

Renin- és aldosteronvizsgálat hipertóniás betegekben

Hussein Tamás dr. ■ Mezősi Emese dr. ■ Bódis Beáta dr.,
Nemes Orsolya dr. ■ Rucz Károly dr. ■ Bajnok László dr.

Pécsi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

A jelen tudományos közleményt a szerzők a Pécsi Tudományegyetem alapításának 650. évfordulója emlékének szentelik.

Bevezetés: A primer aldosteronismus diagnosztikája bizonytalanságokkal terhelt; legújabbban az is felvetődött, hogy a szűrésnek alkalmazott aldosteron/renin hányados érzékenysége – a szuppressziós aldosteron alapján – valójában alacsony. **Célkitűzés:** A szerzők elsődleges célja az aldosteron/renin hányados pontosságának vizsgálata volt. **Módszer:** A retrospektív elemzésben 309 hipertóniás beteg vett részt, akiknél a fekvés és járás után mért aldosteronszint egymástól függetlenül rendelkezésre állt. **Eredmények:** Kilencvenkilenc betegnél volt emelkedett az aldosteron/renin hányados, akik közül 31-nél a fekvő testhelyzetben vizsgált aldosteron is emelkedett volt. Harmincnégy betegnél a fekvő testhelyzetben vizsgált aldosteron úgy volt magasabb, hogy az aldosteron/renin hányados nem; akik közül azonban csak 3 esetben volt alacsony a renin, és így a primer aldosteronismus nem volt elvethető. Kóros reninemelkedés 69 betegnél fordult elő, de csak ezek 59%-ánál társult magas aldosteronszinttel. **Következtetések:** Az aldosteron/renin hányados érzékenysége magas (91%), ha csak indokolt esetekben alkalmazzák. *Orv. Hetil., 2016, 157(21), 830–835.*

Kulcsszavak: hyperaldosteronismus, primer aldosteronismus, aldosteron/renin hányados, szuppressziós aldosteron, diagnosztikus határértékek

Renin and aldosterone determinations in hypertensive patients

Introduction: The diagnostic algorithm of primary aldosteronism is burdened with uncertainties and, recently, it has been suggested that the sensitivity of the aldosterone/renin ratio used as a screening test – based on the suppression aldosterone – is low. **Aim:** The primary aim was to test the accuracy of aldosterone/renin ratio. **Method:** In a retrospective analysis of 309 hypertensive patients supine and ambulatory aldosterone levels were independently examined. **Results:** Aldosterone/renin ratio was elevated in 99 patients of whom 31 exhibited elevated supine aldosterone, as well. In 34 cases supine aldosterone was increased without elevation of the aldosterone/renin ratio. However, only 3 of them had concomitant low renin levels indicating that primary aldosteronism could not be ruled out. Abnormally increased renin was found in 69 patients, but only 59% of them had increased aldosterone level. **Conclusion:** Sensitivity of aldosterone/renin ratio is high (91%) if used only in justified cases.

Keywords: hyperaldosteronism, primary aldosteronism, aldosterone/renin ratio, suppression aldosterone, diagnostic cut-off values

Hussein, T., Mezősi, E., Bódis, B., Nemes, O., Rucz, K., Bajnok, L. [Renin and aldosterone determinations in hypertensive patients]. *Orv. Hetil., 2016, 157(21), 830–835.*

(Beérkezett: 2015. november 2.; elfogadva: 2016. március 14.)

Rövidítések

A = aldosteron; ACE-I = angiotenzinkonvertálóenzim-gátló; ARB = angiotenzinreceptor-antagonista; ARR = aldosteron/renin hányados; BB = béta-blokkoló; C = centrálisan ható szer; CCB = kalciumcsatorna-blokkoló; NSAID = nem szteroid gyulladásgátló; PA = primer aldosteronizmus; PRA = plazmarenin-aktivitás; SA = szuppressziós aldosteron

A primer aldosteronizmus (PA) – az aldosterontúltermelés autonóm oka – a hipertonia leggyakoribb endokrinológiai és egyik leggyakoribb másodlagos oka. Az esetek több mint 95%-ért vagy aldosterontermelő adenoma (aldosteronoma), vagy idiopathiás hyperaldosteronizmus (IHA) felelős [1]. PA esetén típusosan vérnyomáscsökkentő szerekllel nehezen befolyásolható, közepesen súlyos vagy súlyos hipertonia alakul ki, s az esszenciális formához képest az érrendszeri szövődmények – így a stroke, szívizominfarktus és ischaemiás vesekárosodás – gyakoribbak, súlyosabbak és korábban jelentkeznek [2, 3]. A betegséget hypokalaemia is kísérheti [1, 2]. Míg korábban a PA gyakoriságát a hipertóniások körülbelül 1%-ának gondolták, az utóbbi évek felmérései alapján ezt az értéket általában 10% körülre becsüljük [1, 2], de súlyos, terápiarezisztens hipertóniás betegek körében az arány a 32%-ot is elérheti [4]. A PA irányában szűrendő betegek körét illetően nincs teljes egyetértés a vezető szakértők között [1, 5, 6], de abban a tekintetben konszenzus van, hogy ez nem minden hipertóniás esetben indokolt, viszont (1) a jelentős, valóban terápiarezisztens és/vagy (2) spontán hypokalaemiás forma, illetve (3) mellékvese térfoglaló folyamata társulásakor egyértelműen megalapozott az indikáció.

PA-ra emelkedett, 15 ng/dl feletti aldosteronkoncentráció és alacsony, 1 ng/ml/h alatti plazmarenin-aktivitás (PRA) jellemző [6]. E paraméterek hányadosának – az aldosteron/renin rációjának (ARR) – az alkalmazását javasolja szűrésre az Amerikai Endokrinológiai Társaság (ENDO) algoritmus [1], amit a hazai endokrinológiai ajánlás is átvett [2]. Általában elfogadott, hogy PA-ra 30 feletti ARR jellemző, de a 20-as határérték is alkalmazható lehet, főleg akkor, ha nem történt meg előzetesen a lentebb részletezett, álnegatív ARR-t okozó gyógyszerek, így az ACE-gátlók, ARB-k elhagyása. A számolt ARR-értéket az alacsony PRA igen jelentősen növeli, ezért a nevezőben szereplő legalacsonyabb PRA-érték korlátozása indokolt, leginkább elfogadott módon 0,4 ng/ml/h küszöbértékkel. Továbbá a PRA-t csökkentő gyógyszerek szedése, preanalitikai vagy laboratóriumi technikai okok is tehetik félrevezetően magassá az ARR-t [1, 7].

A PA diagnosztikus algoritmusában az aldosteron és PRA ambulanter értékeinek összevetése után a következő kritérium az aldosterontermelés gátolhatóságának vizsgálata, amit az angiotenzin-II-szint mesterséges szuppressziójával tesztelünk. PA esetén a fokozott al-

doszterontermelés alapvetően független a renin-angiotenzin (RAS) hatásától, mégis valamennyi angiotenzin-II iránti érzékenység ilyenkor is fenn szokott maradni (aldosteronoma esetében általában kisebb mértékben, mint idiopathiás esetben) [1, 2].

A renin- és aldosteronszintet egyaránt növelő, a diagnosztikát nagyban zavaró hatásuk miatt a mineralokortikoidantagonisták és – ha biztonságosan teljesíthető – egyéb diuretikumok a szűrővizsgálat előtt minimum 4 héttel kihagyandók [1]. Befolyásolják az eredményeket a béta-blokkolók (BB), centrális támadáspontú készítmények (C), nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) is – mind a renin-, mind az aldosteronszintet csökkentve, az ARR-t pedig növelve –, valamint az angiotenzinkonvertálóenzim-gátlók (ACE-I), angiotenzinreceptor-antagonisták (ARB) és a dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolók (DHP CCB) – a reninszintet növelve, az aldosteronszintet és így az ARR-t csökkentve. Az alfa-receptor-blokkolók, lassú kioldódású verapamil és hidralazin a renin- és aldosteronmérések szempontjából semlegesnek tekinthetők. A hypokalaemia csökkenti az aldosteronelválasztást, legalábbis, ha nem áll fenn aldosteronoma. Utóbbi esetben ugyanis a káliumszint és az aldosteronelválasztás között fordított összefüggés mutatható ki [8], ami az aldosteronelválasztás kálium szempontjából is autonóm elválasztására utal.

Egyes szerzők szerint a PA diagnózisához az alacsony renin mellett a nem megfelelően szupprimálódó aldosteron – ARR-értéktől függetlenül is – elegendő, ami alapján *Jansen és mtsai* egészében is megkérdőjelezték az ARR mint szűrő módszer megbízhatóságát [9].

Célkitűzésünk az volt, hogy betegeink között megvizsgáljuk – a renin- és aldosteroneltérésekkel kapcsolatos betegségek megoszlása mellett – az irodalomban ajánlott különböző határértékek körüli diagnosztikai bizonytalanságokat.

Betegek és vizsgálati módszerek

Felmérésünk során 309 hipertóniás beteg – 93 férfi (30%) és 216 nő (70%) – adatait elemeztük, retrospektíve, akik osztályos vizsgálatára elsősorban gyógyszerrezisztencia, mellékvese-incidentaloma vagy hypokalaemia miatt került sor. Átlagéletkoruk 56 ($\pm 13,5$; 18–91) év volt.

Aldosteronvizsgálatra elsőként az éjszakai fekvést követően, reggel, 6–7 óra között, felkelés előtt került sor. Ezt tekintettük szuppressziós aldosteronértéknek. Kétórás reggeli sétát követően ismételtlen meghatároztuk az aldosteronkoncentrációt és ezzel együtt mértük a reninaktivitást. Ezek hányadosa, az ARR tehát a járó értékekből került kiszámításra, úgy, hogy a nevezőben alkalmazott legalacsonyabb PRA-érték 0,4 ng/ml/h volt. (Az ez alatt mért értékek helyett egységesen ezen értéket használtuk, mert ily módon az ARR jól harmonizál az aldosteron-határértékkel [7].) Mivel vizsgálatainkat a betegbiztonság elsődlegessége mellett végeztük,

első körben csak a diuretikumok helyettesítésére törekedtünk, az egyéb zavaró gyógyszerek (elsősorban RAS-gátlók) ARR-t (és a PA szűrésének érzékenységét potenciálisan) csökkentő hatását alacsonyabb ARR-határérték alkalmazásával (20 ml·h/dl) ellensúlyoztuk, ami az ARR érzékenységét fokozza.

A reninvizsgálatokra a mintákat jégben tárolva juttattuk el a laboratóriumba, ahol a mintákat -20 Celsius-fokon tárolták a meghatározásokig. Az aldosteronkoncentráció és a reninaktivitás *in vitro* laboratóriumi meghatározása radioimmunoassay (RIA) alkalmazásával történt (Beckman Coulter).

A statisztikai feldolgozást IBM SPSS 22.0 szoftver segítségével végeztük. Az adatok eloszlásának normalitását Kolmogorov-Szmirnov-teszt, a szedett gyógyszerek és hormonszintek közötti kapcsolatot kétmintás (független) T-próba alkalmazásával elemeztük. Ötszázalékos küszöböt alkalmaztunk a szignifikancia meghatározásakor.

Eredmények

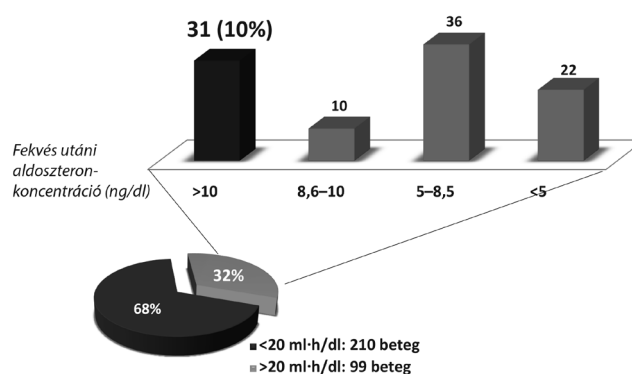
Sem az aldosteronszint, sem a PRA nem volt normál-eloszlású. A fekvő (szuppressziós) aldosteronkoncentráció átlagosan 45%-kal volt alacsonyabb, mint a kétórás járást követő aldosteronérték (9,4 vs. 17,3 ng/dl). A fekvés utáni 8,5 és 10 ng/dl közötti aldosteronértékeket átmeneti zónának tekintettük. Mindössze 102 beteg (a vizsgáltak 33%-a, 30 férfi és 72 nő) volt teljesen negatívnak tekinthető (ARR<20 ml·h/dl, a járást követő aldosteronszint 3,4–15 ng/dl és a fekvés utáni aldosteronértékek 1–8,5 ng/dl közötti).

Hatvankilenc betegnél (a vizsgált betegek 22%-ánál, 13 férfi és 18 nő) volt emelkedett a járást követő PRA (>5 ng/ml/h). Ezen hyperreninaemiás betegek 59%-ánál volt szekunder hyperaldosteronismus is megállapítható az aldosteronszint járást (>15 ng/dl) és/vagy fekvést (>10 ng/dl) követően magas volta alapján (1. ábra).

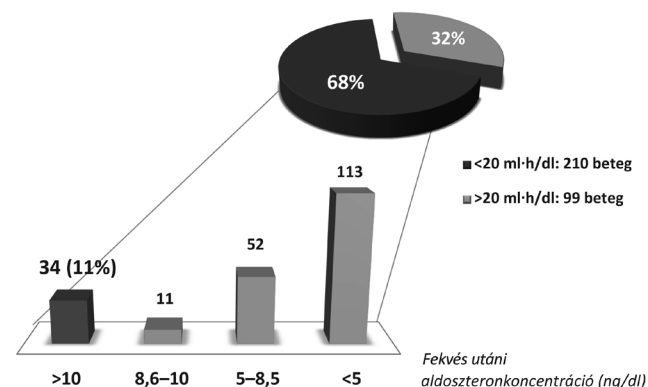
Kilencvenkilenc beteg (az összes beteg 32%-a, 35 férfi, 64 nő) esetében az ARR emelkedett, 20 ml·h/dl feletti volt. Ezen betegek szuppressziós aldosteronérték-meg-

	Járás után A>15	Fekvés után A>10
N1 = 3 (4,3%)	-	+
N2 = 16 (23,2%)	+	+
N3 = 22 (31,9%)	+	-
N4 = 28 (40,6%)	-	-

1. ábra | Hyperreninaemiás betegek (PRA>5 ng/ml/h) megoszlása a járás és fekvés utáni aldosteron- (A-) értékek szerint



2. ábra | Az emelkedett (20 ml·h/dl feletti) ARR-értékű betegek fekvés utáni aldosteronértékeinek megoszlása



3. ábra | A normális (20 ml·h/dl alatti) ARR-értékű betegek fekvés utáni aldosteronértékeinek megoszlása

oszlását a 2. ábrán tüntettük fel; kiemelendő, hogy a szuppressziós aldosteron PA-ra jellemzően emelkedett (10 ng/dl feletti) maradt 31 esetben (az összes beteg 10%-a, 13 férfi, 18 nő). Külön vizsgáltuk a 20 ml·h/dl határ alatti ARR-értékű betegek szuppressziós aldosteronértékeinek a megoszlását (3. ábra). Ez magas arányban, 34 betegnél volt emelkedett (>10 ng/dl), de ezek közül 19 esetben a PRA is magas volt (5 ng/ml/h feletti), tehát nem primer, hanem szekunder hyperaldosteronismus állhatott a háttérben. Azonban a fennmaradó 15 kérdéses esetből is csak háromnál volt reális a PA, az alacsony (<1 ng/ml/h) PRA alapján. Az ARR érzékenysége tehát $31 / (31 + 3) = 0,912$ lett, ha csak a PRA<1 ng/ml/h értékű beteget elemeztük. Az alacsony PRA-értékű (<1 ng/ml/h) betegek megoszlását az 1. táblázatban tüntettük fel. E csoport esetén egyébként az ARR fajlagossága is viszonylag magas volt ($54 / 92 = 0,587$; az irodalom általános betegpopulációin ez 0,30 körüli).

Mindössze egy olyan beteget találtunk, akinél az ARR ugyan 20 ml·h/dl alatti volt, de a Kaplan-kritériumok alapján [6] az aldosteronszint emelkedett (>15 ng/dl) és a PRA egyidejűleg alacsony (1 ng/ml/h alatti) volt; azonban az aldosteron e beteg esetében is megfelelően (nem PA-ra jellemző, 10 ng/dl alatti értékre) szupprimálódott.

1. táblázat | Az alacsony PRA-értékű (<1 ng/ml/h) betegek megoszlása (n = 126) az ARR- és fekvés utáni aldosteron- (A-) értékek szerint

		Fekvés utáni A	
		>10	<10
ARR	>20	31	38
	<20	3	54
Összesen		34	92

2. táblázat | Az adott gyógyszer és a hormonszint közötti kapcsolat

Gyógyszerek	Betegszám	Hormonok		
		Fekvés utáni A	Renin	Járás utáni A
Diuretikumok	56	↔	↑	↔
ACE-I, ARB, CCB	259	↓	↑	↓
BB, C	166	↓	↓	↓
NSAID	25	↓	↔	↔
K	74	↔	↑	↑

↑ = pozitív; ↓ = negatív; ↔ = hiányzik; ACE-I = angiotenzinkonvertálóenzim-gátló; ARB = angiotenzinreceptor-antagonista; BB = béta-blokkoló; C = centrálisan ható szer; CCB = kalciumcsatorna-blokkoló; NSAID = nem szteroid gyulladásgátló.

Három beteg (a vizsgáltak 1%-a) volt hyporeninaemiás-hypoaldosteronismos csoportba sorolható, a csökkent PRA (<0,4 ng/ml/h) és aldosteronszint (járás után <3,4 ng/dl, a fekvést követően <1 ng/dl) alapján.

A vizsgálatkor szedett zavaró gyógyszerek és a mért hormonszintek közötti összefüggéseket a 2. táblázatban összegeztük. Kiemelendő, hogy a diuretikumok nem voltak statisztikailag szignifikáns kapcsolatban az aldosteronszintekkel, de szedésük magasabb PRA-val társult. A várakozásoknak megfelelően az ACE-I-et és/vagy ARB-t és/vagy DHP CCB-t szedő betegcsoport esetében alacsonyabb aldosteronszinteket és magasabb reninaktivitást találtunk. A BB és/vagy centrális támadáspontú szerek (C) szedése mellett a vizsgált hormonok értékei alacsonyabbak voltak. Az NSAID statisztikailag szignifikáns (negatív) korrelációban csak a szuppressziós aldosteronszinttel volt. A káliumszedés ténye és a járás után mért aldosteronszint, illetve reninaktivitás között pozitív kapcsolatot lehetett kimutatni.

Megbeszélés

A PA diagnózisának alapvető problémáját jelenti a kórisme alapját képező „arany standard” hiánya. Ezért a szűrő- és szuppressziós tesztek érzékenységének és fajlagosságának számításakor ezen hormonális értékeket is figyelembe kell venni, egyéb paraméter(ek) mellett [10]. Az utóbbiak közül IHA esetén azonban csak a terápiás válasz jön szóba. (A mellékvese térfoglaló folyamata kép-

alkotó és/vagy hisztológiai vizsgálattal történő kimutatása itt nem realitás.) A tesztek ilyen módon számított érzékenysége és fajlagossága sem optimális, aminek példája, hogy a PA-esetek 10%-ában a diagnózis megerősítésére szolgáló sóinfúzió utáni aldosteronérték az egyértelműen negatívnak tekintett 5 ng/dl küszöb alatt van. Tehát ezen legszenzitívebb kritérium mellett is csak 90% a sóinfúziós teszt érzékenysége; magasabb küszöbértékeket alkalmazva pedig az érzékenység meredeken csökken [10]. A bizonytalanságot jelzi, hogy legújabban is vannak, akik a sóinfúzió hatásának megítélésére a régi, 8,5 ng/dl határértéket tekintik mérvadónak [9, 11]. Helyesebb lehet, ha még küszöb alatti szuppressziós aldosteronértékű betegek esetén is inkább csak egyre csökkenő valószínűséggel beszélünk PA-ról (ami – mint fentebb jeleztük – még az 5 ng/dl alatt sem vehető el teljesen). Ennek elsődleges jelentősége az, hogy ha a PA gyanúja kellően megalapozott, mellékvese-CT (esetleg -MR) indikált, ami, ha térfoglaló folyamatot igazol, glükokortikoidszuppressziós ¹³¹I norkoleszterin SPECT-et – lehetőleg röntgen-CT-vel kombinált formában – tehet indokoltá. Megfelelő központokban a mellékvese szelektív vénás mintavétele is szóba jöhet, elsősorban akkor, ha a CT/MR negatív.

A hazai gyakorlatban szuppressziós vizsgálatként – a sóinfúzió mellett – captoprilteszt is végezhető, ambuláns körülmények között is [1, 12]. Az általunk alkalmazott, tartós fekvést követően mért aldosteronérték is szuppressziós felel meg; ilyenkor a fiziológiásan megfelelően csökkenő PRA-t használjuk a differenciálásra. A módszer érzékenysége a captopriltesztéhez hasonlós, fajlagossága valamivel alacsonyabb [13]. Igaz, hátránya, hogy hospitalizációt igényel. Mivel a fekvés szuppressziós hatása a sóinfúzióénál kevésbé kifejezettnek tekinthető [10], küszöbértékként nem a fent jelzett és „normálhatárként” is alkalmazott 8,5 ng/dl-t, hanem 10 ng/dl-t alkalmaztunk a fekvő aldosteron megítélésékor. Ennek validitása mellett szól, hogy az általunk alkalmazott ambuláns ARR-határérték (20 ml·h/dl) feletti betegeink 10%-ánál (31 beteg) volt PA-ra jellemzően magas ezen szuppressziós aldosteronszint, ami igen hasonló a sóinfúzióval végzett PAPY vizsgálatban talált 11,2%-os arányhoz. Hangsúlyozni kell, hogy a testhelyzetnek a vizsgált hormonokra gyakorolt hatását *nem* posturalis/stimulációs tesztként értékeltük, ami az aldosterontermelő adenoma és az idiopathiás forma elkülönítésére alkalmazható – elsősorban akkor, ha a mellékvese szelektív vénás katéterezése nem elérhető, sikertelen, vagy eredménye nem egyértelmű [2, 12]. Amennyiben ugyanis a PA-kritériumok teljesülnek ugyan, de a fekvő aldosteronérték lényegesen kisebb, mint a posturalis, az IHA mellett (és aldosteronoma ellen) szól, ellenkező esetben viszont rejtett, CT-n nem ábrázolódó, aldosteronomagyanús, és megfontolható olyan ellátóhelyre irányítás, ahol ez a vizsgálat sikerrel szokott történni. Hazánkban ugyanis ritkán végzett vizsgálat a mellékvese

szelektív vénás katéterezés, és – saját tapasztalatunk alapján – különösen ritkán sikeresen.

Magunk is végezzük a sóinfúziós tesztet az aldosteron szuppressziójára, de elsősorban azokban a bizonytalan esetekben, amikor az $ARR > 20$ ml·h/dl és a fekvés utáni aldosteronkoncentráció 8,5 és 10 ng/dl közötti (a felett a PA valószínűsége olyan tartományba emelkedik, ahol CT-t indikálunk), de ezek az adatok, korlátozott voltak miatt, nem relevánsak a jelen elemzésben.

Mindössze egy olyan beteget találtunk, akinél az ENDO-ajánlás szerint nem került volna sor további vizsgálatra az $ARR < 20$ ml·h/dl alatti értéke miatt, de a Kaplan-kritériumok (aldosteron > 15 ng/dl + $PRA < 1$ ng/ml/h) alapján igen [6]. Szerencsésnek tekinthető, hogy ezeknél a betegnél is 10 ng/dl alatti, nem PA-ra jellemző volt a szuppressziós aldosteron.

A PA diagnosztikáját más oldalról komplikálja *Jansen és munkatársainak* az a friss feldolgozása, ami szerint a sóinfúzió után mért aldosteronértékre alkalmazott 8,5 ng/dl küszöbérték mellett az ENDO által ajánlott ARR-érték érzékenysége igen alacsony, mindössze 22% [9]. Ez azt sugallja, hogy a PA-betegek nagy része az ambulanter ARR-szűrés után nem is kerül további kivizsgálásra. Ezért magunk is elemeztük a nem magas ARR-értékűek (< 20 ml·h/dl) szuppressziós aldosteronszintjét. Bár ezt magas arányban, 34 beteg esetében találtuk emelkedettnek (> 10 ng/dl), mindössze három betegnél volt a PRA olyan alacsony (< 1 ng/ml/h), hogy PA diagnózis reális legyen. Ezek alapján 91%-nak találtuk az ARR érzékenységét, és nem tudjuk megerősíteni *Jansen és munkatársainak* aggodalmát a PA ARR-rel történő szűrhetőségét illetően.

Vizsgálatunk legnagyobb előnyének az tekinthető, hogy a szuppressziós teszt – aminek a validitása bizonyos mértékig ugyan vitatható lehet – az ambulanter szűréstől (ARR-től) függetlenül megtörtént, ezáltal az ARR érzékenységét vizsgálhatóvá tette. Az eredmények általánosíthatóságát valamelyest csökkentheti még, hogy a hormonmeghatározások általában ezt befolyásoló – bár az ENDO-irányelv szerint megengedett [1] – gyógyszerek, elsősorban RAS-gátló és/vagy CCB, másodsorban béta-blokkoló és/vagy centrális szer hatásában történtek. (A vizsgált betegek 18%-ában, 56 betegnél a diuretikum ajánlás szerinti kihagyása sem történt meg, elsősorban azért, mert ez orvosi szempontból kockázatosnak ítéltett.) Mindemellett, az általunk alkalmazott ARR-határérték (20 ml·h/dl) mellett azonos arányban (32%) találtunk emelkedett értéket, mint a Bussolengo vizsgálatban, ahol a vizsgáltak csak verapamil és alfa-blokkolót kaphattak, és az ARR-határ 50 volt [14]. Másrészt – mint arra *Tanabe és munkatársainak* elemzése rámutatott – az aldosteron- és reninszint aldosteronomában kimutatható nagyfokú intraindividuális variabilitása nem magyarázható a standard körülmények hiányával, mert ezek legnagyobb gondossággal történő biztosítása mellett is többszörös ingadozás mutatható ki a renin- és aldosteronszintekben, ugyanakkor a random és standar-

dizált vizsgálatok variabilitása nem különbözik érdemben [8]. Mindez az aldosteronoma szekréciónak inherensen epizodikus jellegére utal, amit következményesen a reninaktivitás ellentétes irányú változása kísér.

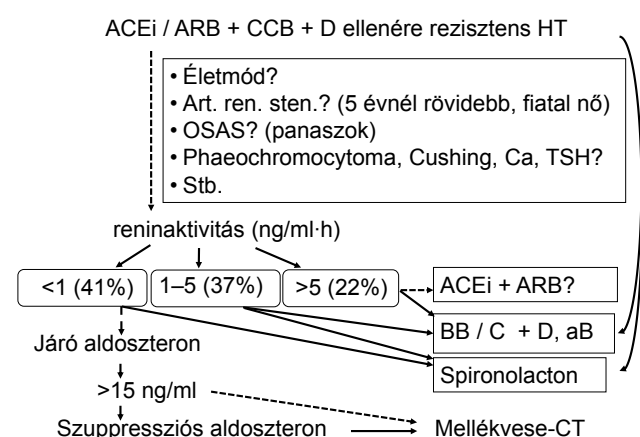
Tanulmányunk fő gyengesége, hogy a terápiás eredmények elemzésére nem terjed ki.

A káliumszedés anamnézisben szereplő ténye és a járás után mért aldosteronszint, illetve reninaktivitás közötti pozitív összefüggés feltételezhetően annak a következménye, hogy a hipertoniáért is felelős emelkedett PRA és aldosteronszint a káliumürítést is fokozhatja, amit gyakrabban kell külön is pótolni, és nem maga a káliumpótlás emelte ezekben a hormonoknak a szintjét.

Az aldosteron- és reninszintek vizsgálata további, a terápiát befolyásoló csoportosítást is lehetővé tett a vizsgált hipertóniás populáción belül. Így általában nem javasolt kombinált RAS-blokád – ACE-I és ARB, esetleg a direkt reninhibitor aliskiren együttes alkalmazása –, de egyéb terápiára abszolút rezisztens hyperreninaemiás hipertóniások esetén mégis megfontolható lehet, akkor is, ha ez a vesefunkció alakulása szempontjából nem előnyös [15, 16]. Ilyenkor a spironolacton kevésbé hatásos, mint alacsonyabb reninérték esetén [17, 18]. Saját hyperreninaemiás betegeink közel felében a (járást követő) aldosteronszint nem volt emelkedett, tehát nem lehetett szekunder hyperaldosteronismusról beszélni. Ennek magyarázata az lehet, hogy ACE-I vagy ARB, kisebb mértékben a DHP CCB csökkenti az AT-II-szintet vagy -hatást, „belsőleg szétkapcsolva” a RAAS-t.

A rezisztens hipertóniások lehetséges ellátási algoritmusát a 4. ábrán tüntettük fel.

Hyporeninaemiás hypoaldosteronismus esetében olyan ritka kórképekre is gondolni kell, mint DOC- (11-dezoxikortikoszteron-) túltermelés (DOC-oma, 11- β - vagy 17- α -hidroxiláz defektus okozta congenitalis adrenal hyperplasia), Liddle-kór (epithelialis Na-csatorna



4. ábra

Rezisztens hipertóniások lehetséges ellátási algoritmus

folyamatos vonal = szokásos; szaggatott vonal = fakultatív; aB = alfa₁-blokkoló; ACEi = angiotenzin-konvertálóenzim-gátló; ARB = angiotenzin-receptor-antagonista; BB = béta-blokkoló; C = centrálisan ható szer; CCB = kalciumcsatorna-blokkoló; OSAS = obstruktív alvási apnoe

konstitutív aktiválódása), továbbá Cushing-szindróma, kortizolrezisztencia és a látszólagos mineralokortikoid-túlsúly.

Következtetések

A renin- és aldosteronvizsgálatok szélesebb körű alkalmazása a hipertonia jobb kezelhetőségét eredményezheti. Érdekes azonban figyelembe venni, hogy a primer aldosteronismus diagnosztikája bizonytalanságokkal terhelt, többek között azért, mert a hormonhatárértékek – így a PA esetén emelkedettnek tartott aldosteron/renin hányados, az ARR – pontosságának számításakor maguk ezen vizsgált paraméterek is referenciakritériumként szerepelnek. Célszerűbb lehet egy, a primer aldosteronismus diagnózisát inkább valószínűségi jelleggel alkalmazó megközelítés, amiben a betegeket kis, közepes (bizonytalan) és nagy valószínűségű kategóriákba sorolva jobban lehet segíteni a további diagnosztikus és terápiás döntéshozatalt. Azokban az esetekben, ahol a PA valószínűsége az átlagos rezisztens hipertóniásokénál nagyobb, a spironolacton indikációja is határozottabb, míg a hyperreninaemiás formák esetén egyéb kombinált RAS-blokád is szóba jöhet. Tehát a hyper- vagy hyporeninaemia igazolása is terápiás útmutatást adhat.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása és a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: B. L., M. E.: A hipotézisek kidolgozása. H. T., M. E., B. B., N. O., R. K., B. L.: A vizsgálat lefolytatása. H. T., M. E.: Statisztikai elemzések. H. T., B. L., M. E.: A kézirat megszövegezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Funder, J. W., Carey, R. M., 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(9), 3266–3281.
- [2] Hungarian Society for Endocrinology and Metabolism: Metabolic guide for primer hyperaldosteronism. [*Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság: Anyagcsere-útmutató; Primer hyperaldosteronismus.*] Medition Kiadó, Budapest, 2010. [Hungarian]
- [3] Szűcs, N., Gláz, E., Varga, I., et al.: Diagnosis and treatment outcome in primary aldosteronism based on a retrospective analysis of 187 cases. [A primer aldosteronismus diagnosztikája és a kezelés eredményei 187 beteg adatainak retrospektív elemzése alapján.] *Orv. Hetil.*, 2006, 147(2), 51–59. [Hungarian]
- [4] Rayner, B. L., Opie, L. H., Davidson, J. S.: The aldosterone/renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *S. Afr. Med. J.*, 2000, 90(4), 394–400.
- [5] Kaplan, N. M.: Primary aldosteronism: evidence against a second epidemic. *J. Hypertens.*, 2012, 30(10), 1899–1902.
- [6] Kaplan, N. M., Victor, R. G.: *Kaplan's Clinical Hypertension. Eleventh Edition.* Wolters Kluwer, 2015.
- [7] Rossi, G. P., Bernini, G., Caliumi, C., et al.: A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 48(11), 2293–2300.
- [8] Tanabe, A., Naruse, M., Takagi, S., et al.: Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88(6), 2489–2494.
- [9] Jansen, P. M., van den Born, B. J., Frenkel, W. J., et al.: Test characteristics of the aldosterone-to-renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *J. Hypertens.*, 2014, 32(1), 115–126.
- [10] Rossi, G. P., Belfiore, A., Bernini, G., et al.: Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *J. Hypertens.*, 2007, 25(7), 1433–1442.
- [11] Streeten, D. H., Tomycz, N., Anderson, G. H.: Reliability of screening methods for the diagnosis of primary aldosteronism. *Am. J. Med.*, 1979, 67(3), 403–413.
- [12] Bajnok, L.: How could be the treatment of endocrine hypertension improved? [Hogyan lehetne javítani az endokrin hipertóniák kezelésének a helyzetét?] *Hypertonia és Nephrologia*, 2009, 13(1), 11–21. [Hungarian]
- [13] Hambling, C., Jung, R. T., Gunn, A., et al.: Re-evaluation of the captopril test for the diagnosis of primary hyperaldosteronism. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1992, 36(5), 499–503.
- [14] Olivieri, O., Ciacciarelli, A., Signorelli, D., et al.: Aldosterone to renin ratio in a primary care setting: the Bussolengo study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89(9), 4221–4226.
- [15] Bajnok, L.: Lessons from the novel renoprotective studies made by antihypertensive drugs. [Mire tanítanak a vérnyomáscsökkentőkkel végzett újabb renoprotektív vizsgálatok?] *Orv. Hetil.*, 2013, 154(7), 243–247. [Hungarian]
- [16] 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2013, 34(28), 2159–2219.
- [17] Václavík, J., Sedláč, R., Plachy, M., et al.: Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*, 2011, 57(6), 1069–1075.
- [18] Williams, B., MacDonald, T. M., Morant, S., et al.: Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*, 2015, 386(10008), 2059–2068.

(Bajnok László dr.,
Pécs, Ifjúság u. 13., 7624
e-mail: bajnok.laszlo@pte.hu)