

## STRESZCZENIE

Hiperaldosteronizm pierwotny jest wtórną, hormonalną przyczyną nadciśnienia tętniczego wynikającą z nadmiernej autonomicznej produkcji aldosteronu. Dla obrazu choroby charakterystyczne jest nadciśnienie tętnicze często odporne, często współistniejące z hipokaliemią oraz obecnością zmian w nadnerczach. Hiperaldosteronizm pierwotny, w porównaniu do nadciśnienia tętniczego pierwotnego, wiąże się z szybszym rozwojem powikłań narządowych oraz większą częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych takich jak udar, zawał serca, czy migotanie przedsionków. Chorych z PHA cechuje także większą zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w stosunku do zgodnych pod względem płci, wieku i stopnia nadciśnienia tętniczego chorych z NT pierwotnym. Doniesienia ostatnich lat wskazują, iż patogenezą hiperaldosteronizmu związana jest z mutacjami w kanałach jonowych. Mutacje kanałów jonowych prowadzą do pobudzenia szlaków sygnałowych zależnych od jonów wapnia, skutkując stymulacją produkcji aldosteronu. Mutacje te najczęściej dotyczą genu *KCNJ5* kodującego kanał potasowy Kir3.4 oraz genu *CACNA1D* kodującego kanał wapniowy typu L. Istnieją przesłanki na związek polimorfizmów genów kodujących kanały jonowe z pierwotnym hiperaldosteronizmem, jednakże ich rola w patogenezie PHA nie została dotychczas ustalona.

Pomimo postępu wiedzy na temat hiperaldosteronizmu jego diagnostyka stwarza liczne trudności. Wynikają one z różnej metodologii wykonywania oznaczeń hormonalnych w poszczególnych ośrodkach klinicznych, a także wpływu stosowanych leków hipotensyjnych i innych czynników na wartości wykonywanych testów hormonalnych. W świetle wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego chorych na pierwotny hiperaldosteronizm jego szybka i precyzyjna diagnostyka jest niezwykle istotna.

Celem badania było przeanalizowanie złożonej problematyki diagnostyki pierwotnego hiperaldosteronizmu ze szczególnym uwzględnieniem testów czynnościowych oraz współczynnika ARR. Dodatkowo u chorych z rozpoznaniem pierwotnym hiperaldosteronizmem poszukiwano odmienności genetycznych genu *KCNJ5* oraz *CACNA1D*, a także ich związku z czynnikami ryzyka sercowo naczyniowego takimi jak nadwaga/otyłość, zaburzenia lipidowe, hiperglikemia.

W badaniu wzięło udział 68 chorych z nadciśnieniem tętniczym, hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Zawodowych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, z powodu klinicznego podejrzenia pierwotnego hiperaldosteronizmu. Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki u 30 chorych

rozpoznano PHA i stanowili oni grupę I, u 29 chorych rozpoznano nadciśnienie tętnicze pierwotne i stanowili oni grupę II, u pozostałych 9 chorych nie ukończono diagnostyki lub wyniki badań były niejednoznaczne. W badanej grupie szczegółowo przeanalizowano obraz kliniczny jednostki chorobowej (stopień ciężkości nadciśnienia tętniczego, obecność hipokaliemii, obecność zmian w nadnerczach). Ocenie poddano testy hormonalne stosowane w diagnostyce PHA - test pionizacyjny, współczynnik ARR wyliczany po pionizacji, aldosteron w 24-godzinnej zbiorce moczu oraz test obciążenia solą fizjologiczną. U wszystkich badanych osób oznaczono polimorfizm rs2604204 A>C genu KCNJ5 oraz rs312481 C>T genu CACNA1D.

Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, iż hipokaliemia stanowi istotną składową obrazu klinicznego hiperaldosteronizmu pierwotnego, w badanej populacji dotyczy ona co czwartego chorego. U chorych z PHA potwierdzono zachowanie fizjologicznej regulacji osi adrenokortykotropowej. Ocena czułości i swoistości punktów odcięcia proponowanych wyznaczników diagnostycznych PHA wykazała, iż najbardziej optymalną wartością współczynnika ARR wskazującą na możliwość występowania hiperaldosteronizmu pierwotnego jest  $ARR > 40$ , cechujący się 85,19% czułością i 74,07% swoistością oraz stężenia aldosteronu w dobowej zbiorce moczu  $> 15 \mu\text{g}/24\text{h}$  cechujące się 68,18% czułością i 85,71% specyficznoscią. Wykonywany w ramach badania test hamowania solą fizjologiczną był bezpieczny i dobrze tolerowany przez chorych.

Zasugerowano możliwe działanie ochronne badanych wariantów polimorficznych poprzez ich związek z profilem lipidowych krwi. Pośród chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem obecność allelu rs312481 C wiązała się z niższym stężeniem cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL natomiast w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym obecność allelu rs2604204 C wiązała się z niższym stężeniem LDL. Zaobserwowano możliwość istnienia tendencji do częstszego występowania allelu rs312481 T genu CACNA1D u osób z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym w stosunku do osób z PHA jednakże obserwacje te wymagają potwierdzenia w szerszych badaniach z udziałem większej populacji.

## SUMMARY

Primary aldosteronism (PA) is one of the causes of secondary hypertension of hormonal origin. It results from excessive autonomic aldosterone production. The clinical picture is characterised by hypertension, which often tends to be resistant and coincides with hypokalemia and the presence of an adrenal lesion. Primary aldosteronism, when compared to essential hypertension, leads to early development of target organ damage and higher incidence of cardiovascular events such as stroke, myocardial infarction or atrial fibrillation. Patients suffering from PA are also characterized by higher cardiovascular morbidity and mortality rates than observed in, comparable in terms of age, gender and hypertension grade, groups of patients diagnosed with essential hypertension. Recent publications indicate that the pathogenesis of hyperaldosteronism is associated with mutations in genes encoding ion channels, resulting in activation of calcium-dependent signalling pathways, which leads to increased aldosterone production. These mutations most commonly affect KCNJ5 gene encoding potassium channel Kir3.4 and CACNA1D gene encoding L-type calcium channel. Possible association between polymorphisms in ion channel genes and primary aldosteronism has been postulated, however their role in PA pathogenesis has not yet been determined.

Despite the progress in our knowledge about aldosteronism, its diagnosis creates many difficulties due to different methodologies used for hormonal testing in particular clinical centres, as well as the influence of hypotensive medications used and other factors on detected hormone levels. Taking into consideration high risk of cardiovascular events in patients suffering from primary aldosteronism, its fast and precise diagnosis is extremely important.

The aim of this study was to analyse the complex nature of primary aldosteronism diagnostic process, with special focus on functional testing and ARR. Moreover, genetic abnormalities in KCNJ5 and CACNA1D genes, as well as their connection with cardiovascular risk factors such as excess body weight/obesity, dyslipidemia and hyperglycaemia were subjected to analysis.

The study comprised 68 patients diagnosed with hypertension, who were hospitalized at the Department and Clinic of Internal and Occupational Diseases, Hypertension and Clinical Oncology of Wroclaw Medical University for clinical suspicion of primary aldosteronism. The patients were divided into 3 groups on the basis of conducted diagnostics. Group 1 consisted of 30 patients diagnosed with PA, 29 patients in whom essential hypertension was diagnosed comprised group 2, while in the remaining 9 patients (group 3) the diagnostic process was not completed or their results were inconclusive. The clinical picture of this entity (the severity of

hypertension, the presence of hypokalemia or adrenal lesions) was carefully analysed among the studied patients. Hormonal tests used in the diagnosis of PA such as postural test, ARR, 24-hour urine aldosterone excretion test and saline infusion test were evaluated. Polymorphisms of rs2604204 A>C in gene KCNJ5 and rs312481 in gene CACNA1D C>T were subjected to analysis in all of the patients.

The conducted research led to the conclusion that hypokalemia was an important element of clinical manifestation of primary aldosteronism and affected every fourth patient in the studied population. The physiological regulation of the adrenocortical axis was preserved in the patients with PA. The analysis of sensitivity and specificity of cut-off points for postulated diagnostic indicators of PA revealed that optimal values consistent with the possibility of primary aldosteronism diagnosis are ARR >40 (**85.19%** sensitivity and **74.07%** specificity) and aldosterone concentration >15 µg in 24-hour urine collection test (68.18% sensitivity and 85.71% specificity). Saline infusion test, conducted as a part of the diagnostic testing was safe and well tolerated by the patients.

Possible protective effect of the studied polymorphism variants, associated with their connection to blood lipid profile has been postulated. The presence of rs312481 C allele in patients with primary aldosteronism was related to lower total and LDL-cholesterol levels, while the presence of rs2604204 C allele in patients diagnosed with essential hypertension was associated with lower level of LDL-cholesterol. A tendency towards more common occurrence of rs312481 T allele of CACNA1D gene in patients with essential hypertension when compared with those diagnosed with PA has been noted. However, these observations need to be confirmed by further studies on larger patient groups.