMP koji aktivira protein kinazu A, koja fosforilira različite proteine kako bi inducirala stvaranje steroida, uključujući StAR. Unatoč nedvojbenoj i značajnoj akutnoj stimulaciji steroidogeneze, općenito se smatra da ACTH ima ograničeni dugoročni učinak na razine aldosterona u plazmi (2). Ovo uvjerenje proizašlo je iz kliničkih studija, koje su pokazale da kontinuirana infuzija ACTH uzrokuje samo kratkotrajni porast aldosterona koji se vraća na početnu vrijednost unutar 72 h (3). Međutim, kasnije studije su pokazale da primjena ACTH na pulsatilni način koji pobliže modelira njegovu fiziološku sekreciju izbjegava ovaj fenomen "bježanja", što rezultira trajnim povećanjem cirkulirajućeg aldosterona (4). Utjecaj ACTH na lučenje aldosterona je nesumnjivo manje značajan u normalnim fiziološkim okolnostima od angiotenzina II i  $K^+$ , ali ne smije biti podcijenjen (2).

#### 1.1.3.4. Regulacija lučenja aldosterona putem ostalih mehanizama

Uz gore navedene glavne regulatorne sustave, pokazalo se da druge tvari moduliraju lučenje aldosterona iz zone glomerulose. Iako njihovi učinci nipošto nisu tako izraženi kao kod angiotenzina II, kalija ili ACTH, značajni su i vrijedni pažnje s obzirom na složeno međudjelovanje čimbenika koji određuju lučenje aldosterona.

Adipocitni hormon leptin je novoopisani regulator sinteze aldosterona koji djeluje izravno na stanice zone glomerulose kako bi povećao ekspresiju CYP11B2 i pojačao proizvodnju aldosterona putem mehanizama ovisnih o kalciju. Nadalje, izlučivanje

aldosterona posredovano leptinom pridonosi kardiovaskularnim bolestima u vidu profibrotičkog djelovanja i endotelne disfunkcije (5).

Atrijski natriuretski peptid (ANP) proizvodi srčani mišić u atriju, stanice ga izlučuju kao odgovor na povećano istežanje atrija zbog povećanog volumena krvi. Njegova glavna uloga je smanjenje izvanstaničnog volumena kroz stimulaciju bubrežnog izlučivanja natrija i vode. U skladu s ovim, ANP ima inhibitorni učinak na izlučivanje aldosterona (2).

Utvrđeno je da dopaminski receptori tipa 2 (D2R) igraju značajnu ulogu u inhibiciji lučenja aldosterona. Pokazalo se da su dva podtipa dopaminskih receptora, D2 i D4 receptori (D2R i D4R), izraženi u korteksu nadbubrežne žlijezde, uglavnom u zoni glomerulosi, i imaju suprotne učinke na lučenje aldosterona. D2R smanjuje lučenje aldosterona izazvano angiotenzinom II, dok D4R pojačava taj učinak (6).

Serotoninski 5-HT receptori prisutni su u nadbubrežnim žlijezdama brojnih organizama, pa tako i ljudi. U ljudi, serotonin uglavnom stimulira lučenje aldosterona putem aktivacije 5-HT<sub>7</sub> odnosno 5-HT<sub>4</sub> receptora. Serotoninska kontrola nadbubrežne steroidogeneze pojačana je u ekstremnim fiziološkim stanjima kao što su nedostatak natrija i kronični stres (7).

#### 1.1.4. Interakcija aldosterona i mineralokortikoidnih receptora

Mineralokortikoidni receptor (MR) je član superobitelji nuklearnih steroidnih receptora. Ovaj receptor je poznat kao važan igrač koji je uključen u nekoliko fizioloških i patoloških procesa. Ima tri poznata liganda: aldosteron, kortizol i progesteron. Unatoč višim razinama cirkulirajućih glukokortikoida u usporedbi s razinama aldosterona, selektivna aktivacija MR aldosteronom u epitelnom tkivu i glatkim mišićnim stanicama posljedica je koekspresije 11 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaze tipa 2 (11 $\beta$ -HSD2). Ovaj enzim razgrađuje kortizol u neaktivni metabolit kortizon, a kortikosteron u 11-dehidrokortikosteron. Iako su neke studije pokazale da se neki genomske učinci aldosterona uočavaju unutar 30 minuta nakon primjene hormona, poznato je da aldosteron većinu genomske djelovanja ostvaruje nakon nekoliko sati budući da su potrebni mehanizmi transkripcije i translacije (8).

U klasičnom modelu djelovanja aldosterona, prvi korak je ulazak aldosterona kroz staničnu membranu difuzijom. U citoplazmi se aldosteron veže za MR, zatim se



proteini toplinskog stresa oslobađaju iz MR-a, a kompleks hormon-receptor translocira se u jezgru gdje se veže na specifične regije DNA koja sadrži elemente koji reagiraju na mineralokortikoide. Vezanje kompleksa aldosteron-receptor na odgovarajuće elemente dovodi do transkripcije gena. Nakon toga, mRNA difundira u citoplazmu i ondje, zajedno s ribosomima, potiče sintezu bjelančevina. Prvi efekti izazvani genomskim putem mogu se vidjeti za 30 do 60 min nakon oslobađanja ili primjene aldosterona (8).

Uz svoje učinke na transkripciju gena, mineralokortikoidni receptori posreduju u brzim negenomskim učincima koji ne uključuju transkripciju gena, te se djelovanje postiže za nekoliko sekunda ili minuta. Otkriveno je da GPR30, 7 transmembranski receptor povezan s G-proteinom koji se naziva i GPER (*engl. G Protein-Coupled Estrogen Receptor 1*), posreduje u nekim negenomskim učincima aldosterona i možda predstavlja membranski MR. Međutim, fiziološki značaj potonjeg je još uvijek nejasan (9).

#### 1.1.5. Funkcije aldosterona

Najpoznatija fiziološka uloga aldosterona je povećanje reapsorpcije natrija u distalnom nefronu u svrhu održavanja ravnoteže natrija putem aktivacije apikalnih epitelnih natrijskih kanala (ENaC) i  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPaze na bazolateralnoj membrani. Aldosteron pojačava ekspresiju gena koji kodira  $\alpha$  podjedinicu ENaC (10). U interkaliranim stanicama tipa A, smještenim u distalnom tubulu i sabirnom kanaliću, izmjenjuju se ioni vodika i ioni kalija. Vodik se izlučuje u lumen, a kalij se apsorbira. Ovaj mehanizam sprječava tijelo da izgubi previše kalija, što uzrokuje relativno smanjenje vodikovih iona u krvi. Unutar interkaliranih stanica ne-A tipa, aldosteron povećava aktivnost apikalnih bikarbonat-kloridnih izmjenjivača, koji reapsorbiraju klorid iz lumena u stanicu i izlučuju bikarbonat iz stanice u lumen (11). Osim u bubregu, aldosteron djeluje na sličan način u žlijezdama slinovnicama, žlijezdama znojnicama i kolonu.

Prvotno se vjerovalo da su svi učinci posredovani aldosteronom ograničeni samo na epitelno tkivo nekoliko ciljnih organa. Međutim, brojne su studije proširile spektar organa i tkiva u kojima aldosteron djeluje. U skladu s ovim, pokazalo se da je (pato-) fiziologija srca i krvnih žila značajno pod utjecajem djelovanja ovog hormona. Naime, aldosteron je dobro poznati induktor srčane fibroze i hipertrofije, te djeluje kao pojačivač funkcije upalnih stanica, čime negativno utječe na funkciju i rast vaskularnih

stanica. Nadalje, poremećaji srčanog ritma primijećeni su u prisutnosti povišenih razina aldosterona u cirkulaciji. Dugoročno gledano, svi ovi učinci značajno doprinose nastanku kardiovaskularne bolesti i njezinoj progresiji u srčanu insuficijenciju. Hiperaldosteronizam je dokazano povezan s razvojem srčane insuficijencije. Konkretno, razine aldosterona u plazmi mogu biti gotovo dvadeset puta veće od normalnih granica u bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Iz tog razloga, aldosteron/MR inhibicija jedna je od terapijskih strategija (12). Visoke koncentracije aldosterona u kroničnoj bubrežnoj bolesti povezane su s padom procijenjene glomerularne filtracije (eGFR) i proteinurijom zbog čega je aldosteron prepoznat kao neovisni čimbenik rizika za progresiju bubrežnih bolesti. Mineralokortikoidni antagonisti imaju potencijal spriječiti nastanak i napredovanje kronične bubrežne bolesti i povezanih kardiovaskularnih komplikacija. Općenito, dodatak spironolaktona ili eplerenona terapijskom protokolu koji uključuje ACE inhibitor ili blokator angiotenzinskih receptora (ARB) povezan je sa smanjenjem proteinurije 30-50% (13).

#### 1.1.6. Metabolizam i ekskrecija aldosterona

Nakon što ispuni svoju fiziološku ulogu, aldosteron se uglavnom metabolizira u jetri. Steroidi su lipofilne molekule te su zbog toga potrebne metaboličke pretvorbe kako bi se povećala njihova topljivost u vodi i omogućilo učinkovito izlučivanje u urinu i žuči. Taj se metabolizam tradicionalno dijeli u dva uzastopna stupnja, reakcije faze 1 i faze 2. Reakcije faze 1 mijenjaju biološku aktivnost i u isto vrijeme dodaju ili otkrivaju funkcionalne skupine koje funkcioniraju kao mete za sljedeće reakcije faze 2. Reakcije faze 2 su reakcije konjugacije koje inaktiviraju spoj i povećavaju polaritet i topljivost u vodi, čime se olakšava izlučivanje putem urina i žuči. Glavne reakcije faze 1 za steroide su redukcija 3-keto- $\Delta^4$  skupine, interkonverzija hidroksi- i keto-skupina pomoću HSD/oksidoreduktaza i dodatne hidroksilacije pomoću CYP-a (14). Klasična reakcija faze 2 je konjugacija, uglavnom s glukuronidima, a u manjoj mjeri i sa sulfatima. Smatra se da konjugirani produkt nema ni mineralokortikoidni, niti glukokortikoidni učinak. Važno je da je sulfatizacija steroida reverzibilna i da se sulfatirani steroidi mogu hidrolizirati u slobodne steroide pomoću steroidne sulfataze, dok je glukuronidacija ireverzibilna u ljudi. Od tih metabolita se oko 25% izlučuje sa žuči fecesom. Preostali konjugirani oblici hormona stvoreni u jetri ulaze u cirkulaciju, ali se ne vežu za proteine plazme. Budući da su vrlo topljivi u plazmi, filtriraju se u bubrežima i izlučuju mokraćom (1).

## 1.2. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

### 1.2.1. Definicija arterijske hipertenzije

Arterijska hipertenzija je stanje trajno povišenih vrijednosti krvnog tlaka. Prema smjernicama Europskog društva za hipertenziju (ESH) i Europskog društva za kardiologiju (ESC) definira se ordinacijski izmjerenim vrijednostima sistoličkog tlaka  $\geq 140$  mmHg i/ili dijastoličkog tlaka  $\geq 90$  mmHg (15).

Arterijsku hipertenziju možemo klasificirati u nekoliko stupnjeva prema vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog tlaka (Tablica 1.).

Tablica 1. Stupnjevanje arterijske hipertenzije (15)

Kategorija AH	Sistolički tlak (mmHg)		Dijastolički tlak (mmHg)
Optimalan krvni tlak	<120	I	<80
Normalan krvni tlak	120-129	i/ili	80-84
Visoko normalan krvni tlak	130-139	i/ili	85-89
1.stupanj hipertenzije	140-159	i/ili	90-99
2.stupanj hipertenzije	160-179	i/ili	100-109
3.stupanj hipertenzije	$\geq 180$	i/ili	$\geq 110$
Izolirana sistolička hipertenzija	$\geq 140$	I	<90

Rezistentna hipertenzija predstavlja neregulirane vrijednosti arterijskog tlaka unatoč trima antihipertenzivima u optimalnim dozama od kojih je jedan obavezno diuretik (15).

### 1.2.2. Epidemiologija arterijske hipertenzije

Na temelju ordinacijski izmjerenih vrijednosti krvnog tlaka, globalna prevalencija hipertenzije procijenjena je na 1,13 milijardi u 2015. godini, s prevalencijom od preko 150 milijuna u srednjoj i istočnoj Europi. Ukupna prevalencija hipertenzije u odrasloj populaciji je oko 30 - 45% s nešto većom prevalencijom u muškoj populaciji (15). Nije pronađena značajna razlika u prevalenciji hipertenzije između razvijenih zemalja i zemalja u razvoju (16). S obzirom da populacija stari i usvaja sedentarni način života pretpostavlja se da će prevalencija arterijske hipertenzije i dalje rasti.

### 1.2.3. Podjela arterijske hipertenzije

Arterijska hipertenzija može biti primarna (esencijalna) i sekundarna. Sekundarna hipertenzija je stanje povišenog krvnog tlaka nastalo kao posljedica podležećeg uzroka, te čini 5-15% slučajeva arterijske hipertenzije. Češća je kod pacijenata mlađih od 40 godina i u slučajevima rezistentne hipertenzije (15).

#### 1.2.3.1. Etiologija sekundarne hipertenzije

Opstruktivna apneja u spavanju prepoznata je kao jedan od češćih uzroka sekundarne hipertenzije. Obilježavaju je hipopneje i apneje tijekom spavanja i somnolencija tijekom dana (15). Pospanost tijekom dana je potrebno evaluirati Epworthovom skalom gdje pacijenti ocjenjuju vjerojatnost da će zaspati tijekom različitih situacija. Ukoliko je rezultat  $\geq 10$  pacijentu treba učiniti polisomnografiju (17).

Prevalencija bubrežnih bolesti u općoj populaciji koja boluje od arterijske hipertenzije je 2-10%. Neke od bubrežnih bolesti koje mogu dovesti do hipertenzije su dijabetička nefropatija, glomerulonefritisi, intersticijske bolesti bubrega i policistična bubrežna bolest. Procjena oštećenja bubrežne funkcije se vrši mjerenjem serumske koncentracije kreatinina, procjenjivanjem glomerularne filtracije, analizom urina i ultrazvukom bubrega i po potrebi dodatnim pretragama uključujući biopsiju bubrega (15). Razvoj hipertenzije ima negativan utjecaj na bubrežne bolesti i ubrzava pogoršanje bubrežne funkcije (18).

Hipertenzija s endokrinom etiologijom u podlozi je uzrokovana povećanom sekrecijom hormona. Najčešći endokrini poremećaj koji rezultira hipertenzijom je primarni aldosteronizam, koji će biti detaljno opisan dalje u tekstu. Rjeđi uzroci su feokromocitom, Cushingov sindrom, hipo- i hipertireoza (15).

Stenoza bubrežne arterije je davno prepoznata kao jedan od uzroka povišenog krvnog tlaka. Mehanizam stenozе među starijom populacijom je ateroskleroza, dok kod mlađih stenoza uglavnom nastaje zbog fibromuskularne hiperplazije. U kliničkoj slici u statusu abdomena može se auskultirati šum nad renalnom arterijom, a za potvrdu dijagnoze koriste se Color-Doppler renalnih arterija i angiografske metode (19).

Koarktacija aorte je suženje segmenta torakalne aorte. Ovisno o položaju u odnosu na ductus arteriosus, razlikuju se preduktalni i postduktalni tip. Takvo suženje uzrokuje povišen krvni tlak proksimalno od koarktacije, a distalno snižen krvni tlak. Uglavnom se radi o urođenoj srčanoj grešci, no rijetko može nastati sekundarno nakon traume ili kao komplikacija arteritisa. Simptomi i njihovo vrijeme nastanka ovise o izraženosti stenozе. Klinička obilježja neliječene koarktacije aorte su razlika  $\geq 20/10$  mmHg u krvnom tlaku među gornjim ekstremitetima te gradijent tlaka  $>35$  mmHg između ruku i nogu, te hladnoća i oslabljen puls na donjim udovima. Dijagnosticira se slikovnim metodama, a liječi se kirurškom korekcijom ili perkutanom balonskom angioplastikom (s ili bez postavljanja stenta) (19).

#### 1.2.4. Komplikacije arterijske hipertenzije

Hipertenzivno oštećenje organa odnosi se na strukturne ili funkcionalne promjene u arterijama i ciljnim organima (srce, krvne žile, bubreg, oči i mozak) uzrokovane povišenim krvnim tlakom.

Srčani mišić radi pod povećanim tlačnim opterećenjem (*engl. afterload*) uslijed hipertenzije. To dovodi do hipertrofije lijeve klijetke, glavnog obilježja hipertenzivne bolesti srca. Uobičajeni pregled uključuje elektrokardiogram, kojim se može registrirati hipertrofija, no ultrazvuk srca pruža više informacija o dimenzijama srčanih komora, ali i o sistoličkoj i dijastoličkoj funkciji srca, koje su obično narušene u hipertenzivnoj bolesti. Pacijenti s hipertenzivnom bolesti srca imaju veći rizik za nastanak aritmija, infarkta miokarda i srčanog zatajenja (15).

Hipertenzija može negativno utjecati na vaskulaturu oštećenjem endotela i uzrokovati remodeliranje arterija i aterosklerozu. Mjerenje debljine intime-medije karotidnih arterija ultrazvukom je važan čimbenik u procjeni kardiovaskularnog rizika, iako se ne preporuča kao dio rutinskog pregleda hipertenzivnih bolesnika. Hipertenzija se povezuje i s nastankom aneurizmi i disekcije aorte (15).

Esencijalna hipertenzija je drugi po učestalosti uzrok kroničnog bubrežnog zatajenja, nakon dijabetičke nefropatije. Hipertenzivnim pacijentima se treba odrediti serumski kreatinin, eGFR i omjer albumina i kreatinina kao dio osnovnog panela testova za probir na ciljno oštećenje organa. Hipertenzivna nefropatija je sporijeg toka, pa većina bolesnika koji dosegnu završni stadij bubrežne bolesti uslijed neliječene hipertenzije nadomještanje bubrežne funkcije iziskuje u sedamdesetim godinama života (20).

Nalaz mrežničnih krvarenja, mikroaneurizmi i tvrdih eksudata na očnoj pozadini ukazuje na hipertenzivnu retinopatiju. Fundoskopija je potrebna kao rutinski pregled kod pacijenata s rezistentnom i kompliciranom hipertenzijom te osoba s dijabetesom (15).

Arterijska hipertenzija glavni je čimbenik rizika za moždani udar i druge akutne cerebrovaskularne poremećaje. Lakunarni infarkti, područja hiperintenziteta bijele tvari, mikrokrvarenja i atrofija moždanog tkiva neka su od patoloških nalaza na magnetskoj rezonanciji (MR) mozga kod hipertenzivnih bolesnika (15). Hipertenzivna encefalopatija je sindrom koji nastaje zbog utjecaja visokog krvnog tlaka na mozak, a klinički se manifestira glavoboljom, poremećajima svijesti, poremećajima vida i sniženjem kognitivnih funkcija (21).

#### 1.2.5. Terapija arterijske hipertenzije

Liječenje arterijske hipertenzije započinje kod svih bolesnika promjenom životnih navika. Preporučene mjere su smanjenje unosa soli na manje od 5 g dnevno, smanjenje konzumacije alkohola, uravnotežena prehrana, smanjenje tjelesne težine i kontinuirana tjelesna aktivnost.

Ipak, većina pacijenata s hipertenzijom zahtijeva i medikamentozno liječenje. U antihipertenzivnoj terapiji najčešće se koriste lijekovi iz sljedećih velikih skupina: ACE inhibitori (ACEi), blokatori angiotenzinskih receptora, blokatori kalcijevih kanala (CCB), diuretici (tijazidi i tijazidima slični diuretici), antagonisti mineralokortikoidnih receptora te u posebnim situacijama beta blokatori (15).

ACEi blokiraju RAAS sustav tako što sprječavaju pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II. Djelotvorni su u smanjenju albuminurije i usporavanju progresije kronične bubrežne bolesti. Isto vrijedi i za blokatore angiotenzinskih receptora. Najčešća nuspojava ACEi je suhi kašalj koja se javlja u 10% slučajeva, a smatra se da

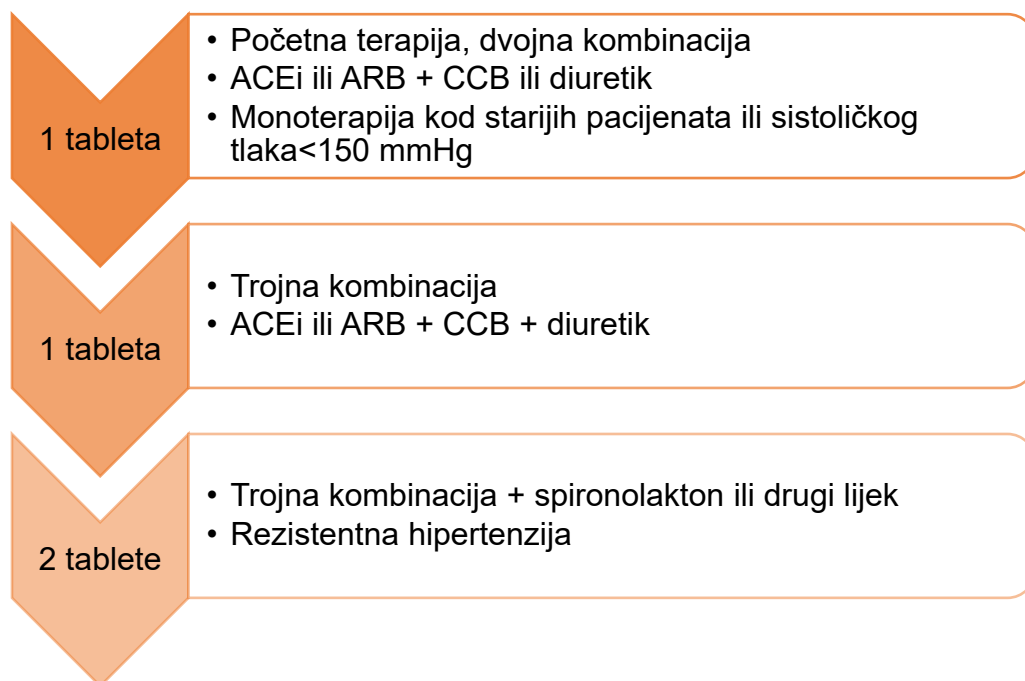
nastaje kao posljedica nakupljanja kinina, tvari P i prostaglandina (22). Rijetko se može razviti angioedem kao nuspojava. Kontraindikacije su bilateralna stenoza renalne arterije zbog mogućnosti nastanka akutnog zatajenja bubrega, zatim hiperkalijemija i trudnoća (15). ARB su primarno indicirani u situacijama kada se ACE inhibitori ne smiju upotrebljavati zbog razvoja kašlja ili drugih nuspojava. Kontraindikacije su iste kao i za ACE inhibitore.

Blokatori kalcijevih kanala smanjuju intracelularnu koncentraciju kalcija, uzrokuju relaksaciju glatkih mišića i vazodilataciju što dovodi do pada arterijskog tlaka. Dihidropiridini (amlodipin, nifedipin) uglavnom dovode do vazodilatacije, dok diltiazem i verapamil imaju predominantno utjecaj na smanjenje frekvencije srca i smanjenje kontraktilnosti miokarda. Kontraindikacije za ne-dihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala su bradikardija <60/min, AV-blok i sistolička disfunkcija s ežekcijskom frakcijom (EF) <40%. Nuspojave dihidropiridinskih blokatora su edemi potkoljenica, crvenilo i palpitacije (zbog refleksne tahikardije). Blokatori kalcijevih kanala često su prvi izbor kod starijih pacijenata i izolirane sistoličke hipertenzije (19).

Beta blokatori su posebno korisni u liječenju hipertenzije u specifičnim situacijama kao što su: simptomatska angina pektoris, stanje nakon infarkta miokarda, srčano zatajenje i kod mladih žena koje planiraju ostati trudne kao alternativa ACE inhibitorima. Tradicionalne kontraindikacije su astma ili kronična opstruktivna plućna bolesti te srčani blok (15,19).

Tijazidi (hidroklortiazid) i tijazidima slični diuretici (indapamid, klortalidon) smanjuju kardiovaskularni rizik i posebno su korisni u liječenju hipertenzije starijih bolesnika, izolirane sistoličke hipertenzije i hipertenzije sa srčanim zatajivanjem. Imaju hiperuricemični i dijabetogeni učinak. Tijazide se u višim stadijima kronične bubrežne bolesti zamjenjuje s diureticima Henleove petlje. Kontraindikacija za primjenu tijazidskih diuretika je giht (15).

Postupnik liječenja arterijske hipertenzije prikazan je na slici 1.



Slika 1. Algoritam liječenja nekomplikirane arterijske hipertenzije (15)

## 2. PRIMARNI ALDOSTERONIZAM

Primarni aldosteronizam (PA) je skupina poremećaja kod kojih je proizvodnja aldosterona neprikladno visoka za razinu natrija i relativno autonomna od glavnih regulatora lučenja (23).

### 2.1. Povijest primarnog aldosteronizma

Primarni aldosteronizam također je poznat kao Connov sindrom u čast dr. Jeromea W. Conna, koji je prvi opisao ovo stanje 1954. godine. Dr. Conn bio je endokrinolog koji je dao značajan doprinos razumijevanju hormonalnih poremećaja, osobito onih povezanih s nadbubrežnom žlijezdom. Izraz "Connov sindrom" koristi se posebice za označavanje primarnog aldosteronizma uzrokovanog funkcionalnim adenomom nadbubrežne žlijezde. Međutim, vrijedi napomenuti da nisu svi slučajevi primarnog aldosteronizma uzrokovani tumorima nadbubrežne žlijezde, tj. stanje može imati različite uzroke. Conn je za vrijeme Drugog svjetskog rata proveo razne studije analizirajući život u vrućem i vlažnom laboratorijskom okruženju u pokušaju definiranja prirode prilagodbe tijela na toplinski stres. Činilo se da ova prilagodba uključuje očuvanje natrija pomoću još uvijek neotkrivenog čimbenika zadržavanja soli. Izjavio je da postoje dokazi o stalnom porastu aktivnosti steroida koji zadržavaju sol u uvjetima



kroničnog stresa kakav je bio primjenjivan u pokusu. Nedugo nakon toga, spomenuti steroid otkrili su i opisali 1953. godine Simpson i Tait kao mineralokortikoid aldosteron. Indeks slučaj primarnog aldosteronizma, koji je opisao Jerome Conn, bila je 34-godišnja žena s dugogodišnjom anamnezom mišićne slabosti i rekurentnih grčeva, hipertenzijom, te poliurijom i nikturijom. Laboratorijske vrijednosti uključivale su hipokalemiju u serumu i alkalemiju pH 7,62. Imala je normalne vrijednosti 17-hidroksisteroida i 17-ketosteroida. Connovo dijagnostičko tumačenje bilo je da kombinacija metaboličke alkaloze s hipokalemijom i tetanijom upućuje na pretjeranu aktivnost aldosterona. Laboratorijskim pretragama utvrđeno je da je aktivnost u urinu bila 50 do 100 puta veća nego kod zdravih odraslih osoba, podupirući Connovu pretpostavljenu dijagnozu. Urolog William Baum, eksplorirao je pacijentičine nadbubrežne žlijezde, te na veliko zadovoljstvo istraživača, pronađen je benigni tumor nadbubrežne žlijezde čije je uklanjanje dovelo do izlječenja (24).

## 2.2. Epidemiologija primarnog aldosteronizma

Primarni aldosteronizam znatno je češći nego što se dosad mislilo, predstavljajući vjerojatno najčešći uzrok sekundarne hipertenzije. Promjene u percipiranoj epidemiologiji PA posljedica su povećanih istraživanja kod pacijenata s normokalemičnom hipertenzijom, a to predstavlja napredak u odnosu na klasičnu definiciju bolesti (25). Rezultati PAPPY studije (*engl. Primary Aldosteronism Prevalence in Hypertension*), prvog velikog prospektivnog istraživanja dizajniranog da pruži čvrste podatke o prevalenciji primarnog aldosteronizma, objavljeni su 2006. godine (26). Korištenjem temeljite dijagnostičke obrade kako bi se utvrdila prisutnost primarnog aldosteronizma i identificirao podtip rigoroznim skupom kriterija, ovo istraživanje pokazalo je da je ukupna prevalencija PA 11,2%, dok je aldosteron producirajući adenom pronađen u 42% slučajeva za koje se prvobitno smatralo da imaju PA (27). Veća prevalencija PA, čak do 15-20% viđa se u određenim skupinama pacijenata, kao što su oni s dijabetesom tipa 2, refraktornom hipertenzijom ili sindromom apneje u snu. U tim se populacijama ispitivanje aldosterona treba smatrati rutinom u algoritmu dijagnostičkih postupaka, a hipokalijemija ne bi trebala biti determinanta u procesu probira (25). Poznavanje točne prevalencije bolesti u rizičnoj populaciji, zajedno s anamnezom pacijenta je temeljni podatak za procjenu vjerojatnosti razvoja primarnog aldosteronizma kod pojedinog bolesnika (26). Primarni aldosteronizam najčešći je među mladim ili sredovječnim hipertenzivnim pacijentima, ali PA među starijim

osobama postaje sve češći. Ipak, kod probira za PA i tumačenja rezultata testa u starijih pojedinaca treba imati na umu da se osjetljivost na sol povećava s godinama i da aktivnost renina u plazmi ima trend smanjenja s dobi, a time omjer aldosterona i renina tendenciju povećanja (28).

### 2.3. Klasifikacija primarnog aldosteronizma

Anatomski primarni aldosteronizam može se podijeliti na neoplastični (adenomi, karcinomi i ektopični tumori) i netumorski (jednostrana ili bilateralna hiperplazija zone glomerulose i oblici obiteljskog hiperaldosteronizma) (29).

Klinička klasifikacija primarnog aldosteronizma razlikuje kirurški izlječive i nekirurški ispravljive oblike. U prvu skupinu spadaju: aldosteron producirajući adenom (APA) i aldosteron producirajući mikronodul, unilateralna hiperplazija ili primarna adrenalna hiperplazija i neke vrste tumora, primjerice, ekstraadrenalni tumori koji izlučuju aldosteron i aldosteron producirajući karcinom. Drugoj skupini, u kojoj kirurški tretman ne dovodi do izlječenja, pripadaju bilateralna adrenalna hiperplazija (BAH), obiteljski hiperaldosteronizam tip I (glukokortikoidima popravljiv aldosteronizam) i drugi genetski oblici aldosteronizma (30).

Histopatološka klasifikacija primarnog aldosteronizma temelji se na standardnoj morfološkoj analizi preparata reseciranih nadbubrežnih žlijezda, uz novitet imunohistokemijskog bojenja na CYP11B2. Aldosteron-producirajući adenom (> 1 cm) i karcinom kore nadbubrežne žlijezde koji producira aldosteron pojedinačne su lezije jasno vidljive i rutinskim hematoksilin-eozin (HE) i imunohistokemijskim bojenjem na CYP11B2. Razlikuju se po znakovima zloćudnosti, koji se u slučaju karcinoma uočavaju makro- i mikroskopski. Pojedinačne lezije <1 cm vidljive HE i imunohistokemijskim bojenjem označene su kao aldosteron-producirajući noduli, dok su one koje se teško razlikuju pomoću HE, ali uvijek vizualiziraju na imunohistokemijskom bojenju, nazvane aldosteron-producirajući mikronoduli, ranije poznati kao klasteri stanica koje proizvode aldosteron. Aldosteron producirajuće nodularne i mikronodularne lezije često se prikazuju gradijentom imunološkog bojenja na CYP11B2 s opadajućim intenzitetom od vanjskog prema unutarnjem dijelu lezije. Kada su multifokalni, ovi se entiteti nazivaju višestruki aldosteron-producirajući noduli, odnosno višestruki aldosteron-producirajući mikronoduli, što odgovara starijem izrazu

"mikronodularna hiperplazija". Difuzna hiperplaziju koja proizvodi aldosteron karakterizira kontinuirano obojenje CYP11B2 duž zone glomerulose (31).

Klasično, dva glavna uzroka primarnog aldosteronizma obuhvaćaju APA (30-40%) i BAH (60-70%), koji se također naziva idiopatski hiperaldosteronizam (IHA), izraz koji bi se trebao koristiti ukoliko nema dokaza bilateralne hiperplazije na slikovnim pretragama (32). Iako je većina slučajeva primarnog aldosteronizma sporadična, 1-6% bolesnika može imati obiteljski oblik bolesti (33). Do sada su utvrđena četiri oblika obiteljskog hiperaldosteronizma (FH-I do FH-IV), zajedno s PASNA sindromom koji je osim primarnim aldosteronizmom, obilježen epileptičkim napadajima i drugim neurološkim abnormalnostima. Radi se o genetskoj bolesti, ali ne i obiteljskom obliku PA (34). Obiteljski hiperaldosteronizam tip I najčešći je oblik monogenske hipertenzije opisan 1966. godine, kada je Sutherland izvijestio o slučaju oca i sina koji su pokazivali kliničke znakove PA (hipertenzija, hipokalijemija, potisnuta plazmatska aktivnost renina) koji su se mogli ublažiti primjenom glukokortikoida deksametazona, odakle i naziv aldosteronizam popravljiv glukokortikoidima (35,36). Nasljeđuje se autosomno dominantno, a molekularna osnova leži u kimeričnom genu CYP11B1/CYP11B2, koji je rezultat nehomolognog crossing-overa između gena CYP11B1 koji kodira 11 beta-hidroksilazu i CYP11B2 koji kodira aldosteron sintetazu. Rezultat je kimerični enzim koji može sintetizirati aldosteron pod kontrolom ACTH (37).

#### 2.4. Klinička slika primarnog aldosteronizma

Klinička slika primarnog aldosteronizma može varirati među pojedincima. Međutim, postoji nekoliko karakteristika povezanih s ovim stanjem. Pacijenti su najčešće mlađe do srednje životne dobi (28). Jedan od primarnih simptoma je hipertenzija. Važno je napomenuti da neće svi pojedinci s primarnim aldosteronizmom imati visoki krvni tlak, ali kada je prisutan, on ima tendenciju biti viši i otporniji na standardne antihipertenzivne lijekove te su za kontrolu hipertenzije obično potrebna bar 3 antihipertenzivna lijeka (38).

Primarni aldosteronizam se u rutinskim laboratorijskim pretragama obično prezentira hipokalijemijom, razinom natrija na gornjoj granici referentnog intervala i metaboličkom alkalozom (19).

Hipokalijemija se dosad smatrala *conditio sine qua non* u dijagnozi primarnog aldosteronizma, međutim, sada se procjenjuje da manje od 37% pacijenata koji imaju

primarni aldosteronizam, imaju i hipokalijemiju (39). Pokazalo se da prisutnost hipokalijemije ima nisku osjetljivost, a odsutnost hipokalemije nisku negativnu prediktivnu vrijednost u dijagnozi primarnog aldosteronizma (23). Težina kliničkih manifestacija obično je proporcionalna stupnju i trajanju hipokalijemije u serumu. Simptomi općenito ne postaju prisutni sve dok kalij u serumu ne padne ispod 3,0 mmol/L, osim u slučaju naglog pada koncentracije. Karakteristike hipokalijemije su: mišićna slabost, palpitacije, mišićni grčevi, slabost i promjene u elektrokardiogramu (U-valovi, aplanirani T-val i promjene ST segmenta) (26,28). Kao posljedica hipokalijemije može doći do tubularnog oštećenja i nefrogenog dijabetesa insipidusa koji se prezentira polidipsijom i poliurijom. Rijetka klinička manifestacija je povremena tetanija koja se javlja zbog metaboličke alkaloze i hipokalcijemije (19).

Ne postoje specifična obilježja fizikalnog pregleda koja mogu uputiti liječnika na dijagnozu PA, međutim mogu nastati brojne posljedice zbog djelovanja visokog arterijskog tlaka na ciljne organe poput hipertrofije lijeve klijetke, proteinurije i oštećenja bubrežne funkcije, hipertenzivne promjene retine, krvnih žila ili neuroloških komplikacija i sl. (38).

## 2.5. Komplikacije primarnog aldosteronizma

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom imaju povećan kardiovaskularni rizik zbog djelovanja visokog krvnog tlaka, ali i zbog utjecaja povišene razine aldosterona u serumu neovisno o arterijskoj hipertenziji. Djelovanje tih faktora se najčešće očituje nalazom hipertrofije lijeve klijetke uz oštećenu sistoličku i dijastoličku funkciju lijevog ventrikula (41). Rezultati nekoliko istraživanja pokazuju da su kardiovaskularne komplikacije češće u bolesnika s primarnim aldosteronizmom nego u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom s usporedivim profilima kardiovaskularnog rizika. Neke od takvih komplikacija su cerebrovaskularni inzult, intracerebralna krvarenja, infarkt miokarda, atrijska fibrilacija i dr. (42). U prilog tome ide i prospektivna studija koja je uspoređivala 54 pacijenta s primarnim aldosteronizmom koji su bili na liječenju ili spironolaktonom ili na kirurškoj resekciji adenoma nadbubrežne žlijezde. Kontrolna skupina bili su bolesnici s esencijalnom hipertenzijom usklađeni po usporedivim kardiovaskularnim čimbenicima rizika. Studija je otkrila da su prije liječenja pacijenti s primarnim aldosteronizmom imali veću prevalenciju kardiovaskularnih događaja nego oni s esencijalnom hipertenzijom. Nakon liječenja viška aldosterona, bilo da se radilo

o kirurškoj resekciji adenoma ili spironolaktonu, više nije bilo dodatno povišenog kardiovaskularnog rizika za one s primarnim aldosteronizmom (43).

Povećan morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih bolesti se djelomično može objasniti i povećanom prevalencijom dijabetesa tipa 2 i metaboličkog sindroma kod bolesnika s PA u usporedbi s kontrolama koji se podudaraju po spolu, dobi, indeksu tjelesne mase (BMI) i krvnom tlaku (44).

Pretjerana izloženost aldosteronu može negativno utjecati na bubrežnu funkciju te inducirati glomeruloskleroza, renalnu fibrozu i oštećenje podocita (45–47). Primarni aldosteronizam povezan je s prekomjernim izlučivanjem albumina mokraćom. Albuminurija je u ovom slučaju vjerojatno posljedica oštećenja proksimalne tubularne reapsorpcije uslijed hipokalemijske nefropatije i/ili direktnog efekta visokih razina cirkulirajućeg aldosterona (48). Pretjerana aktivacija mineralokortikoidnih receptora rezultira povećanim intravaskularnim volumenom i hiperfiltracijom, što se dokazuje povećanom procijenjenom brzinom glomerularne filtracije. Uklanjanje viška aldosterona i njegovog hiperfiltrirajućeg utjecaja rezultira smanjenjem GFR-a (49). Regresija albuminurije i bubrežne (hiper)filtracije nakon liječenja, barem djelomično sugerira model bubrežne disfunkcije u primarnom aldosteronizmu gdje je albuminurija uglavnom marker dinamičnog, a ne strukturnog bubrežnog oštećenja. Međutim, dugotrajno postojanje albuminurije kod značajnog udjela pacijenata sugerira postojanje ireverzibilnog strukturnog oštećenja, najvjerojatnije zbog dugotrajne hipertenzije prije liječenja (50).

Primarni aldosteronizam, uz prethodno navedene komplikacije, uzrokuje promjene u metabolizmu kalcija i funkciji paratireoidnih žlijezda. U nekoliko istraživanja kod pacijenata s PA evidentirana je znatna hiperkalcijurija, hipokalcijemija i povišena razina paratireoidnog hormona (51–53). U skupini pacijenata s primarnim aldosteronizmom denzitometrijom su dobivene značajno niže Z-vrijednosti, povećana prevalencija osteoporoze (definirana T-vrijednosti  $< 2,5$  i/ili prisutnosti netraumatskih prijeloma kralježaka) te vertebralnih fraktura u odnosu na skupinu bez PA (53). S obzirom da se primarni aldosteronizam terapijski može staviti pod kontrolu, treba ga razmotriti kao potencijalni uzrok sekundarnog hiperparatireoidizma. Osim toga, mjerenje serumskog paratireoidnog hormona u pacijenata s biokemijski potvrđenim PA moglo bi biti korisno za identifikaciju onih koji imaju veću vjerojatnost da imaju kirurški izlječivi APA u odnosu na BAH (54).

## 2.6. Dijagnostika primarnog aldosteronizma

### 2.6.1. Probir pacijenata

#### 2.6.1.1. Odabir pacijenata za probir na primarni aldosteronizam

S obzirom na nisku stopu dijagnosticiranja primarnog aldosteronizma, preporučen je probir pojedinaca s povećanim rizikom za PA (Tablica 2.).

Tablica 2. Skupine s povećanim rizikom za PA (23)

Krvni tlak >150/100 mmHg izmjeren 3 puta različitim danima
Hipertenzija (>140/90 mmHg) rezistentna na tri konvencionalna antihipertenzivna lijeka
Kontrolirana hipertenzija (<140/90) na četiri ili više antihipertenzivna lijeka
Hipertenzija uz spontanu ili diureticima izazvanu hipokalijemiju
Hipertenzija uz incidentalom nadbubrežne žlijezde
Hipertenzija uz opstruktivnu apneju u snu
Obiteljska anamneza ranog javljanja hipertenzije ili moždanog udara <40 godine
Prvi srodnici pacijenata s PA koji imaju arterijsku hipertenziju

Ovakav detaljan probir u konačnici može rezultirati velikim brojem lažno pozitivnih rezultata i izložiti pacijente nepotrebnim dijagnostičkim pretragama. Ipak, puno je veća vrijednost ranog otkrivanja PA i sprječavanja komplikacija i oštećenja ciljnih organa (23).

#### 2.6.1.2. Faktori koji utječu na omjer aldosterona i renina

Izračunavanje omjera aldosterona i renina (ARR) trenutno je najpouzdanije dostupno sredstvo probira za primarni aldosteronizam, a prvi puta su ga koristili Hiramatsu i sur. 1981. godine (55). Pokazalo se da je ARR osjetljivija metoda probira od pojedinačnog mjerenja kalija, aldosterona ili renina (23,55,56).

Neki lijekovi i medicinska stanja mogu utjecati na vrijednost ARR i uzrokovati pojavu lažno pozitivnih ili lažno negativnih rezultata (57). Lijekovi poput beta blokatora, centralnih agonista (npr. klonidin, metildopa), inhibitora renina i nesteroidnih protuupalnih lijekova utječu na znatnije snižavanje koncentracije renina, u odnosu na smanjenje koncentracije aldosterona te tako povećavaju ARR i broj lažno pozitivnih slučajeva. Lijekovi koji pokazuju suprotan učinak i povećavaju broj lažno negativnih

rezultata su ACE inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora, dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala te diuretici (58,59).

Dob također može utjecati na krivo tumačenje rezultata. Kod starijih osoba dolazi do pada razine renina koji prati postupno smanjenje bubrežne funkcije, dok je pad aldosterona manje izražen, zbog čega dolazi do povećanja ARR-a (60).

Trudnoća (61), renovaskularna hipertenzija i maligna hipertenzija (57) su neka od medicinskih stanja u kojima dolazi do otpuštanja prethodno suprimiranog renina i povećanog broja lažno negativnih rezultata.

Povećan ili smanjen unos soli hranom te promjene plazmatske koncentracije kalija također utječu na omjer aldosterona i renina (57,62), stoga je važno paziti na te parametre pri određivanju ARR-a.

#### 2.6.1.3. Određivanje omjera aldosterona i renina

Određivanje ARR-a je najosjetljivije kada se uzorci prikupljaju ujutro minimalno 2 sata nakon što su pacijenti ustali iz kreveta i obično nakon što su sjedili barem 5–15 minuta. Uzorci se trebaju prikupljati pažljivo kako bi se spriječila pojava staze i hemolize, a čuvanje se provodi na sobnoj temperaturi. Prije testiranja pacijenti bi trebali biti u stanju normokalijemije i bez posebnih restrikcija što se tiče unosa soli. MR antagonisti se trebaju ukinuti minimalno 4 tjedna prije mjerenja, a potencijalno i drugi, već spomenuti lijekovi, koji utječu na ARR. Kod blage hipertenzije je to moguće, ali kod težih oblika, antihipertenzivna terapija trebala bi se provoditi lijekovima koji imaju minimalan utjecaj na ARR, kao što su verapamil, hidralazin, prazosin i drugi alfa blokatori (23). Osim toga, potrebno je odrediti status uzimanja oralnih kontraceptiva ili hormonske nadomjesne terapije jer lijekovi koji sadrže estrogen mogu uzrokovati lažno pozitivan ARR (63). Pri analiziranju omjera aldosterona i renina trebalo bi u obzir uzeti sva stanja koja mogu utjecati na rezultat, kako ne bi došlo do pogrešnog tumačenja testova.

ARR se računa kao omjer aldosterona i plazmatske aktivnosti renina (PRA) ili omjer aldosterona i koncentracije renina u plazmi (DRC) (23). ARR je matematički više ovisan o reninu (64), stoga bi mjerenja renina trebala biti dovoljno osjetljiva kako bi izmjerile niske razine od 0,2 do 0,3 ng/mL/h (65,66). Trenutno se probir primarnog aldosteronizma u kliničkoj praksi uglavnom temelji na imunometrijskim metodama, uključujući radioimunoesej (RIA) ili kemiluminescentni imunoesej. Radioimunoesej

mjeri aktivnost renina, odnosno razinu angiotenzinogena pretvorenog u angiotenzin I po jedinici vremena, što posredno odražava razinu aktivnosti renina u plazmi. Neki laboratoriji još uvijek koriste RIA za mjerenje aldosterona u plazmi i urinu, iako se vrijednosti aldosterona zbog križne reaktivnosti s metabolitima aldosterona često precjenjuju, što utječe na preciznu kvantifikaciju (67). S druge strane, ti testovi su jednostavni, brzi i široko dostupni. Tandemska masena spektrometrija, također poznata kao MS/MS ili MS<sup>2</sup> jedna je od novijih analitičkih metoda koja omogućava standardizaciju testova i poboljšanu analitičku točnost (68–70).

#### 2.6.1.4. Interpretacija omjera aldosterona i renina

Zahvaljujući velikom broju testova za mjerenje aldosterona i renina koji se koriste za određivanje ARR-a i nedosljednosti u mjernim jedinicama koje se koriste, nema univerzalne granične vrijednosti iznad koje se mora posumnjati na PA. Različite granične vrijednosti u različitim centrima temelje se na različitim kombinacijama testova i, uz to, potvrđene su i testirane na različitim populacijama pacijenata. Mnoga su istraživanja ograničena na vrlo specifične populacije pacijenata, dok drugi prijavljuju ARR vrijednosti u općoj populaciji (71). Neki su istraživači izveli vrijednosti iz populacije zdravih normotenzivnih dobrovoljaca (66,72), dok su drugi dobili vrijednosti iz retrospektivnih ili prospektivnih istraživanja populacije pacijenata s PA (55,73). Ako se smatra važnim otkriti sve slučajeve PA, granična vrijednost mora biti niža. Ako je potrebno izbjeći lažno pozitivne slučajeve, prikladnije je povisiti graničnu vrijednost. Jedno od ograničenja ARR-a je da u prisutnosti vrlo niskih razina renina, ARR može biti povišen iako je koncentracija plazmatskog aldosterona također niska, na temelju koje bi sigurno mogli isključiti primarni aldosteronizam. Stoga se većina centara uz povišen omjer aldosterona i renina drže i kriterija koncentracije aldosterona > 15 ng/dl ili 410 pmol/l. Ipak, u jednoj studiji plazmatska koncentracija aldosterona (PAC) bila je <15 ng/dL u 36% od 74 pacijenata dijagnosticirana s primarnim aldosteronizmom i kod četiri od 21 pacijenta koji su imali unilateralni oblik PA. Iz toga proizlazi da bi niži PAC mogao biti povezan s bilateralnom adrenalnom hiperplazijom (74). Najčešće prihvaćene granične vrijednosti ARR su 30 kada su PAC (ng/dL) i PRA (ng/mL/h) izraženi u konvencionalnim mjernim jedinicama i 750 kada je PAC izražen u SI jedinicama (pmol/L) (23).



## 2.6.2. Testovi potvrde PA

Pozitivan probirni test zahtijeva daljnju potvrdu ili isključivanje autonomne sekrecije aldosterona primjenom jednog od četiri testa: oralno opterećenje solju, test fiziološkom otopinom (parenteralno opterećenje solju), kaptoprilski i fludrokortizonski test (23,75). Osim navedenih, u Japanu se koristi test primjene furosemida u uspravnom položaju (76). Protokoli koji uključuju jedan ili višestruke testove potvrde razlikuju se ovisno o lokaciji i ustanovi (75).

U slučaju spontane hipokalijemije, vrijednosti renina ispod razine detekcije i PAC >20 ng/dL (550 pmol/L), preporuke su da dodatni testovi potvrde nisu potrebni zbog vrlo vjerojatne dijagnoze PA (23).

### 2.6.2.1. Oralno opterećenje solju

Pacijent treba povećati unos soli na >200 mmol (oko 6 g)/dan tijekom tri dana. Adekvatnost unosa se provjerava mjerenjem 24h ekskrecije natrija urinom. Povećan unos soli može dodatno smanjiti serumski kalij pa ga treba kontrolirati mjerenjem i koristiti sporo-oslobađajuće formulacije kalijevog klorida za korekciju. Tijekom trećeg dana određuje se aldosteron u 24-satnom urinu (23). Preporuke su da se test ne izvodi ako pacijent ima izraženu i nekontroliranu arterijsku hipertenziju, renalnu insuficijenciju, srčanu aritmiju ili izraženu hipokalijemiju. PA nije vjerojatan ako je urinarni aldosteron <10 mcg/24 h. Vrijednost >12 mcg/24 ili >14 mcg/24h prema različitim izvorima, je vrlo vjerojatni PA (23).

### 2.6.2.2. Parenteralno opterećenje solju

Pacijent se postavlja u naslonjeni sjedeći položaj minimalno 1 sat prije testa i tijekom same infuzije. Tijekom testa se apliciraju 2 litre 0.9% otopine natrij klorida intravenski tijekom 4 sata, počevši ujutro od 8 do 9:30. Uzorci krvi se uzimaju na početku provedbe testa te nakon 4 sata u svrhu određivanja kalija, PRA, aldosterona i kortizola. Tijekom trajanja testa prate se krvni tlak i frekvencija (23). Neki autori smatraju da prethodno razgibavanje prije testa povećava osjetljivost testa (77). Preporuke i kontraindikacije su iste kao i kod testa oralnog opterećenja solju. Postinfuzijske razine aldosterona u plazmi <5 ng/dL čine dijagnozu PA malo vjerojatnom, dok su razine >10 ng/dL znak vrlo vjerojatnog PA. Vrijednosti između 5 i 10 ng/dL su inkonkluzivne, iako je

predložena granična vrijednost od 6,8 ng/dL koja nudi najbolji omjer između osjetljivosti i specifičnosti (78,79).

#### 2.6.2.3. Kaptoprilski test

Test se provodi u sjedećem položaju pri čemu pacijent uzima kaptopril u dozi od 25-50 mg peroralno, nakon što je barem 1 sat proveo u uspravnom položaju. Uzorci krvi se uzimaju na početku i nakon 1 ili 2 sata radi mjerenja PRA, aldosterona i kortizola. Normalan odgovor je pad aldosterona za >30% i porast PRA. U PA nema pada aldosterona i izostaje porast suprimirane PRA (23). Odgovor je uvjerljiviji u APA, a u BAH se češće mogu vidjeti granični rezultati (80). Test nema veliku pouzdanost, česti su lažno negativni ili dvosmisleni rezultati (81).

#### 2.6.2.4. Fludrokortizonski test

Pacijenti primaju 0,1 mg oralnog fludrokortizona svakih 6 h tijekom 4 dana, zajedno s dodatkom kalijevog klorida u svrhu održavanja normokalijemije. Uz adekvatan unos soli hranom uz obroke dodaje se 3 puta dnevno 30 mmol NaCl s polaganim otpuštanjem kako bi se održala adekvatna natrijureza. Četvrtog dana, aldosteron u plazmi i PRA se mjere u 10 sati, a kortizol u 7 i 10 sati. Aldosteron u plazmi >6 ng/dL potvrđuje PA, pod uvjetom da je  $PRA < 1$  ng/mL/h i da je plazmatska koncentracija kortizola u 10 sati niža od vrijednosti dobivene u 7 sati (kako bi se isključio učinak ACTH). Test je kompleksan i obično zahtijeva hospitalizaciju da bi se omogućilo pravilno izvođenje i spriječila pojava komplikacija (23,56).

### 2.6.3. Metode za utvrđivanje podtipa PA

Nakon biokemijske potvrde PA, neophodno je lokalizirati izvor hipersekrecije aldosterona, odnosno podtip PA i samim tim izbor optimalnog liječenja. Kao prva pretraga u tipizaciji PA preporuča se kompjuterizirana tomografija (CT).

#### 2.6.3.1. Kompjuterizirana tomografija

APA se na CT-u može prikazati kao hipodenzni nodul, obično promjera <2 cm. Slika idiopatske adrenalne hiperplazije može biti bez osobitosti ili pokazivati nodularne promjene. Adrenalni karcinomi obično imaju karakteristični maligni fenotip, a gotovo uvijek su >4 cm (23).

Postoje razne prepreke u tipiziranju PA isključivo slikovnim pretragama. Radiolozi bi mogli protumačiti male APA netočno kao adrenalnu hiperplaziju na temelju CT nalaza bilateralne nodularnosti ili normalnog izgleda nadbubrežne žlijezde. Nasuprot tome, prividni mikroadenomi nadbubrežne žlijezde zapravo mogu predstavljati područja hiperplazije, a jednostrana adrenalektomija bi bila neprikladna terapijska opcija. Osim toga, samo prisustvo tumora ne znači da je promjena izvor prekomjerne aldosteronske sekrecije. Nefunkcionalni jednostrani makroadenomi nadbubrežne žlijezde nisu rijetki, osobito kod starijih pacijenata i ne mogu se razlikovati od aldosteron producirajućih adenoma na CT-u. Magnetska rezonanca nema prednost nad CT-om u dijagnostičkom algoritmu jer se radi o skupljij pretrazi manje prostorne razlučivosti (23). Oslanjanje samo na kompjuteriziranu tomografiju ili magnetsku rezonancu može dovesti do pogrešnog dijagnosticiranja u oko 40% slučajeva u usporedbi s kateterizacijom nadbubrežnih vena (AVS), zlatnim standardom u otkrivanju podtipa PA (82). Rezultati studije Young i sur. pokazali su da bi na temelju CT nalaza 42 pacijenta (21,7%) bila isključena kao kandidati za potrebnu adrenalektomiju, a njih 48 (24,7%) moglo se podvrgnuti neprikladnoj operaciji (83). Ipak, CT je koristan dijagnostički alat za isključivanje maligniteta te kao pomoć u procjeni anatomije i pozicije nadbubrežnih vena u sklopu pripreme za postupak AVS-a (84).

#### 2.6.3.2. Kateterizacija nadbubrežnih vena

Kateterizacija nadbubrežnih vena, AVS (*engl. Adrenal Vein Sampling*) smatra se najpouzdanijom tehnikom lokalizacije uzroka PA koja omogućava razlikovanje unilateralne od bilateralne sekrecije aldosterona. Radi se o skupoj i invazivnoj metodi, koja se provodi samo u osoba s biokemijski dokazanim PA koji su kandidati za operativno liječenje. Iznimno, kod mlađih pacijenata (<35 godina) sa spontanom hipokalijemijom, visokim koncentracijama aldosterona i radiološkim značajkama koje odgovaraju adenomu na CT-u nadbubrežne žlijezde, smjernice sugeriraju da nema potrebe za AVS-om prije upućivanja na jednostranu adrenalektomiju. AVS se smatra dijagnostičkim zlatnim standardom zbog visoke osjetljivosti i specifičnosti (100% i 95%) u dijagnozi unilateralnog suviška aldosterona, što ga čini daleko superiornijom pretragom od CT-a (23).

Kateterizaciju bi u pravilu trebali izvoditi iskusni interventni radiolozi, koristeći perkutani femoralni pristup te nakon injiciranja niskih doza kontrasta potvrditi pristup nadbubrežnim venama. Pristup desnoj adrenalnoj veni je zahtjevniji, s obzirom da je

kraća od lijeve i drenira se u donju šuplju venu pod pravim kutom. AVS se može izvoditi sekvencijski ili simultano bilateralno, što se ne prakticira u mnogim centrima zbog zahtjevnosti postupka. Također, kateterizacija se često izvodi uz stimulaciju kosintropinom, sintetskim derivatom ACTH u bolusu ili infuziji. Stimulirajući kortizol, kosintropin smanjuje mogućnost njegovih spontanijih variranja uslijed stresa i olakšava verifikaciju pristupa adrenalnim venama. To je posebno značajno kada se pristupanje obavlja sukcesivno, a ne istovremeno. Kosintropin može smanjiti i fluktuacije aldosterona tijekom procedure i maksimizirati sekreciju iz APA, ali i pojačati izlučivanje aldosterona iz kontralateralne strane (23).

Tijekom postupka uzorkuje se krv iz desne i lijeve adrenalne vene i s periferije. Iz uzetog uzorka postproceduralno određuju se kortizol i aldosteron. Rezultati se dobivaju naknadno, nakon završetka samog postupka što ponekad rezultira potrebom za ponavljanjem ove invazivne procedure ukoliko nije bila uspješna. Omjer kortizola u pojedinoj adrenalnoj veni i na periferiji (donja šuplja vena - VCI) zove se indeks selektivnosti, a trebao biti veći od 5:1 ako se koristi protokol s kontinuiranom infuzijom kosintropina ili veći od 2:1 bez upotrebe kosintropina (23).

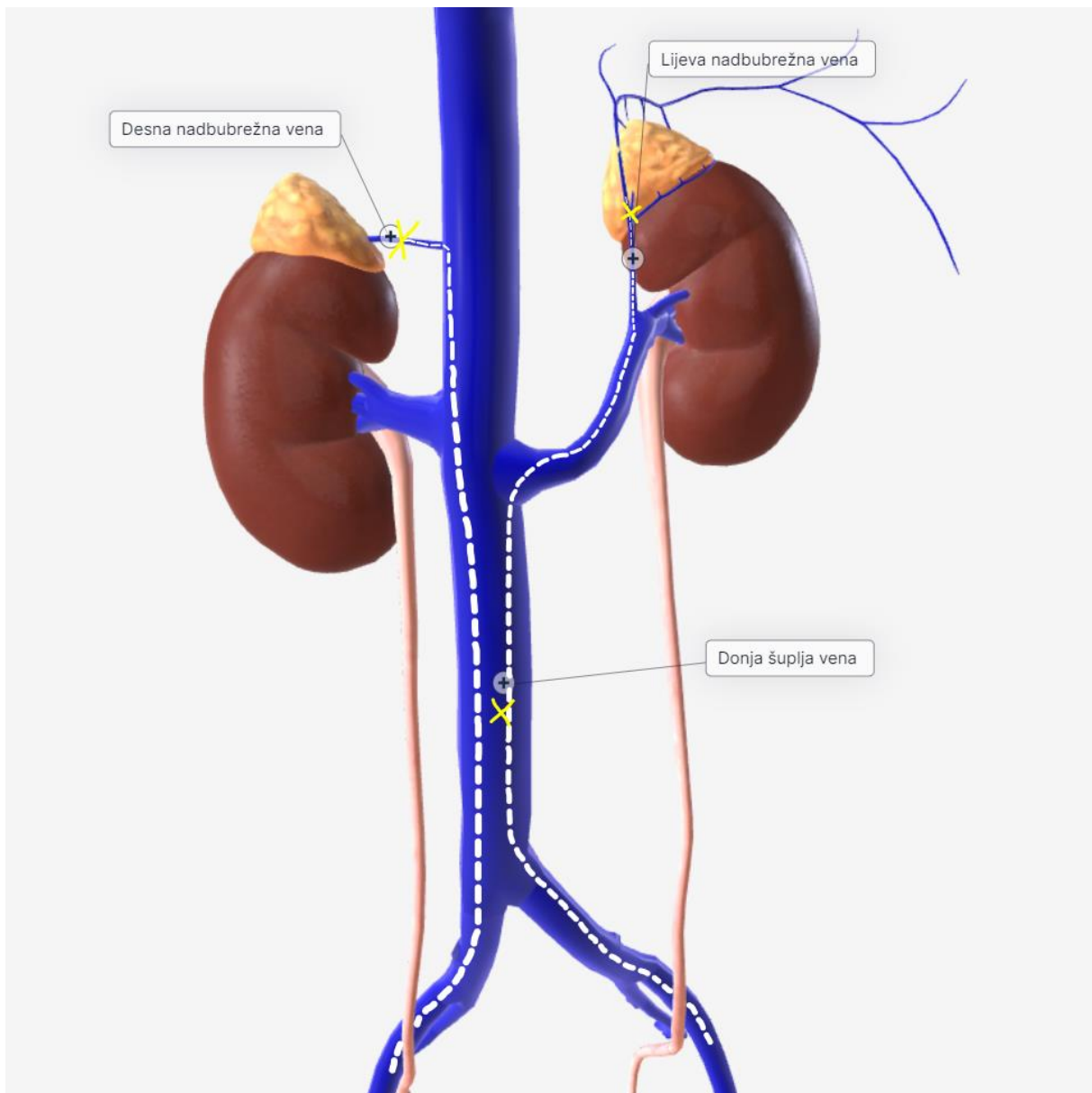
Indeks lateralizacije (LI) izračunava se dijeljenjem omjera aldosterona i kortizola u dominantnoj nadbubrežnoj veni s viškom aldosterona s onim u nedominantnoj nadbubrežnoj veni. Indeks lateralizacije, za vrijeme kontinuirane stimulacije kosintropinom, koji je veći od 4:1 ukazuje na unilateralni PA, dok indeks manji od 3:1 odgovara bilateralnoj hiperplaziji (osjetljivost 95% i specifičnost 100% u dijagnostici unilateralnog PA). Pacijente koji imaju omjer između ovih graničnih vrijednosti bi trebalo pažljivo promotriti u okviru njihove kliničke slike, CT-a i ostalih pomoćnih pretraga i eventualno uputiti na ponavljanje postupka AVS-a. Indeks lateralizacije veći od 2:1 bez stimulacije kosintropinom ukazuje na dijagnozu unilateralnog PA (23).

Kontralateralna ZG adrenalne žlijezde može biti potpuno potisnuta u unilateralnom PA. Stoga je kontralateralna supresija definirana na temelju pretpostavke da bi razina aldosterona u nezahvaćenoj nadbubrežnoj veni mogla biti niža od normalne razine aldosterona u serumu, koja je izmjerena u donjoj šupljij veni. Kontralateralni supresijski indeks (CSI) izračunava se dijeljenjem omjera aldosterona i kortizola u nedominantnoj nadbubrežnoj veni s onim u VCI. Spomenuti indeks, ukoliko je manji od 1, ide u prilog kontralateralnoj supresiji. CSI može poslužiti kao dodatni prediktor

lateralizacije, posebice ako je LI u „sivoj zoni“. Također, može se koristiti u slučajevima neuspjeha kateterizacije vene s viškom aldosterona (85).

Novost i potencijalna pomoć pri povećavanju broja uspješnih AVS postupaka proizlazi iz brzog intraproceduralnog semikvantitativnog testa za kortizol (IRCA) (86). Riječ je o testu koji se provodi tijekom same kateterizacije, iziskuje oko pola mililitra krvi izuzete s predmijevane pozicije lijeve i desne nadubrežne vene te s periferije. Krv se centrifugira, a potom se supernatant ispupetira na IRCA kit koji baziran na imunoesej metodi determinira visoke koncentracije kortizola. Potrebno je otprilike dvije minute za dobivanje rezultata. Pozitivan test označava adekvatnu pozicioniranost katetera dok negativan test upućuje na potrebu repozicije katetera. Ovaj test zasad je validiran u nekoliko japanskih centara bez velikog iskustva u kateterizaciji nadbubrežnih vena (86), a u tijeku je randomizirano kontrolirano istraživanje koje će pokazati pomaže li ovaj test i iskusnim interventnim radiolozima i treba li ga se uvesti u svakodnevnu kliničku praksu (87).

Druga potencijalna novost u dijagnostici PA je korištenje drugih markera osim kortizola za određivanje selektivnosti postupka. Naime, pojedine studije pokazuju da izračunavanje indeksa selektivnosti preko androstendiona ili meta- i normetanefrina omogućuje ispravniju analizu selektivnosti AVS postupka od kortizola zbog veće razlike u koncentraciji tih hormona i metabolita u adrenalnoj veni u odnosu na donju šuplju venu (87,88). Indeks selektivnosti za androstendion veći od 3 pruža optimalnu osjetljivost i specifičnost u AVS-u (89). Stoga, zamjena mjerenja kortizola ovim steroidima, a posebno androstendionom, koji je dostupan u većini laboratorija, može poboljšati dijagnostičku točnost AVS-a (87).



Slika 2. Skica kateterizacije nadbubrežnih vena

### 2.6.3.3. Pozitronska emisijska tomografija s kompjuteriziranom tomografijom

Metomidat, metilni analog anestetika etomidata, snažan je inhibitor  $11\beta$ -hidroksilaze i aldosteron sintetaze, posljednja dva enzima uključena u sintezu kortizola, odnosno aldosterona. Metomidat se može označiti s  $^{11}\text{C}$  i koristiti kao radiofarmak u pozitronskoj emisijskoj tomografiji (PET) u kombinaciji s kompjuteriziranom tomografijom (CT) za otkrivanje adrenokortikalnih tumora koji izražavaju te enzime. Također, dokazano je i da primjena deksametazona 3 dana prije pretrage suprimira  $11\beta$ -hidroksilazu, ali ne i aldosteron sintetazu, čime se olakšava otkrivanje žarišnih nadbubrežnih lezija s visokim unosom  $[^{11}\text{C}]$ metomidata zbog ekspresije CYP11B2,

gena koji kodira aldosteron sintetazu i razlikuje ih od normalnog nadbubrežnog tkiva (90). Prema istraživanju Burton i sur., specifičnost ove pretrage je 87%, a osjetljivost 76% što je još uvijek niže od AVS (91). Osim toga PET CT s metomidatom iziskuje potrebu za ciklotronom, a nezahvalna je i potreba za korištenjem deksametazona nekoliko dana ranije.

Novost u dijagnostici PA predstavlja i novi vid PET CT-a, onaj s radioaktivnim galijem. Naime, u adenomima koji proizvode aldosteron ekspresija adrenalnog CXC kemokinskog receptora tipa 4 (CXCR4) značajno je veća nego u normalnom nadbubrežnom tkivu ili nefunkcionalnim tumorima (92). Specifičan ligand za CXCR4, Pentixafor, obilježen s  $^{68}\text{Ga}$  može pružiti kliničku korist u tipiziranju PA. Stopa dijagnostičke podudarnosti  $^{68}\text{Ga}$  Pentixafor PET-CT s AVS je 90% u usporedbi s 54% između tradicionalnog CT-a i AVS-a. Ova metoda posebice je korisna u dijagnosticiranju pacijenata s unilateralnim adrenalnim tvorbama većim od 10 mm (93).

Ove neinvazivne pretrage zasad samo mogu poslužiti kao alternativa AVS-u u dijagnozi unilateralnog APA, kada je AVS nedostupan, neuspješan ili ga pacijent odbija (90,93).

#### 2.6.3.4. Scintigrafija nadbubrežnih žlijezda

Adrenokortikalna scintigrafija osigurava funkcionalne informacije o adrenokortikalnoj aktivnosti. Scintigrafija pomoću radiofarmaka  $[^{131}\text{I}]$  6 $\beta$ -jodometil-19 norkolesterol (NP-59) predstavljena je sedamdesetih godina prošlog stoljeća (94). Otkrivanje hiperfunkcionalnih adrenalnih lezija zahtijeva da se deksametazonom suzbije ne-autonomna adrenokortikalna aktivnost. Adenomi koji proizvode aldosteron često pokazuju unilateralni unos NP-59, dok je simetrični unos tipičan za IHA. Glavno ograničenje scintigrafije pomoću NP-59 je rezolucija planarne slike, pri čemu lezije manje od 1,5 cm u promjeru uglavnom nisu vidljive. To rezultira lažno negativnim rezultatima tijekom otkrivanja APA. Međutim, istraživanja su pokazala da je CT, kao modalitet lateralizacije poboljšao dijagnostičku točnost u otkrivanju APA. Kombinacija ove dvije pretrage mogla bi povezati funkcionalne s anatomskim abnormalnostima (95). Zbog ograničene osjetljivosti, većina autora osporava prednost scintigrafije u usporedbi s AVS-om, ali predlažu eventualno kao pomoćnu metodu u situacijama kada je AVS nalaz inkonkluzivan (96,97).

### 2.6.3.5. Testiranje na obiteljske oblike aldosteronizma

Genetsko testiranje na aldosteronizam popravljiv glukokortikoidima (GRA) ili FH-I preporuča se kod bolesnika s dijagnosticiranim primarnim aldosteronizmom prije 20. godine života i u onih koji imaju obiteljsku povijest PA ili moždanog udara u dobi mlađoj od 40 godina (23). Dijagnoza FH-I ili GRA temelji se na amplifikaciji kimeričnog gena CYP11B1/CYP11B2 lančanom reakcijom polimerazom (PCR) dugog dometa ili Southern blot metodom (23). Ukoliko se genetsko testiranje ne može izvesti ili priuštiti, kao alternativa se mogu koristiti manje pouzdani indirektni testovi kao što su mjerenje koncentracije 18-hidroksikortizola i 18-oksokortizola ili deksametazonski test supresije. Deksametazon se propisuje u dozi od 1 mg dva puta dnevno tijekom tri dana. Serumski aldosteron trećeg dana <4 ng/dL smatra se pozitivnim testom za GRA (98).

Obiteljski aldosteronizam tip II (FH-II) je oblik primarnog aldosteronizma s ranim početkom. Pacijenti se prezentiraju s APA i/ili IHA i ne mogu se razlikovati od onih s ne-obiteljskim oblicima PA. Uzrokovan je mutacijama u genu CLCN2, koji pokazuje nepotpunu penetraciju. Dijagnoza se postavlja sekvenciranjem CLCN2 gena (35).

Obiteljski aldosteronizam tip III (FH-III) prvi put je opisan na slučaju obitelji gdje je teška hipertenzija rezistentna na terapiju dijagnosticirana ocu i dvjema kćerkama prije sedme godine života. Osim toga, biokemijski nalazi su pokazivali visoku koncentraciju aldosterona, hiporeninemiju i hipokalijemiju. Svima je učinjena bilateralna adrenalektomija, čime se korigirala hipertenzija (99). FH-III je uzrokovan mutacijama u genu KCNJ5. Svi pacijenti s primarnim aldosteronizmom vrlo ranog početka trebali bi se uputiti na genetsko testiranje koje se provodi izravnim sekvenciranjem KCNJ5 gena (35).

Obiteljski aldosteronizam tip IV (FH-IV) je rijedak poremećaj, uzrokovan mutacijom CACNA1H gena. Dijagnozu potvrđuje sekvenciranje tog gena (35).

## 2.7. Liječenje primarnog aldosteronizma

### 2.7.1. Kirurško liječenje

Unilateralna adrenalektomija je preporučena vrsta liječenja za pacijente s unilateralnim oblicima primarnog aldosteronizma (aldosteron-producirajući adenom i unilateralna adrenalna hiperplazija) (23). Operativno liječenje nadbubrežne žlijezde laparotomijom, najčešće posteriornim pristupom po Hugh-Youngu, prevladavalo je sve do 1992.



godine kada su Gagner i sur. prvi put izveli laparoskopsku adrenalektomiju transperitonealnim putem (100). Laparoskopna adrenalektomija je sigurna i učinkovita metoda liječenja primarnog aldosteronizma. Prednosti su manji rezovi, smanjena postoperativna bol, skraćena hospitalizacija i veće zadovoljstvo pacijenta. Laparoskopski operirani pacijenti imaju manje postoperativnih komplikacija i jednako poboljšanje krvnog tlaka i hiperkalijemije u usporedbi s pacijentima liječenim adrenalektomijom otvorenim pristupom (101). Apsolutne kontraindikacije za laparoskopnu adrenalektomiju su uznapredovala metastatska bolest, teška kardiopulmonalna bolest i adrenalni karcinom >15 cm. Zadnjih nekoliko desetljeća, laparoskopna unilateralna totalna adrenalektomija se smatra zlatnim standardom u liječenju unilateralnih oblika PA, no novije studije predlažu parcijalnu adrenalektomiju kao alternativnu metodu (102,103). Naime, glavna prednost je očuvanje funkcionalnog tkiva nadbubrežne žlijezde i izbjegavanje moguće adrenalne insuficijencije u slučaju naknadne adrenalektomije kontralateralne žlijezde zbog nekog drugog uzroka. Indikacije za parcijalnu adrenalektomiju nisu jasno definirane. Dosada se uglavnom koristila u liječenju bilateralnih feokromocitoma. Preporuke uključuju benigne tumore <3 cm smještene ekscentrično u adrenalnoj žlijezdi, što najčešće odgovara obilježjima APA. Razlozi za prioritiziranje totalne nad parcijalnom adrenalektomijom su tehnička zahtjevnost poštedne operacije, činjenica da se radi o parnom organu te mogućnost perzistiranja hipertenzije nakon parcijalne resekcije (zbog zaostalih žarišta hipersekrecije aldosterona) (104). Ipak, laparoskopna parcijalna adrenalektomija je sigurna, učinkovita i minimalno invazivna terapijska opcija za pacijente s APA (105).

Zadnjih godina sve više se ispituje još jedna novost - radiofrekventna ablacija kao potencijalni terapijski pristup pacijentima s APA. Ablacija se već koristi za liječenje solidnih neoplazmi, bilo toplinom (radiofrekventna i mikrovalna ablacija) ili smrzavanjem (krioablacija tekućim dušikom ili argonom). Mnoge studije pokazale su da se radi o manje invazivnoj i sigurnoj metodi u liječenju APA, ali potrebno je provesti istraživanja na većem uzorku pacijenata kako bi se potvrdila učinkovitost te metode (106,107).

Postoperativna morfološka analiza u kombinaciji s imunohistokemijskim bojenjem na CYP11B2 otkriva različite histopatološke karakteristike lezija u reseciranim nadbubrežnim žlijezdama. Imunohistokemijsko bojenje na CYP11B2 se radi kako bi se lokalizirala ekspresija CYP11B2 i pronašlo mjesto hiperprodukcije aldosterona. APA je

solitarna neoplazma minimalnog promjera 10 mm, a mikroskopski je obilježavaju kompaktne eozinofilne i svijetle stanice ili njihova kombinacija (31). APA i nefunkcionalni adenomi su morfološki slični i ne mogu se razlikovati hematoksilin-eozin metodom, ali razlikuju se prema rezultatima funkcionalnih pretraga, AVS-a i imunohistokemijskim bojenjem na CYP11B2. Imunohistokemijsko bojenje otkriva da je aldosteron producirajući adenom sačinjen od CYP11B2 pozitivnih stanica, CYP11B1 pozitivnih stanica i dvostruko negativnih stanica, a nefunkcionalni adenomi od CYP11B1 pozitivnih stanica i dvostruko negativnih stanica, dok pozitivitet na CYP11B2 nije pronađen (108). Adrenalna hiperplazija mikroskopski je obilježena širokim, kontinuiranim nizom hiperplastičnih stanica zone glomerulose s CYP11B2 pozitivnim imunohistokemijskim bojenjem u više od 50% stanica. Adrenokortikalni karcinom koji producira aldosteron rijedak je uzrok primarnog aldosteronizma. Makroskopski je riječ o heterogenom tumoru, neravnih rubova s kalcifikacijama i hemoragijama. Mikroskopski se pojavljuju neki od znakova zloćudnosti, kao što su trabekularni uzorak, visoki mitotički indeks, atipične mitoze, nekroza, invazija kapsule, venskih ili sinusoidnih struktura (109).

#### 2.7.2. Farmakološko liječenje

Pacijenti s bilateralnim oblicima primarnog aldosteronizma, kao i oni s kontraindikacijom za operativno liječenje, tretiraju se medikamentozno. Lijek prvog izbora je spironolakton, neselektivni steroidni MR antagonist koji je na tržištu više od pola stoljeća (23). Česta nuspojava spironolaktone kod muškaraca je ginekomastija. Nuspojava je ovisna o dozi lijeka, a incidencija je 6.9% nakon šestomjesečne terapije dozama manjima od 50 mg/dan, a 52% pri dozama većim od 150 mg/dan (110). Opisana je i pojava smanjenja libida i erektilne disfunkcije. Kod žena su prijavljeni poremećaji menstrualnog ciklusa. Patofiziološki, ove nuspojave tumače se antagonističkim djelovanjem spironolaktone na androgenske receptora (AR) i agonističkim učinkom na progesteronske receptore (PR) (104). Eplerenon, selektivni MR antagonist, alternativa je spironolaktone u slučaju nuspojava jer nema utjecaja na AR i PR. Oba MR antagonista slične su djelotvornosti u snižavanju krvnog tlaka i postizanju normokalijemije u adekvatnim dozama (111). Poseban oprez je potreban kod primjene u pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB) stadija III zbog rizika od hiperkalijemije. Primjena je kontraindicirana u KBB stadija IV. Kao pomoćni lijekovi u snižavanju krvnog tlaka u primarnom aldosteronizmu mogu se koristiti ACE inhibitori,

ARB te blokatori kalcijevih kanala (23). Epitelni natrijski kanali u distalnom nefronu su glavna meta djelovanja aldosterona, zbog čega inhibitori tih kanala, amilorid i triamteren, imaju ulogu u terapiji PA. Prema nekim studijama, amilorid ispravlja hipokalijemiju i hipertenziju jednako efikasno kao i spironolakton (112), ali u većini država nije dostupan kao samostalan lijek, već u kombinaciji s tijazidnim diureticima.

Alternativni pristup suzbijanja aktivnosti aldosterona uključuje inhibiciju aldosteron sintetaze (AS; CYP11B2). Međutim, selektivnost je glavni problem inhibitora AS, budući da ovaj enzim ima visoku sličnost sekvence aminokiselina (oko 95%) s enzimom koji katalizira sintezu kortizola. Osilodrostat, prvi oralno aktivni inhibitor AS predviđen za liječenje primarnog aldosteronizma i rezistentne hipertenzije, sada se koristi za liječenje Cushingovog sindroma (113). Nasuprot tome, novi lijek baxdrostat je pokazao 100 puta veću selektivnost za AS in vitro. Štoviše, Freeman i sur. izvijestili su u ispitivanju faze 2, da su pacijenti s rezistentnom hipertenzijom, koji su primali baxdrostat tijekom 12 tjedana, pokazali sniženje krvnog tlaka ovisno o dozi bez ozbiljnih nuspojava ili sniženja razine kortizola u serumu (114). Eksperimentalni podaci sugeriraju da neki od štetnih učinaka aldosterona nastaju negenomskim putem, neovisno o stimulaciji MR-a (8). Ukoliko je taj učinak značajan, lijekovi koji inhibiraju aldosteron sintetazu mogli bi potencijalno ponuditi prednost nad MR antagonistima zbog sprječavanja aktivacije i genomskih i negenomskih putova. Na temelju ovih obećavajućih otkrića, očekuje se da će inhibitori aldosteron sintetaze nove generacije biti prihvaćeni kao održiva opcija za liječenje rezistentne hipertenzije i primarnog aldosteronizma.

Finerenon, novi nesteroidni antagonist mineralokortikoidnih receptora, snižava rizik kardiovaskularnih i bubrežnih komplikacija u pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti koji boluju od dijabetesa tipa 2. Djeluje visoko selektivno na MR i rjeđe dovodi do hiperkalijemije u usporedbi sa spironolaktonom (115). Zasad, korištenje finerenona nije dovoljno istraženo u primarnom aldosteronizmu, ali u nekim slučajevima PA, već se dokazala njegova djelotvornost (116).

### 2.7.3. Liječenje obiteljskih oblika PA

Obiteljski aldosteronizam tip I liječi se glukokortikoidima, koji suprimiraju lučenje ACTH, otuda i naziv glukokortikoidima popravljiv aldosteronizam. Najčešće se koriste glukokortikoidi duljeg djelovanja, deksametazon i prednizon. Glukokortikoidi se u

pravilu trebaju uzimati prije spavanja, kako bi se suzbio jutarnji porast ACTH-a. Poželjno je korištenje najmanjih doza glukokortikoida koje učinkovito snižavaju krvni tlak i postižu normokalijemiju, zbog opasnosti od nuspojava u vidu ijtrogenog Cushingovog sindroma i poremećaja u linearnom rastu djece. Obično se počinje s niskim dozama, 0.125 mg deksametazona ili 2.5 mg prednizona dnevno. Ukoliko liječenje glukokortikoidima ne dovede do zadovoljavajućih vrijednosti krvnog tlaka, moguće je dodavanje MR antagonista (23,117).

Liječenje FH-II ne razlikuje se značajno od nenasljednih oblika PA. Korištenje kirurškog zahvata i MR antagonista temelji se na kliničkoj procjeni težine primarnog aldosteronizma i odgovora na medikamentozno liječenje. Gotovo svi slučajevi FH-III zahtijevaju bilateralnu adrenalektomiju zbog ozbiljnosti hiperaldosteronizma (117).

## 2.8. Primarni aldosteronizam u trudnoći

Dijagnoza primarnog aldosteronizma počiva na određivanju ARR, nakon čega slijede testovi potvrde i testovi za određivanje podtipa PA. Nedostatak graničnih vrijednosti specifičnih za trudnoću i promjene u RAAS-u čine dijagnozu PA posebno izazovnom u trudnoći. U trudnoći su povećane vrijednosti renina i aldosterona u serumu, ali raniji i razmjerno veći porasta renina može rezultirati lažno negativnim ARR. Ipak, trudnice s PA uglavnom imaju niže vrijednosti PRA u usporedbi s normotenzivnim osobama ili trudnicama s esencijalnom hipertenzijom. PRA manji od 4 ng/ml/h zajedno s visokom plazmatskom koncentracijom aldosterona i hipokalijemijom predloženi su kao kriteriji visoke sumnje na PA u trudnica s hipertenzijom (118). U bolesnica sa sumnjom na PA, ali negativnim ARR-om tijekom trudnoće, test probira se treba ponoviti u postpartalnom razdoblju. Tijekom trudnoće se ne preporučuju potvrdni testovi s infuzijom fiziološke otopine zbog pretjeranog opterećenja tekućinom, niti kaptoprilski test zbog teratogenog učinka. Što se tiče određivanja podtipa PA, treba izbjegavati CT nadbubrežne žlijezde i AVS zbog izlaganja zračenju. Stoga, u slučaju zadovoljavajuće kontrole arterijskog tlaka uz farmakološko liječenje, preporuča se odgoditi dijagnostičku obradu nakon poroda. U bolesnica s kliničkom sumnjom na PA i teškom ili rezistentnom hipertenzijom potrebno je napraviti MR nadbubrežnih žlijezda. Ukoliko se radi o trudnici s rezistentnom hipertenzijom, s izraženim viškom aldosterona, hipokalijemijom i MR nalazom koji upućuje na unilateralni APA, može se učiniti adrenalektomija u drugom tromjesečju trudnoće jer je tada najmanji rizik za nastanak fetalnih i majčinih komplikacija. Nasuprot tome, ako testovi probira nisu uvjerljivi ili se

pri slikovnom pregledu posumnja na bilateralni oblik PA, jedina dostupna opcija je medikamentozno liječenje. Antihipertenzivi koji su preporučeni u trudnoći zbog dokazane sigurnosti i učinkovitosti su  $\alpha$ -metildopa, beta blokatori (labetalol) i blokatori kalcijevih kanala (nifedipin), dok su ACE-inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) strogo zabranjeni zbog svoje teratogenosti. Iako je spironolakton inače lijek prvog izbora u PA, kontraindiciran je tijekom trudnoće zbog nedostatka dokaza o njegovoj sigurnosti i mogućeg rizika feminizacije muškog fetusa zbog antiandrogenog učinka. Eplerenon i amilorid se preporučuju kao zamjena za spironolakton u liječenju rezistentne hipertenzije u PA tijekom trudnoće (119).

## 2.9. Praćenje bolesnika s primarnim aldosteronizmom

### 2.9.1. Perioperativno praćenje

Preoperativno treba dobro kontrolirati hipertenziju i hipokalijemiju, što ponekad zahtijeva odgodu operacije i titriranje MR antagonista. Klinički ishod nakon adrenalektomije predviđa se na temelju PASO kriterija koji se sastoje od 6 varijabli: trajanje hipertenzije, spol, BMI, definirana dnevna doza (DDD) antihipertenzivnih lijekova, oštećenje ciljnog organa i najveći nadbubrežni nodul pri snimanju. Svaka varijabla podijeljena je u kategorije kojima se dodjeljuje različiti broj bodova s maksimalnim ukupnim brojem od 25 bodova. Na temelju ukupnog rezultata, pacijenti se klasificiraju, kao vjerojatniji da će postići potpuni klinički uspjeh (PASO rezultat > 16) ili djelomičan/odsutan klinički uspjeh (PASO rezultat  $\leq$  16) (120). Neke studije predlažu korištenje pojednostavljenih PASO kriterija koji ne uključuju varijablu oštećenja ciljnog organa, zbog lakšeg prikupljanja podataka u kliničkoj praksi (121). Ubrzo nakon operacije, treba izmjeriti razine aktivnosti aldosterona i renina u plazmi, kako bi se provjerio biokemijski odgovor. Naime, razine renina se možda neće moći odmah detektirati. Prvi dan postoperativno, trebalo bi ukinuti spironolakton i suplementaciju kalijem uz smanjenje antihipertenzivne terapije, ako je to moguće s obzirom na vrijednosti arterijskog tlaka. Ukoliko je potrebna nadoknada tekućine, koristi se fiziološka otopina, a kalijev klorid se dodaje samo u slučaju perzistentne hipokalijemije. Tijekom prvog postoperativnog tjedna, preporučuje se dijeta bogata natrijem, kako bi se izbjegla hiperkalijemija, koja može nastati zbog hipoadosteronizma. Ovaj fenomen je posljedica kronične supresije kontralateralne nadbubrežne žlijezde. Iako se uglavnom radi o prolaznoj pojavi, perzistentni hipoadosteronizam, može se pojaviti u do 5% adrenalektomiranih pacijenata.

Liječenje hiperkalemije u tom slučaju uključuje praćenje serumske koncentracije kalija, prehranu sa smanjenim sadržajem kalija, prilagodbu antihipertenzivnih lijekova (povlačenje lijekova koji „štede kalij“ poput ACE inhibitora ili ARB-a, diuretika koji štede kalij), dok neki pacijenti zahtijevaju i mineralokortikoidnu nadomjesnu terapiju fludrokortizonom (122).

### 2.9.2. Dugoročno praćenje

Što se tiče dugoročnog praćenja, dogovor je da prvu postoperativnu procjenu treba učiniti unutar prva 3 mjeseca. Procjena ishoda treba uključivati barem mjerenje arterijskog tlaka i plazmatsku koncentraciju kalija kako bi se prilagodila antihipertenzivna terapija i ispravila hipokalijemija ili hiperkalijemija ako je potrebno. Arterijski tlak se obično normalizira 1-6 mjeseci nakon jednostrane adrenalektomije, ali kod nekih pacijenata može postepeno padati tijekom godine. Hipertenzija se izliječi u oko 50% pacijenata s unilateralnim PA nakon adrenalektomije, a kod većine preostalih pacijenata krvni tlak se lakše regulira s manjim brojem antihipertenzivnih lijekova, dok u oko 10% pacijenata, perzistira rezistentna hipertenzija (123–125). Također, potrebno je provjeriti je li primarni aldosteronizam izliječen iz biokemijske perspektive. Najčešće se izvodi test fludrokortizonom ili infuzijom fiziološkom otopinom, minimalno 3 mjeseca nakon operacije kako bi se kontralateralna žlijezda oporavila (23). Konačni ishod (arterijski tlak, koncentracije kalija i aldosterona u plazmi te koncentracije ili aktivnosti renina u plazmi) treba procijeniti 6-12 mjeseci nakon adrenalektomije i ponovno procjenjivati u godišnjim intervalima do kraja života kako bi se isključila perzistencija ili ponovna pojava bolesti (126).

Ako pacijent nije kandidat za operaciju ili ima BAH, indicirano je farmakološko liječenje spironolaktonom ili eplerenonom. Spironolakton je učinkovit za liječenje PA kod većine pacijenata, jeftin i široko dostupan. Početna doza spironolaktona je 12.5-25 mg jednom dnevno. Elektroliti, kreatinin i krvni tlak ponovno se procjenjuju za 4-8 tjedana (prije titriranja doze prema gore), ali kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti ti se testovi moraju procijeniti i ranije, zbog sklonosti razvoju hiperkalijemije. Budući da PA izaziva stanje hiperfiltracije, očekuje se mali porast kreatinina u serumu nakon kirurškog liječenja ili uz terapiju MR antagonostima. Dnevna doza spironolaktona obično se povećava za 25-50 mg svakih 4-8 tjedana dok pacijent ne održi serumski kalij u gornjoj polovici referentnog raspona bez suplemenata. Spironolakton se može uzimati dva puta dnevno kada se postigne ukupna dnevna doza od 100 mg (127).

Ponekad je potrebno koristiti doze veće od 100 mg/dan, no pokazalo se da u većini slučajeva nemaju veću djelotvornost. Ako se razviju nuspojave spironolaktone, primjenjuje se eplerenon. Zbog kraćeg poluvremena raspada od spironolaktone, eplerenon se treba primjenjivati dva puta dnevno u početnoj dozi od 25 mg, a postepeno se može titrirati prema istim principima kao i za spironolaktone (23,127). MR antagonisti se obično titriraju do normalizacije krvnog tlaka, međutim titracija do normalne razine renina može biti povezana s boljim ishodima (128).

### 3. ZAKLJUČAK

Primarni aldosteronizam je najčešći sekundarni oblik arterijske hipertenzije uzrokovan prekomjernom proizvodnjom hormona aldosterona. Dokazana je vrijednost što ranijeg prepoznavanja PA, prvenstveno radi sprječavanja fatalnih komplikacija, zbog čega su smjernice za probir pacijenata proširene. AVS i dalje ostaje dijagnostički zlatni standard za podtipizaciju PA, iako postoje napretci i na tom polju u vidu bilateralnog simultanog izvođenja kateterizacije te intraproceduralnog mjerenja kortizola radi bolje procjene indeksa selektivnosti. PET-CT sa specifičnim radiofarmacima razvija se kao alternativa AVS-u. Jedna od novosti u liječenju je pojava inhibitora aldosteron-sintetaze koji bi u budućnosti mogli zamijeniti MR antagoniste. Finerenon, noviji selektivni MR antagonist dokazao je svoju učinkovitost u liječenju kronične bubrežne bolesti, no potrebne su dodatne studije kako bi se njegova efikasnost potvrdila u primarnom aldosteronizmu. Druga značajna novost u terapiji je razvoj novih kirurških metoda za liječenje primarnog aldosteronizma. Minimalno invazivna adrenalna kirurgija, poput parcijalne adrenalektomije i radiofrekventne ablacije, postaje sve popularnija. Sve brži razvoj medicinske genetike, svakako će otvoriti nove horizonte u prepoznavanju etiologije PA, poboljšati dijagnostiku i omogućiti individualiziranu terapiju. U posljednjih nekoliko godina, postignuti su značajni napretci u dijagnostici i liječenju primarnog aldosteronizma, što je poboljšalo kliničku skrb za pacijente s ovim stanjem, poboljšavajući njihovu kvalitetu života i smanjujući rizik od komplikacija povezanih s ovom bolešću i pridruženom arterijskom hipertenzijom.



#### **4. ZAHVALA**

Ponajprije se želim zahvaliti svojoj mentorici doc.dr.sc. Sandri Karanović Štambuk na pristupačnosti, stručnim savjetima i strpljenju prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem obitelji i prijateljima na nesebičnoj podršci tokom svih ovih godina.

## 5. LITERATURA

1. Guyton CA, Hall JE. Guyton i Hall: Medicinska fiziologija-udžbenik. 13. izd. Andreis I, Kukulja Taradi S, Taradi M, ur. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
2. MacKenzie SM, van Kralingen JC, Davies E. Regulation of Aldosterone Secretion. *Vitam Horm.* 2019;109:241-263.
3. Holland OB, Carr B. Modulation of aldosterone synthase messenger ribonucleic acid levels by dietary sodium and potassium and by adrenocorticotropin. *Endocrinology.* 1993 Jun;132(6):2666-73.
4. Seely EW, Conlin PR, Brent GA, Dluhy RG. Adrenocorticotropin stimulation of aldosterone: prolonged continuous versus pulsatile infusion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989 Nov;69(5):1028-32.
5. Huby AC, Antonova G, Groenendyk J, Gomez-Sanchez CE, Bollag WB, Filosa JA, i sur. Adipocyte-Derived Hormone Leptin Is a Direct Regulator of Aldosterone Secretion, Which Promotes Endothelial Dysfunction and Cardiac Fibrosis. *Circulation.* 2015 Dec 1;132(22):2134-45.
6. Chang HW, Wu VC, Huang CY, Huang HY, Chen YM, Chu TS, i sur. D4 dopamine receptor enhances angiotensin II-stimulated aldosterone secretion through PKC-epsilon and calcium signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008 Mar;294(3):622-9.
7. Louiset E, Duparc C, Lefebvre H. Role of serotonin in the paracrine control of adrenal steroidogenesis in physiological and pathophysiological conditions. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2019 Oct 1;8:50–9.
8. Hermidorff MM, de Assis LV, Isoldi MC. Genomic and rapid effects of aldosterone: what we know and do not know thus far. *Heart Fail Rev.* 2017 Jan;22(1):65-89.
9. Hawkins UA, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CM, Gomez-Sanchez CE. The ubiquitous mineralocorticoid receptor: clinical implications. *Curr Hypertens Rep.* 2012 Dec;14(6):573-80.
10. Briet M, Schiffrin EL. Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system. *Nat Rev Nephrol.* 2010 May;6(5):261-73.

11. Scott JH, Menouar MA, Dunn RJ. Physiology, Aldosterone [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 27. 3. 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470339/>
12. Cannavo A, Bencivenga L, Liccardo D, Elia A, Marzano F, Gambino G, i sur. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor System in Cardiovascular Physiology and Pathophysiology. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Sep 19;2018:1204598.
13. Toto RD. Aldosterone blockade in chronic kidney disease: can it improve outcome? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010 Sep;19(5):444-9.
14. Schiffer L, Barnard L, Baranowski ES, Gilligan LC, Taylor AE, Arlt W, i sur. Human steroid biosynthesis, metabolism and excretion are differentially reflected by serum and urine steroid metabolomes: A comprehensive review. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019 Nov;194:105439.
15. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, i sur. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
16. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens*. 2009 May;27(5):963-75.
17. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest*. 1993 Jan;103(1):30-6.
18. Hamrahian SM, Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:307-325.
19. Ralston SH, Penman I, Strachan MWJ, Hobson R, ur. Davidson's principles and practice of medicine. 23. izd. London: Elsevier Health Sciences; 2021.
20. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije [internet]. Zagreb: Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora;

c2023 [citirano 5. 6. 2023.]. Dostupno na: <https://www.hdndt.org/registar-nadomjestanja>

21. Ram CV. Hypertensive encephalopathy: recognition and management. Arch Intern Med. 1978 Dec;138(12):1851-3.
22. Overlack A. ACE inhibitor-induced cough and bronchospasm. Incidence, mechanisms and management. Drug Saf. 1996 Jul;15(1):72-8.
23. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, i sur. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016 May;101(5):1889-916.
24. Schteingart DE. The 50th anniversary of the identification of primary aldosteronism: a retrospective of the work of Jerome W. Conn. J Lab Clin Med. 2005 Jan;145(1):12-6.
25. Fagugli RM, Taglioni C. Changes in the perceived epidemiology of primary hyperaldosteronism. Int J Hypertens. 2011;2011:162804.
26. Rossi GP. A comprehensive review of the clinical aspects of primary aldosteronism. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(8):485-95.
27. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, i sur. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. J Am Coll Cardiol. 2006;48(11):2293-300.
28. Nakama C, Kamide K, Kawai T, Hongyo K, Ito N, Onishi M, i sur. The influence of aging on the diagnosis of primary aldosteronism. Hypertens Res. 2014;37(12):1062-7.
29. Gómez-Sánchez CE. Primary aldosteronism and its variants. Cardiovasc Res. 1998;37(1):8-13.
30. Rossi GP. Primary Aldosteronism: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019;74(22):2799-2811.

31. Williams TA, Gomez-Sanchez CE, Rainey WE, Giordano TJ, Lam AK, Marker A, i sur. International Histopathology Consensus for Unilateral Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):42-54.
32. Rossi GP. Surgically correctable hypertension caused by primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(3):385-400.
33. Mulatero P, Tizzani D, Viola A, Bertello C, Monticone S, Mengozzi G, i sur. Prevalence and characteristics of familial hyperaldosteronism: the PATOGEN study (Primary Aldosteronism in TORino-GENetic forms). *Hypertension.* 2011;58(5):797-803.
34. Monticone S, Buffolo F, Tetti M, Veglio F, Pasini B, Mulatero P. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: The expanding genetic horizon of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(3):101-111.
35. Mulatero P, Monticone S, Deinum J, Amar L, Prejbisz A, Zennaro MC, i sur. 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):1919-1928.
36. Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J.* 1966;95(22):1109-19.
37. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S, i sur. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature.* 1992;355(6357):262-5.
38. Cobb A, Aeddula NR. Primary Hyperaldosteronism [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 24. 3. 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539779/>
39. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, i sur. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1045-50.
40. Kardalas E, Paschou SA, Anagnostis P, Muscogiuri G, Siasos G, Vryonidou A. Hypokalemia: a clinical update. *Endocr Connect.* 2018;7(4):135-146.

41. Stowasser M, Sharman J, Leano R, Gordon RD, Ward G, Cowley D, i sur. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5070-6.
42. 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.* 1995;18(5):370-3.
43. Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, Sechi LA. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med.* 2008;168(1):80-5.
44. Hanslik G, Wallaschofski H, Dietz A, Riester A, Reincke M, Allolio B, i sur. Increased prevalence of diabetes mellitus and the metabolic syndrome in patients with primary aldosteronism of the German Conn's Registry. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(5):665-75.
45. Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest.* 1996;98(4):1063-8.
46. Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int.* 2004;66(1):1-9.
47. Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawachi H, Fujita T. Podocyte as the target for aldosterone: roles of oxidative stress and Sgk1. *Hypertension.* 2007;49(2):355-64.
48. Halimi JM, Mimran A. Albuminuria in untreated patients with primary aldosteronism or essential hypertension. *J Hypertens.* 1995;13(12 Pt 2):1801-2.
49. Ribstein J, Du Cailar G, Fesler P, Mimran A. Relative glomerular hyperfiltration in primary aldosteronism. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(5):1320-5.
50. Sechi LA, Novello M, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi GL, i sur. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA.* 2006;295(22):2638-45.

51. Petramala L, Zinamosca L, Settevendemmie A, Marinelli C, Nardi M, Concistrè A, i sur. Bone and mineral metabolism in patients with primary aldosteronism. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:836529.
52. Maniero C, Fassina A, Seccia TM, Toniato A, Iacobone M, Plebani M, i sur. Mild hyperparathyroidism: a novel surgically correctable feature of primary aldosteronism. *J Hypertens.* 2012;30(2):390-5.
53. Salcuni AS, Carnevale V, Battista C, Palmieri S, Eller-Vainicher C, Guarnieri V, i sur. Primary aldosteronism as a cause of secondary osteoporosis. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(5):431-437.
54. Rossi GP, Ragazzo F, Seccia TM, Maniero C, Barisa M, Calò LA, i sur. Hyperparathyroidism can be useful in the identification of primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *Hypertension.* 2012;60(2):431-6.
55. Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, i sur. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med.* 1981;141(12):1589-93.
56. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, i sur. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens.* 2003;21(11):2149-57.
57. Stowasser M, Ahmed AH, Pimenta E, Taylor PJ, Gordon RD. Factors affecting the aldosterone/renin ratio. *Horm Metab Res.* 2012;44(3):170-6.
58. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, i sur. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension.* 2002;40(6):897-902.
59. Brown MJ, Hopper RV. Calcium-channel blockade can mask the diagnosis of Conn's syndrome. *Postgrad Med J.* 1999;75(882):235-6.
60. Crane MG, Harris JJ. Effect of aging on renin activity and aldosterone excretion. *J Lab Clin Med.* 1976;87(6):947-59.
61. Gordon RD, Tunny TJ. Aldosterone-producing-adenoma (A-P-A): effect of pregnancy. *Clin Exp Hypertens A.* 1982;4(9-10):1685-93.

62. Stowasser M, Gordon RD, Rutherford JC, Nikwan NZ, Daunt N, Slater GJ. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2001;2(3):156-69.
63. Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ, Ward G, Pimenta E, Stowasser M. Effect of contraceptives on aldosterone/renin ratio may vary according to the components of contraceptive, renin assay method, and possibly route of administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1797-804.
64. Montori VM, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E, Turner ST. Validity of the aldosterone-renin ratio used to screen for primary aldosteronism. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(9):877-82.
65. Mosso L, Carvajal C, González A, Barraza A, Avila F, Montero J, i sur. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension.* 2003;42(2):161-5.
66. Fardella CE, Mosso L, Gómez-Sánchez C, Cortés P, Soto J, Gómez L, i sur. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):1863-7.
67. Jones JC, Carter GD, MacGregor GA. Interference by polar metabolites in a direct radioimmunoassay for plasma aldosterone. *Ann Clin Biochem.* 1981;18(1):54-9.
68. Taylor PJ, Cooper DP, Gordon RD, Stowasser M. Measurement of aldosterone in human plasma by semiautomated HPLC-tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 2009;55(6):1155-62.
69. Hawley JM, Keevil BG. Endogenous glucocorticoid analysis by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in routine clinical laboratories. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;162:27-40.
70. Bystrom CE, Salameh W, Reitz R, Clarke NJ. Plasma renin activity by LC-MS/MS: development of a prototypical clinical assay reveals a subpopulation of human plasma samples with substantial peptidase activity. *Clin Chem.* 2010;56(10):1561-9.



71. Schilbach K, Junnila RK, Bidlingmaier M. Aldosterone to Renin Ratio as Screening Tool in Primary Aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(2-3):84-92.
72. Loh KC, Koay ES, Khaw MC, Emmanuel SC, Young WF Jr. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(8):2854-9.
73. Hirohara D, Nomura K, Okamoto T, Ujihara M, Takano K. Performance of the basal aldosterone to renin ratio and of the renin stimulation test by furosemide and upright posture in screening for aldosterone-producing adenoma in low renin hypertensives. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4292-8.
74. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism--careful investigation is essential and rewarding. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;217(1-2):33-9.
75. Nanba K, Tamanaha T, Nakao K, Kawashima ST, Usui T, Tagami T, i sur. Confirmatory testing in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1688-94.
76. Nishikawa T, Omura M, Satoh F, Shibata H, Takahashi K, Tamura N, i sur. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism--the Japan Endocrine Society 2009. *Endocr J*. 2011;58(9):711-21.
77. Ahmed AH, Cowley D, Wolley M, Gordon RD, Xu S, Taylor PJ, Stowasser M. Seated saline suppression testing for the diagnosis of primary aldosteronism: a preliminary study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2745-53.
78. Giacchetti G, Ronconi V, Lucarelli G, Boscaro M, Mantero F. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *J Hypertens*. 2006;24(4):737-45.
79. Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, i sur. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens*. 2007;25(7):1433-42.
80. Wambach G, Degenhardt S, Bönner G, Stimpel M, Grimm U, Krone W. [Does the captopril test improve the diagnosis of primary hyperaldosteronism?]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1992;117(31-32):1175-80. Njemački.

81. Mulatero P, Bertello C, Garrone C, Rossato D, Mengozzi G, Verhovez A, i sur. Captopril test can give misleading results in patients with suspect primary aldosteronism. *Hypertension*. 2007;50(2):26-7.
82. Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L, van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Hermus AR, i sur. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med*. 2009;151(5):329-37.
83. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery*. 2004;136(6):1227-35.
84. Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful. *Radiographics*. 2005;25 Suppl 1:S143-58.
85. Lee J, Kang B, Ha J, Kim MH, Choi B, Hong TH, i sur. Clinical outcomes of primary aldosteronism based on lateralization index and contralateral suppression index after adrenal venous sampling in real-world practice: a retrospective cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):114.
86. Yoneda T, Karashima S, Kometani M, Usukura M, Demura M, Sanada J, i sur. Impact of New Quick Gold Nanoparticle-Based Cortisol Assay During Adrenal Vein Sampling for Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2554-61.
87. Ceolotto G, Antonelli G, Maiolino G, Cesari M, Rossitto G, Bisogni V, i sur. Androstenedione and 17- $\alpha$ -Hydroxyprogesterone Are Better Indicators of Adrenal Vein Sampling Selectivity Than Cortisol. *Hypertension*. 2017;70(2):342-346.
88. Ceolotto G, Antonelli G, Caroccia B, Battistel M, Barbiero G, Plebani M, i sur. Comparison of Cortisol, Androstenedione and Metanephrines to Assess Selectivity and Lateralization of Adrenal Vein Sampling in Primary Aldosteronism. *J Clin Med*. 2021;10(20):4755.
89. Li H, Zhang X, Shen S, Zhang Y, Zhang W, Feng W, i sur. Adrenal androgen measurement for assessing the selectivity of adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Steroids*. 2018;134:16-21.

90. Wu X, Senanayake R, Goodchild E, Bashari WA, Salsbury J, Cabrera CP, i sur. [11C]metomidate PET-CT versus adrenal vein sampling for diagnosing surgically curable primary aldosteronism: a prospective, within-patient trial. *Nat Med*. 2023;29(1):190-202.
91. Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K, Koo B, Bird N, Soloviev DV, i sur. Evaluation of the sensitivity and specificity of (11)C-metomidate positron emission tomography (PET)-CT for lateralizing aldosterone secretion by Conn's adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):100-9.
92. Heinze B, Fuss CT, Mulatero P, Beuschlein F, Reincke M, Mustafa M, i sur. Targeting CXCR4 (CXC Chemokine Receptor Type 4) for Molecular Imaging of Aldosterone-Producing Adenoma. *Hypertension*. 2018;71(2):317-325.
93. Hu J, Xu T, Shen H, Song Y, Yang J, Zhang A, i sur. Accuracy of Gallium-68 Pentixafor Positron Emission Tomography-Computed Tomography for Subtyping Diagnosis of Primary Aldosteronism. *JAMA Netw Open*. 2023;6(2):e2255609.
94. Sarkar SD, Cohen EL, Beierwaltes WH, Ice RD, Cooper R, Gold EN. A new and superior adrenal imaging agent, 131I-6beta-iodomethyl-19-nor-cholesterol (NP-59): evaluation in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977;45(2):353-62.
95. Lin TP, Chiu AW, Chen M, Weng CH, Ho PY, Hsu JM, i sur. Adrenal computed tomography and NP-59 usefulness for diagnosing aldosterone-producing adenomas and idiopathic hyperaldosteronism in primary hyperaldosteronism. *Urol Sci*. 2016;27(4):269–73.
96. Volpe C, Enberg U, Sjögren A, Wahrenberg H, Jacobsson H, Törning O, i sur. The role of adrenal scintigraphy in the preoperative management of primary aldosteronism. *Scand J Surg*. 2008;97(3):248-53.
97. Herd GW, Semple PF, Parker D, Davidson JK, Hilditch TE, Fraser R. False localization of an aldosteronoma by dexamethasone-suppressed adrenal scintigraphy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987;26(6):699-705.
98. Hundemer GL, Vaidya A. Primary Aldosteronism Diagnosis and Management: A Clinical Approach. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(4):681-700.

99. Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV, Shackleton C, Kashgarian M, Lifton RP. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):3117-23.
100. Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 1992;327(14):1033.
101. Shen WT, Lim RC, Siperstein AE, Clark OH, Schechter WP, Hunt TK, i sur. Laparoscopic vs open adrenalectomy for the treatment of primary hyperaldosteronism. *Arch Surg.* 1999;134(6):628-31
102. Anceschi U, Tuderti G, Fiori C, Zappalà O, Ferriero MC, Brassetti A, i sur. Minimally Invasive Partial Versus Total Adrenalectomy for the Treatment of Primary Aldosteronism: Results of a Multicenter Series According to the PASO Criteria. *Eur Urol Focus.* 2021;7(6):1418-1423.
103. Flammia RS, Anceschi U, Tufano A, Bologna E, Proietti F, Bove AM, i sur. Minimally Invasive Partial vs. Total Adrenalectomy for the Treatment of Unilateral Primary Aldosteronism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11(5):1263.
104. Quinkler M, Stewart PM. Treatment of primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(6):923-32.
105. Jeschke K, Janetschek G, Peschel R, Schellander L, Bartsch G, Henning K. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: indications, technique, and results. *Urology.* 2003;61(1):69-72.
106. Bouhanick B, Delchier MC, Lagarde S, Boulestreau R, Conil C, Gosse P, i sur. Radiofrequency ablation for adenoma in patients with primary aldosteronism and hypertension: ADERADHTA, a pilot study. *J Hypertens.* 2021;39(4):759-765.
107. Yang MH, Tyan YS, Huang YH, Wang SC, Chen SL. Comparison of radiofrequency ablation versus laparoscopic adrenalectomy for benign aldosterone-producing adenoma. *Radiol Med.* 2016;121(10):811-9.
108. Nishimoto K, Umakoshi H, Seki T, Yasuda M, Araki R, Otsuki M, i sur. Diverse pathological lesions of primary aldosteronism and their clinical significance. *Hypertens Res.* 2021;44(5):498-507.

109. Lam AK. Adrenocortical Carcinoma: Updates of Clinical and Pathological Features after Renewed World Health Organisation Classification and Pathology Staging. *Biomedicines*. 2021;9(2):175.
110. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, Charru A, DeVries C, Plouin PF, i sur. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1987;60(10):820-5.
111. Karashima S, Yoneda T, Kometani M, Ohe M, Mori S, Sawamura T, i sur. Comparison of eplerenone and spironolactone for the treatment of primary aldosteronism. *Hypertens Res*. 2016;39(3):133-7.
112. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, i sur. 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):464-475.
113. Hargovan M, Ferro A. Aldosterone synthase inhibitors in hypertension: current status and future possibilities. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2014;3:2048004014522440.
114. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, Pater M, Isaacsohn J, Pearce C, i sur. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. *N Engl J Med*. 2023;388(5):395-405.
115. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, i sur. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(6):474-484.
116. Aurora J, Alpertunga I, Siegel R, Lechan R. PSUN68 Finerenone for Primary Aldosteronism: A Novel Mineralocorticoid Receptor Antagonist. *J Endocr Soc*. 2022;6 Suppl 2:S257–8.
117. Vaidya A, Hamrahian AH, Auchus RJ. Genetics of primary aldosteronism. *Endocr Pract*. 2015;21(4):400-5.
118. Malha L, August P. Secondary Hypertension in Pregnancy. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(7):53.

119. Forestiero V, Sconfienza E, Mulatero P, Monticone S. Primary aldosteronism in pregnancy. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24(1):39-48.
120. Burrello J, Burrello A, Stowasser M, Nishikawa T, Quinkler M, Prejbisz A, i sur. The Primary Aldosteronism Surgical Outcome Score for the Prediction of Clinical Outcomes After Adrenalectomy for Unilateral Primary Aldosteronism. *Ann Surg*. 2020;272(6):1125-1132.
121. Suurd DPD, Visscher WP, Vorselaars WMCM, van Beek DJ, Spiering W, Borel Rinkes IHM, i sur. A simplified primary aldosteronism surgical outcome score is a useful prediction model when target organ damage is unknown - Retrospective cohort study. *Ann Med Surg*. 2021;65:102333.
122. Fischer E, Hanslik G, Pallauf A, Degenhart C, Linsenmaier U, Beuschlein F, i sur. Prolonged zona glomerulosa insufficiency causing hyperkalemia in primary aldosteronism after adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3965-73.
123. Wang W, Hu W, Zhang X, Wang B, Bin C, Huang H. Predictors of successful outcome after adrenalectomy for primary aldosteronism. *Int Surg*. 2012;97(2):104-11.
124. Stowasser M, Klemm SA, Tunny TJ, Storie WJ, Rutherford JC, Gordon RD. Response to unilateral adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma: effect of potassium levels and angiotensin responsiveness. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1994;21(4):319-22.
125. Citton M, Viel G, Rossi GP, Mantero F, Nitti D, Iacobone M. Outcome of surgical treatment of primary aldosteronism. *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400(3):325-31.
126. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, i sur. 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):689-699.
127. Byrd JB, Turcu AF, Auchus RJ. Primary Aldosteronism: Practical Approach to Diagnosis and Management. *Circulation*. 2018;138(8):823-835.
128. Wachtel H, Fraker DL. Therapeutic Outcomes with Surgical and Medical Management of Primary Aldosteronism. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(7):89.

## **ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 15.11.1998. u Splitu. Završila sam V. gimnaziju "Vladimir Nazor" u Splitu s odličnim uspjehom, nakon čega upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu 2017. godine. Tijekom studija bila sam demonstrator na Katedri za kliničku propedeutiku. Postajem dio vodstva Studentske sekcije za kardiologiju 2021. godine. Dobitnica sam Dekanove nagrade za postignut uspjeh u akademskoj godini 2020./2021. Aktivno sam sudjelovala na nekoliko kongresa kao autor i koautor kongresnih sažetaka. Članica sam organizacijskog odbora "12th ISABS conference on forensic and anthropological genetics and Mayo clinic lectures in individualized medicine". Unazad dvije godine djelujem kao aktivna sudionica projekta „Kuham za svoje srce“ u sklopu čega sam osvojila Rektorovu nagradu za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici (2022./2023.).