

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PISA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di laurea specialistica in Medicina e Chirurgia



TESI DI LAUREA

**EFFETTI CARDIOVASCOLARI IN PAZIENTI CON
IPERALDOSTERONISMO PRIMARIO DOPO
TRATTAMENTO CHIRURGICO O TERAPIA MEDICA**

RELATORE

Chiar.mo Prof. Giampaolo Bernini

CANDIDATO

Davide Carrara

ANNO ACCADEMICO 2008-2009

INDICE

| | |
|---------------------------|--------|
| Riassunto..... | pag 3 |
| Introduzione..... | pag 5 |
| Materiali e Metodi..... | pag 8 |
| Risultati..... | pag 18 |
| Discussione..... | pag 26 |
| Bibliografia..... | pag 33 |
| Tabelle (1-2-3-4-5)..... | pag 39 |
| Legenda delle figure..... | pag 44 |
| Figure (1-4)..... | pag 45 |

RIASSUNTO

Oggetto: I dati sul follow-up cardiovascolare a lungo termine nei pazienti con iperaldosteronismo primario sono scarsi. Per confrontare l'outcome dei pazienti con iperaldosteronismo primario sottoposti a rimozione chirurgica, in caso di adenoma corticale, o a farmacoterapia, nel caso di iperplasia surrenale bilaterale, è stato eseguito uno studio prospettico che include 60 pazienti consecutivi.

Metodi: La valutazione clinica, biochimica e cardiovascolare (ecocardiografia, ecodoppler carotideo) è stata eseguita prima e dopo ($31,5 \pm 4,4$ mesi) trattamento chirurgico o terapia medica ($32,1 \pm 5,0$ mesi) con antagonisti del recettore dell'aldosterone (ALD) e altri farmaci antiipertensivi in 19 e 41 pazienti rispettivamente.

Risultati: La pressione arteriosa sistolica e diastolica si era ridotta ($p < 0,001$ o meno) dopo entrambi i trattamenti. Tuttavia, la riduzione sia assoluta che percentuale era significativamente più marcata ($p < 0,01$ o meno) nei pazienti operati rispetto a

quelli non operati. La massa ventricolare sinistra si era ridotta dopo il trattamento chirurgico (massa ventricolare sinistra g/m^2 , $p < 0,0007$; massa ventricolare sinistra $\text{g}/\text{m}^{2,7}$, $p < 0,01$), mentre la stessa non era variata dopo terapia medica. Pertanto le differenze dei valori assoluti e percentuali al follow-up erano statisticamente significative ($p < 0,01$ o meno) fra i 2 gruppi. La massa ventricolare sinistra basale era positivamente associata con età ($p < 0,0009$), BMI ($p < 0,0008$), numero di farmaci ($p < 0,03$), IMT carotideo ($p < 0,02$) e rapporto ALD/PRA ($p < 0,05$). Distribuendo i pazienti in base ai livelli di ALD plasmatico e ai parametri cardiaci, quei pazienti che presentavano una riduzione dell'ALD durante lo studio avevano anche un decremento della massa cardiaca. ($p < 0,04$).

Conclusioni: I nostri dati indicano che nei pazienti con iperaldosteronismo primario la rimozione dell'eccesso di ALD tramite intervento chirurgico è più efficace nel ridurre la pressione arteriosa e migliorare i parametri cardiaci rispetto alla terapia antiipertensiva.

INTRODUZIONE

L'iperaldosteronismo primario si sta configurando come la più comune forma di ipertensione endocrina, con una prevalenza di circa l'11% fra i pazienti ipertesi, almeno per quanto concerne quelli afferenti ai centri specialistici. (1)

Studi recenti hanno evidenziato che livelli cronicamente elevati di aldosterone (ALD), nel contesto di un eccessivo introito salino, esercitano effetti deleteri sia attraverso la via genomica (a lungo termine), interagendo con i recettori dei mineralcorticoidi, sia attraverso la via non genomica (a breve termine), colpendo diversi organi e apparati. Ciò si traduce da una parte in una ritenzione di acqua e sodio, con conseguente ipertensione da sovraccarico di volume, e dall'altra nell'attivazione di fattori di crescita e citochine pro infiammatorie, con conseguente rimodellamento vascolare, per fenomeni di ipertrofia, infiammazione, apoptosi, adesione, crescita e migrazione cellulare (2). L'aldosterone inoltre attiva la sintesi proteica con un incremento di matrice extra-cellulare e con deposizione di fibre collagene, fino ad indurre fibrosi della parete arteriosa. Questo tipo di rimodellamento vascolare è

stato recentemente osservato essere associato ad eventi cardiovascolari fatali e non fatali e, almeno per quanto riguarda i vasi del microcircolo, si ritiene che questo remodeling possa rappresentare la forma più precoce del danno preclinico degli organi bersaglio nell'Ipertensione Essenziale [16].

A conferma di questi eventi fisiopatologici, recenti dati mostrano che i pazienti con iperaldosteronismo primario hanno un più alto rischio di eventi cardio-cerebrovascolari (3-5) e un più alto rischio cardiometabolico (6-7), rispetto ai pazienti affetti da ipertensione essenziale di pari livelli pressori.

L'approccio terapeutico all'iperaldosteronismo primario è generalmente chirurgico in pazienti con adenoma monolaterale secernente aldosterone (APA = Aldosteron Producing Adenoma), mentre nei pazienti con iperplasia surrenale bilaterale (BAH = Bilateral Adrenal Hyperplasia) si avvale del blocco farmacologico dei recettori dei mineralcorticoidi. Entrambe le procedure normalizzano i livelli plasmatici di potassio ed i livelli pressori in circa il 30% dei casi, migliorando la pressione arteriosa (in modo marcato o moderato) nei restanti casi (6,8-13). Tuttavia , pochi dati (6, 11) sono riportati

in letteratura sul follow-up cardiometabolico a lungo termine dei pazienti affetti da iperaldosteronismo primario dopo trattamento chirurgico o medico, o sulla superiorità di una procedura rispetto all'altra.

Lo scopo del seguente studio è quello di valutare l'outcome dei pazienti con iperaldosteronismo primario sottoposti a rimozione dell'adenoma corticale o trattati farmacologicamente.

MATERIALI E METODI

Pazienti

In uno studio prospettico condotto dal Centro dell'Ipertensione dell'Università di Pisa, sono stati reclutati 60 pazienti consecutivi con iperaldosteronismo primario. Essi erano giunti alla nostra osservazione per ipertensione e ipokaliemia (n=18), ipertensione resistente (n=26) o ipertensione associata a massa surrenale (n=16).

In tutti questi pazienti è stato adottato un protocollo diagnostico ormai ben standardizzato per porre diagnosi di iperaldosteronismo primario. Nei pazienti in trattamento (n=46), tutti i farmaci antiipertensivi venivano sospesi per almeno 2 settimane precedenti la valutazione diagnostica (4 settimane per i diuretici), con l'eccezione di 9 pazienti che avevano mantenuto la terapia antiipertensiva con soltanto calcio-antagonisti diidropiridinici (n=4) e con α -bloccanti (n=5), in virtù degli elevati valori pressori. La valutazione diagnostica era eseguita in condizioni di un normale e costante apporto

dietetico di sale, e monitorando in tutti questi pazienti l'escrezione urinaria di sodio nelle 24 ore.

Il primo passo è stata la valutazione del rapporto ALD/PRA in almeno due distinte occasioni. Il prelievo ematico per la misurazione dell'ALD e PRA veniva eseguito a digiuno al mattino (08;00-09;00) dopo almeno 2 ore di posizione eretta e con i pazienti seduti al momento del prelievo di sangue.

I pazienti con un rapporto ALD/PRA al di sopra di 69 (cut-off di normalità nel nostro laboratorio, come recentemente pubblicato (14)) e ALD plasmatico superiore a 15 ng/dl venivano sottoposti a test di conferma. Il test al captopril (ALD plasmatico prima e dopo 2 ore dalla somministrazione di captopril 50 mg per os) e il test al carico salino (ALD plasmatico prima e dopo 4 ore dall'infusione salina di 4000 ml) venivano considerati positivi per la diagnosi di iperaldosteronismo primario quando i valori di ALD plasmatico si mantenevano superiori a 15 ng/dl e 7 ng/dl, rispettivamente (15-19). I test di conferma venivano eseguiti dopo un'adeguata supplementazione (orale o parenterale) di potassio nei pazienti ipokaliemici (<3,5 mEq/l).

Per individuare la sorgente dell'ipersecrezione autonoma di ALD, le procedure strumentali utilizzate sono state: 1) tomografia computerizzata ad alta risoluzione (TC) delle ghiandole surrenali con scansioni a 3 mm dopo la somministrazione di mezzo di contrasto non iodato, 2) cateterismo della vena surrenale (AVS = Adrenal Venous Sampling), il quale veniva considerato tecnicamente valutabile se il gradiente cortisolemico vena surrenale/vena cava inferiore era almeno 2, e considerato positivo se il rapporto ALD/cortisolo da una ghiandola surrenale era almeno 4 volte il quello ottenuto nell'altro surrene o se lo era almeno 3 volte purchè nella controlaterale il rapporto ALD/cortisolo risultasse più basso rispetto a quello nel sangue venoso periferico (13), 3) scintigrafia con ^{131}I -6 β norcoleterolo dopo soppressione con desamentasone (2 mg/die per 5 giorni). Sulla base di questi esami, a 19 pazienti (8 maschi, 11 femmine) fu diagnosticata una massa monolaterale (APA), ben definita alla TC e confermata successivamente mediante il riscontro di lateralizzazione al cateterismo venoso. Quarantuno pazienti (32 maschi, 9 femmine) presentavano invece un coinvolgimento

bilaterale delle ghiandole surrenali (BAH), identificato alla TC in tutti i casi e confermato dalla mancata lateralizzazione al AVS (n=19) o da un uptake bilaterale alla scintigrafia (n=18). Quattro pazienti furono sottoposti solo alla TC, la quale evidenziava un netto ingrandimento bilaterale delle ghiandole surrenali.

Protocollo

Dopo la diagnosi di iperaldosteronismo primario, effettuata con dosaggi ormonali ed esami radiologici, tutti i pazienti furono sottoposti a: 1) misurazione clinica e ambulatoriale della pressione arteriosa, seguendo le linee guida internazionali (20), 2) valutazione dello stato cardiovascolare mediante elettrocardiogramma (ECG), ecocardiografia, ecodoppler dell'aorta addominale, delle arterie carotidi, iliache e femorali, 3) studio renale mediante ecografia dell'addome ed esami di funzionalità renale, 4) esami biochimici.

I pazienti precedentemente trattati con anti-aldosteronici furono esclusi dallo studio per evitare che questi farmaci,

interferendo con la struttura parietale vascolare e cardiaca, potessero oscurare i risultati del nostro studio.

Dopo questa valutazione, pazienti con APA furono sottoposti a intervento chirurgico (la presenza di un adenoma corticale fu confermata in tutti i casi dall'esame istologico), mentre i pazienti con BAH furono trattati con terapia medica specifica mediante l'utilizzo di antagonisti dei recettori dell'aldosterone (spironolattone 50-200 mg/die). La terapia veniva iniziata ad un dosaggio di 50-100 mg/die e poi incrementata fino ad un massimo di 200 mg/die, al fine di raggiungere il target di controllo pressorio (<140/90 mmHg). In entrambi i gruppi di pazienti veniva consentita l'introduzione anche di altri farmaci anti-ipertensivi, modificati secondo indicazione medica, al fine di mantenere la pressione arteriosa sempre al di sotto di 140/90 mmHg.

Questo protocollo di studio è stato poi ripetuto, usando le stesse procedure, ogni 6-12 mesi con un periodo medio (\pm ES) di follow-up di $31,4 \pm 4,4$ mesi per APA e di $32,1 \pm 5,0$ mesi per BAH.

Tutti i pazienti avevano dato il loro consenso informato dopo una dettagliata descrizione del protocollo sperimentale, il quale era stato precedentemente approvato dalla Commissione Etica locale.

Laboratorio

L'ALD (ng/dl) e attività reninica (ng/ml/h) plasmatiche sono stati valutati con dosaggio radioimmunologico (DiaSorin, Saluggia, Italia) con coefficiente di variazione intra-dosaggio e inter-dosaggio del 9,7 e 11,5%, e del 7,6 e 9,1% rispettivamente. Per convertire l'ALD nelle unità pmol/l del SI, esso deve essere moltiplicato per 27,74.

La biochimica ematica (sodio, potassio, creatinina, colesterolo totale, HDL-colesterolo, trigliceridi, glicemia e microalbuminuria) è stata analizzata utilizzando un multi-analizzatore nel laboratorio centrale dell'istituto.

Il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (ABPM) è stato eseguito con Spacelabs Medical (90207-4Q, OSI Systems co., Issaquah, WA, USA). Le misurazioni sono

state prese ogni 15 minuti durante il giorno e ogni 30 minuti durante la notte.

La valutazione cardiovascolare è stata effettuata utilizzando un ecocardiografo HP Sonos 5500 phased-array (Hewlett-Packard, Andover, MA) con M-mode, a due dimensioni, dotato di capacità pulsante, continua e flusso color Doppler. L'esame è stato eseguito con il paziente supino sul suo lato sinistro con il capo inclinato di $\approx 30^\circ$. L'intero esame è stato poi registrato su videocassetta, che include almeno 10 cicli cardiaci del ventricolo sinistro in M-mode. Due sequenze M-mode di tre cicli cardiaci furono inizialmente recuperate dalla videocassetta sullo schermo, successivamente bloccate e misurate da due lettori mediante calibri elettronici, in conformità con le raccomandazioni della Società Americana di Ecocardiografia (21). La massa ventricolare sinistra è stata calcolata in base alla "convenzione Penn" (22) e indicizzata per la superficie corporea (LVMI). Il profilo Doppler della velocità di flusso trans mitralico è stato ottenuto da una proiezione apicale quattro camere, e il volume campione è stato posizionato appena sotto i lembi della valvola mitrale. Sono stati valutati i

seguenti parametri: picco di flusso trans mitralico in proto diastole (picco E), picco di flusso trans mitralico in tele diastole (picco A), rapporto E/A e tempo di rilassamento isovolumetrico (IVRT).

La valutazione dell'arterie carotidi è stata ottenuta con una visione laterale longitudinale del segmento distale della carotide comune sinistra e destra , utilizzando una sonda carotidea linear-array da 7,5 MHz (23). Le immagini ad alta risoluzione furono analizzate per calcolare lo spessore medio intimale (IMT), definito come lo spessore del complesso vascolare intima-media ottenuto in 5 regioni consecutive della carotide comune, ogni 4-5 millimetri iniziando in prossimità della biforcazione. IMT è stato misurato dalla parete includendo il bordo interno ed escludendo il bordo esterno del modello a doppia linea dello spessore medio-intimale, come già descritto (23). Il valore attribuito a ciascun soggetto fu il valore medio tra le misure di IMT, cinque dalla carotide di sinistra e cinque da quella di destra. Il diametro medio della carotide comune è stato definito come la linea identificante l'interfaccia media-avventizia in prossimità della parete diastale, calcolata

automaticamente da misurazioni a intervalli di 0,1 millimetri sopra 1 cm. Per l'analisi statistica, è stato considerato il maggior spessore fra la carotide comune e la carotide interna sia a destra che a sinistra.

Analisi statistica

I dati sono stati espressi come media \pm ES, se non diversamente indicato. E' stata utilizzata la seguente definizione qualitativa della pressione arteriosa: la "cura" è stata definita come normotensione (<140/90 mmHg) nei pazienti senza trattamento; come "marcato miglioramento" la normotensione mantenendo lo stesso farmaco o riducendone il dosaggio e/o la dose giornaliera raccomandata; "lieve miglioramento" è stato definito come una caduta dei valori pressori sistolici e/o diastolici > 10%, ma senza raggiungere la normotensione con la stessa terapia o riducendola (24).

Le variabili continue sono state confrontate con il t test di Student (non appaiato tra i 2 gruppi ed appaiato all'interno di ciascun gruppo). La distribuzione delle variabili categoriche è stata valutata dal test χ^2 di Pearson. L'analisi di correlazione

lineare è stata adottata per valutare le relazioni tra le singole variabili. L'analisi di regressione multipla è stata effettuata per identificare le variabili indipendentemente associate con i cambiamenti dei parametri ecocardiografici ed emodinamici dopo il trattamento.

Le differenze sono state considerate significative quando $p < 0,05$. Tutte le procedure statistiche sono state eseguite da personal computer utilizzando il programma StatView (Abacus Concepts, Inc., versione 4,57, Berkeley, CA, USA).

RISULTATI

Caratteristiche basali dei gruppi APA e BAH

I pazienti con BAH erano più anziani ($p < 0,01$) e mostravano valori inferiori ($p < 0,04$) di pressione arteriosa diastolica rispetto ai pazienti con APA.

La pressione arteriosa sistolica e i valori pressori nelle 24-h erano paragonabili nei due gruppi. La durata dell'ipertensione nota era superiore (anche se non significativamente) nei pazienti con BAH rispetto a quelli con APA. BMI, PRA, ALD, potassiemia, sodio urinario e parametri metabolici risultavano simili in entrambi i gruppi, ad eccezione della clearance della creatinina, che si rivelava superiore ($p < 0,04$) nel gruppo APA che nel BAH (Tabella 1-2).

Nei pazienti con BAH le dimensioni diastoliche del ventricolo sinistro e IMT carotideo erano significativamente più alte che nei pazienti con APA ($p < 0,04$ e $p < 0,02$, rispettivamente), in relazione probabilmente alla maggiore età e durata dell'ipertensione in questi pazienti rispetto al gruppo

APA. Gli indici di massa ventricolare sinistra, parete posteriore, setto interventricolare e dimensioni dell'atrio di sinistra non differivano in maniera significativa nei due gruppi (tabella 3). In condizioni basali la percentuale di ipertrofia ventricolare in APA (68% con 31% e il 37% eccentrico concentrici ipertrofia) e in BAH (66% con 44% e il 22% eccentrico concentrici ipertrofia) era sovrapponibile nei due gruppi (Tabella 1).

Follow-up dei gruppi APA e BAH

Come atteso, un forte incremento della PRA è stato osservato sia dopo trattamento chirurgico ($p < 0.0002$) che dopo trattamento medico ($p < 0.003$), anche se l'incremento è risultato significativamente superiore ($p < 0,007$) dopo l'intervento chirurgico (Fig. 1). La rimozione dell'adenoma surrenale ha ridotto fortemente l'ALD plasmatico ($p < 0,0002$) che invece è rimasto invariato dopo terapia medica. Di conseguenza, il rapporto ALD / PRA è diminuito dopo l'intervento chirurgico ($p < 0,0001$) e, in misura minore, dopo terapia farmacologica: perciò la riduzione è stata più marcata

dopo l'intervento chirurgico ($p < 0,001$). I livelli sierici di potassio sono aumentati in modo simile ($p < 0,0001$) e risultati essere del tutto normalizzati dopo entrambe le procedure (Fig. 1). Una normale risposta ai test al captopril (ALD: $11,7 \pm 1,9$ vs $38,7 \pm 5,5$ ng / dl) e al carico salino (ALD: $4,87 \pm 0,8$ vs $30,3 \pm 2,3$ ng / dl, $p < 0,001$) è stata osservata in tutti i pazienti operati, mentre i livelli di ALD, dopo entrambi i test, rimanevano invariati dopo terapia medica.

Partendo da valori sovrapponibili, la pressione arteriosa sistolica clinica ($p < 0,0001$) si è ridotta dopo entrambe le terapie. Tuttavia, in termini sia assoluti che percentuali, la riduzione è visibilmente più marcata ($p < 0,01$) nei pazienti con APA che in quelli con BAH (fig. 2). La pressione arteriosa diastolica basale clinica era significativamente ($p < 0,04$) più elevata nei pazienti con APA che in quelli con BAH. Al follow-up, la pressione diastolica risultava diminuita dopo la terapia medica ($p < 0,001$) e ancor più dopo l'intervento chirurgico ($p < 0,0001$). Di conseguenza, la percentuale di diminuzione della pressione arteriosa diastolica si è dimostrata essere più marcata ($p < 0,001$) nei pazienti con APA che in quelli con BAH

(fig. 2). La pressione arteriosa nelle 24-h era diminuita ($p < 0,0001$) dopo l'intervento chirurgico (SBP: $121,9 \pm 2,5$ vs $145,9 \pm 3,0$ mmHg; DBP: $79,4 \pm 1,8$ vs $96,0 \pm 2,2$ mmHg) e, seppure non in maniera significativa, anche dopo la terapia medica (SBP: $134,4 \pm 3,0$ vs $140,3 \pm 5,0$ mmHg; DBP: $86,5 \pm 2,7$ vs $89,6 \pm 3,9$ mmHg). Nei pazienti operati i valori di pressione arteriosa erano associati ad un decremento del numero di farmaci assunti, mentre nei pazienti in terapia medica essi erano associati ad un'incrementata assunzione di farmaci antipertensivi (Tabella 4). Dopo l'intervento chirurgico più di un terzo dei pazienti (37%) con APA era guarito ed i restanti pazienti dimostravano di essere migliorati (47% nettamente e 11% moderatamente), con l'eccezione di un solo paziente in cui la pressione arteriosa non si era modificata. Nei pazienti con BAH c'era un marcato (47%) o lieve (17%) miglioramento pressorio, simile a quello osservato nei pazienti APA, mentre nel restante 36% dei casi la pressione del sangue era rimasta sostanzialmente invariata, nonostante la terapia antiipertensiva che in tutti i casi includeva antagonisti del recettore dell'aldosterone.

La massa ventricolare sinistra era ridotta significativamente dopo l'intervento chirurgico (LV massa g/m², p <0,0007; LV massa g / m², p <0,01), mentre restava invariata dopo la terapia medica. Le differenze, tra i valori assoluti e percentuali al follow-up, erano statisticamente significative (p <0,01 o meno) tra i due gruppi (Fig. 3). Nei pazienti con APA, il trattamento chirurgico è stato associato con una riduzione RWT (p <0,05), PWD, LVDd e IVSd senza variazioni nelle dimensioni di LA. Questi parametri cardiaci sono rimasti immutati nei pazienti dopo la terapia medica (Tabella 5). La percentuale di pazienti con ipertrofia LV in condizioni basali risultava simile in entrambi i gruppi, mentre al follow-up una forte riduzione del LV ipertrofia è stata osservata solo in pazienti con APA (Fig. 4). I valori dell'IMT carotideo sono rimasti invariati in entrambi i gruppi dopo il trattamento (APA: 1,09 ± 0,08 vs 1,07 ± 0,08 mm; BAH: 1,62 ± 0,12 vs 1,43 ± 0,1 mm).

I parametri metabolici non si sono modificati sia dopo la farmacoterapia sia dopo la rimozione di APA, con l'eccezione di un calo significativo della glicemia (p <0,02) e della clearance

della creatinina ($p < 0,04$), che però sono rimasti nel range di normalità in tutti i pazienti.

Analisi dei sotto-gruppi

Nessuno dei parametri basali studiati è stato in grado di predire la persistenza o la risoluzione di ipertensione dopo l'intervento chirurgico in pazienti APA e dopo la terapia medica in BAH pazienti.

Al follow-up, i valori di massa cardiaca e livelli di ALD dei pazienti con BAH nei quali vi era stata normalizzazione dei valori pressori ($123,8 \pm 2,5/77,4 \pm 2,1$ mmHg) non erano significativamente diversi rispetto ai pazienti BAH che risultavano ancora ipertesi ($147,5 \pm 3,5/95 \pm 1,6$ mmHg). Lo stesso quadro è stato osservato nei pazienti con APA, anche se l'ineguale distribuzione dei pazienti (normotesi $n = 15$ e ipertesi $n = 4$) non consente una conclusione definitiva.

Correlazioni

Nell'intero gruppo, la massa ventricolare sinistra basale (g/m^2) era associata positivamente con l'età ($r^2=0.195$, $p<0.0006$) e la massa ventricolare indicizzata ($\text{g}/\text{m}^{2.7}$) con l'età ($r^2=0.142$, $p<0.009$), BMI ($r^2=0.243$, $p<0.0008$), numero di farmaci ($r^2=0.102$, $p<0.03$), IMT carotideo ($r^2=0.132$, $p<0.02$) e rapporto ALD/PRA ($r^2=0.312$, $p<0.01$). Quest'ultima relazione persisteva anche dopo la correzione per i parametri demografici e cardiovascolari. La riduzione della massa ventricolare sinistra indicizzata ($\text{g}/\text{m}^{2.7}$) era positivamente e indipendentemente associata ad un decremento di pressione arteriosa sistolica ($r^2=0.248$, $p<0.001$) e diastolica ($r^2=0.168$, $p<0.008$) e ad un decremento dei livelli plasmatici di ALD ($r^2=0.206$, $p<0.01$). La riduzione della massa ventricolare sinistra (g/m^2) era correlata solo ad una riduzione della pressione arteriosa diastolica ($r^2=0.146$, $p<0.03$). Suddividendo i pazienti in base ai livelli di ALD e i valori di massa cardiaca, quelli che presentavano una riduzione dell'ALD durante lo studio mostravano anche un decremento della massa cardiaca ($p<0.04$).

Nei pazienti con APA, la massa ventricolare sinistra basale g/m^2 era positivamente correlata con la durata dell'ipertensione ($r^2=0.621$, $p<0.0002$), con la pressione arteriosa sistolica nelle 24-h ($r^2=0.503$, $p<0.03$) e con l'IMT carotideo ($r^2=0.292$, $p<0.03$). In modo analogo, la massa ventricolare sinistra indicizzata $\text{g/m}^{2.7}$ era associata col BMI ($r^2=0.353$, $p<0.02$), con la durata dell'ipertensione ($r=0.621$, $p<0.0002$), con la pressione arteriosa sistolica nelle 24-h ($r^2=0.653$, $p<0.008$) e con l'IMT carotideo ($r^2=0.359$, $p<0.01$).

Nei pazienti con BAH, la massa ventricolare sinistra g/m^2 era positivamente associata con l'età ($r^2=0.144$, $p<0.01$) e con la pressione arteriosa sistolica clinica ($r^2=0.102$, $p<0.04$), mentre la massa ventricolare sinistra $\text{g/m}^{2.7}$ era correlata col BMI ($r^2=0.399$, $p<0.003$). La riduzione della massa ventricolare sinistra g/m^2 durante lo studio era associata con una riduzione della pressione arteriosa sistolica ($r^2=0.272$, $p<0.008$), e diastolica ($r^2=0.176$, $p<0.04$), mentre la riduzione della massa ventricolare sinistra indicizzata $\text{g/m}^{2.7}$ dimostrava di essere associata soltanto con un decremento della pressione arteriosa diastolica ($r^2=0.224$, $p<0.04$).

DISCUSSIONE

I nostri dati mostrano che nei pazienti con iperaldosteronismo primario, il trattamento chirurgico ha un impatto più favorevole sulla pressione arteriosa e su tutti i parametri cardiovascolari rispetto alla terapia medica. Questa considerazione suggerisce che il blocco farmacologico dei recettori dei mineralcorticoidi, al contrario della rimozione chirurgica dell'eccesso di ALD, non previene completamente gli effetti negativi dell'ALD sul sistema cardiovascolare. Questo dato è in accordo con le recenti osservazioni le quali mostrano che l'ALD, oltre a controllare il bilancio idro-elettrolitico mediante l'attivazione dei recettori dei mineralcorticoidi, può compromettere direttamente alcuni organi e apparati agendo con un meccanismo non genomico. Ciò si esplica con un'attivazione di ormoni di crescita e citochine proinfiammatorie che portano ad un rimodellamento vascolare, ipertrofia, infiammazione, crescita, apoptosi, adesione e migrazione cellulare (2). In accordo con le suddette osservazioni, recenti dati dimostrano che i pazienti con iperaldosteronismo primario hanno un più alto rischio di eventi cardiovascolari (3-5) e un più

alto rischio cardiometabolico (6,7) rispetto ai pazienti ipertesi essenziali.

Nel presente studio abbiamo osservato che tutti i pazienti operati erano guariti o mostravano un miglioramento della pressione arteriosa tale da ottenere come risultato la riduzione del numero dei farmaci antiipertensivi assunti. Al contrario, nei pazienti con BAH al follow-up il numero dei farmaci era aumentato rispetto al momento della diagnosi e un terzo di questi pazienti mostrava ancora valori pressori elevati. Questa osservazione, già riportata da altri (6), non sorprende anche perché gli antagonisti del recettore dell'ALD erano somministrati a basse dosi per evitare i noti effetti collaterali. Di conseguenza, i nostri dati confermano che PA è una forma di ipertensione resistente e che la normalizzazione dei livelli plasmatici di ALD mediante chirurgia ha migliori effetti sulla pressione arteriosa rispetto ai risultati ottenuti con il blocco dei recettori dei mineralcorticoidi attraverso antagonisti del recettore dell'ALD.

Una simile osservazione è stata ottenuta anche per i parametri cardiaci. Infatti, mentre nei pazienti operati la riduzione della pressione arteriosa era associata ad un

miglioramento della massa ventricolare sinistra, nel gruppo trattato farmacologicamente, nonostante una riduzione dei valori pressori, i parametri cardiaci sono rimasti sostanzialmente immutati con la persistenza di ipertrofia in molti casi. Poiché i due gruppi differivano essenzialmente per le diverse concentrazioni plasmatiche di ALD (normale nei pazienti operati e ancora elevati nell'altro gruppo), è possibile che l'ALD di per se possa contribuire, oltre che ai diversi valori pressori raggiunti nello studio, a indurre i differenti quadri negli organi bersaglio con una persistente azione negativa soltanto nei pazienti trattati farmacologicamente. Questa ipotesi sembra essere confermata dai seguenti dati. Nel gruppo dei pazienti con BAH nei quali la pressione arteriosa si era normalizzata al follow-up, i valori di massa cardiaca ed livelli di ALD non erano significativamente differenti da quelli dei pazienti che ancora si mantenevano ipertesi, suggerendo che la massa cardiaca era, oltre che pressione arteriosa-dipendente, anche ALD-dipendente. Inoltre, i pazienti che mostravano una riduzione dell'ALD durante lo studio presentavano anche un decremento della massa cardiaca. Infine, l'analisi multivariata mostrava che

le variazioni della pressione arteriosa e dei livelli di ALD ottenuti nel corso dello studio erano entrambi predittori indipendenti della diminuzione del LVMI dopo il trattamento.

I nostri dati in qualche modo concordano con quelli di altri autori (6,25), i quali hanno dimostrato il miglior impatto della terapia chirurgica rispetto alla terapia medica per quanto riguarda i parametri emodinamici e cardiaci. Al contrario, altri (11) hanno riportato che entrambe le procedure sembrano efficaci nel ridurre la massa ventricolare sinistra, sebbene questo effetto appaia più precocemente dopo intervento chirurgico. Il vantaggio del nostro studio è che è stato eseguito in un gruppo consistente di pazienti con iperaldosteronismo primario, nei quali la diagnosi è stata posta tramite parametri ormonali e morfologici ormai ben standardizzati. Inoltre, il follow-up è stato sufficientemente lungo e quindi adeguato per osservare eventuali effetti dell'ALD sui vari organi e apparati. Infatti con un più lungo periodo di follow-up, l'età e gli altri fattori di rischio cardiovascolare età-connessi, avrebbero potuto rappresentare fattori di confondimento sugli effetti dell'ALD. Infine, i due gruppi erano abbastanza omogenei, anche se i

pazienti con BAH erano più anziani, con un'ipertensione di più lunga data e con un numero maggiore di farmaci assunti rispetto ai pazienti con APA. Tuttavia, questo non è sorprendente dal momento che i pazienti con BAH sono di solito meno sintomatici e la diagnosi è posta più tardivamente rispetto ai pazienti con APA. Poiché non tutti i pazienti con coinvolgimento surrenale bilaterale alla TC furono sottoposti a AVS, non possiamo del tutto escludere che alcuni piccoli adenomi possano essere stati non identificati e, quindi, inclusi nel gruppo di pazienti sottoposti alle cure mediche piuttosto che al trattamento chirurgico. Tuttavia, riteniamo che, in presenza di un'accertata diagnosi ormonale di iperaldosteronismo primario, un coinvolgimento bilaterale delle ghiandole surrenali alla TC, associato ad una captazione bilaterale alla scintigrafia, possa essere considerato altamente suggestivo per BAH.

Nel presente studio non abbiamo rilevato nessun parametro basale in grado di predire l'efficacia del trattamento medico o chirurgico. Pertanto, in presenza di iperaldosteronismo primario tutte le procedure devono essere sempre adottate per definire il sottotipo poiché la

surrenectomia, se indicata, non solo è meno costosa a lungo termine rispetto alla terapia medica (26), ma offre anche risultati migliori in termini di controllo della pressione arteriosa e di danni d'organo. La terapia medica specifica, tuttavia, è comunque importante in quanto abbiamo osservato, in accordo con altri autori, una sostanziale stabilità del profilo cardiaco in pazienti con BAH (6). Probabilmente l'atteso miglioramento non è stato ottenuto in questo gruppo di pazienti sia per gli effetti cardiovascolari non genomici dell'ALD, ma anche per l'età avanzata, la maggiore durata dell'ipertensione, il maggiore coinvolgimento cardiaco di base ed il mancato controllo pressorio ottenuto con la terapia medica.

In conclusione, i nostri dati indicano che, nei pazienti con iperaldosteronismo primario, la rimozione chirurgica dell'eccesso di ALD è più efficace nel ridurre la pressione sanguigna e nel migliorare i parametri cardiaci rispetto alla terapia antiipertensiva comprendente anche gli antagonisti del recettore di aldosterone. Questo risultato indica che la diagnosi del sottotipo di iperaldosteronismo primario è essenziale e che,

nelle forme monolaterali, il trattamento chirurgico è preferibile alla terapia farmacologica.

BIBLIOGRAFIA

1. Rossi G , Bernini G , Caliumi C , Desideri G , Fabris B , Ferri C et al . A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2293-300
2. Lemarié CA, Paradis P, Schiffrin EL. New insights on signaling cascades induced by cross- talk between angiotensin II and aldosterone. *J Mol Med* 2008; 86: 673-678
3. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 45: 1243-1248
4. 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; 168:80-5.
5. Mulatero P, Caserta M, Bertello C, Schiavone D, Verhovez A, Giraudo G et al. Aldosterone as an independent factor in

cerebrovascular damage. Clin Exp Hypertens 2008 ; 30: 785-97

6. Giacchetti G, Ronconi V, Turchi F, Agostinelli L, Mantero F, Rilli S et al . Aldosterone as a key mediator of the cardiometabolic syndrome in primary aldosteronism: an observational study 2007;

J Hypertens.; 25:177-86

7. Fallo F, Federspil G, Veglio F, Mulatero P . The metabolic syndrome in primary aldosteronism. Curr Diab Rep 2008; 8:42-7.

8. Meria P, Kempf BF, Hermieu JF, Plouin PF, Duclos JM . Laparoscopic management of primary hyperaldosteronism: clinical experience with 212 cases. J Urol. 2003 ; 169:32-5

9. Lumachi F, Ermani M, Basso SM, Armanini D, Iacobone M, Favia G . Long-term results of adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: multivariate analysis of factors affecting unresolved hypertension and review of the literature. Am Surg. 2005; 71:864-9

10. Pang TC, Bambach C, Monaghan JC, Sidhu SB, Bune A, Delbridge LW et al. Outcomes of laparoscopic adrenalectomy for hyperaldosteronism. ANZ J Surg. 2007; 77:768-73
11. Catena C, Colussi G, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A, Gianfagna P, Sechi LA. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. Hypertension 2007; 50:911-8
12. Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, Seccia TM, Piva A, Porteri E et al . Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. Hypertension 2008; 51:1366-71.
13. Mulatero P, Bertello C, Rossato D, Mengozzi G, Milan A, Garrone C et al. Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:1366-71
14. Bernini G, Moretti A, Orlandini C, Berti P, Miccoli P, Bardini M et al. Plasma and urine aldosterone to plasma renin activity ratio in the diagnosis of primary aldosteronism. J Hypertens 2008; 26:981-8

15. Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C et al for the Primary Aldosteronism Prevalence in Italy Study Investigators. Comparison of the Captopril and the Saline Infusion Test for excluding Aldosterone-Producing Adenoma. *Hypertension* 2007 ; 50: 424-31
16. Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C et al PAPY Study Investigators . Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens* 2007; 25:1433-42
17. Schirpenbach C, Seiler L, Maser-Gluth C, Rudiger F, Nickel C, Beuschlein F, Reicnke M . Confirmatory testing in normokalaemic primary aldosteronism: the value of the saline infusion test and urinary aldosterone metabolites. *Eur J Endocrinol* 2006 ; 154:865-73
18. Agharazii M, Douville P, Grose JH, Lebel M .Captopril suppression versus salt loading in confirming primary aldosteronism. *Hypertension* 2001 ; 37:1440-3.

19. Castro OL, Yu X, Kem DC .Diagnostic value of the post-captopril test in primary aldosteronism. Hypertension 2002; 39:935-8
20. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003 ; 21:1011-53
21. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. Circulation 1980; 62 :212-7
22. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. Circulation 1977; 55:613-8
23. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R . Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation 1986; 74:1399-406.
24. Rossi GP, Pitter G, Bernante P, Motta R, Feltrin G, Miotto D .Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: the

assessment of selectivity and lateralization of aldosterone excess baseline and after adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation. *J Hypertens* 2008; 26:989-97

25. Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E, Palatini P, Graniero GR, Canali C, Pessina AC .Remodeling of the left ventricle in primary aldosteronism due to Conn's adenoma. Circulation. 1997; 95:1471-8
26. Sywak M, Pasieka JL. Long-term follow-up and cost benefit of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism. Br J Surg 2002 ; 89:1587-93

Tab.1 Dati Demografici, Ormonali, Cardiovascolari e Metabolici nei pazienti con adenoma secernente aldosterone (APA) e con iperplasia surrenale bilaterale (BAH)

| | APA | BAH | P< |
|------------------------------|---------------------|---------------------|------|
| Età , anni. (range) | 45.0±2.6 (20-70) | 52.3±1.5 (33-74) | 0.01 |
| BMI,kg/m ² | 27.7±0.9 | 29.5±0.7 | NS |
| Durata ipertensione (aa) | 6.9±1.6 | 8.4±0.9 | NS |
| PAS,mmHg | 158.5±4.1 | 156.0±3.0 | NS |
| PAD,mmHg | 102.5±2.7 | 96.3±1.6 | 0.04 |
| 24-h S/DBP, mmHg | 145.9±3.0/ 96±2.2 | 140.3±5.0/ 89.6±3.8 | NS |
| PRA, ng/ml/h | 0.26±0.08 | 0.31±0.06 | NS |
| Plasma ALD, ng/ml | 54.1±6.8 | 66.7±12.4 | NS |
| ALD/PRA ratio | 423.0±59.6 | 411.5±74.8 | NS |
| K plasmatico, mEq/l (mmol/l) | 3.1±0.14 | 3.2±0.06 | NS |
| Ur Na, mEq/24 h (mmol/d) | 85.5±13.6 | 73.5±8.6 | NS |

I valori sono dati come media ± ES

M=maschio , F=femmina, BMI=body mass index, PAS e

PAD=pressione arteriosa sistolica e diastolica,

PRA = Attività Reninica Plasmatica, ALD= aldosterone, K=

potassio Na= sodio

Tab. 2 Parametri metabolici nei pazienti con adenoma secernente aldosterone (APA) e con iperplasia surrenale bilaterale (BAH)

| | APA | BAH | <P |
|-------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------|
| Glicemia, mg/dL | 95.1±3.1 | 94.5±2.0 | NS |
| Colesterolo tot,HDL,LDL mg/dL | 199.2±6.8 54.7±3.5 124.0±6.6 | 190.8±4.7 47.5±2.1 119.5±4.3 | NS |
| Trigliceridi,mg/dL | 115.4±16.7 | 123.5±8.5 | NS |
| Creatininemia, mg/dl | 0.91±0.05 | 0.99±0.2 | NS |
| Creat. Clearance, ml/min | 115.8±8.4 | 101.5±4.0 | 0.04 |
| Microalbuminuria, mg/24h | 15.6±4.2 | 19.4±6.2 | NS |

I valori sono dati come media ± ES

Tab. 3 Dati cardiovascolari nei pazienti con adenoma secernente aldosterone (APA) e con iperplasia surrenale bilaterale (BAH)

| | APA | BAH | P< |
|---|------------|-----------|------|
| LVDd, mm | 49.9±1.04 | 52.6±0.72 | 0.04 |
| LV massa, g/m ² | 128.5 ±4.7 | 135.1±4.4 | NS |
| LV massa/h ^{2.7} , g/m ^{2.7} | 57.7±2.1 | 64.9±2.4 | NS |
| RWT | 0.43±0.01 | 0.41±0.08 | NS |
| PWd, mm | 10.1±0.26 | 10.5±0.22 | NS |
| IVSd, mm | 10.7±0.31 | 11.2±0.26 | |
| L Ad, mm | 38.0±0.8 | 40.3±0.8 | NS |
| IMT* carotideo, mm | 1.07±0.08 | 1.4±0.1 | 0.02 |

I valori sono dati come media ± ES

LVDd= dimensione diastolica ventricolo sinistro, LV = ventricolo sinistro, RWT= spessore parietale relativo, PWd= dimensione parete posteriore, IVSd= dimensione setto interventricolare, LAd= dimensioni atrio sinistro, IMT= spessore medio intimale,* è riportato il maggior spessore fra le arterie carotidi comune e interna di entrambi i lati.

Tab 4. Farmaci antiipertensivi assunti in condizioni basali al termine dello studio.

| farmaci | APA Basale (n=19) | APA follow up (n=19) | BAH Basale (n=41) | BAH follow up (n=41) |
|---|-------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Ca-antagonisti, n | 10 | 8 | 31 | 32 |
| ACE inibitori, n | 5 | 1 | 9 | 4 |
| Antagonisti recettore angiotensina, n | 1 | 3 | 10 | 6 |
| β -Bloccanti, n | 1 | 0 | 2 | 1 |
| α -Bloccanti, n | 3 | 0 | 7 | 4 |
| Diuretici, n | 1 | 1 | 10 | 2 |
| Antagonisti aldosterone, n | 0 | 0 | 0 | 41 |
| N° dei farmaci | 1.1 | 0.68 | 1.68 | 2.2 * |

* $P < 0,02$ vs BAH basale

Tab. 5 Parametri cardiaci nei pazienti con adenoma secernente aldosterone (APA) e con iperplasia surrenale bilaterale (BAH) in condizioni basali, dopo trattamento chirurgico e terapia medica

| | APA basale | APA dopo chirurgia | P< | BAH basale | BAH dopo terapia medica | P< |
|----------|---------------|--------------------|------|----------------|-------------------------|----|
| LVDd, mm | 49.9± 1.0 | 48.9± 0.9 | NS | 52.6± 0.7 | 52.9± 0.84 | NS |
| RWT | 0.43± 0.01 | 0.38± 0.01 | 0.05 | 0.41± 0.008 | 0.41± 0.007 | NS |
| PWd, mm | 10.1± 0.26 | 9.4± 0.22 | 0.06 | 10.5± 0.2 | 10.8± 0.4 | NS |
| IVSd, mm | 10.7± 0.31 | 10.2 ± 0.38 | NS | 11.2± 0.26 | 11.5± 0.31 | NS |
| LAd, mm | 38.0± 0.78 | 38.4± 1.33 | NS | 40.3± 0.8 | 41.4± 1.04 | NS |

I valori sono espressi come media ± ES
 LVDd= dimensione sistolica ventricolo sinistro
 RWT= spessore parietale relativo
 PWd= dimensione parete posteriore
 IVSd= dimensione setto interventricolare
 LAd= dimensione atrio sinistro

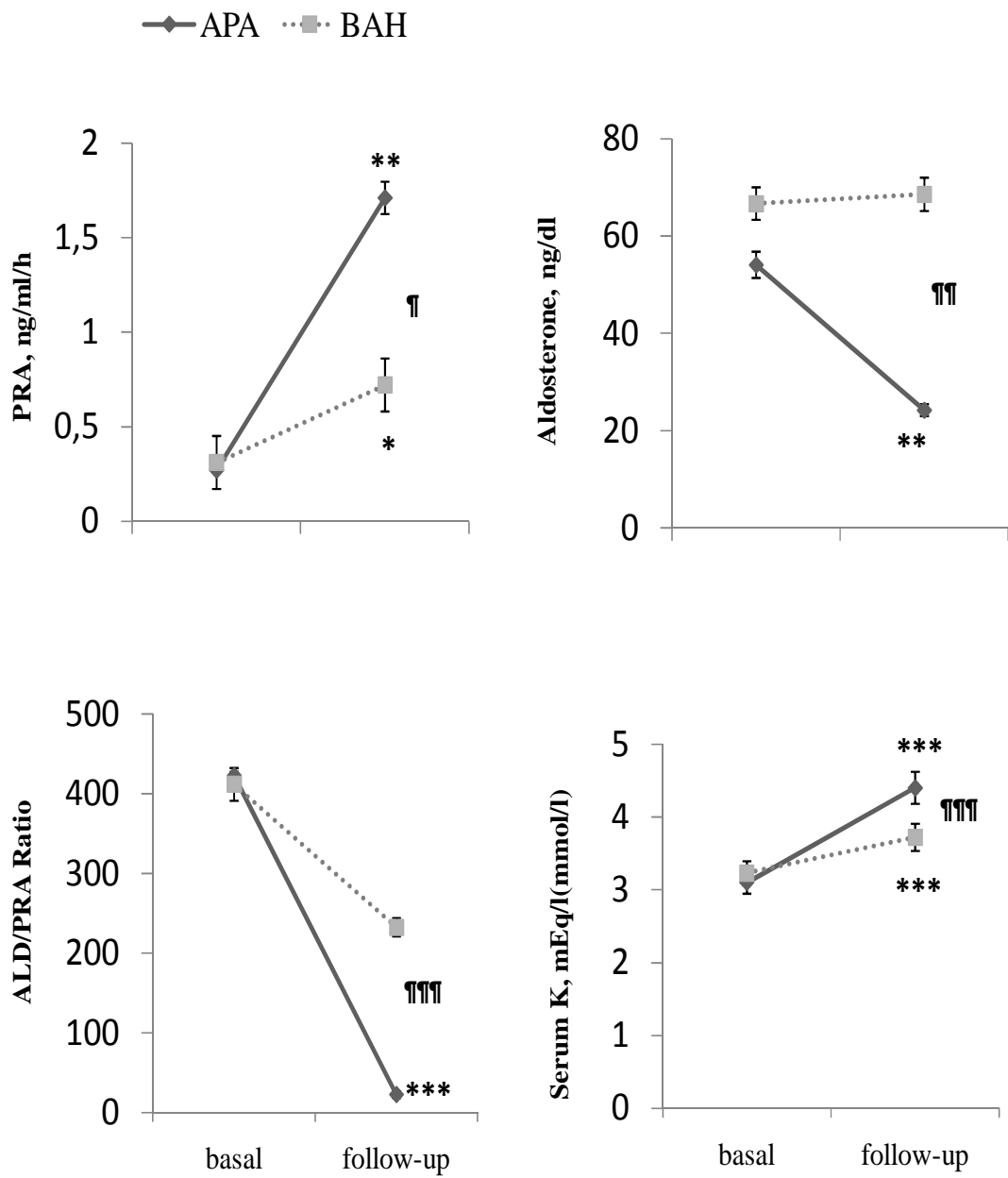
LEGENDA DELLE FIGURE

Fig. 1 Confronto fra i valori medi (\pm ES) dei parametri ormonali e metabolici, basali e al follow-up, in pazienti con adenoma secernente aldosterone (APA) e in pazienti con iperplasia surrenale bilaterale (BAH).

Fig. 2 Confronto fra le variazioni medie (\pm ES), assolute e percentuali, dei valori pressori sistolici e diastolici, basali e al follow-up, nei pazienti con adenoma secernente aldosterone (APA) e nei pazienti con iperplasia surrenale bilaterale (BAH) .

Fig. 3 Confronto fra la riduzione media (\pm ES), assoluta e percentuale, della massa ventricolare sinistra e della massa ventricolare sinistra indicizzata, sia basalmente che dopo follow-up, nei pazienti con adenoma secernente aldosterone (APA) e nei pazienti con iperplasia surrenale bilaterale (BAH).

Fig. 4 Percentuale di ipertrofia ventricolare sinistra in condizioni basali e al follow-up nei pazienti con adenoma secernente aldosterone (APA) e nei pazienti con iperplasia surrenale bilaterale(BAH).



* P < 0.003, ** P < 0.0002, *** P < 0.0001 vs basal
 ¶ P < 0.007, ¶¶ P < 0.01, ¶¶¶ P < 0.001 between groups

Fig.1

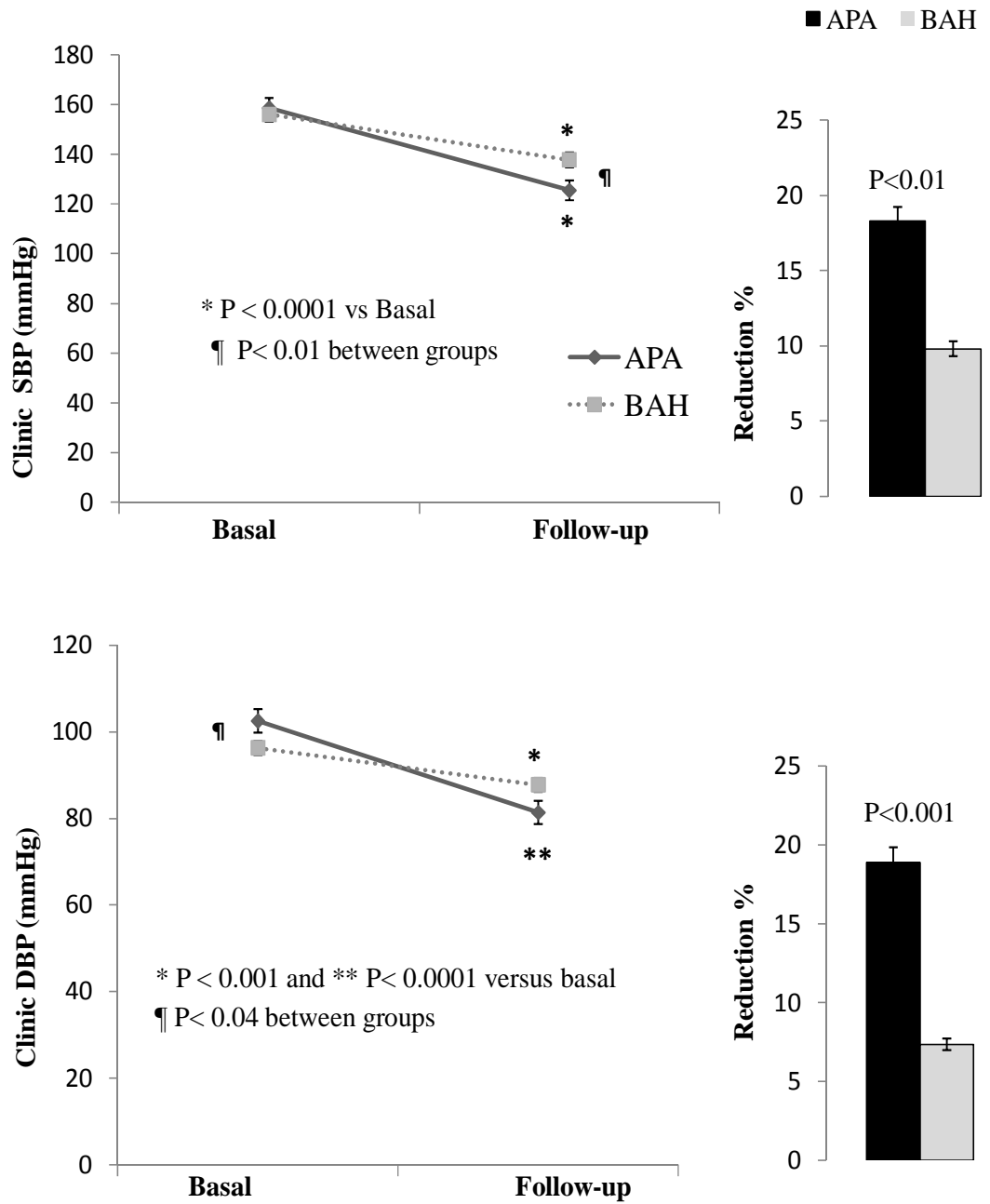


Fig.2

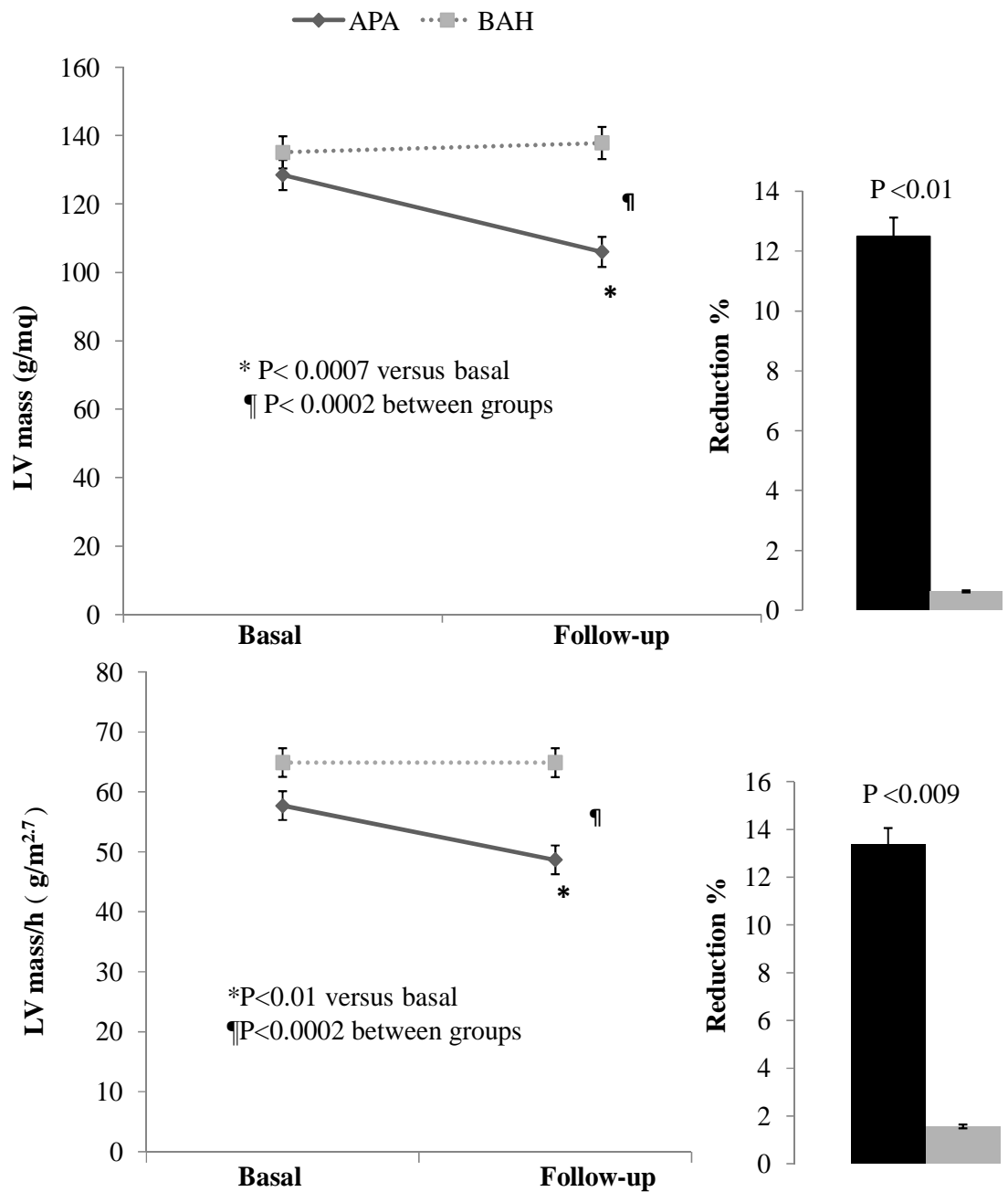


Fig.3

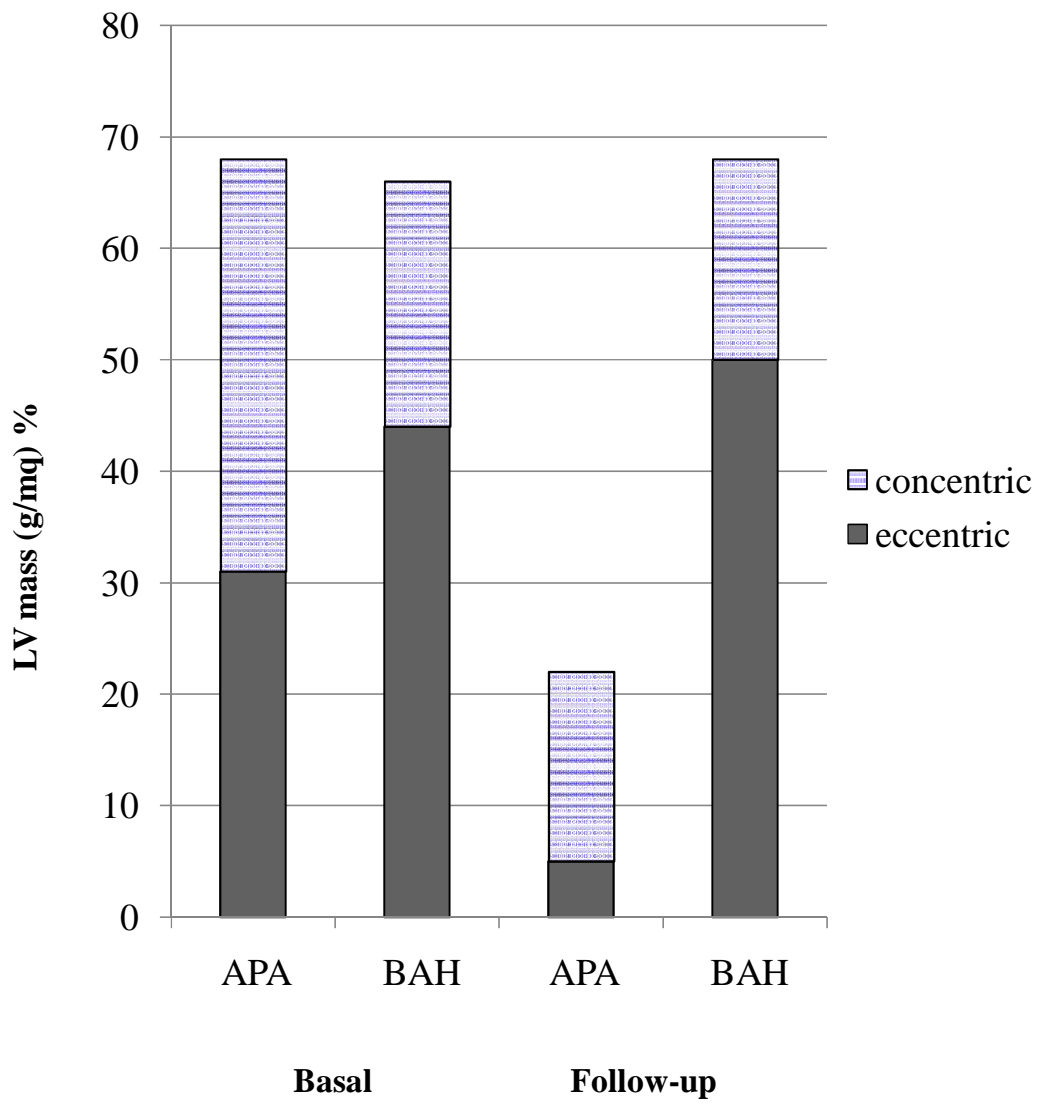


Fig.4