

Sveučilište u Zagrebu
Medicinski fakultet

Vilim Molnar

**Izrada algoritma za definiranje etiologije primarnog
aldosteronizma u slučajevima neuspjele kateterizacije
adrenalnih vena**

Zagreb, 2019.

Ovaj je rad izrađen na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu KBC Zagreb, Rebro pod vodstvom doc.dr.sc. Tine Dušek, u sklopu znanstvenog istraživanja „**Izrada algoritma za definiranje etiologije primarnog aldosteronizma u slučajevima neuspjele kateterizacije adrenalnih vena**“ i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2018./2019.

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu:

ACTH – kortikotropni hormon

AUC – površina ispod krivulje (eng. *Area Under Curve*)

AVS – kateterizacija nadbubrežnih vena (eng. *Adrenal Vein Sampling*)

BMI – indeks tjelesne mase

CT – kompjuterizirana tomografija

FO – fiziološka otopina

M – muškarci

N – broj pacijenata

PA – primarni aldosteronizam

RAP – reninska aktivnost plazme

ROC - *Receiver Operating Characteristics*

Ž – žene

Sadržaj

Uvod	1
Primarni aldosteronizam	1
Etiologija i liječenje primarnog aldosteronizma	2
Dijagnostička obrada bolesnika s PA.....	2
Postavljanje dijagnoze PA	2
Utvrđivanje etiologije primarnog aldosteronizma	3
Hipoteza.....	7
Materijali i metode.....	8
Bolesnici.....	8
Postavljanje dijagnoze PA.....	8
AVS	9
Praćenje ispitanika	9
Statistička obrada	9
Rezultati	11
Zaključci	23
Zahvale.....	24
Popis literature	25
Sažetak.....	Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.
Ključne riječi.....	30
Summary	31
Key words	31
Životopis.....	32

Uvod

Primarni aldosteronizam

Hipertenzija predstavlja jedan od najvećih javno-zdravstvenih problema u Republici Hrvatskoj s prevalencijom od 37,5% (1). Hipertenzija je najčešće esencijalna, ali u 5-10% slučajeva, ona je sekundarne etiologije (2). Među bolesnicima s rezistentnom hipertenzijom, koja je definirana povišenim krvnim tlakom uz korištenje 3 antihipertenziva u optimalnim dozama, uključujući i diuretik, prevalencija sekundarne hipertenzije mnogo je veća i iznosi oko 20% (3,4). Među najčešćim uzrocima sekundarne hipertenzije, koji uzrokuje 1,4-10% svih hipertenzija, je primarni aldosteronizam (PA) (3–7). Također, PA je i najčešći uzrok svih endokrinih hipertenzija te ga je potrebno uvijek razmatrati u diferencijalnoj dijagnostici hipertenzije (8). Primarni aldosteronizam ili Connov sindrom poremećaj je kore nadbubrežne žlijezde koji se najčešće javlja između 3. i 6. desetljeća te se očituje povećanom proizvodnjom i lučenjem aldosterona, koje postaje neovisno o glavnim regulatorima razine aldosterona poput angiotenzina II, plazmatske koncentracije kalija ili povišene razine natrija. Povećano i nekontrolirano lučenje aldosterona dovodi do retencije natrija, supresije plazmatskog renina, pojačane ekskrecije kalija, hipertenzije i oštećenja srca i krvnih žila. Dugotrajna pojačana ekskrecija kalija kod bolesnika s viškom aldosterona dovodi do hipokalijemije, koja je u trenutku dijagnoze prisutna u oko 9-37% pacijenata s PA (9,10). Zbog smanjene zalihe kalija u organizmu, reducira se sekrecija kalijevih iona, a povećava sekrecija vodikovih iona, što dovodi do metaboličke alkaloze, kao značajne posljedica PA. Povišene razine aldosterona oštećuju srce i krvne žile, a takvo produljeno stanje veći je rizični faktor za akutni kardiovaskularni događaj od same esencijalne hipertenzije za istu razinu povišenog arterijskog tlaka. Zabilježen je

značajan porast incidencije akutnog infarkta miokarda, atrijske fibrilacije i cerebrovaskularnog inzulta u bolesnika s PA, stoga rana dijagnoza PA nije važna samo zbog liječenja hipertenzije, već i zbog prevencije navedenih kardiovaskularnih događaja (11,12).

Etiologija i liječenje primarnog aldosteronizma

PA može nastati kao posljedica unilateralne ili bilateralne hipersekrecije aldosterona, o čemu ovisi i liječenje bolesti. Unilateralna hipersekrecija najčešće je posljedica adenoma kore nadbubrežne žlijezde, dok je hiperplazija zone glomeruloze kore nadbubrežne žlijezde uzrok bilateralne bolesti. Etiologija PA češće je bilateralna hiperplazija nadbubrežnih žlijezda (13,14). Iako je klinička prezentacija unilateralne i bilateralne bolesti hipersekrecije aldosterona vrlo slična, njihovo je liječenje potpuno različito (15).

Unilateralna bolesti tj. adenom kore nadbubrežne žlijezde liječi se kirurški, laparoskopskom adrenalektomijom zahvaćene žlijezde te dovodi do izlječenja hipertenzije u 53-60 % pacijenata, dok u ostalih dovodi do značajnog poboljšanja u regulaciji krvnoga tlaka (16,17). U slučaju bilateralne adrenalne hiperplazije pristupa se medikamentoznom liječenju, antagonistima aldosteronskog receptora, – spironolakton i eplerenon (8).

Dijagnostička obrada bolesnika s PA

Postavljanje dijagnoze PA

Izvođenje testa probira za PA se preporučuje u pacijenata: s trajno povišenim tlakom (sistolčki krvni tlak ≥ 150 mmHg i/ili dijastolički krvni tlak ≥ 100 mmHg); nereguliranim krvnim tlakom ($> 140/90$ mmHg) unatoč adekvatnom korištenju trojne antihipertenzivne

terapije u optimalnim dozama uključujući diuretik; kontroliranim krvnim tlakom (<140/90 mmHg) uz upotrebu četiri ili više antihipertenziva; s hipertenzijom i adrenalnim incidentalomom; s hipertenzijom i hipokalijemijom; s hipertenzijom i opstruktivnom apnejom u spavanju; s hipertenzijom i obiteljskom povijesti hipertenzije i cerebrovaskularnih incidenata u ranijoj životnoj dobi; s hipertenzijom i obiteljskom anamnezom primarnog aldosteronizma (6).

U prvome koraku kod svakog bolesnika sa sumnjom na PA, potrebno je provesti test probira za PA koji uključuje određivanje omjera aldosterona i renina. Kod bolesnika s povišenim omjerom pristupa se potvrdnom testiranju koje uključuje mjerenje koncentracije aldosterona u nekoliko mogućih supresijskih testova od kojih se najčešće koristi test opterećenja fiziološkom otopinom. Navedeni testovi sa sigurnošću će dokazati autonomno lučenje aldosterona u organizmu, ali neće dati informaciju o etiologiji bolesti, odnosno njima nije moguće odrediti radi li se o unilateralnoj ili bilateralnoj hipersekreciji aldosterona. S obzirom na to da je liječenje PA ovisno o etiologiji bolesti (unilateralna vs bilateralna bolest) potrebne su precizne dijagnostičke metode kojima je kod svakog bolesnika s PA potrebno razjasniti radi li se o hipersekreciji aldosterona iz jedne ili iz obje nadbubrežne žlijezde te, u slučaju jednostrane bolesti, u kojoj nadbubrežnoj žlijezdi postoji hiperprodukcija aldosterona.

Utvrđivanje etiologije primarnog aldosteronizma

Metode koje mogu donijeti zaključke o lateralizaciji bolesti tj. iz koje se nadbubrežne žlijezde pojačano izlučuje aldosteron su kompjuterizirana tomografija (CT) te kateterizacije nadbubrežnih vena s uzorkovanjem krvi (eng. *Adrenal vein sampling*, AVS) (8). Iako obje metode imaju svoje prednosti i mane, AVS se smatra zlatnim standardom u dokazivanju izvora hipersekrecije aldosterona. CT je jeftinija i dostupnija

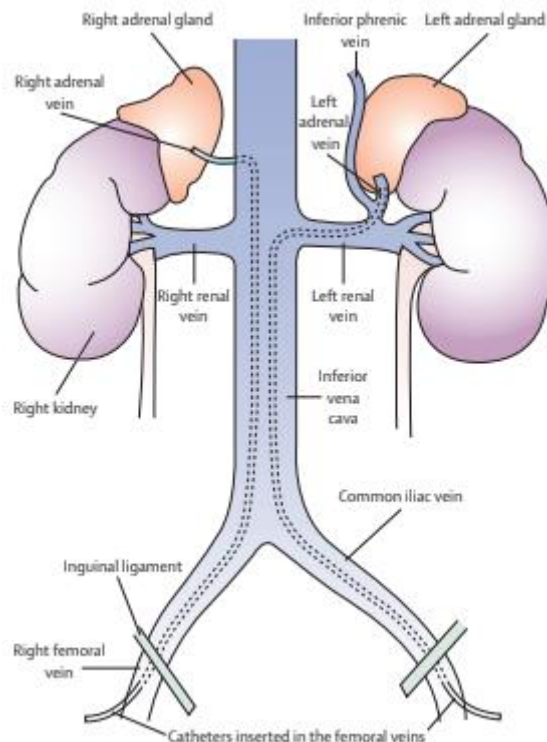
metoda, ali ona nije u stanju otkriti vrlo sitne tumore koji mogu izazvati hipersekreciju aldosterona i nije u stanju razlučiti radi li se o tumorima nadbubrežne žlijezde koji produciraju aldosteron ili o nefunkcionalnim adenomima koji su istovremeno relativno česti u općoj populaciji (18).

Kateterizacija adrenalnih vena s uzorkovanjem krvi (AVS)

AVS predstavlja zlatni standard u dokazivanju ishodišta hipersekrecije aldosterona. Kateterizacijom adrenalnih vena mjere se koncentracije aldosterona i kortizola na izlazištima iz žlijezda te u perifernoj cirkulaciji. Mjerenje koncentracija kortizola tijekom AVS-a ima ulogu u određivanju pozicije katetera. Veća udaljenost katetera od same žlijezde rezultirati će manjom koncentracijom kortizola i aldosterona mjerenoj u nadbubrežnoj veni. Osim toga, mjerenje koncentracije kortizola služi u korekciji procjene koncentracije aldosterona ovisne o udaljenosti od nadbubrežne žlijezde. Kateterizacija i uzorkovanje krvi se može izvoditi s ili bez istovremene stimulacije pomoću kozintropina (sintetskog kortikotropnog hormona, ACTH) što povećava lučenje kortizola. Uspješnost kateterizacije se utvrđuje mjerenjem omjera koncentracije kortizola između adrenalnih vena i periferne cirkulacije. U procjeni lateralizacije lučenja aldosterona koriste se omjeri aldosterona i kortizola u obje nadbubrežne vene. U slučaju da je omjer koncentracija aldosterona i kortizola u jednoj veni 4 puta veći od omjera aldosterona i kortizola u drugoj veni, ako je test rađen uz stimulaciju s ACTH, tj. 2 puta veći u slučaju da pretraga nije rađena uz stimulaciju s ACTH, smatra se da je riječ o unilateralnoj bolesti (19,20). Ta je metoda skuplja od CT-a te izlaže bolesnike i operatera relativno visokim dozama ionizirajućeg zračenja. U Republici Hrvatskoj dostupna je samo u jednom centru. Postoji rizik od vaskularnih komplikacija tijekom izvođenja procedure, a zabilježen je i značajan udio neuspješnih kateterizacija što u mnogome ovisi o vještini i iskustvu intervencijskog radiologa koji

izvodi pretragu. Ipak, AVS je u stanju dijagnosticirati i najmanje funkcionalne adenome kore nadbubrežne žlijezde, diferencirati između bilateralne i unilateralne bolesti te odrediti u kojoj od dvije nadbubrežne žlijezde postoji hipersekrecija aldosterona (18,21). Najčešće komplikacije AVS-a su ruptura, disekcija i tromboza adrenalne vene, periadrenalno krvarenje te infarkt nadbubrežne žlijezde te su češće na desnoj strani zbog otežane kateterizacije, ali su i one rijetke te su zabilježeni slični slučajevi u svega 2,5% svih kateterizacija (8,22,23).

Zbog učestalosti neuspješnih kateterizacija, koje su osim što ovise o iskustvu radiologa, najčešće produkt otežane desnostrane kateterizacije zbog izavnog nastavljanja desne adrenalne vene na donju šuplju venu, ali i brojnih anatomskih varijacija desne pa i lijeve adrenalne vene, pojavila se potreba pronalaskom rješenja za diferencijaciju bolesti unatoč neuspješnoj kateterizaciji (23–25).



Slika 1. Prikaz različite anatomije lijeve i desne adrenalne vene (26)
Preuzeto iz The Lancet Diabetes and Endocrinology, uz dozvolu autora (S. Monticone)

S obzirom na to da različite etiologije PA zahtijevaju različito liječenje, postupak kateterizacije često je potrebno ponavljati u slučaju neuspješnog prvog postupka. Ponovljena kateterizacija češće je opet neuspješna, ponovo izlaže bolesnika i radiologa zračenju, tereti zdravstveni sustav, ali i predstavlja rizik za bolesnika u vidu komplikacija same kateterizacije, koje su češće u slučaju ponovljenog postupka (22). U cilju smanjenja potrebe za ponavljanjem postupka kateterizacije adrenalnih vena potrebne su nove metode i parametri koji bi mogli ukazati na ishodište prekomjernog lučenja aldosterona. Do sada je vrlo mali broj autora u tom cilju analizirao omjere lučenja aldosterona između periferne cirkulacije i zdrave, funkcionalno suprimirane nadbubrežne žlijezde u slučajevima unilateralne bolesti u svrhu povećanja broja konkluzivnih kateterizacija. Na bazi rezultata tih malobrojnih istraživanja do su sada dobiveni kontradiktorni zaključci o vrijednosti nalaza povišenog omjera aldosterona između periferne cirkulacije i nedominantne (zdrave) nadbubrežne žlijezde (19,20). U ovome radu će se analizom omjera koncentracije aldosterona između periferne cirkulacije i nadbubrežnih vena pokušati naći prijelomna vrijednost omjera kojom bi se moglo detektirati 'zdravu' žlijezdu i dedukcijom, u slučaju djelomično uspješne kateterizacije adrenalnih vena, zaključiti koja je žlijezda odgovorna za hipersekreciju aldosterona, što bi u konačnici moglo smanjiti broj ponovljenih kateterizacija i ubrzati početak liječenja (27,28).

Hipoteza

Kod bolesnika s unilateralnom formom primarnog hiperaldosteronizma kojima je uspješno učinjena kateterizacija samo jedne adrenalne vene moguće je na temelju vrijednosti omjera koncentracija aldosterona i kortizola u adrenalnoj veni i u perifernim krvnim žilama odrediti radi li se o nedominantnoj odnosno, zdravoj nadbubrežnoj žlijezdi i tako metodom dedukcije zaključiti o kontralateralnoj bolesti.

Opći i specifični ciljevi rada

Opći cilj istraživanja je odrediti prijelomne vrijednosti omjera koncentracije aldosterona (korigirane prema koncentraciji kortizola) između periferne cirkulacije i nadbubrežnih vena koje s optimalnim omjerima osjetljivosti i specifičnosti razlučuju bolesnike s unilateralnom i bilateralnom formom primarnog aldosteronizma, čak i u slučajevima djelomično uspjele kateterizacije (uspješne kateterizacije samo jedne strane) i time povećati broj konkluzivnih rezultata AVS-a.

Specifični ciljevi:

- Usporediti bolesnike s unilateralnom i bilateralnom formom PA prema dobi, spolu, biokemijskim i hormonskim karakteristikama
- Analizirati uspješnost izvođenja kateterizacije adrenalnih vena u sklopu dijagnostičke obrade PA
- Analizirati uspješnost određivanja etiologije PA pomoću nalaza CT nadbubrežnih žlijezda

- Izraditi algoritam pomoću kojeg će se, u slučajevima djelomično uspješnog AVS-a, dedukcijom doći do zaključka koja je žlijezda odgovorna za hipersekreciju aldosterona

Materijali i metode

Bolesnici

U istraživanje su sukcesivno uključivani svi bolesnici kojima je u KBC Zagreb u periodu između 2015. i 2019. godine u sklopu rutinske dijagnostičke obrade zbog sumnje na PA učinjen AVS. Uključeno je ukupno 50 bolesnika (20 žena). Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC Zagreb.

Postavljanje dijagnoze PA

Dijagnoza PA je postavljena na temelju standardnih kriterija koji uključuju povećani omjer aldosterona i reninske aktivnosti plazme (RAP) uz izostanak supresije aldosterona u pokusu opterećenja fiziološkom otopinom.

U pacijenata sa sumnjom na primarni aldosteronizam, najprije je izračunat omjer aldosterona prema reninu u krvi. Ukoliko je ARR >30, provođen je potvrdni test opterećenjem infuzijom fiziološke otopine. Test se izvodio mjerenjem koncentracija aldosterona i kortizola u 8 sati ujutro (bazalne vrijednosti). Nakon toga je svaki bolesnik primio 2 L fiziološke otopine te je nakon 4 sata ponovo mjerena koncentracija aldosterona u krvi. Vrijednost aldosterona nakon opterećenja fiziološkom otopinom veća od 277 pmol/L korištena je kao kriterij za dijagnozu PA. Također je u svakog bolesnika izmjerena plazmatska koncentracija kalija. Potom je kod svakog bolesnika

učinjena CT dijagnostika. Kod svih bolesnika koji su bili kandidati za kirurško liječenje, učinjen je AVS postupak.

AVS

AVS postupak izvođen je uz kontinuiranu infuziju kozintropina u dozi od 50 µg/h i uz sekvencionalno kateteriziranje nadbubrežnih vena. Prilikom kateterizacije mjerena je koncentracija aldosterona i kortizola u desnoj i lijevoj nadbubrežnoj veni te u desnoj i lijevoj ilijačnoj veni koje su definirane kao desna i lijeva periferija. Uspješnost AVS postupka definirana je omjerom koncentracije kortizola u nadbubrežnoj veni prema kortizolu na periferiji većim od 4.0 (eng. *selectivity index*). Potom je izračunata vrijednost korigiranog aldosterona dijeljenjem koncentracije aldosterona s koncentracijom kortizola u svakoj od nadbubrežnih vena. Posljednji korak je određivanje indeksa lateralizacije (eng. *lateralization index*) koji je izračunat omjerom više prema nižoj koncentraciji korigiranog aldosterona. Indeks lateralizacije veći od 4.0 potvrđuje dijagnozu unilateralne hipersekrecije aldosterona na strani dominantne nadbubrežne žlijezde.

Praćenje ispitanika

Svi bolesnici su praćeni najmanje 3 mjeseca od početka odgovarajuće terapije, bilo da se radilo o stanju nakon adrenalektomije ili stanju nakon početka terapije antagonistima aldosterona. Postizanjem remisije bolesti se smatralo ukoliko je sistolički krvni tlak bio manji od 140 mmHg, a dijastolički krvni tlak manji od 90 mmHg.

Statistička obrada

Dobiveni rezultati analizirani su deskriptivnom statistikom. U analizi se ovisno o prirodi distribucija ispitivanih obilježja (Smirnov-Kolmogorovljev test), primijenio primjereni

parametrijski (Studentov t-test za neovisne uzorke), odnosno neparametrijski (Mann-Whitneyev) test usporedbe između ispitanika.

U cilju utvrđivanja osjetljivosti i specifičnosti postojanja kontralateralne supresije nadbubrežne žlijezde učinjena je ROC (prema eng. *Receiver operating characteristics*) analiza. Prediktivna snaga omjera aldosterona i kortizola između periferije i nedominantne adrenalne vene će se interpretirati pomoću površine ispod ROC krivulje (AUC). Rezultat ovog koraka analize je određivanje prijelomne vrijednosti omjera aldosterona i kortizola između periferne cirkulacije i nedominantne žlijezde koja ima optimalni omjer osjetljivosti i specifičnosti u utvrđivanju radi li se o unilateralnoj ili bilateralnoj bolesti. Razlike dobivenih vrijednosti između skupina statistički su se analizirale na razini značajnosti od 5%. Podaci su analizirani upotrebom programske podrške MedCalc free trial.

Rezultati

Tablica 1. Karakteristike bolesnika uključenih u studiju

Bolesnici	Dob* (godina)	p^{**} vrijednost	BMI* (kg/m ²)	p^{**} vrijednost
Svi (N= 50)	54 (20-74)		27,9 (20,4-45,5)	
Unilateralna bolest (N=25)	52 (32-66)	0,986	27,8 (20,4-41,4)	0,845
Bilateralna bolest (N=21)	60 (32-74)		28,7 (20,5-45,5)	
Nepoznata etiologija (N=4)	37 (20-71)		30,9 (26,7-32,5)	
M (N=30)	56 (20-74)		30,9 (20,4-45,5)	
Unilateralna bolest (N=15)	55 (45-66)	0,683	31,3 (20,4-41,4)	0,821
Bilateralna bolest (N=12)	62 (35-74)		30,4 (20,5-45,5)	
Nepoznata etiologija (N=3)	46 (20-71)		31,7 (30,9-32,5)	
Ž (N= 20)	43 (28-69)		26,9 (21,5-39,9)	
Unilateralna bolest (N=10)	47 (32-63)	0,587	27,5 (21,6-33,1)	0,384
Bilateralna bolest (N=9)	41 (32-69)		25,7 (21,5-39,9)	
Nepoznata etiologija (N=1)	28		26,7	

*Podaci su prikazani kao srednja vrijednost s rasponom svih vrijednosti u zagradama za određene skupine bolesnika.

** p vrijednošću prikazana je statistička značajnost razlike parametara dobi i indeksa tjelesne mase između bolesnika s unilateralnom i bilateralnom bolesti.

U Tablici 1. prikazane su karakteristike bolesnika s primarnim aldosteronizmom. U istraživanje je bilo uključeno 50 pacijenata, 30 muškaraca i 20 žena. Bolesnici su prema etiologiji podijeljeni sukladno zaključcima AVS-a, CT-a i histološkog nalaza u slučaju da je učinjena operacija. Nije nađena statistički značajna razlika u dobi i indeksu tjelesne mase između bolesnika s unilateralnom i bilateralnom bolešću.

Tablica 2. Biokemijske karakteristike bolesnika s PA

	Hipokalijemija ([K ⁺] $<$ 3,5 mmol/L)*	Aldosteron bazalno (pmol/L)**	Aldosteron nakon FO (pmol/L)**
Svi (N=50)	27	763 (382-5806)	516 (301-5898)
Unilateralna bolest (N=25)	18	1063,5 (501-5806)	707,5 (415-5898)
Bilateralna bolest (N=21)	9	735 (382-2508)	458 (301-928)
<i>p</i> vrijednost***	0,015	0,003	0,010
M (N=30)	18	743,5 (382-5806)	483 (301-5898)
Unilateralna bolest (N=15)	12	1180 (501-5806)	587 (415-5898)
Bilateralna bolest (N=12)	6	730 (382-979)	445,5 (301-724)
<i>p</i> vrijednost	0,017	0,030	0,048
Ž (N=20)	9	935 (468-3405)	695 (325-2770)
Unilateralna bolest (N=10)	6	947 (549-3405)	861 (499-2770)
Bilateralna bolest (N=9)	3	737 (468-2508)	672 (325-928)
<i>p</i> vrijednost	0,497	0,083	0,105
Inkonkluzivna etiologija (N=4)	0	743,5 (492-1034)	431,5 (315-605)

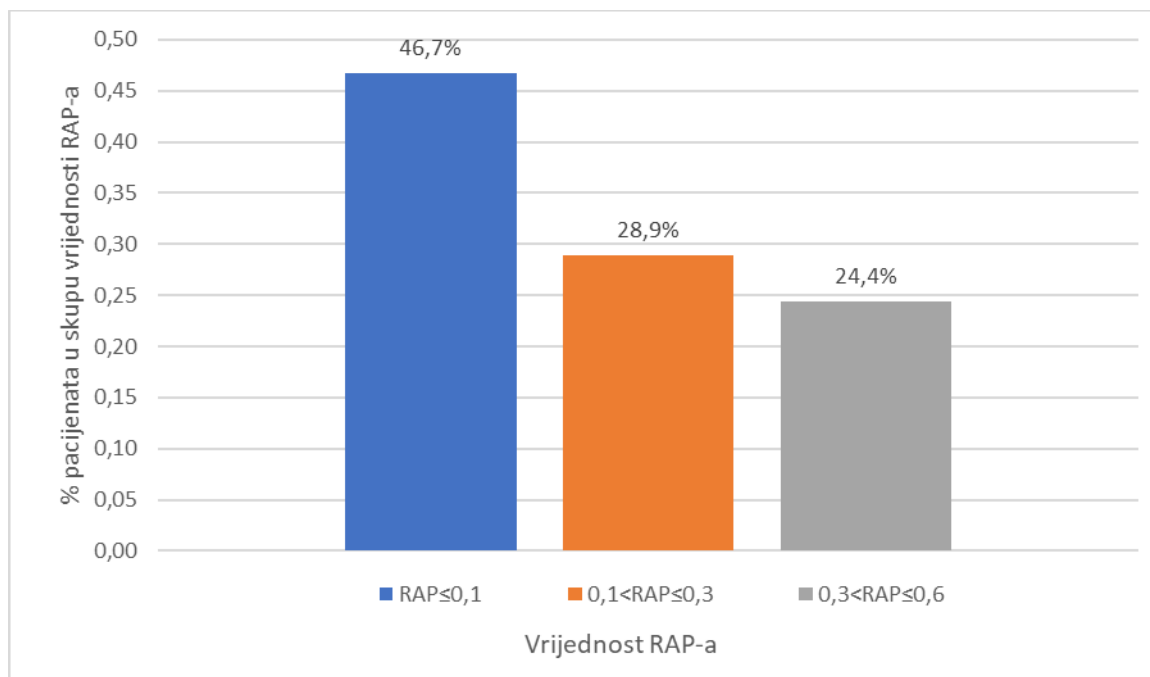
*U stupcu s hipokalijemijom prikazan je broj bolesnika s hipokalijemijom u odgovarajućoj skupini bolesnika.

**Vrijednosti aldosterona (bazalnog i nakon FO) prikazane su srednjom vrijednosti te rasponom svih vrijednosti za određene skupine bolesnika.

****P* vrijednošću prikazana je značajnost razlike u broju bolesnika s hipokalijemijom u određenim skupinama te značajnost razlike vrijednosti aldosterona (bazalnog i nakon FO) za iste skupine bolesnika.

U Tablici 2. prikazane su vrijednosti laboratorijskih parametara koji se određuju tijekom obrade primarnog aldosteronizma te je prikazana njihova usporedba između unilateralne te bilateralne bolesti. Hipokalijemija ([K⁺] $<$ 3,5 mmol/L) je bila prisutna u 54% pacijenata (27/50) u trenutku dijagnoze, značajno češće u slučaju unilateralne bolesti (72,0% vs 42,9%, *p*=0,015). Vrijednosti aldosterona, kako bazalno mjereno

tako i nakon opterećenja fiziološkom otopinom, bile su više kod unilateralne bolesti ($p=0,003$; $p=0,010$). Vrijednosti RAP-a varirale su od nemjerljivih vrijednosti do maksimalne vrijednosti od $0,06 \mu\text{g/L/h}$ te je najveći broj pacijenata (46,7%) imao je vrijednost RAP-a $\leq 0,1 \mu\text{g/L/h}$ (Slika 2).



Slika 2. Vrijednosti RAP-a u bolesnika s PA

Tablica 3. Analiza uspješnosti AVS-a

ukupno kateterizacija (N= 57)	uspješno	neuspješno	nedefinirano	% uspješnih	% neuspješnih
obostrano	38	2	1	66,7%	3,5%
desnostrano	41	15*	1	71,9%*	26,3%
ljevostrano	52	5*	0	91,2%*	8,8%
ukupno	38	18	1	66,7%	31,6%

*statistički značajna razlika uspješnosti kateterizacije desne i lijeve adrenalne vene ($p=0,031$)

U Tablici 3. prikazana je uspješnost kateterizacije nadbubrežnih vena. Vidljiva je niža uspješnost kateterizacije desne u odnosu na lijevu adrenalnu venu (71,9 vs 91,2%, $p=0,031$). Uspješnost obostrane kateterizacije je bila 66,7%. U 57 postupaka

kateterizacije nadbubrežnih vena zabilježena je jedna komplikacija u vidu disekcije donje šuplje vene, koja je konzervativno tretirana.

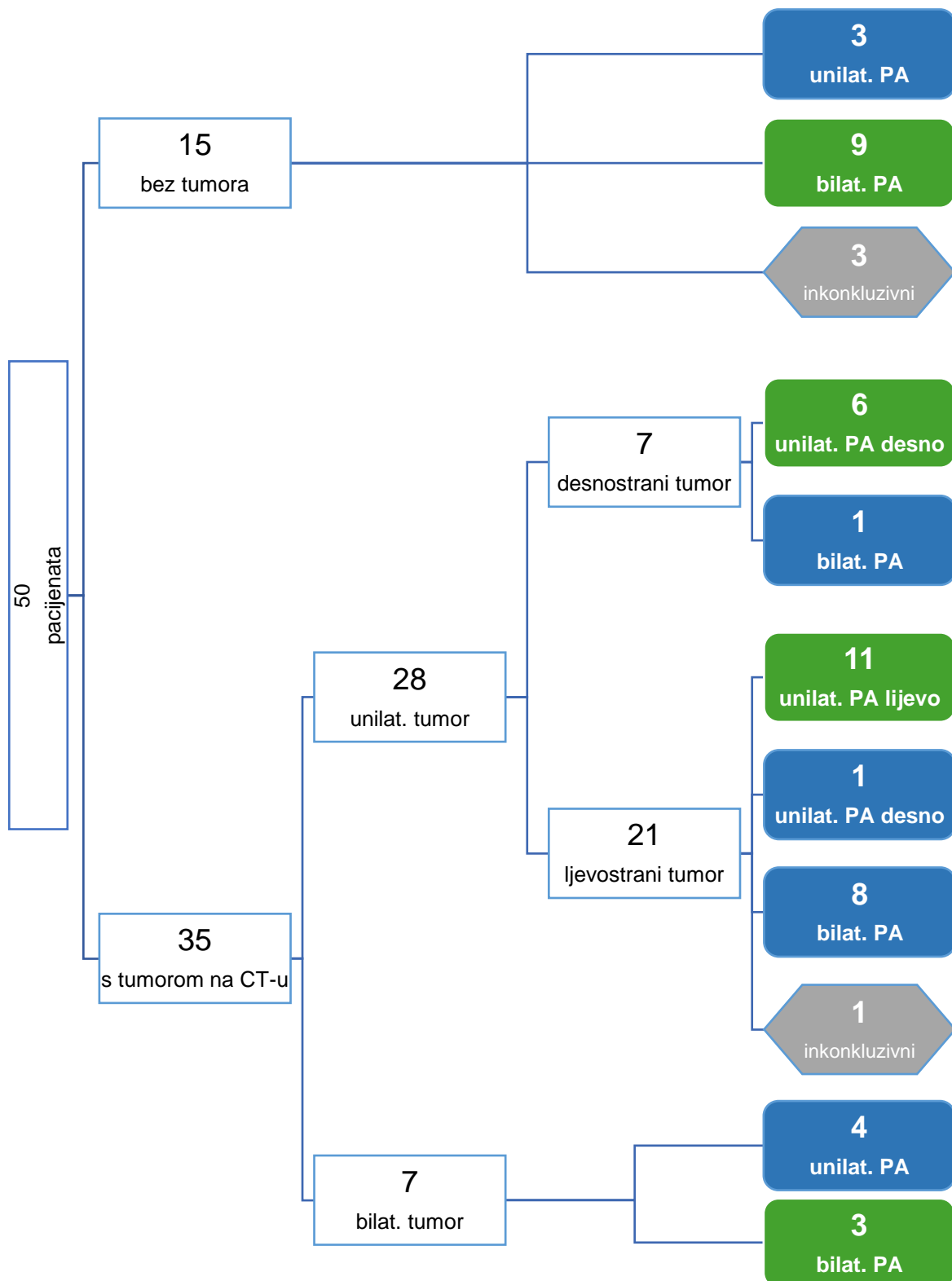
Tablica 4. Učestalost radiološkog nalaza tumora nadbubrežne žlijezde kod bolesnika s PA podijeljenih prema etiologiji bolesti

	Unilateralna bolest (N=25)	Bilateralna bolest (N=21)	Nejasna etiologija (N=4)
Broj bolesnika s unilateralnim tumorom prema CT-u (N=28)	18	9	1
Broj bolesnika s tumorom desno (N=7)	6	1	0
Broj bolesnika s tumorom lijevo (N=21)	12*	8	1
Broj pacijenata s obostranim tumorom prema CT-u (N=7)	4	3	0
Broj pacijenata bez tumora prema CT-u (N=15)	3	9	3
Veličina tumora (mm)	15 (9-23)	15 (7-26)	12
Izbor terapije (medikamentozna:kirurška)	1:23	21:0	4:0
Ishod liječenja (učestalost remisije bolesti)	23/23	21/21	4/4

*Jedan bolesnik s ljevostranim tumorom nadbubrežne žlijezde je prema AVS-u imao unilateralnu bolest, ali desne strane na kojoj, prema CT-u, nije bilo vidljivog tumora. Učinjena je desnostrana adrenalektomija i postignuta remisija bolesti.

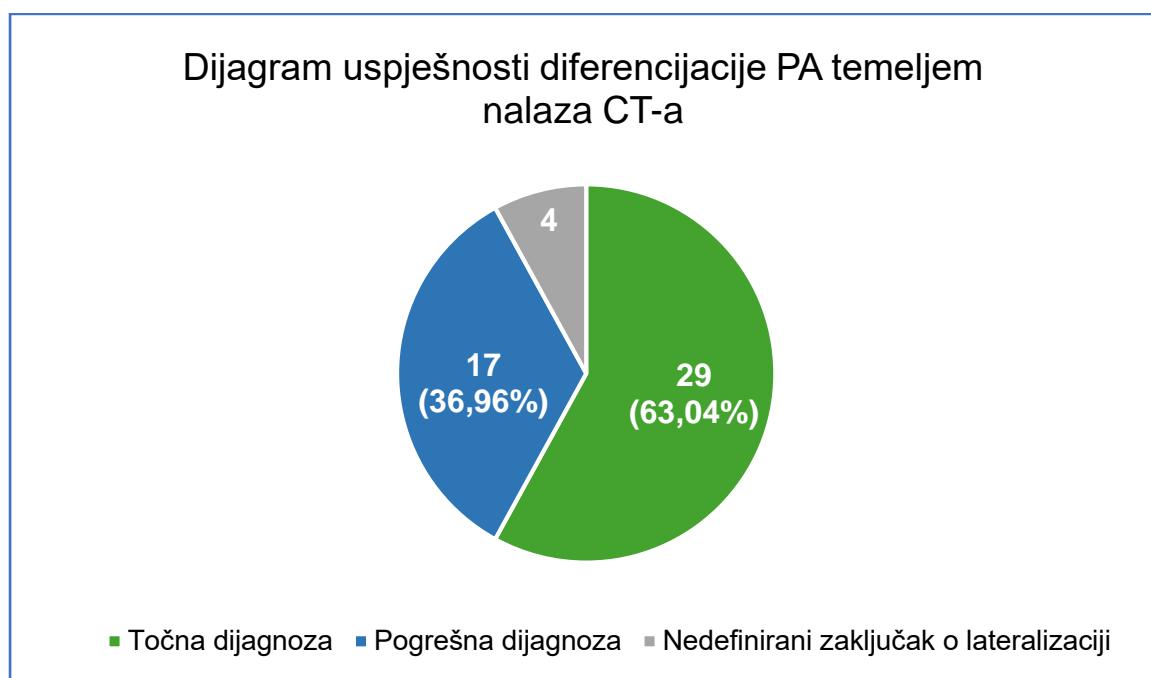
U Tablici 4. prikazani su krajnji klinički zaključci o etiologiji primarnog aldosteronizma temeljeni na nalazu AVS-a i odgovoru na liječenje te učestalost tumora na nadbubrežnim žlijezdama u usporedbi s nalazima CT-a. Jasno je vidljivo kako je diferencijacijska moć CT-a u dijagnostici primarnog aldosteronizma bila ograničena, tj. kako unilateralni tumor na CT-u nije uvijek doveo do zaključka unilateralne bolesti, niti nalaz obostranog tumora na CT-u, kao i CT nalaz bez tumora nisu doveli uvijek do zaključka bilateralne bolesti. Zabilježen je i slučaj nalaza ljevostranog tumora nadbubrežne žlijezde na CT-u sa zaključkom desnostrane bolesti. U tog bolesnika izvršena je desnostrana adrenalektomija te je PHD nalaz potvrdio adenom. Uredan postoperativan nalaz (sniženje krvnoga tlaka uz normalizaciju vrijednosti aldosterona i renina) potvrdio je ograničenost CT-a u diferencijaciji etiologije PA. Diferencijacijsku sposobnost tj. uspješnost točne diferencijacije CT-a u dijagnostici PA prikazuje i Slika

3. Od ukupno 23 bolesnika s unilateralnom bolesti, 22 je podvrgnuto operaciji koja je rezultirala postizanjem remisije bolesti. Jedan bolesnik s unilateralnom bolesti zbog operacijskog rizika i komorbiditeta nije liječen kirurški nego medikamentozno.



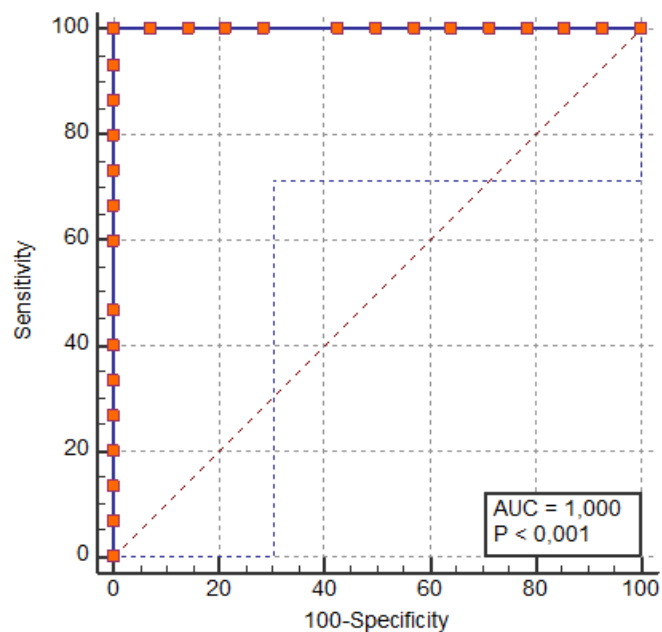
Slika 3. Prikaz uspješnosti CT-a u diferencijaciji etiologije PA

Na Slici 3. grafički je prikazan brožani odnos točnih i netočnih dijagnoza CT-a. Od 35 pacijenata kojima je na CT-u nađen tumor, njih 28 je bilo unilateralno, od čega 7 desnostranih i 21 lijevostranih. Od 7 slučajeva desnostranog tumora, AVS je potvrdio dijagnozu unilateralne bolesti desne strane u njih 6, dok je za 21 lijevostrani tumor bilo 11 potvrđenih unilateralnih bolesti lijeve strane. Velik broj zaključaka bilateralne bolesti (9) u pacijenata s nalazom unilateralnog tumora na CT-u potvrdio je ograničenost CT-a u diferencijaciji PA. Za 7 nalaza bilateralnog tumora na CT-u, bilateralna bolest zaključena je kateterizacijom u 3 bolesnika, dok je za 4 bolesnika zaključeno da se radi o unilateralnoj bolesti te su ti pacijenti bili podvrgnuti adrenalektomiji žlijezde s pojačanom sekrecijom aldosterona. U 15 pacijenata za koje CT nije pokazao tumor nadbubrežne žlijezde, bilateralna bolest potvrđena je u njih 9, dok je 3 bolesnika adrenalektomirano nakon zaključka unilateralne bolesti. Izuzevši 4 bolesnika u kojih zbog neuspješnih kateterizacija nije donesen zaključak o lateralizaciji bolesti, zaključivanje na temelju nalaza CT-a dovelo je do pogrešne procjene dijagnoze u 17 pacijenata (Slika 4.), dok se za 29 (63,04%) pacijenata zaključak o etiologiji bolesti nije razlikovao nakon postupka kateterizacije nadbubrežnih vena.



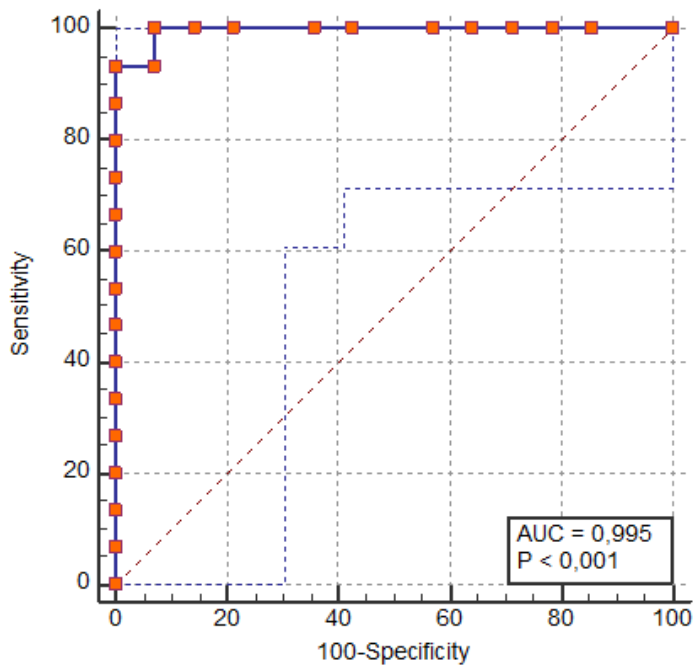
Slika 4. Dijagram uspješnosti diferencijacije PA temeljem nalaza CT-a

Lateralizacija bolesti prema omjeru aldosterona (korigiran za kortizol) periferija vs zdrava žlijezda



Slika 5. ROC krivulja za omjer aldosterona (korigiranog za kortizol) između periferne cirkulacije i suprimirane (zdrave) nadbubrežne žlijezde u procjeni lateralizacije bolesti.

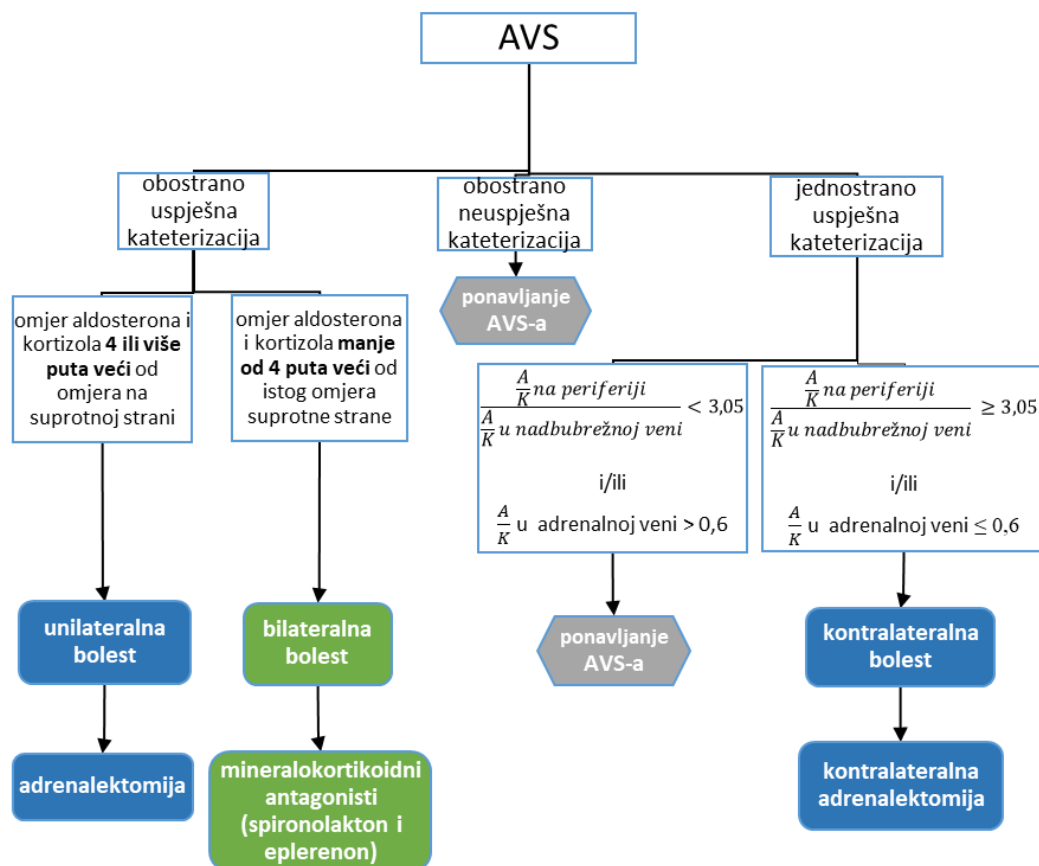
Lateralizacija bolesti prema omjeru aldosterone/kortizol u zdravoj žlijezdi



Slika 6. ROC krivulja za omjer aldosterona i kortizola u suprimiranoj (zdravoj) nadbubrežnoj žlijezdi u procjeni lateralizacije bolesti.

Izrađene su ROC krivulje koristeći rezultate AVS-a kao prediktor unilateralne bolesti (Slika 5., Slika6.). Kada je omjer koncentracija aldosterona/kortizol na periferiji vs zdrava žlijezda korišten kao prediktor jednostranog lučenja aldosterona, AUC (eng. *Area Under Curve*) je bila 100% (95% CI 88-100). Kod granične vrijednosti omjera aldosteron/kortizol $\geq 3,05$ je test pokazivao 100% specifičnost i 90% osjetljivost. Kada je omjer koncentracija aldosterona i kortizola u adrenalnoj veni zdrave žlijezde korišten kao prediktor jednostranog lučenja aldosterona, AUC je bila 99,5% (95% CI 87-100%). Kod granične vrijednosti omjera aldosteron/kortizol $\leq 0,6$ je test pokazivao 100% specifičnosti i 90% osjetljivost.

Rezultat svih provedenih analiza prikazan je kao algoritam za definiranje etiologije PA na Slici 7.



Slika 7. Algoritam za definiranje etiologije primarnog aldosteronizma ($\frac{A}{K}$ – omjer aldosterona i kortizola)

Rasprava

Rezultati naše studije ukazuju da je podjednak broj pacijenata s PA koji su bili podvrgnuti AVS-u imao unilateralnu i bilateralnu hipersekreciju aldosterona. Prema rezultatima dosadašnjih istraživanjima učestalost bilateralne bolesti je među bolesnicima s PA veća od unilateralne i procjenjuje se na oko 60% (13,14). Naši rezultati ne odražavaju u potpunosti omjere učestalost pojedinih formi PA jer su u našem centru na AVS upućivani samo oni bolesnici kod kojih je postavljena sumnja na unilateralnu bolest (izraženija klinička slika, postojanje tumora na nadbubrežnoj žlijezde), a dio bolesnika s blažim formama bolesti te bolesnici koji nisu bili kandidati za kirurško liječenje, među kojima je vjerojatno relativno velik udio onih s bilateralnom bolesti, nisu niti upućivani na AVS.

U našem su istraživanju bolesnici s unilateralnom bolesti imali statistički značajno više koncentracije aldosterona u krvi, kako bazalnog tako i nakon testa supresije pomoću fiziološke otopine što je sukladno rezultatima do sada objavljenih studija i dovodi do zaključka da unilateralni oblik PA ima izraženiju hiperprodukciju aldosterona i težu kliničku sliku (29).

Bolesnici s unilateralnom bolesti su isto tako češće od bolesnika s bilateralnom bolesti imali hipokalijemiju prilikom postavljanja dijagnoze što je sukladno rezultatima drugih autora (29). Međutim, u našoj populaciji je nađen veći ukupni udio bolesnika s PA koji je imao hipokalijemiju (54%) u odnosu na druge autore, za koje postotak bolesnika s hipokalijemijom u trenutku dijagnoze iznosi 9-37% (6,8). Navedeno može upućivati na problem kasnog otkrivanja PA među našim bolesnicima jer je hipokalijemija, između ostalog, znak kasno postavljene dijagnoze PA (9). Dugotrajni primarni aldosteronizam bez adekvatnog liječenja dovodi ne samo do hipokalijemije

kao pokazatelja duljine i težine bolesti, već i do povećanog rizika za kardiovaskularni incident. S obzirom na to da je u PA zabilježen značajan porast incidencije akutnog infarkta miokarda, atrijske fibrilacije i cerebrovaskularnog inzulta, izrazito je važno što ranije postaviti dijagnozu PA i započeti sa specifičnim liječenjem ovisno o etiologiji (antagonisti mineralokortikoidnih receptora ili adrenalektomija). Rano izvođenje testova probira za PA kod bolesnika s povećanim rizikom za sekundarnu hipertenziju smanjilo bi vrijeme do dijagnoze PA i time potencijalno smanjilo broj kardiovaskularnih incidenata, ali i vrijeme u kojem se trošio veliki broj lijekova bez adekvatnog farmakoterapijskog uspjeha. Specifično liječenje PA ne samo da ispravlja hipokalijemiju, snizuje krvni tlak i smanjuje broj potrebitih antihipertenziva, nego i popravljajući parametre oslabljene srčane i bubrežne funkcije i smanjuje rizik od kardiovaskularnih komplikacija (8,30).

Analizirajući nalaze radiološke obrade (CT), naši rezultati ukazuju da su slikovne metode relativno nepouzdana u utvrđivanju etiologije PA. Naime, u obje skupine bolesnika, tj. među bolesnicima s unilateralnom bolesti i bolesnicima s bilateralnom bolesti, nije bilo značajne razlike u incidenciji tumora na nadbubrežnoj žlijezdi. Drugim riječima, na temelju nalaza CT-a nije bilo moguće pouzdano odrediti radi li se o unilateralnoj ili bilateralnoj bolesti. Povrh toga, dio bolesnika s unilateralnom bolesti (4/25) imao je obostrane tumore te je tek uz pomoć AVS-a bilo moguće utvrditi koji je od tih dvaju tumora odgovoran za hiperprodukciju aldosterona.

Poznato je da je AVS najpouzdanija metoda za točnu detekciju ishodišta lučenja aldosterona, međutim ima svojih manjkavosti. Jedna od njih je visoka stopa neuspjelih pokušaja kateterizacije, poglavito s desne strane gdje je zbog anatomskih razloga često otežan pristup adrenalnoj veni (23–25). Uspješnost kateterizacije uvelike ovisi o iskustvu radiologa. U našoj je seriji bolesnika bilo 66,7% obostrano

uspješnih kateterizacija adrenalnih vena. Statistički je značajno ($p=0,031$) veći broj neuspjelih pokušaja kateterizacije bio na desnoj strani u odnosu na lijevu (15 vs 5). Nedostatna diferencijacija uzroka bolesti tj. neuspješno identificiranje pacijenata s unilateralnom bolesti uslijed neuspješnog AVS-a osuđuje bolesnike na doživotnu medikamentoznu terapiju primarnog aldosteronizma, umjesto potencijalnog kirurškog liječenja, što nosi posljedice na kardiovaskularni sustav, izvrgava bolesnike nepotrebnim nuspojavama liječenja antagonistima mineralokortikoidnih receptora i smanjuje kvalitetu života bolesnika (31).

U cilju povećanja broja konkluzivnih rezultata AVS-a u ovom smo radu pokušali analizom koncentracije aldosterona u perifernim krvnim žilama i u obje adrenalne vene naći prijelome vrijednosti omjera aldosterona (korigiranog prema koncentraciji kortizola) između periferije te zdrave i bolesne nadbubrežne žlijezde pomoću kojih bismo u slučajevima djelomično uspjele kateterizacije dedukcijom zaključiti koja je žlijezda odgovorna za hiperprodukciju aldosterona. Slične su analize, s kontradiktornim rezultatima, već objavljene od strane nekoliko autora međutim koristeći različite protokole za izvođenje AVS (19,20). U našem je istraživanju pomoću ROC krivulje je nađeno da količnik omjera koncentracija aldosterona i kortizola između periferije i adrenalnih vena viši od 3,05 označava (uz 100% specifičnost i 90% osjetljivost) da se radi o nadbubrežnoj žlijezdi koja nije odgovorna za hiperprodukciju aldosterona. Također je nađeno da omjeri aldosterona i kortizola manji od 0,6 u pojedinoj adrenalnoj veni označavaju sa 100% specifičnošću i 90% osjetljivošću da se radi o zdravoj nadbubrežnoj žlijezdi. U slučaju eventualne neuspjele kateterizacije na strani nadbubrežne žlijezde koja je odgovorna za hiperaldosteronizam, moguće je s visokom stopom osjetljivosti i specifičnosti odrediti koja je od žlijezda zdrava te dedukcijom doći do zaključka u kojoj je onda nadbubrežnoj žlijezdi prisutna

prekomjerna proizvodnja aldosterona. Koristeći rezultate analiza, napravili smo dijagnostički algoritam (Slika 7.), koji bi mogao pomoći kliničarima koji se bave s PA u svakodnevnom zbrinjavanju ove skupine bolesnika.

Iako je ova studija uključivala relativno mali broj bolesnika, što joj je glavni nedostatak, njezini rezultati će pridonijeti ukupnom znanju o ulozi analize omjera aldosterona kod djelomično uspješno učinjenih AVS-a te tako povećati broj konkluzivnih nalaza AVS te smanjiti potrebu za ponavljanjem navedene skupe i relativno rizične dijagnostičke procedure.

Zaključci

Prilikom izvođenja AVS, što je zlatni standard u određivanju ishodišta hipersekrecije aldosterona kod pacijenata s PA, relativno je visoka stopa neuspjelih pokušaja kateterizacije adrenalnih vena te se kod dijela bolesnika uspijeva uspješno kateterizirati samo jedna od dvije adrenalne vene.

U slučaju jednostrano uspješne kateterizacije adrenalnih vena, moguće je, koristeći predloženi algoritam (Slika 7.), s visokom stopom osjetljivosti i specifičnosti, koristeći se omjerom koncentracija aldosterona na periferiji i u adrenalnoj veni odrediti radi li se o zdravoj nadbubrežnoj žlijezdi ili ne. Na taj način, unatoč samo djelomično uspješnom postupku kateterizacije adrenalnih vena, dedukcijom se, kod onih bolesnika kojima je uspješno kateterizirana vena zdrave nadbubrežne žlijezde, može doći do zaključka u kojoj je nadbubrežnoj žlijezdi prisutna prekomjerna proizvodnja aldosterona. Na taj se način povećava broj konkluzivnih nalaza AVS, smanjuje potreba za njihovim ponavljanjem i u većem broju slučajeva ispravno utvrđuje etiologija PA.

Zahvale

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Darku Kaštelanu, pročelniku Zavoda za endokrinologiju klinike za unutrašnje bolesti KBC Zagreb, predsjedniku Hrvatskog društva za endokrinologiju i dijabetologiju HLZ te predsjedniku radne skupine za istraživanje bolesti nadbubrežnih žlijezda pri Europskom endokrinološkom društvu na stalnim idejama i komentarima koji su mi uvelike pomogli u pisanju ovoga rada.

Zahvaljujem se dr. sc. Ivani Kraljević na statističkoj obradi podataka i pomoći s rezultatima istraživanja.

Zahvaljujem se svojim roditeljima, braći, prijateljima te djevojci Ivi čija me je podrška motivirala i olakšala pisanje ovoga rada.

Na kraju, najviše se zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Tini Dušek na dvije godine divne suradnje, podrške i truda te neizmjerne pomoći u vođenju, pisanju i upravljanju tijeka rada. Ove dvije godine rada s doc. Dušek ne samo da će mi ostati u lijepome sjećanju nego će mi biti i primjer za budućnost kako biti mentor i uzor mlađim kolegama i studentima.

Popis literature

1. Dika Ž, Pećin I, Jelaković B. Epidemiology of Arterial Hypertension in Croatia and Worldwide. *Medicus*. 2007;16(2):137–45.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281–357.
3. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014 May 1;35(19):1245–54.
4. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism Among Black and White Subjects With Resistant Hypertension. 2002;892–6.
5. Hannemann A, Wallaschofski H. Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies - A review of the current literature. *Horm Metab Res*. 2012;44(3):157–62.
6. Young WF, Calhoun DA, Lenders JWM, Stowasser M, Textor SC. Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev* . 2017;38(2):103–22.
7. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(14):1811–20.
8. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: Case detection, diagnosis, and treatment: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol*

- Metab. 2016;101(5):1889–916.
9. Mulatero P, Stowasser M, Loh K, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased Diagnosis of Primary Aldosteronism, Including Surgically Correctable Forms, in Centers from Five Continents. 2004;89(3):1045–50.
 10. Rossi GP, 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(11):2293–300.
 11. 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(8):1243–8.
 12. Stowasser M, Sharman J, Leano R, Gordon RD, Ward G, Cowley D, et al. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5070–6.
 13. Schirpenbach C, Reincke M. Primary aldosteronism: current knowledge and controversies in Conn's syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(3):220–7.
 14. Mulatero P, Stowasser M, Loh K-C, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased Diagnosis of Primary Aldosteronism, Including Surgically Correctable Forms, in Centers from Five Continents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1045–50.
 15. Vetter H, Siebenschein R, Studer A, Witassek F, Furrer J, Glänzer K, et al. Primary aldosteronism: inability to differentiate unilateral from bilateral adrenal

- lesions by various routine clinical and laboratory data and by peripheral plasma aldosterone. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1978;89(4):710–25.
16. Rutherford JC, Taylor WL, Stowasser M, Gordon RD. Success of Surgery for Primary Aldosteronism Judged by Residual Autonomous Aldosterone Production. *World J Surg*. 1998;22(12):1243–5.
 17. Celen O. Factors Influencing Outcome of Surgery for Primary Aldosteronism. *Arch Surg*. 1996;131(6):646.
 18. Dekkers T, Prejbisz A, Kool LJS, Groenewoud HJMM, Velema M, Spiering W, et al. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(9):739–46.
 19. Wolley MJ, Gordon RD, Ahmed AH, Stowasser M. Does Contralateral Suppression at Adrenal Venous Sampling Predict Outcome Following Unilateral Adrenalectomy for Primary Aldosteronism? A Retrospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1477–84.
 20. Monticone S, Satoh F, Viola A, Fischer E, Vonend O, Bernini G, et al. Aldosterone Suppression on Contralateral Adrenal During Adrenal Vein Sampling Does Not Predict Blood Pressure Response After Adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):4158–66.
 21. Williams TA, Burrello J, Sechi LA, Fardella CE, Matrozova J, Adolf C, et al. Computed tomography and adrenal venous sampling in the diagnosis of unilateral primary aldosteronism. *Hypertension*. 2018;72(3):641–9.
 22. Hannah-Shmouni F, Demidowich A, Alves BR, Paluch GD, Margarita D,

- Lysikatos C, et al. Management of primary aldosteronism in patients with adrenal hemorrhage following adrenal vein sampling: A brief review with illustrative cases. *J Clin Hypertens*. 2017;19(12):1372–6.
23. Daunt N. Adrenal Vein Sampling: How to Make It Quick, Easy, and Successful. *RadioGraphics*. 2005;25(1):S143–58.
 24. Rahmi Oklu R, Deipolyi A. Adrenal vein sampling in the diagnosis of aldosteronism. *J Vasc Diagnostics*. 2015;3:17–23.
 25. Kahn SL, Angle JF. Adrenal Vein Sampling. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2010;13(2):110–25.
 26. Monticone S, Viola A, Rossato D, Veglio F, Reincke M, Gomez-Sanchez C, et al. Adrenal vein sampling in primary aldosteronism: Towards a standardised protocol. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(4):296–303.
 27. Doppman JL, Gill JR, Miller DL, Chang R, Gupta R, Friedman TC, et al. Distinction between hyperaldosteronism due to bilateral hyperplasia and unilateral aldosteronoma: reliability of CT. *Radiology*. 1992;184(3):677–82.
 28. Espiner EA, Ross DG, Yandle TG, Richards AM, Hunt PJ. Predicting surgically remedial primary aldosteronism: Role of adrenal scanning, posture testing, and adrenal vein sampling. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3637–44.
 29. Ahmed AH, Gordon RD, Sukor N, Pimenta E, Stowasser M. Quality of Life in Patients with Bilateral Primary Aldosteronism before and during Treatment with Spironolactone and/or Amiloride, Including a Comparison with Our Previously Published Results in Those with Unilateral Disease Treated Surgically. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2904–11.

30. Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, et al. Cardiovascular Outcomes in Patients With Primary Aldosteronism After Treatment. *Arch Intern Med.* 2008;168(1):80.
31. Velema M, Dekkers T, Hermus A, Timmers H, Lenders J, Groenewoud H, et al. Quality of Life in Primary Aldosteronism: A Comparative Effectiveness Study of Adrenalectomy and Medical Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(1):16–24.

Sažetak

Molnar V. Izrada algoritma za definiranje etiologije primarnog aldosteronizma u slučajevima neuspjele kateterizacije adrenalnih vena

Uvod: Primarni aldosteronizam (PA) jedan je od najčešćih uzroka sekundarne hipertenzije. Najčešći uzroci PA su bilateralna adrenalna hiperplazija i unilateralni adenom nadbubrežne žlijezde, a utvrđivanje etiologije provodi se metodom kateterizacije nadbubrežnih vena (AVS) koja, zbog svoje tehničke zahtjevnosti, ima relativno veliku stopu neuspješnosti. Cilj istraživanja je pronaći metodu razlučivanja etiologije PA u slučaju neuspjehe kateterizacije.

Materijali i metode: U studiju je bilo uključeno 50 bolesnika s PA. Svim pacijentima mjerene su koncentracije aldosterona prije i nakon testa opterećenja fiziološkom otopinom, reninska aktivnost plazme te plazmatska koncentracija kalija. Nakon potvrde dijagnoze PA, bolesnicima je rađen CT te AVS u svrhu diferencijacije uzroka bolesti. Temeljem nalaza dijagnostičkih testova, napravljena je statistička analiza parametara u svrhu stvaranja dijagnostičkom algoritma diferencijacije uzroka u slučaju neuspjehe kateterizacije.

Rezultati: Vrijednosti kalija i aldosterona bile su više u bolesnika s unilateralnom bolesti. Uspješnost CT-a u diferencijaciji uzroka PA pokazala se ograničenom. Statističkom analizom je pomoću ROC krivulje nađeno da kod omjera aldosteron/kortizol $\geq 3,05$ između periferne cirkulacije i adrenalne vene možemo sa 100% specifičnosti i 90% osjetljivosti zaključiti da se radi o unilateralnoj bolesti. Isto tako, zaključak da se radi o unilateralnoj bolesti možemo sa 100% specifičnosti i 90% osjetljivost donijeti u slučaju kada je omjer aldosteron/kortizol u adrenalnoj veni $\leq 0,6$.

Zaključci: U slučaju jednostrano uspješne kateterizacije adrenalnih vena, moguće je, koristeći algoritam proizašao iz rezultata istraživanja, s visokom stopom osjetljivosti i specifičnosti, koristeći se omjerom koncentracija aldosterona na periferiji i u adrenalnoj veni odrediti radi li se o zdravoj nadbubrežnoj žlijezdi ili ne te dedukcijom zaključiti o bolesti žlijezde suprotne strane.

Ključne riječi: kateterizacija nadbubrežnih vena, primarni aldosteronizam, unilateralna bolest, bilateralna bolest

Summary

Molnar V. Etiology of primary aldosteronism after unsuccessful adrenal vein sampling: new diagnostic algorithm

Introduction: Primary aldosteronism (PA) is one of the most prevalent causes of secondary hypertension, mostly caused either by bilateral adrenal hyperplasia or unilateral adrenal adenoma. Determination of the etiology of PA is done by adrenal venous sampling (AVS) which, due to its technical demandness has relatively high rate of unsuccessful attempts. The aim of this research was to find an alternative method of deduction of the PA etiology.

Materials and Methods: The study included 50 patients with PA. Concentrations of aldosteron were measured before and after saline suppression test, alongside plasma renin activity and potassium concentration. After confirmation of PA diagnosis, the patients were sent to CT and AVS respectively, for the differentiation of disease etiology. Statistical analysis was made to create diagnostic algorithm to differentiate the cause of PA in case of unsuccessful catheterization.

Results: Concentrations of potassium and aldosterone were higher in patients with unilateral form of PA in comparison to those with bilateral form. Successfulness of CT in differentiation of the cause of PA was found to be limited. Statistical analysis, using ROC curve, has shown that with aldosterone/cortisol ratio $\geq 3,05$ between peripheral circulation and adrenal veins we can diagnose the unilateral disease with 90% sensitivity and 100% specificity. Adrenal vein aldosterone/cortisol ratio of ≤ 0.6 is 90% sensitive and 100% specific for the diagnosis of unilateral disease.

Conclusions: In the case of successful unilateral adrenal vein catheterisation, using the diagnostic algorithm based on aldosterone/cortisol ratio on the periphery and in the adrenal vein, it is possible to determine whether the well catheterised gland is the suppressed one or not.

Key words: adrenal vein sampling, primary aldosteronism, unilateral disease, bilateral disease

Životopis

Rođen sam u Zagrebu 12.5.1994. godine. Završio sam osnovnu školu Ivana Gorana Kovačića te sam po završetku osnovnoškolskog obrazovanja proglašen učenikom generacije. Pohađao sam XV. gimnaziju gdje sam sva četiri razreda srednje škole prošao s odličnim uspjehom. Od izvannastavnih aktivnosti, oduvijek sam se bavio sportom. Pored brojnih medalja i uspjeha na školskoj razini u košarci, nogometu, odbojci, stolnom tenisu i badmintonu, najveće uspjehe ostvario sam u karateu u kojem ponosno nosim crni pojas te sam osvojio pregršt medalja na brojnim nacionalnim i internacionalnim natjecanjima. Već na početku fakultetskog obrazovanja na Medicinskom fakultetu pokazao sam interes za dodatne aktivnosti. Član sam vodstva Studentske sekcije za ortopediju i traumatologiju s kojom provodim brojne edukacije za naše studente, ali i studente drugih visokih učilišta te pohađam brojne međunarodne kongrese. Osim pasivnog sudjelovanja s ciljem dodatne edukacije, nekoliko sam puta i aktivno sudjelovao na kongresima te tako objavio 5 kongresnih sažetaka u području ortopedije, endokrinologije, genetike i sportske medicine. Autor sam ili koautor nekoliko radova koji su objavljeni ili će biti objavljeni u medicinskim časopisima. Član sam farmakogenetskog tima Specijalne bolnice Sv. Katarina u kojoj provodimo terapiju prema načelima personalizirane medicine. Član sam organizacijskog odbora „11th ISABS Conference on Forensic and Anthropologic Genetics and Mayo Clinic Lectures in Individualized Medicine“ na kojemu će u lipnju ove godine prisustvovati 4 dobitnika Nobelove nagrade i više od 550 znanstvenika iz cijeloga svijeta. Posljednju godinu volontiram na Zavodu za ortopediju KB „Sveti Duh“ pod mentorstvom prof. dr. sc. Alana Ivkovića. Unazad dvije godine sudjelujem u stvaranju baze podataka i pisanju radova o bolestima nadbubrežne žlijezde na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb pod mentorstvom doc. dr. sc. Tine Dušek.