
Tijana Lalić

UTICAJ ANTIHIPERTENZIVNE TERAPIJE, UNOSA NATRIJUMA I KONCENTRACIJE KALIJUMA U PLAZMI NA KONCENTRACIJU ALDOSTERONA I PLAZMA RENINSKU AKTIVNOST

APSTRAKT: Uvod: Primarni aldosteronizam (PA) predstavlja grupu poremećaja koja se odlikuje neadekvatnom i nesupresibilnom produkcijom aldosterona. Prevalenca PA je rastuća u hipertenzivnoj populaciji. Zlatni standard za skrining PA, određivanje odnosa (ARR) aldosterona i plazma reninske aktivnosti (PRA) posturalno, pod uticajem je brojnih endogenih i egzogenih faktora. Testiranje u optimalnim uslovima nije uvek moguće.

Cilj rada: Utvrditi kakav je uticaj antihipertenzivnih lekova i koncentracije kalijuma i natrijuma u krvi i urinu na vrednosti aldosterona i plazma reninsku aktivnost.

Metod rada: U retrospektivnoj studiji analizirana je medicinska dokumentacija pacijenata primljenih na Odeljenje za bolesti štitaste žlezde u periodu 2009–2011. godine sa povećanim rizikom za primarni aldosteronizam. Kod svih pacijenata analizirani su telesna masa i visina, koncentracije natrijuma i kalijuma u serumu i urinu, koncentracije aldosterona u plazmi i PRA, podaci o lekovima u terapiji i pridruženim bolestima. Od statističkih metoda korišćeni su metodi deskriptivne statistike, Studentov T test i jednostruka linearna povezanost.

Rezultati: Od 137 pacijenata bilo je više pacijenata sa rezistentnom hipertenzijom (53,28%) nego sa tumorima nadbubrega (46,72%). Najviše pacijenata bilo je na terapiji kalcijumskim antagonistima. Terapija alfa adrenergičkim i kalcijumskim antagonistima ne utiče na ARR. Blokatori beta adrenergičkih receptora i ACE inhibitori mogu da utiču, a diuretici i vazodilatatori sigurno utiču. Dijabetes melitus može da nosi veći rizik od lažno negativnih rezultata. Natriureza je značajno povezana sa plazma aldosteronom i kalijumom u serumu. Plazma aldosteron i PRA značajno su povezani sa koncentracijama elektrolita u urinu.

Zaključak: Povećana prevalenca primarnog aldosteronizma nameće potrebu za preciznijom i boljom dijagnostikom.

Ključne reči: aldosteron, PRA, lekovi, natrijum, kalijum

UVOD

Primarni aldosteronizam (PA) predstavlja grupu poremećaja u kojima je produkcija aldosterona neodgovarajuće velika, relativno autonomna i nesupresibilna nakon opterećenja natrijumom (2). Najvažniji poremećaji su aldosteron produkujući adenom (APA), unilateralna ili bilateralna hiperplazija nadbubrega (UAH ili BAH, IHA), glukokortikoidima korektibilan aldosteronizam (GKA) i aldosteron produkujući adrenalni karcinom (1, 2). Od kada je Kon (Conn) 1954. godine prvi opisao klinički sindrom hipertenzije, hipokalemije i metaboličke alkaloze kao rezultat autonomne produkcije aldosterona iz adenoma nadbubrega, brojna istraživanja pokušavaju da utvrde prevalencu ovog poremećaja (2). Primarni aldosteronizam je ranije smatran retkim i dijagnoza praktično nije bila moguća bez hipokalemije. Danas više od polovine pacijenata sa PA ima normalan kalijum (1). Novija istraživanja ukazuju na sve veću prevalencu – više od 10% hipertenzivnih pacijenata, a od 5 do 20% u slučaju tip 2 dijabetesa i rezistentne hipertenzije (3). Primarni aldosteronizam je u osnovi 36,4% slučajeva hipertenzije sa adrenalnim incidentalomima i čak 52% adrenalnih incidentaloma, otkrivenih ispitivanjem zbog hipertenzije (4). Procenjuje se da APA čini 30% a BAH oko 60% slučajeva primarnog aldosteronizma.

Kliničke karakteristike aldosteronizma su nespecifične i varijabilne. Zavise od veličine ekscesa aldosterona i komorbiditeta. Na hiperaldosteronizam najčešće upućuju hipertenzija, hipokalemija, hipervolemija bez edema i metabolička alkalozna. Hipertenzija, češće dijastolna, može da bude teška i refraktorna na standardnu antihipertenzivnu terapiju. U BAH pacijenti mogu da imaju neznatno povećan krvni pritisak, zbog čega hipertenzija nije *sine qua non* dijagnoze hiperaldosteronizma. Hipokalemija, ukoliko je prisutna, može da uzrokuje mišićne slabosti, grčeve i parestezije. Hipernatremija je retka. Posledica je retencije natrijuma, poliurije i resetovanja osmosata. Povećanu retenciju natrijuma prati početna povećana natriureza, fenomen poznat kao izmicanje od aktivnosti aldosterona (*escape of aldosterone action*). Rezultat je aktiviranja atrijalnog natriuretičkog peptida. Metabolička alkalozna i povećanje serumskih bikarbonata, obično je blaga, bez značajnih posledica i može da prođe neopaženo. Povećane koncentracije aldosterona imaju direktne toksične efekte na kardiovaskularni sistem i bubrege, nezavisno od hipertenzije. U PA češće postoje hipertrofija leve komore, oštećenje dijastolne i endotelne funkcije, zadebljane intime karotidnih arterija, povećana albuminurija i snižena intrarenalna rezistenca nego u esencijalnoj hipertenziji sa istim nivoom povećanja krvnog pritiska. Hiperaldostero-

nizam je udružen sa većom učestalošću infarkta miokarda i moždanog udara. Postoje dokazi o povezanosti aldosteronizma i metaboličkog sindroma, odnosno hiperglikemije i insulinske rezistencije.

Određivanje odnosa aldosterona i plazma reninske aktivnosti posturalno (ARR) predstavlja skrining za primarni aldosteronizam u grupama sa povećanim rizikom. U *Kliničkom vodiču Endokrinološkog društva za otkrivanje, dijagnostiku i tretman primarnog aldosteronizma* definisane su grupe sa povećanim rizikom: 1) umerena do teška hipertenzija (160–179/100–109mmHg – umerena, >180mmHg/>110mmHg – teška), 2) rezistentna hipertenzija (krvni pritisak >140/90mmHg na terapiji sa tri i/ili više antihipertenzivnih lekova), 3) hipertenzivni pacijenti sa spontanom ili diureticima indukovanom hipokalemijom, 4) hipertenzija i slučajno otkriven adrenalni adenom (incidentalom), 5) hipertenzija i porodična anamneza za rani nastanak hipertenzije i cerebrovaskularnih događaja pre 40. godine života, zbog povećane sumnje na GKA.

Brojni faktori određuju sekreciju aldosterona i/ili renina i mogu da utiču na vrednosti ARR u smislu lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata. Na vrednosti ARR utiču: životna dob, položaj, doba dana, dijeta, lekovi, pridružena stanja i bolesti. Stariji od 65 godina imaju mnogo niže vrednosti renina u odnosu na aldosteron, što vodi većem broju lažno pozitivnih ARR. Uzimanje uzoraka u okviru testiranja za PA treba sprovoditi u bolničkim uslovima, ujutru, nakon osam sati ležanja u krevetu, dva sata sedenja, stajanja ili hodanja i 5–15 minuta sedenja. Važan je podatak o unosu soli jer restrikcija dovodi do značajnog oslobađanja renina i aldosterona, odnosno smanjenja ARR i lažno negativnih rezultata, dok prekomeran unos ima suprotan efekat. Hipokalemija može da dovede do većeg broja lažno negativnih vrednosti ARR, uglavnom uticajem na smanjenje aldosterona, dok prekomeran unos kalijuma daje mogućnost za lažno pozitivne rezultate. Potrebno je da se zna na kojoj terapiji su pacijenti i da li je testiranje sprovedeno u suboptimalnim uslovima. Od posebnog značaja su antihipertenzivni lekovi, naročito mineralokortikoidni antagonisti (MRA), kao i antidepresivi, nesteroidni antiinflamatorni lekovi i preparati estrogena (oralni kontraceptivi, hormonska supstituciona terapija). Beta adrenergički blokatori i centralni alfa agonisti (klonidin, metil-dopa) povećanjem vrednosti ARR povećavaju mogućnost lažno pozitivnih rezultata. Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, diuretici koji troše kalijum (amilorid i triamteren), blokatori angiotenzinskih receptora i dihidropiridinski blokatori kalcijumskih kanala svojim efektima na ARR daju mogućnost lažno negativnih rezultata. Da bi se umanjio uticaj lekova, savetuje se njihovo obustavljanje (*washout period*) tokom dve do četiri nedelje, odnosno četiri do šest nedelja u slučaju spironalaktone, eplerenona i diuretika koji štede kalijum. Ukidanje antihipertenzivnih lekova moguće je u blagoj hipertenziji, ali može biti opasno u slučaju teške hipertenzije. Lekovi koji imaju minimalni efekat na ARR i mogu da se koriste za kontrolu krvnog pritiska tokom skrininga i testova potvrđivanja PA jesu: nondihidropiridinski antagonisti kalcijumskih kanala, alfa adrenergički blokatori

(prazosin, doksazosin, terazosin) i hidralazin. U drugim istraživanjima se nalazi da je testiranje moguće kada se kontrola krvnog pritiska postiže primenom fosinopрила. Nesteroidni antireumatici povećavaju vrednost ARR i broj lažno pozitivnih slučajeva PA. U slučaju inhibitora renina i oralnih kontraceptiva važno je da li se određuje direktna koncentracija renina (DRC) u plazmi ili PRA. Obe grupe utiču na povećanje vrednosti DRC i lažno pozitivnih slučajeva PA. Osim toga, uočeno je da komponente sistema renin-angiotenzin imaju najveće nivoe kada su koncentracije estrogena najviše, tokom lutealne faze menstrualnog ciklusa. Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina kod normotenzivnih muškaraca mogu značajno da snize ARR, bilo da se određuje PRA ili DCR. Na aldosteron i renin utiču bubrežna insuficijencija, renovaskularna hipertenzija, dijabetes i trudnoća.

Zbog nedostatka uniformnosti dijagnostičkih protokola i esejaja za merenje aldosterona i PRA postoji varijabilnost referentnih vrednosti za ARR. Neki autori predlažu da to budu vrednosti između 20 i 100, dok je za druge prihvatljiv opseg od 20 do 40. Jedni smatraju da je neophodno da su povećane vrednosti aldosterona, $> 15\text{ng/dl}$, pored uvećanog ARR, dok su drugi protiv graničnih vrednosti za aldosteron. Odnos veći od 20 ukazuje na mogući PA. ARR veći od 30, u uslovima kada je aldosteron $>15\text{ng/dl}$, ima senzitivnost 90% i specifičnost 91% za dijagnozu PA, a odnos veći od 50 potvrđuje dijagnozu. U opsegu 25–35 nalazi se 'siva zona', u kojoj je veća učestalost lažno pozitivnih i negativnih rezultata. Tri ponovljena povišena rezultata ARR zahtevaju dalju potvrdu ili isključivanje autonomne sekrecije aldosterona primenom jednog od četiri testa: oralno opterećenje natrijumom, akutna intravaskularna ekspanzija volumena izotoničnim slanim rastvorom, kaptoprilski i fludrokortizonski test.

Kada je biohemijska dijagnoza PA potvrđena, neophodno je dalje ispitivanje u cilju otkrivanja etiologije ovog poremećaja. U utvrđivanju etiologije značajno mesto imaju radiološka ispitivanja i vizuelizacione metode. Serijski preseki na 3mm spiralnim CT-om predstavljaju najbolju radiološku metodu za vizuelizaciju nadbubrega i omogućavaju prepoznavanje tumora veličine 5mm. Preporuka je da svi pacijenti sa PA budu podvrgnuti CT pregledu nadbubrega da bi se, između ostalog, isključilo postojanje adrenokortikalnog karcinoma. Magnetna rezonanca nadbubrega nema dodatnih prednosti u dijagnostici. Adrenokortikalna scintigrafija sa NP-59 (131J-6-b-jodometil-19-norholesterol) diferencira APA od IHA. Uzorkovanje adrenalnih vena je zlatni standard za lateralizaciju hipersekrecije aldosterona i diferentovanje unilateralne od bilateralne varijante PA. To je najsenzitivniji način za dijagnostikovanje IHA i APA. Primenuje se kada biohemijska i radiološka ispitivanja nisu dala konkluzivne rezultate. Kriterijumi za određivanje lateralizacije hipersekrecije aldosterona zavise od toga da li je uzorkovanje sprovedeno za vreme ACTH stimulacije. Odnos kortizol korigovanog aldosterona, između dve strane, za vreme kontinuirane ACTH stimulacije, koji je veći od 4:1 ukazuje na unilateralni eksces aldosterona, dok odnos manji od 3:1 odgovara bilateralnoj hiperplaziji. Sa ovim referentnim vrednostima adrenalno venosko

uzorkovanje ima senzitivnost 95% i specifičnost 100% u dijagnostici unilateralnog ekscesa aldosterona. Vrednosti između navedenih mogu da ukazuju na unilateralnu ili bilateralnu adrenalnu zahvaćenost. Bez ACTH stimulacije odnos lateralizacije 2:1 je dijagnostički za unilateralni eksces. U diferencijalnoj dijagnostici PA najčešće se izvodi test posturalni odgovor aldosterona i PRA. Poželjno je da se test ponovi dva ili tri puta. Kod ranog nastanka, pre 20. godine života, potvrđenog PA ili sa porodičnom istorijom za PA i/ili moždane udare u ranim godinama života, preporučuje se genetsko testiranje na GKA.

Unilateralna laparoskopska adrenalektomija je metod izbora za lečenje pacijenata sa potvrđenim PA, bilo APA ili UAH. Medikamentna terapija mineralokortikoidnim antagonistima savetuje se za pacijente koji ne mogu ili odbijaju da budu operisani. Ona je terapija izbora u slučajevima IHA, bilateralnih APA i GKA. Moguća je i primena standardnih antihipertenzivnih lekova.

Kod pacijenata sa sumnjom na PA nije uvek moguće prekinuti primenu antihipertenziva u odgovarajućem periodu i nije poznato na kakvoj su dijeli pacijenti.

Pacijenti sa PA imaju veću incidencu kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i renalnih komplikacija. PA predstavlja najčešći specifično lečen i potencijalno izlečiv uzrok sekundarne hipertenzije. Utvrđivanje uticaja pojedinih faktora na vrednosti aldosterona i PRA ima dijagnostički značaj. Identifikovanjem pacijenata kod kojih su faktori doveli do promene aldosterona i plazma reninske aktivnosti poboljšava se dijagnostikovanje aldosteronizma.

CILJ RADA

Cilj rada je bio da se utvrdi kakav je uticaj antihipertenzivnih lekova i koncentracije kalijuma i natrijuma u krvi i urinu na vrednosti aldosterona i plazma reninsku aktivnost.

MATERIJAL I METODE

U retrospektivnoj studiji analizirana je medicinska dokumentacija pacijenata primljenih na Odeljenje za bolesti štitaste žlezde Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije u periodu od 2009. do 2011. godine. U istraživanje su uključeni pacijenti sa hipertenzijom i hipokalemijom, tumorima nadbubrega, otkrivenim slučajno (incidentalomi) ili ispitivanjem zbog hipertenzije, hiperplazijom nadbubrega, rezistentnom hipertenzijom. Kod svih pacijenata od značaja za istraživanje bili su telesna masa i visina, indeks telesne mase, koncentracije natrijuma i kalijuma u serumu i urinu, koncentracija aldosterona u plazmi i plazma reninska aktivnost, anamnestički podaci o lekovima u terapiji i pridruženim bolestima.

Uzorci krvi uzimani su ujutru do 9 h. Koncentracije elektrolita u serumu određivane su pomoću ISE jedinice za elektrolite OLYMPUS aparata. Dvadesetčetvoročasovni urin sakupljan je u plastičnu posudu bez kiseline, odbacivanjem prve jutarnje mokraće na dan kada počinje sakupljanje, zaključno sa prvim urinom sledećeg jutra. Pacijentima je uzimana krv, za određivanje koncentracije aldosterona i plazma reninsku aktivnost, ujutru oko 9h, posle 8 sati ležanja i dva sata hodanja ili stajanja. Za određivanje aldosterona u serumu, plazmi i urinu korišćen je radioimunoesej ALDO-RIACT kit (referentne vrednosti za normalnu populaciju sa normalnim unosom soli su: 5. percentil 97, srednja vrednost 201, 95. percentil 626). Korišćen je REN-CT2 radioimunoesej kit za kvantitativno određivanje angiotenzina I u humanoj plazmi. Ovim esejem indirektno je merena plazma reninska aktivnost koja se izražava u ng angiotenzina I koji nastane u ml za jedan sat. Referentne vrednosti za ovaj esej pri unosu soli 100–150mmol/24h su: period mirovanja 0,2–2,8, napor 1,5–5,7.

Anamnezom su dobijani podaci o antihipertenzivnoj i drugoj terapiji, dijabetesu, bubrežnoj insuficijenciji i drugim bolestima. Dihotomno je označavana upotreba beta adrenergičkih antagonista, ACE inhibitora, kalcijumskih antagonista, vazodilatatora, alfa adrenergičkih antagonista, diuretika, kalijuma.

Podaci su analizirani primenom metoda deskriptivne i analitičke statistike (Studentov T test i jednostruka linearna povezanost). Za obradu je korišćen softverski paket SPSS 12.0.

REZULTATI

Ukupan broj pacijenata čiji su podaci analizirani je 137.

Tabela 1. Zastupljenost pacijenata prema polu i druge antropometrijske karakteristike

	Ž	M	Ukupno pacijenata
Pol	92 (67.15%)	45 (32.85%)	137
μ TV	81.36 ± 22.00		107
μ TM	167.24 ± 10.32		111
ITM	28.92 ± 7.47		107

Apsolutna učestalost pacijenata u odnosu na terapiju prikazana je na grafikonu 1.

Grafikon 1 Distribucija pacijenata u odnosu na terapiju

Najveću srednju vrednost plazma aldosterona imalo je 13 pacijenata na terapiji alfa adrenergičkim antagonistima 221,8 (±122,4). Deset pacijenata sa dijabetesom na terapiji oralnim hipoglikemicima ili insulinom imalo je najmanje srednje vrednosti

aldosterona 110,4 ($\pm 75,53$). Pacijenti koji nisu bili na terapiji imali su slične srednje vrednosti plazma aldosterona, sa izuzetkom nešto nižih srednjih vrednosti u grupama alfa adrenergičkih antagonista i druge terapije. Najveće srednje vrednosti PRA bile su u grupama na terapiji vazodilatatorima 4,64 ($\pm 5,45$) i supstituciji kalijumom 4,66 ($\pm 5,45$). Pacijenti na terapiji antagonistima alfa adrenergičkih receptora imali su najmanju srednju vrednost PRA 2,659 ($\pm 2,83$). Devedeset tri pacijenta koja nisu bila na terapiji antagonistima beta adrenergičkih receptora imali su najviše srednje vrednosti PRA 3,76 ($\pm 3,91$). Najniže srednje vrednosti PRA među pacijentima koji nisu bili na terapiji bile su u grupi Druga terapija 3,21 ($\pm 3,69$). Srednje vrednosti plazma aldosterona bile su niže u grupi Tumori nadbubrega 167,74 ($\pm 109,8$) u odnosu na druge dijagnoze 208,59 ($\pm 122,66$), dok je srednja vrednost PRA bila niža u pacijenata sa hipertenzijom i/ili hipokalemijom 3,88 ($\pm 3,73$) u poređenju sa tumorima nadbubrega 3,20 ($\pm 3,52$).

Primenom t testa za procenu značajnosti razlike dva nezavisna uzorka dobijeni su rezultati prikazani u tabeli 2.

Tabela 2. Značajnost razlike srednjih vrednosti aldosterona, PRA i ARR kod pacijenata koji su bili na određenoj terapiji i pacijenata iz grupe Tumori nadbubrega

	Aldosteron			PRA			ARR	
	DA	NE	p	DA	NE	p	DA	NE
β blokatori	158,4	198,1	0,054	2,8	3,7	0,120	169,5	232,3
ACE inhibitori	151,4	200,9	0,032	3	3,7	0,300	122,1	259,3
Ca antagonisti	174,9	193,2	0,007	3,4	3,5	0,844	253,8	189,5
Diuretici	145,1	192,7	0,067	2,8	3,6	0,373	94,5	231,7
α blokatori	221,8	182,9	0,292	2,7	3,6	0,29	237,9	212
Vazodilatatori	113,3	192,3	0,017	4,6	3,4	0,522	65,1	225,9
Dijabetes	196,2	180,6	0,464	2,9	3,5	0,503	122	222,5
KCL	161,6	188	0,635	4,6	3,4	0,579	99,9	220,3
Druga terapija	196,2	180,6	0,465	3,9	3,2	0,281	289,4	165,1
Tu nadbubrega	187,5	189,2	0,943	4,5	3,2	0,105	85,7	246,6

Primenom jednostruke linearne regresije u analizi povezanosti i značajnosti povezanosti dobijeni su rezultati koji su detaljno prikazani u tabeli 3.

Tabela 3. Koeficijent korelacije, veličina uzorka i značajnost povezanosti različitih varijabli

Postoji srednje jaka, pozitivna povezanost plazma aldosterona i koncentracija kalijuma i natrijuma u urinu. Povezanost plazma aldosterona i natriureze je statistički

značajna ($p < 0,05$). Plazma reninska aktivnost pokazuje jaku pozitivnu povezanost sa koncentracijom kalijuma u urinu i srednje jaku statistički značajnu povezanost sa koncentracijom natrijuma u urinu ($p < 0,05$). Koncentracija kalijuma u urinu pokazuje jaku mada ne i statistički značajnu korelaciju sa PRA. Povezanost sa koncentracijom aldosterona je srednje jaka, a sa koncentracijom natrijuma u urinu srednje jaka i statistički značajna ($p < 0,05$).

U ovom istraživanju utvrđena je značajna povezanost između količine natrijuma u dvadesetčetvoročasovnom urinu i plazma aldosterona ($p < 0,05$) i koncentracije kalijuma u serumu ($p < 0,05$). Koncentracija natrijuma u urinu pokazuje srednje jaku povezanost granične značajnosti sa plazma aldosteronom ($p = 0,05$) i srednje jaku statistički značajnu povezanost sa PRA ($p < 0,05$). Statistički značajna povezanost postoji i sa kaliurezom ($p < 0,05$) i koncentracijom kalijuma u urinu ($p < 0,05$).

DISKUSIJA

U ovom istraživanju analizirani podaci dobijeni su od dva puta više osoba ženskog pola. To je značajno jer postoje razlike u odnosu na pol u fiziološkom reagovanju sistema renin-angiotenzin na stimulatorne i inhibitorne uticaje, što je pokazano u istraživanjima (22,27). Drugi autori (16) ističu uticaj faze menstrualnog ciklusa, odnosno da komponente sistema renin-angiotenzin dostižu najviše vrednosti za vreme lutealne faze menstrualnog ciklusa (fenomen poznat kao 'aktivacija' sistema renin-angiotenzin). Time se, u uslovima određivanja direktne koncentracije renina, objašnjava veća incidenca lažno pozitivnih ARR kod hipertenzivnih žena u odnosu na muškarce. Aldosteronomi pokazuju veću učestalost kod žena (1,2). Srednje vrednosti indeksa telesne mase, dobijene u ovom istraživanju, odgovaraju prekomernoj uhranjenosti – blagoj gojaznosti. Rossi i saradnici (27) su pokazali da, i pored toga što postoji pozitivna povezanost BMI i plazma aldosterona u esencijalnoj hipertenziji, naročito prekomerno uhranjenih–gojaznih osoba, nije bilo efekta na plazma aldosteron i ARR u PA. Analiza povezanosti u ovom radu pokazala je da BMI nije povezan ni sa jednom od varijabli značajnih za istraživanje, što se delimično slaže sa rezultatima ovih autora. U ovom istraživanju bilo je više pacijenata sa rezistentnom i malignom hipertenzijom, hipertenzijom i hipokalemijom nego pacijenata sa hiperplazijom ili adenomom nadbubrega. U radu D. A. Calhouan i saradnika (20) navodi se da je rezistentna hipertenzija prisutna kod 10–30% osoba sa esencijalnom hipertenzijom. Primarni aldosteronizam je čest uzrok rezistentne hipertenzije.

Najveća zastupljenost kalcijumskih antagonista u terapiji pacijenata iz ovog istraživanja je odraz činjenice da su oni, prema vodičima svetskog i evropskog udruženja za hipertenziju, među najčešće prepisivanim lekovima za lečenje hipertenzije. To se posebno odnosi na dihidropiridne. Osim toga, činjenica da se nedihidropiridinski kalcijumski antagonisti mogu koristiti za kontrolu krvnog pritiska tokom testiranja

primarnog aldosteronizma podržava tu učestalost (2,3). Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima veoma često predstavljaju prvi terapijski izbor u lečenju hipertenzije, čime se može objasniti njihova veća zastupljenost. Slično je i sa antagonistima beta adrenergičkih receptora, naročito u onim indikacijama u kojima imaju prednost. Neočekivano je mali broj pacijenata sa dijabetes melitusom i pored direktne povezanosti dijabetesa i hipertenzije, posebno rezistentne hipertenzije (8, 10, 11, 13, 14). Moguće objašnjenje za manji broj osoba sa dijabetesom je to što su podaci dobijeni od pacijenata primljenih na Odeljenje za bolesti štitaste žlezde. Time se može objasniti i veći broj pacijenata na drugoj terapiji. Terapija blokatorima beta adrenergičkih receptora uticala je na promenu plazma koncentracije aldosterona, u smislu nižih srednjih vrednosti u pacijenata koji su bili na terapiji. Nije bilo promene PRA i ARR. I pored granične značajnosti navedene promene, terapija beta adrenergičkim antagonistima mogla bi da utiče na rezultate skrininga PA. U studiji Mulateroa i saradnika (3) terapija beta adrenergičkim antagonistima dovodi do statistički značajnog snižavanja PRA i plazma aldosterona i na taj način do većeg ARR. U jednoj davnašnjoj studiji utvrđeno je da propranolol dovodi do redukcije metaboličkog klirensa aldosterona i, kako se čini, povećava produkciju drugačijim mehanizmima od poznatih stimulusa. Istovremeno, na terapiji propranololom dolazi do snižavanja PRA za 25% (37). Propranolol je bio čest u terapiji naših pacijenata. Pacijenti koji su bili na terapiji ACE inhibitorima imaju statistički značajno niže srednje vrednosti plazma aldosterona. ACE inhibitori nisu uticali na PRA i ARR. Takvi rezultati se delimično slažu sa rezultatima drugih istraživanja, prema kojima primena ACE inhibitora značajno utiče na ARR u smislu statistički značajno viših vrednosti PRA. Neki autori to povezuju sa većim rizikom od lažno negativnih dijagnoza PA, dok, prema drugima, terapija fosinoprilom ne utiče na dijagnozu PA. Blokatori kalcijumskih kanala nisu uticali na promenu koncentracije aldosterona, PRA i ARR. To ne isključuje mogućnost lažno negativnih dijagnoza zbog redukovano ARR što je dobro poznat efekat najčešće primenjivanih dihidropiridinskih blokatora kalcijumskih kanala (2,3). Diuretici nisu uticali pojedinačno i nezavisno na koncentraciju aldosterona i PRA, ali su ipak uticali na ARR. Kod pacijenata koji su uzimali diuretike značajno su niže srednje vrednosti ARR i veća je mogućnost lažno negativnih rezultata testiranja. U drugim istraživanjima (35) ističe se da dugotrajna primena tiazidnih diuretika akutno povećava PRA sa dostizanjem maksimalnih vrednosti unutar dve nedelje od početka terapije. Prema rezultatima ovog rada, terapija alfa adrenergičkim antagonistima nije uticala na promenu plazma koncentracije aldosterona, PRA i ARR, što je u saglasnosti sa rezultatima drugih istraživanja i kliničkim vodičem za dijagnostiku PA (2). Terapija vazodilatatorima uticala je na promenu plazma aldosterona i ARR. Pacijenti koji su uzimali vazodilatatore imali su značajno niže srednje vrednosti aldosterona i ARR bez promene PRA, u odnosu na pacijente koji nisu bili na ovoj terapiji. Primena vazodilatatora bi, dakle, mogla da poveća rizik od lažno negativnih slučajeva PA tokom testiranja. U literaturi nema

mnogo podataka o uticaju organskih nitrita na aldosteron, PRA i ARR. U radovima drugih autora uglavnom se pominje hidralazin kao lek koji se može koristiti u toku skrininga, što znači da je bez uticaja na komponente sistema renin-angiotenzin. Supstitucija kalijumom nije uticala na promenu koncentracije aldosterona, PRA i ARR. Time je potvrđen značaj korekcije hipokalemije koja bi uticala na veći rizik od lažno negativnih slučajeva PA (2,3). Pacijenti sa dijabetes melitusom imaju značajno niže srednje vrednosti koncentracije aldosterona u odnosu na nedijabetičare. Terapija za dijabetes nije uticala na promene PRA i ARR. N.K. Hollenberg i saradnici u svom radu iznose da pacijenti sa dijabetes melitusom pokazuju porast PRA, koncentracije angiotenzina II i plazma koncentracije aldosterona (41). Prema mišljenju drugih autora, većina pacijenata sa tipom 2 dijabetesa ima normalne cirkulišuće nivoe plazma aldosterona. Međutim, kod pacijenata sa dugotrajnim dijabetesom i disautonomijom može da bude narušena konverzija prekursora renina u dijabetesom oštećenom bubregu. Rezultat ovakvog stanja je sindrom hiporeninemijskog hipoaldosteronizma, u kome nagomilan prorenin utiče na stvaranje nestimulativnog renina i smanjenje aldosterona i nosi rizik za nastanak hiperkalemije. Kod pacijenata sa nekomplikovanim tipom 1 dijabetesa plazma aldosteron je relativno niži u odnosu na PRA, nezavisno od unosa soli (42). Primarni aldosteronizam je čest u dijabetičara sa rezistentnom hipertenzijom sa prevalencom od 14%.

Nije bilo promene plazma koncentracije aldosterona, PRA i ARR zavisno od kliničke dijagnoze. Prema tome, pre početka skrininga za primarni aldosteronizam, na osnovu kliničke dijagnoze ne može se predvideti ishod testiranja. Podaci iz literature, međutim, pokazuju porast učestalosti PA u rezistentnoj hipertenziji. U izveštaju Clarck D. i koautora istaknuto je da se prevalenca PA u rezistentnoj hipertenziji kreće od 14 do 21% (45). Kao anatomski supstrat PA u rezistentnoj hipertenziji češći je adrenalni adenom, dok je hiperplazija prisutna u drugim hipertenzivnim oblicima. Procenjuje se da je incidenca adrenalnih incidentaloma 8,4% u populaciji bez hipertenzije, a od 18,9 do 24,4% u hipertenzivnoj populaciji (57).

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da postoji značajna povezanost natriureze, kao mere unosa soli, i koncentracija plazma aldosterona i kalijuma u serumu. Plazma koncentracije aldosterona i PRA su značajno povezane sa koncentracijama natrijuma i kalijuma u urinu. Osim toga, kaliureza i koncentracija kalijuma u urinu u korelaciji su sa koncentracijom natrijuma u urinu, i obrnuto. W.G. Walker i saradnici su u svom radu izneli da postoji visoko značajna i jaka povezanost aldosterona i urinarnog kalijuma, bilo da se on izražava preko koncentracije kalijuma u urinu ili odnosa kalijuma i kreatinina u urinu (kao mere izlučivanja kalijuma) (46). Takođe su pokazali snažnu povezanost između koncentracije kalijuma u urinu i krvnog pritiska i slabu povezanost PRA i natrijuma. Oni su istakli značaj kalijuma za aktivnost sistema renin-angiotenzin, umesto natrijuma, koji je do tada smatran najodgovornijim (46). Jedna druga studija pokazala je da je povećano urinarno izlučivanje natrijuma

bilo snažno povezano sa niskim nivoima plazma aldosterona, pri čemu je izlučivanje natrijuma izraženo kao indeks natrijum/kreatinin (47, 48, 49, 52, 54).

ZAKLJUČAK

Testiranju češće mogu da budu podvrgnute pacijentkinje sa rezistentnom hipertenzijom. Najmanje uticaja na rezultate testiranja ima primena alfa adrenergičkih i kalcijumskih antagonista; blokatori beta adrenergičkih receptora i ACE inhibitori mogu da imaju uticaj. Definitivan uticaj na ARR imaju diuretici i vazodilatatori. Dijabetes melitus može da utiče, u smislu većeg broja lažno negativnih rezultata. Utvrđivanje dijagnoze primarnog aldosteronizma moguće je određivanjem koncentracije elektrolita u urinu umesto ukupne količine.

LITERATURA

1. Kronenberg HK, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. 2008. Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 505–537.
2. Funder JW, Carey RM, Fardella C et al. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93:3266–3281.
3. Hannemann A, Bidlingmaier M, Friedrich N. Screening for primary aldosteronism in hypertensive subjects: results from two German epidemiological studies. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167:7–15.
4. Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ et al. 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; 96:1797–1804.
5. Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ et al. Effects of two selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants, sertraline and escitalopram, on aldosterone/renin ratio in normotensive depressed male patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96:1039–1045.
6. Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ et al. Are women more at risk of false-positive primary aldosteronism screening and unnecessary suppression testing than men? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96:E340-E346.
7. Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ et al. Effect of atenolol on aldosterone/renin ratio calculated by both plasma renin activity and direct renin concentration in healthy male volunteers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95:3201–3206.
8. Umpierrez GE, Cantey P, Smiley Dawn et al. Primary aldosteronism in diabetic. Subjects with resistant hypertension diabetes care. 2007; 30:1699–1703.
9. Olivieri O, Ciaccarelli A, Signorelli D et al. Aldosterone to renin ratio in a primary care setting: The Bussolengo study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89:4221–4226.
10. Mukherjee JJ, Khoo CM, Thai AC et al. Type 2 diabetic patients with resistant hypertension should be screened for primary aldosteronism. *Diabetes and Vascular Disease Research* January 1, 2010; 7:6–13.

11. Xun P, Liu K, Cao W et al. Fasting insulin level is positively associated with incidence of hypertension among American young adults: A 20-year follow-up study. *Diabetes Care* July 1, 2012; 35:1532–1537.
12. Gaddam K, Corros C, Pimenta E et al. Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: *Hypertension*. May 1, 2010; 55:1137–1142.
13. Primary Aldosteronism in Diabetic Subjects With Resistant Hypertension: Response to Ng et al. *Diabetes Care* January 1, 2008; 31:e3.
14. Ng YW, Tiu SC, Ming Ng JC et al. Primary Aldosteronism in Diabetic Subjects With Resistant Hypertension: Response to Umpierrez et al. *Diabetes Care* January 1, 2008; 31:e2.
15. Smiley D, Umpierrez G et al. Primary Aldosteronism Among Diabetic Patients with Resistant Hypertension *Journal Watch*. July (General) 26, 2007; 2007:5.
16. Chidambaram M, Duncan JA, Lai VS et al. Variation in the renin angiotensin system throughout the normal menstrual cycle. *JASN* February 1, 2002; vol. 13 no. 2, 446–452.
17. Lócsei Z, Horváth D, Rác K et al. Progesterin-dependent effect of oral contraceptives on plasma aldosterone/renin ratio. *Clin Biochem*. 2012; Jun 29.
18. Schunkert H, Jan Danser AH, Hesne HW et al. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* 1997; 95:39–45.
19. Kondo T, Goto R, Sonoda K et al. Plasma renin activity and aldosterone concentration are not altered by the novel calcium channel antagonist, azelnidipine, in hypertensive patients. *Intern Med*. 2010; 49(7):637–43. Epub 2010 Apr 1.
20. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant hypertension: Diagnosis, evaluation, and treatment. *Hypertension* 2008; 51:1403–1419.
21. Gu Q, Paulose-Ram R, Dillon C et al. Antihypertensive medication use among US adults with hypertension. *Circulation* 2006; 113:213–221.
22. Sullivan JC. Sex and the renin-angiotensin system: inequality between the sexes in response to RAS stimulation and inhibition. *Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* February 20, 2008.
23. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama M et al. Resistant hypertension characterized by increased aldosterone levels and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med*. 2008 June 9; 168(11): 1159–1164.
24. NIH State-of-the-Science Conference on Management of the Clinically Inapparent Adrenal Mass (“Incidentaloma”). February 4–6, 2002.
25. Nawar D, Aron D. Adrenal incidentalomas — a continuing management dilemma. *Endocrine-Related Cancer* (2005) 12 585–598.
26. Rossi GP, Belfiore A, Bernini G et al. Body mass index predicts plasma aldosterone concentrations in overweight-obese primary hypertensive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jul; 93(7):2566–71. Epub 2008 Apr 29.
27. Miller JA, Anacta LA, Cattran DC. Impact of gender on the renal response to angiotensin II. *Kidney Int*. 1999 Jan; 55(1):278–85.
28. Miller JA, Cherney DZ, Duncan JA et al. Gender differences in the renal response to renin-angiotensin system blockade. *JASN* September 2006; vol. 17 no. 9, 2554–2560.

29. Bochud M, Nussberger J, Bovet P et al. Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2006; 48:239–245.
30. Whaley-Conell A, Sowers JR. Aldosterone and risk for insulin resistance. *Hypertension* 2011; 58:998–1000.
31. Perciaccante A, Fiorentini A, Valente R et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia are related to plasma aldosterone levels in hypertensive patients. *Diabetes Care* October 2007; vol. 30, no. 10, e106.
32. Fagugli RM, Taglioni C. Changes in the perceived epidemiology of primary hyperaldosteronism. *Int J Hypertens*. 2011; 2011:162804. Epub 2011 Aug 4.
33. Lijnen P, Fagard R, Staessen J et al. Effect of chronic diuretic treatment on the plasma renin-angiotensin-aldosterone system in essential hypertension. *British Journal of Clinical Pharmacology* vol. 12, no. 3, Epub 26 Jul, 2012.
34. Tarazi RC, Dustan HP, Frohlich ED. Long-term thiazide therapy in essential hypertension. *Circulation* 1970; 41:709–717.
35. Bourgoignie JJ, Catanzaro FJ, Perry Junior HM et al. Renin-angiotensin-aldosterone system during chronic thiazide therapy of benign hypertension. *Circulation* 1968; 37:27–35.
36. Pratt JH, Grim CE, Parkinson CA. Effects of propranolol on aldosterone plasma concentration and aldosterone metabolic clearance in hypertensive patients. *J Lab Clin Med*. 1980 May; 95(5):693–7.
37. Fiad TM, Cunningham SK, Hayes FJ, McKenna TJ. Effects of nifedipine treatment on the renin-angiotensin-aldosterone axis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Feb; 82(2):457–60.
38. Carpenè G, Rocco S, Opocher G, Mantero F. Acute and chronic effect of nifedipine in primary aldosteronism. *Clin Exp Hypertens A*. 1989; 11(7):1263–72.
39. Schirpenbach C, Reincke M. Screening for primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006 Sep; 20(3):369–84.
40. Hollenberg NK, Stevanovic R, Agarwal A et al. Plasma aldosterone concentration in the patient with diabetes mellitus. *Kidney Int*. 2004 Apr; 65(4):1435–9.
41. Luik PT, Kerstens MN, Hoogenberg K et al. Low plasma aldosterone despite normal plasma renin activity in uncomplicated type 1 diabetes mellitus: effects of RAAS stimulation. *Eur J Clin Invest*. 2003 Sep; 33(9):787–93.
42. McFarlane SI, Sowers JR. Cardiovascular endocrinology 1: aldosterone function in diabetes mellitus: effects on cardiovascular and renal disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Feb; 88(2):516–23.
43. Jürgens G, Graudal NA. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (1):CD004022.
44. Clark D 3rd, Ahmed MI, Calhoun DA. Resistant hypertension and aldosterone: an update. *Can J Cardiol*. 2012 May; 28(3):318–25. Epub 2012 Apr 21.
45. Walker WG, Whelton PK, Saito H et al. Relation between blood pressure and renin, renin substrate, angiotensin II, aldosterone and urinary sodium and potassium in 574 ambulatory subjects. *Hypertension* 1979; 1:287–291.

46. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA et al. Endogenous angiotensin-aldosterone-pressure relationships during sodium restriction. *Hypertension* 1985; 7:681–687.
47. Fox CS, Larson MG, Hwang S-J et al. Cross-sectional relations of serum aldosterone and urine sodium excretion to urinary albumin excretion in a community-based sample. *Kidney International* 2006; 69:2064–2069.
48. Kathiresan S, Larson MG, Benjamin EJ et al. Clinical and genetic correlates of serum aldosterone in the community: The Framingham heart study. *AJH* 2005; 18:657–665.
49. Al-Mallah M, Khawaja O, Sinno M et al. Do angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers prevent diabetes mellitus? *Cardiology Journal* 2010; vol. 17, no. 5, 448–456.
50. Haller H, Ito S, Izzo Jr JL et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364:907–17.
51. Weidmann P, De Myttenaere-Burstztein S, Maxwell MH et al. Effect of aging on plasma renin and aldosterone in normal man. *Kidney International*, vol. 8, 1975; 325–333.
52. Ritz E, Schmieder RE, Pollock CA. Renal protection in diabetes: lessons from ONTARGET®. *Ritz et al. Cardiovascular Diabetology* 2010; 9:60.
53. Schrier RW, Masoumi A, Elhassan E. Aldosterone: Role in edematous disorders, hypertension, chronic renal failure, and metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 1132–1140.