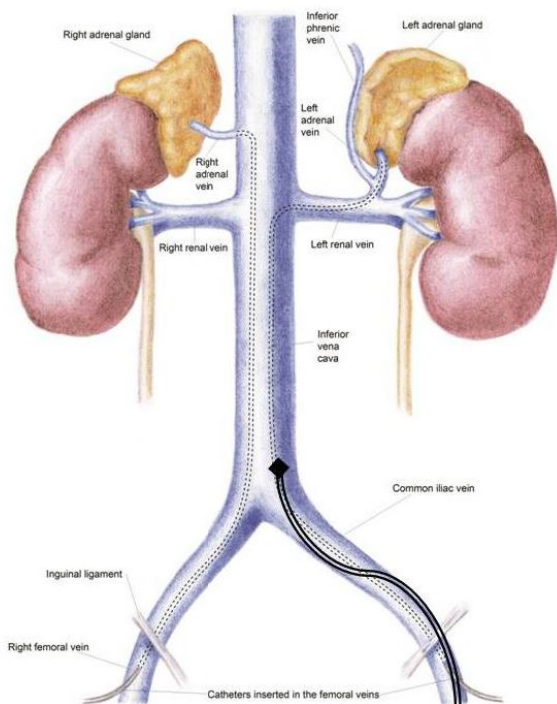
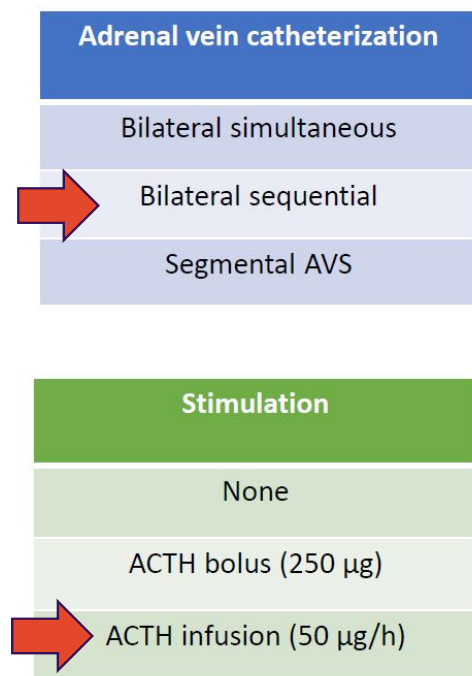


# AVS- ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

ADRENAL VEIN SAMPLING PROCEDURE



ADRENAL VEIN SAMPLING PROTOCOLS



- Υπό συνεχή έγχυση συνθετικής ACTH (50µg/hr)
  - Αύξηση της πιθανότητας επιτυχίας
  - Δεν έχει σημασία η ώρα διενέργειας του καθετηριασμού
  - Αποφεύγονται τυχόν διακυμάνσεις της αλδοστερόνης
  - Επιτρέπει το διαδοχικό καθετηριασμό
  - Δεν μειώνει τις πιθανότητες πλαгиοποίησης (;)
- Διαδοχικός καθετηριασμός, συνήθως πρώτα της δεξιάς επινεφριδικής φλέβας
- Στα πρώτα δείγματα **έχουμε αποτέλεσμα κορτιζόλης εντός 20-30 λεπτών**

## DRC 4μU/ml

ΔΕ ΕΠΙΝΕΦΡ	1	2
Κορτιζόλη (μg/dl)	122	1200



ΑΡ ΕΠΙΝ	1	2	3
Κορτιζόλη (μg/dl)	560	525	589

Selectivity Index ΔΕ	1	2
>3-5	4	34

Selectivity Index AP	1	2	3
>3-5	15	33	16

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ	1	2
Κορτιζόλη (μg/dl)	30	35,2

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ	1	2	3
Κορτιζόλη (μg/dl)	37	15,8	38

## DRC 4μU/ml

ΔΕ ΕΠΙΝΕΦΡ	2
Αλδοστερόνη (pg/ml)	1620
Κορτιζόλη (μg/dl)	1200
Λόγος	1,4



ΑΡ ΕΠΙΝ	1
Αλδοστερόνη (pg/ml)	>20000
Κορτιζόλη (μg/dl)	560
Λόγος	>36

		AP2-ΔΕ2		
Lateralisation index	ΑΡ/ΔΕ	>26.4	>4	<i>Πλαγιοποίηση αριστερά</i>
Contralateral ratio	ΔΕ	0,1	<1	<i>Καταστολή δεξιά</i>
Ipsilateral ratio	ΑΡ	>2,8	>2	<i>Υπερέκκριση αριστερά</i>

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ	2
Αλδοστερόνη (pg/ml)	356
Κορτιζόλη (μg/dl)	35,2
Λόγος	10,1

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ	1
Αλδοστερόνη (pg/ml)	473
Κορτιζόλη (μg/dl)	36.5
Λόγος	13

# ΤΑΥΤΟΧΡΟΝΟΣ ΚΑΘΕΤΗΡΙΑΣΜΟΣ

	ΑΛΔΟ	ΚΟΡΤ	Α/Κ	SI
ΔΕΞΙΑ	1660	1240	1.3	33.2
ΑΡΙΣΤΕΡΑ	<b>20000</b>	646	31.0	17.3
ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ	366	37.4	9.8	

	ΑΡ-ΔΕ		
Lateralisation index	ΑΡ/ΔΕ	23.1	>4
Contralateral ratio	ΔΕ	0.1	<1
Ipsilateral ratio	ΑΡ	3.2	>2



Σύσταση για αριστερή επινεφριδεκτομή

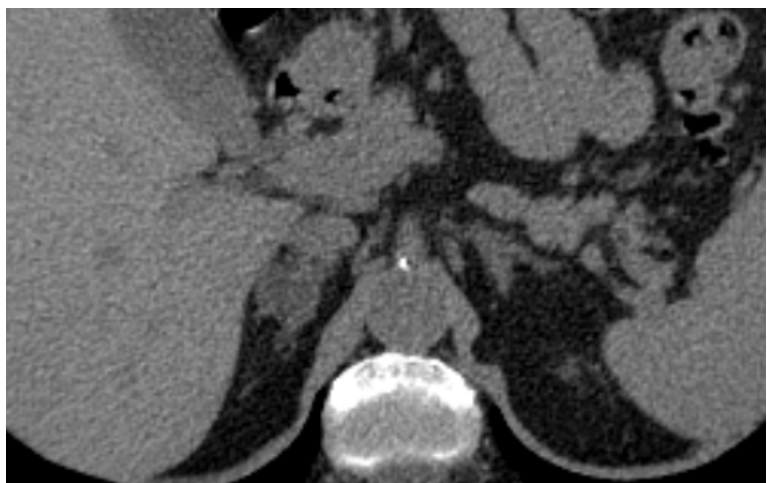
# Πρότυπη αναφορά αποτελέσματος

- Συγκεντρώσεις αλδοστερόνης, κορτιζόλης και λόγους αλδοστερόνης/κορτιζόλη για κάθε δείγμα

	ΔΕ 1	ΔΕ 2	ΔΕ 3	ΑΡ 1	ΑΡ 2	ΑΡ 3
<b>ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΗ ΦΛ.</b>						
Αλδοστερόνη (pg/ml)	8333	6333	>1000	2310	2430	-
Κορτιζόλη (μg/dl)	1440	1420	1380	760	980	-
ΑΛΔΟ/ΚΟΡΤ	5,8	4,5	-	3	2,5	-
<b>ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ</b>						
Αλδοστερόνη (pg/ml)	805	912	851	804	833	-
Κορτιζόλη (μg/dl)	47	48,8	46,7	40,1	38,5	-
ΑΛΔΟ/ΚΟΡΤ	17	18,7	18,2	20,1	21,6	-
ΚορτΕπιυ/ΚορτΠεριφ (Selectivity Index -SI)	30,7	29,1	29,6	19	25,5	-
Επιτυχής (SI>3-5)	ναι	ναι	ναι	ναι	ναι	-
<b>ΠΛΑΓΙΟΠΟΙΗΣΗ</b>						
Επικρατούσα πλευρά	ΔΕ>ΑΡ					
Επιλογή βάσει SI	ΔΕ 1/ΑΡ 2					
Lateralization Index (LI) (>4)	2,3					
Contralateral Ratio (CR)	0,1					
Ipsilateral Ratio (IR)	0,3					
<b>ΣΥΣΤΑΣΗ</b>						
				<b>ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΥΠΕΡΕΚΚΡΙΣΗ</b>		
				<b>ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ</b>		

- **selectivity index** με τα cut-offs
- **lateralisation index** με τα cut-offs
- **contralateral ratio** με τα cut-offs

Διάγνωση και προτεινόμενη θεραπεία



Λαπαροσκοπική  
αριστερή  
επινεφριδεκτομή



**ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ:** «Διάχυτη και εστιακά οζώδης υπερπλασία φλοιού»

- Σταδιακή ομαλοποίηση τιμών ΑΠ (~100-120 mm Hg)/Πλήρης διακοπή αντιυπερτασικής αγωγής
- **Αλδοστερόνη <10 pg/ml- 2 μήνες μτχ: 66,2 pg/ml**
- Na 143 mmol/l, K 4,3 mmol/l

# ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟΣ



*Jerome W. Conn, 1954*

## ANNALS OF INTERNAL MEDICINE

---

VOLUME 44

JANUARY, 1956

NUMBER 1

---

### PRIMARY ALDOSTERONISM, A NEW CLINICAL ENTITY \* †

By JEROME W. CONN, M.D., F.A.C.P., and LAWRENCE H. LOUIS, ScD.,  
*Ann Arbor, Michigan*

- Υπέρταση
- Υποκαλιαιμία
- Ογκος επινεφριδίου

# Ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός είναι συχνός



## Primary Aldosteronism: A Needle in a Haystack or a Yellow Cab on Fifth Avenue?

Gian Paolo Rossi, MD, FACC, FAHA



<1% ασθενών  
με αρτηριακή  
υπέρταση

20% ασθενών  
με αρτηριακή  
υπέρταση

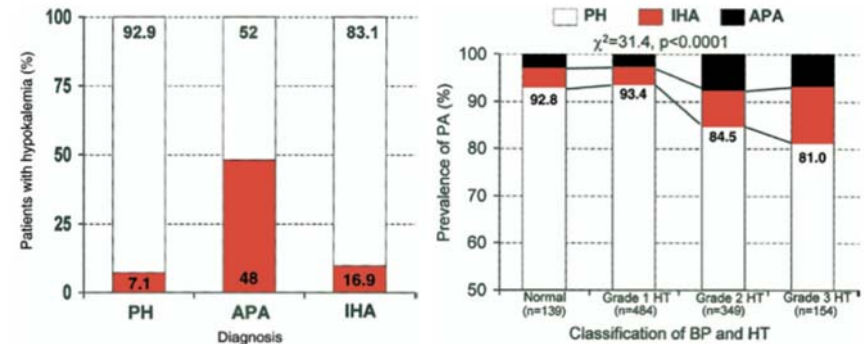


Primary aldosteronism in hypertension. *J Lab Clin Med* 1965, 66:883-884.  
Kaplan NM: The incidence of primary aldosteronism in patients with "essential" hypertension. *J Clin Invest* 1966, 45:1031-1032.  
Kaplan NM: Commentary on incidence of primary aldosteronism: current estimations based on objective data. *Arch Intern Med* 1969, 123:152-154.

Conn JW: Plasma renin activity in primary aldosteronism. *JAMA* 1964, 190:222-225.  
Conn JW, Cohen EL, Rovner DR, Nesbit RM: Normokalemic primary aldosteronism: a detectable cause of curable "essential" hypertension. *JAMA* 1965, 193:200-206.  
Conn JW, Rovner DR, Cohen EL, Nesbit RM: Normokalemic primary aldosteronism: its masquerade as "essential" hypertension. *JAMA* 1966, 195:21-26.

Conn JW: A concluding response. *Arch Intern Med* 1969, 123:154-155.

PAPY Study 2006:  
**11.2%** ασθενών με πρωτοδιάγνωση  
αρτηριακής υπέρτασης



Rossi et al., 2006

>5-10%



# Ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός έχει επιπτώσεις πέραν της αρτηριακής υπέρτασης

## Αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος

Συγκριτικά με άτομα με ιδιοπαθή υπέρταση και παρόμοιες τιμές αρτηριακής πίεσης και διάρκεια νόσου.

**Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης  
καρδιαγγειακών συμβαμάτων  
odds ratio 4.61**

*(Catena et al, Arch Intern Med. 2008 )*

**ΑΕΕ:4.2,**

**Μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου: 6.5,  
κολπική μαρμαρυγή: 12.1**

*(Milliez et al, J Am CollCardiol 2005)*

**Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης νεφρικών  
επιπλοκών (GFR, αλβουμινούρια)**

*Sechi et al, JAMA 2006, Rossi et al, Hypertension 2006*

**Υπερτροφία ΑΡ κοιλίας**

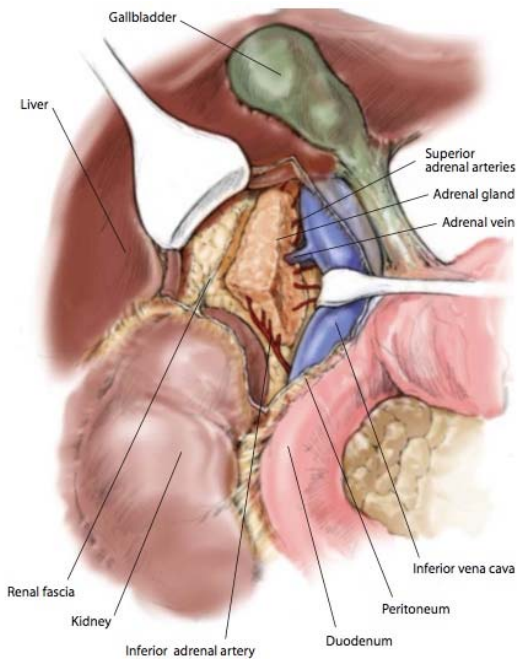


**Σακχαρώδης Διαβήτης**

**Οστεοπόρωση**

# Ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός έχει ειδική αντιμετώπιση

## ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ



- Αποκατάσταση υποκαλιαιμίας
- Βελτίωση/υποχώρηση υπέρτασης
- Βελτίωση παραμέτρων καρδιακής και νεφρικής λειτουργίας

## ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ MR

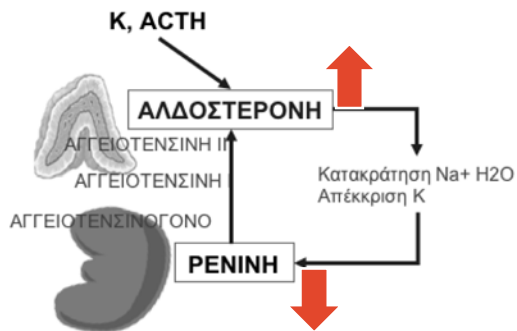


# ΑΡΧΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (SCREENING) ΓΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΥΠΕΡΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟ

## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Μικρή ηλικία
- Ανθεκτική υπέρταση
- Αυτόματη ή προκλητή **υποκαλιαιμία**
- Υπερτασικοί ασθενείς με μόρφωμα επινεφριδίου

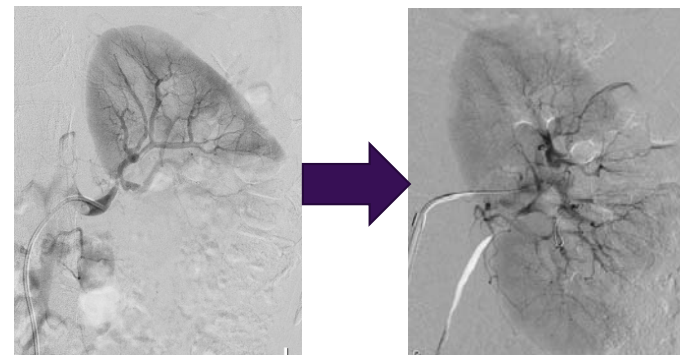
9-37% (↓ SENS/NPV)  
↓ πρόσληψη άλατος



Λόγος αλδοστερόνης/ρενίνης (ARR)

Η ρενίνη είναι χαμηλή ή ανεσταλμένη

Ρενίνη (μIU/ml)	Αλδοστερόνη (pg/ml)
<b>476</b>	<b>1230</b>



# Αξιολόγηση του λόγου Αλδοστερόνης / Ρενίνης

Όχι ευρέως αποδεκτά cut-off

	PRA (ng/ml/h)	PRA (pmol/L/min)	DRC (mU/L)	DRC (ng/L)
PAC (ng/dl)	20	1.6	2.4	3.8
	30	2.5	3.7	5.7
	40	3.1	4.9	7.7
PAC (pmol/L)	750	60	91	144
	1000	80	122	192

Φάρμακα



Επίπεδα καλίου



Χειρισμός του δείγματος

Συνθήκες αιμοληψίας

Factor	Effect on Aldosterone Plasma Levels	Effect on Renin Levels	Effect on ARR
<b>Medications<sup>a</sup></b>			
β-Adrenergic blockers	D	DD	U (FP)
Central agonists (eg, clonidine, α-methyldopa)	D	DD	U (FP)
NSAIDs	D	DD	U (FP)
K <sup>+</sup> -wasting diuretics	R U	UU	D (FN)
K <sup>+</sup> -sparing diuretics	U	UU	D (FN)
ACE inhibitors	D	UU	D (FN)
ARBs	D	UU	D (FN)
Ca <sup>2+</sup> blockers (DHPs)	R D	U	D (FN)
Renin inhibitors	D	D U	U (FP) D (FN)
<b>Potassium status</b>			
Hypokalemia	D	R U	D (FN)
Potassium loading	U	R D	U
<b>Dietary sodium</b>			
Sodium restriction	U	UU	U (FN)
Sodium loading	D	DD	U (FP)
<b>Advancing age</b>			
Premenopausal women (vs males) <sup>b</sup>	R U	D	U (FP)
<b>Other conditions</b>			
Renal impairment	R	D	U (FP)
PHA-2	R	D	U (FP)
Pregnancy	U	UU	D (FN)
Renovascular HT	U	UU	D (FN)
Malignant HT	U	UU	D (FN)

Πρόσληψη άλατος



# Ο ασθενής μας...

1 <sup>ος</sup> έλεγχος		Φ.Τ.
ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΡΕΝΙΝΗΣ (ng/ml/hr)	<b>6</b>	0,2-2,8
ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗ (pg/ml)	<b>343</b>	17,6- 232
ARR (ng/dl: ng/ml/hr)	5,71	<30

2 <sup>ος</sup> έλεγχος		
ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΡΕΝΙΝΗΣ (μU/ml)	<b>20,2</b>	3-33
ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗ (pg/ml)	<b>462</b>	10-160
ARR (ng/dl:μU/ml)	2,31	<3,7

↑↑↑ ρενίνη

↓ ρενίνη

- Επλερενόνη
- Υδροχλωροθειαζίδη
- Ολμεσαρτάνη
- Αμλοδιπίνη

Σοταλόλη

- Περιορισμός πρόσληψης νατρίου
- (Νιφεδιπίνη)

Σύσταση για αύξηση πρόσληψης νατρίου (6 γρ): Ρενίνη 2,1 μU/ml

# Επιβεβαιωτικές δοκιμασίες

Επιβεβαιωτική δοκιμασία	Τρόπος εκτέλεσης	Ερμηνεία	Περιορισμοί
<b>Από του στόματος φόρτιση με άλας</b>	Πρόσληψη άλατος 6 gr ημερησίως για 3 μέρες επιβεβαιωμένη με 24ωρη συλλογή ούρων. Πρόσληψη συμπληρωμάτων K, ώστε το κάλιο να διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα. 24ωρη συλλογή ούρων για αλδοστερόνη την 3 <sup>η</sup> -4 <sup>η</sup> μέρα	Επί απουσίας νεφρικής ανεπάρκειας αλδοστερόνη ούρων <10 μg/24h αποκλείει τη διάγνωση του ΠΑ. Αλδοστερόνη ούρων >12 μg/24h σύμφωνα με τα δεδομένα της Mayo Clinic κάνει τη διάγνωση του ΠΑ αρκετά πιθανή	Η δοκιμασία δε θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση, καρδιακή νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακή αρρυθμία και σοβαρή υποκαλιαιμία.
<b>Iv έγχυση NaCl 0,9% (SIT)</b>	Ο ασθενής πρέπει να παραμείνει σε ύπτια θέση για τουλάχιστον μια ώρα πριν και κατά τη διάρκεια της έγχυσης 2 lt NaCl 0,9% iv σε 4 h αρχίζοντας από τις 9 πμ. Μέτρηση PRA, αλδοστερόνη, κορτιζόλη και K σε χρόνο 0 και στις 4 ώρες- παρακολούθηση ΑΠ & σφύξεων	Αλδοστερόνη >10 ng/dl επιβεβαιώνει ΠΑ. Αλδοστερόνη <5 ng/dl αποκλείει ΠΑ. Τιμές 5-10 ng/dl αμφίβολες	Η δοκιμασία δε θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση, καρδιακή νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακή αρρυθμία και σοβαρή υποκαλιαιμία.
<b>Καταστολή με φθοριούδροκορτιζόνη</b>	0,1 mg φθοριούδροκορτιζόνη po κάθε 6 h για 4 μέρες. Συμπληρώματα KCl ώστε το K να διατηρείται 4 mmol/l και συμπληρώματα NaCl ώστε η απέκκριση του να είναι 3 mmol/kg ΒΣ. Την 4 <sup>η</sup> μέρα PRA και αλδοστερόνη στις 10 πμ και κορτιζόλη στις 7 & 10 πμ	Αλδοστερόνη >6 ng/dl επιβεβαιώνει τη διάγνωση του ΠΑ, με PRA<1 ng/ml/h αρκεί η κορτιζόλη στο δείγμα των 10 πμ να είναι μικρότερη από ότι στο δείγμα των 7 πμ ώστε να αποκλειστεί ο συγχυτικός παράγοντας της ACTH	Αποτελεί πολύ ευαίσθητη και λιγότερο επεμβατική μέθοδο σε σχέση με το SIT
<b>Τεστ καπτοπρίλης</b>	Αφού οι ασθενείς καθίσουν ή σταθούν για 1 ώρα τουλάχιστον, λαμβάνουν 25-50 mg καπτοπρίλης. Δείγματα αίματος για προσδιορισμό PRA, αλδοστερόνης και κορτιζόλης λαμβάνονται σε χρόνο 0 και 1-2 ώρες μετά ενώ ο ασθενής παραμένει καθιστός	Ελάττωση της αλδοστερόνης τουλάχιστον κατά 30%	Ψευδώς αρνητικά ή αμφίβολα αποτελέσματα

**Αλδοστερόνη >10 ng/dl : ΠΑ.**  
**Αλδοστερόνη <5 ng/dl : όχι ΠΑ**  
**Τιμές 5-10 ng/dl αμφίβολες**

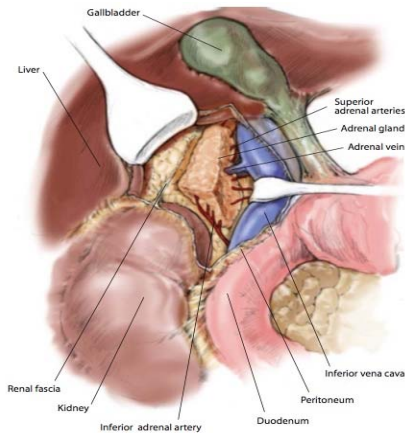
**Αλδοστερόνη**  
**202 pg/ml (20,2 ng/dl)**

# Καθορισμός αιτίου πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού

## ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΥΠΕΡΕΚΚΡΙΣΗ

- Αδένωμα
- Υπερπλασία

## ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ



Δεδομένα ότι η χειρουργική αντιμετώπιση υπερτερεί

- **Παρενέργειες** φαρμάκων
- Ποιότητα ζωής
- Μεταβολισμός υδατανθράκων/οστεοπόρωση (?)
- ? Μακροπρόθεσμος καρδιαγγειακός κίνδυνος?

## ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΥΠΕΡΕΚΚΡΙΣΗ

## ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ MR



# Διάκριση ετερόπλευρης- αμφοτερόπλευρης υπερέκκρισης

## ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ -CT



- Διαθέσιμη
- Φθηνή
- Μη επεμβατική



- Περιορισμένη διαγνωστική ακρίβεια
- Τυχαιώματα

## ΚΑΘΗΤΗΡΙΑΣΜΟΣ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ



- Μη ευρέως διαθέσιμη
- Ακριβή μέθοδος
- Τεχνικά απαιτητική/ πρωτόκολλο-cut-offs



- Λειτουργική διάγνωση, αναγνώριση αλδοστερινωμάτων μικρότερων από τη διακριτική ικανότητα της CT

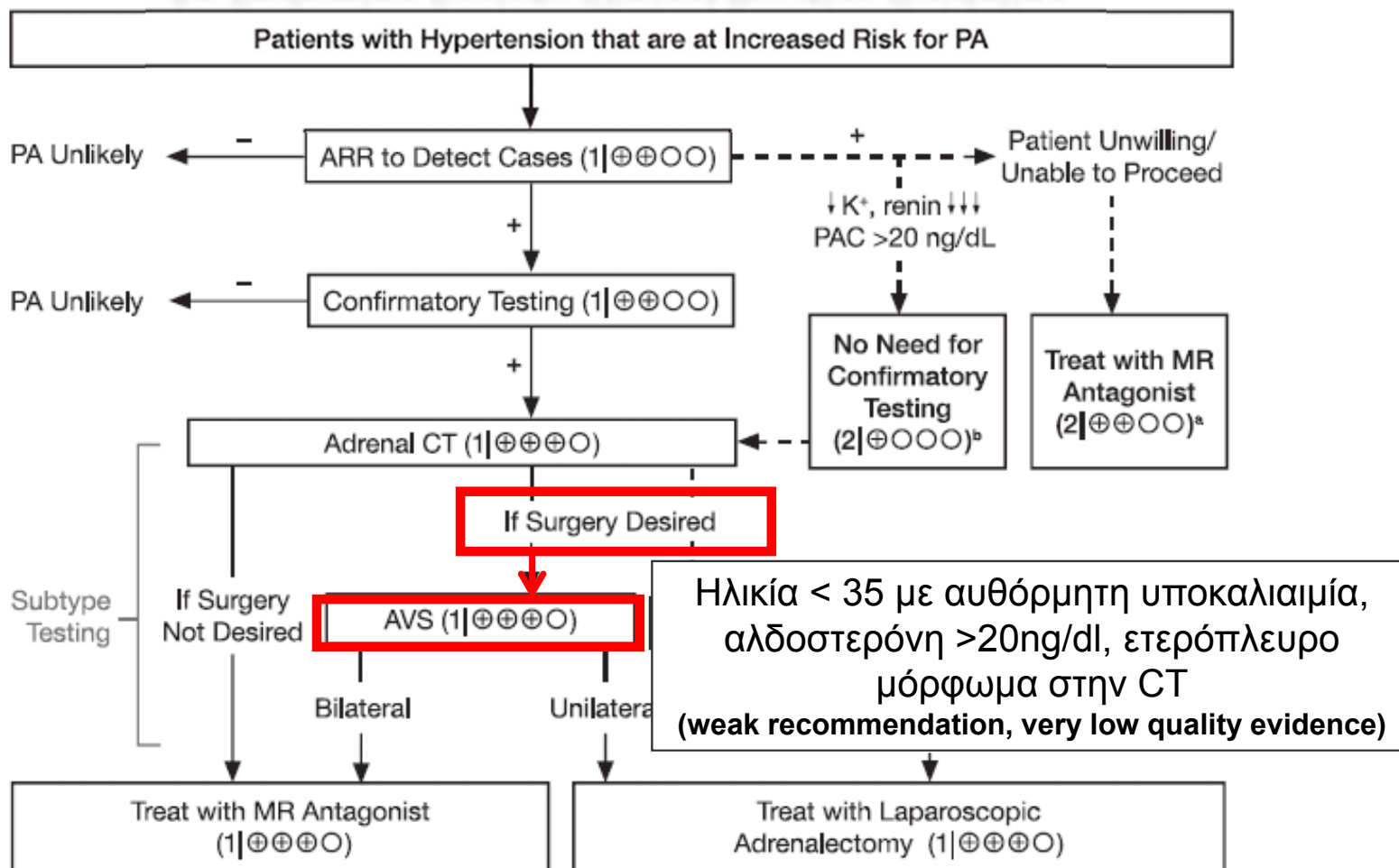
Ασυμφωνία των δύο μεθόδων 38%

Η απεικόνιση θα οδηγούσε σε:

- Ετερόπλευρη επινεφριδεκτομή το 15% ασθενών με αμφοτερόπλευρη υπερέκκριση
- Μη χειρουργική αντιμετώπιση 19% ασθενών με ετερόπλευρη υπερέκκριση
- **Εξαίρεση του λάθος επινεφριδίου στο 4%** ετερόπλευρης υπερέκκρισης



# The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline



# ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ

- Ασθενής 63 ετών με ιστορικό δυσρύθμιστης αρτηριακής υπέρτασης από 3ετίας με πολλαπλές αλλαγές αντιυπερτασικής αγωγής.
- Τυχαία ανευρεθέν αδένωμα ΔΕ επινεφριδίου 2,5 εκ
- Ορμονικός έλεγχος συμβατός με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό
- Διενέργεια AVS – πλαγιοποίηση AP
- Επιτυχής διενέργεια ετερόπλευρης επινεφριδεκτομής AP



The true mystery of the world is the visible, not  
the invisible.

(Oscar Wilde)

[izquotes.com](http://izquotes.com)

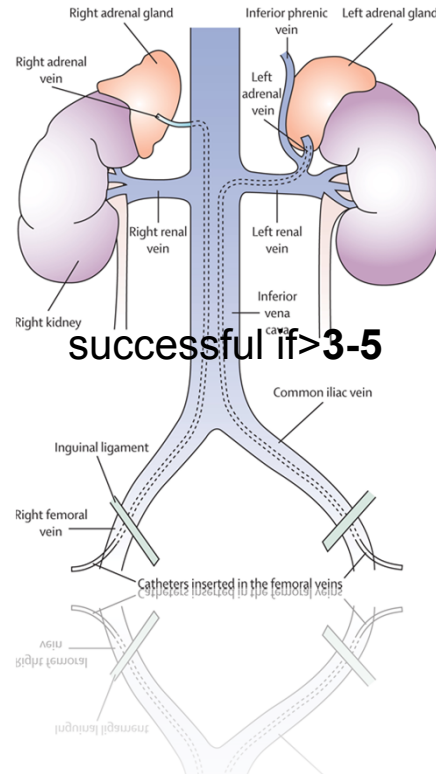


## DRC 4μU/ml

ΔΕ ΕΠΙΝ	1	2
Αλδοστερόνη	1260	1620
Κορτιζόλη	122	1200
Λόγος	10.3	1.4

Selectivity Index ΔΕ	1	2
	4.1	34.1

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΔΕ	1	2
Αλδοστερόνη	597	356
Κορτιζόλη	30	35.2
Λόγος	19.9	10.1



ΑΡ ΕΠΙΝ	1	2	3
Αλδοστερόνη	20000	20000	14888
Κορτιζόλη	560	525	589
Λόγος	>35.7	>38.1	25.3

Selectivity Index ΑΡ	1	2	3
	15.3	33.2	15.5

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΑΡ	1	2	3
Αλδοστερόνη	473	501	466
Κορτιζόλη	36.5	15.8	38.1
Λόγος	13.0	31.7	12.2

	AP2-ΔΕ2	AP1-ΔΕ2	AP3-ΔΕ2		
Lateralisation index	AP/ΔΕ	28.2	26,4	18,7	>4
Contralateral ratio	ΔΕ	0.1			<1
Ipsilateral ratio	ΑΡ	1.2	2,8	2,1	>2

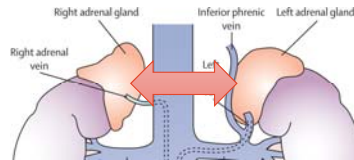
# AVS

- Λήψη αίματος ταυτόχρονα από την επινεφριδική φλέβα και από περιφερική φλέβα για μέτρηση αλδοστερόνης και κορτιζόλης
- Η **επιτυχία** του καθετηριασμού ελέγχεται με το λόγο:  
**κορτιζόλη (επινεφρ)/ κορτιζόλη (περιφ) – Selectivity Index > 3-5**
- **Διόρθωση** των συγκεντρώσεων αλδοστερόνης **για πιθανή αραιώση** από αίμα που δεν προέρχεται από την επινεφριδική φλέβα: υπολογίζουμε τους λόγους **Αλδοστερόνη/Κορτιζόλη** σε κάθε αιμοληψία

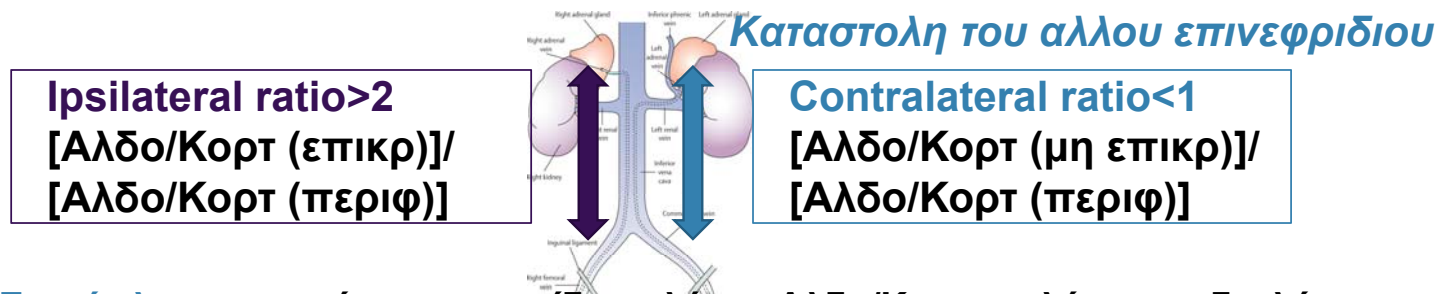
# Πλαγιοποίηση βασει των διορθωμένων ως προς την κορτιζόλη τιμών αλδοστερόνης

## • Μεταξύ των δύο επινεφριδίων

- $\frac{[\text{Αλδο/Κορτ (επικρ)}]}{[\text{Αλδο/Κορτ (μη επικρ)}]} - \text{lateralisation index} > 4$



## ❖ Μεταξύ του επινεφριδίου και της αντίστοιχης περιφέρειας.



**Ετερόπλευρη:** στο ένα επινεφρίδιο ο λόγος Αλδο/Κορτ τουλάχιστον διπλάσιος από την περιφέρεια και στο άλλο χαμηλότερος αυτού της περιφέρειας.

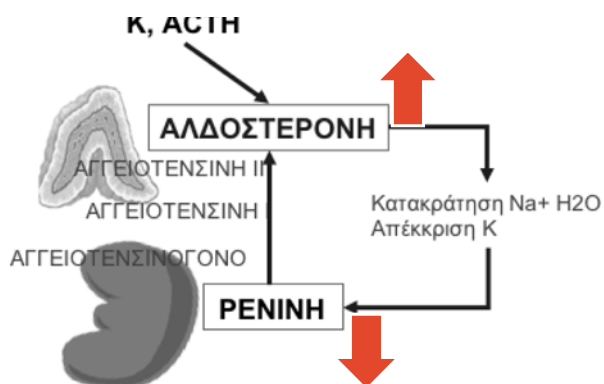
**Αμφοτερόπλευρη:** και στα δύο επινεφρίδια λόγος Αλδο/Κορτ > περιφέρειας

# ΑΡΧΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (SCREENING) ΓΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΥΠΕΡΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟ

## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Μικρή ηλικία
- Ανθεκτική υπέρταση
- Αυτόματη ή προκλητή **υποκαλιαιμία**
- Υπερτασικοί ασθενείς με μόρφωμα επινεφριδίου

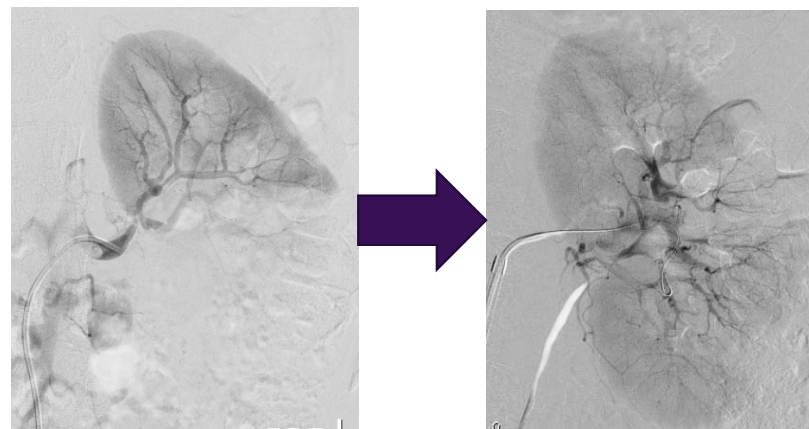
9-37% (↓ SENS/NPV)  
↓ πρόσληψη άλατος



Λόγος αλδοστερόνης/ρενίνης (ARR)

Η ρενίνη είναι χαμηλή ή ανεσταλμένη

Ρενίνη (μIU/ml)	Αλδοστερόνη (pg/ml)
<b>476</b>	<b>1230</b>





# Ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός είναι συχνός



## Primary Aldosteronism: A Needle in a Haystack or a Yellow Cab on Fifth Avenue?

Gian Paolo Rossi, MD, FACC, FAHA



<1% ασθενών  
με αρτηριακή  
υπέρταση

Kaplan NM: The incidence of primary aldosteronism in patients with "essential" hypertension. *J Lab Clin Med* 1965, 66:883-884.

Kaplan NM: The incidence of primary aldosteronism in patients with "essential" hypertension. *J Clin Invest* 1966, 45:1031-1032.

Kaplan NM: Commentary on incidence of primary aldosteronism: current estimations based on objective data. *Arch Intern Med* 1969, 123:152-154.

**Conn JW: A concluding response. *Arch Intern Med* 1969, 123:154-155.**

20% ασθενών  
με αρτηριακή  
υπέρταση

Conn JW: Plasma renin activity in primary aldosteronism. *JAMA* 1964, 190:222-225.

Conn JW, Cohen EL, Rovner DR, Nesbit RM: Normokalemic primary aldosteronism: a detectable cause of curable "essential" hypertension. *JAMA* 1965, 193:200-206.

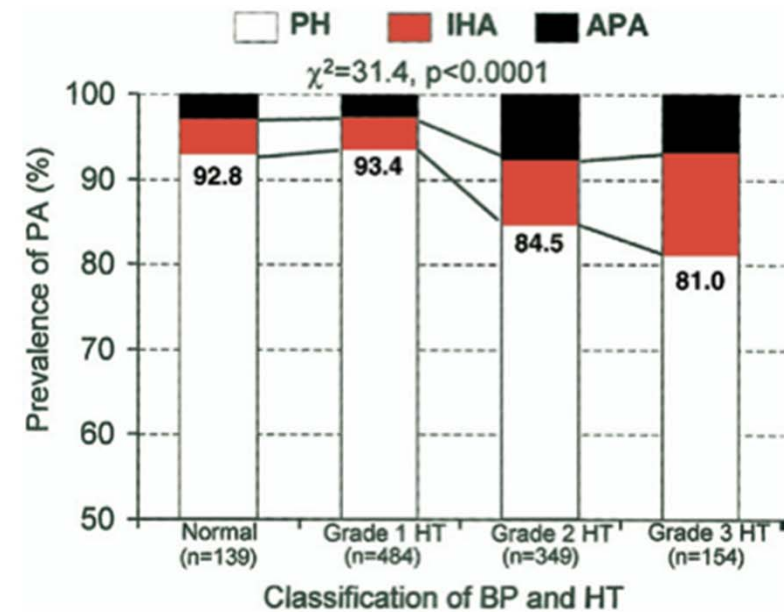
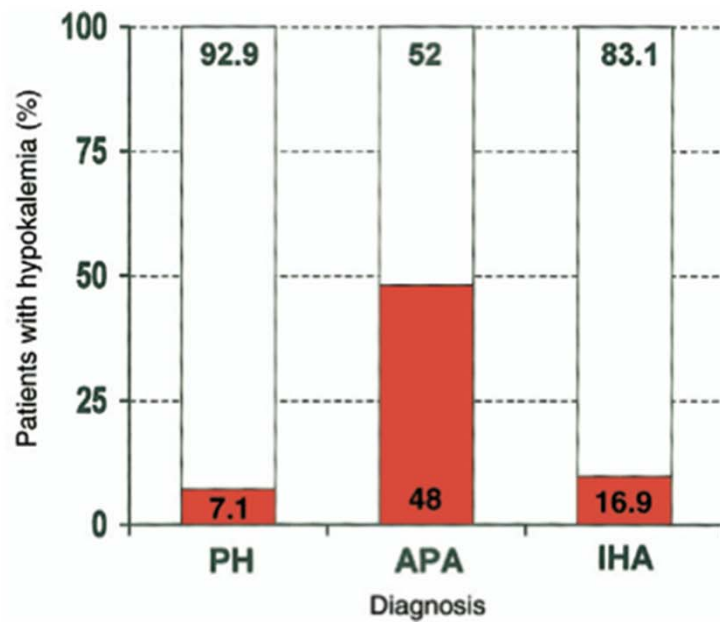
Conn JW, Rovner DR, Cohen EL, Nesbit RM: Normokalemic primary aldosteronism: its masquerade as "essential" hypertension. *JAMA* 1966, 195:21-26.



5-10%

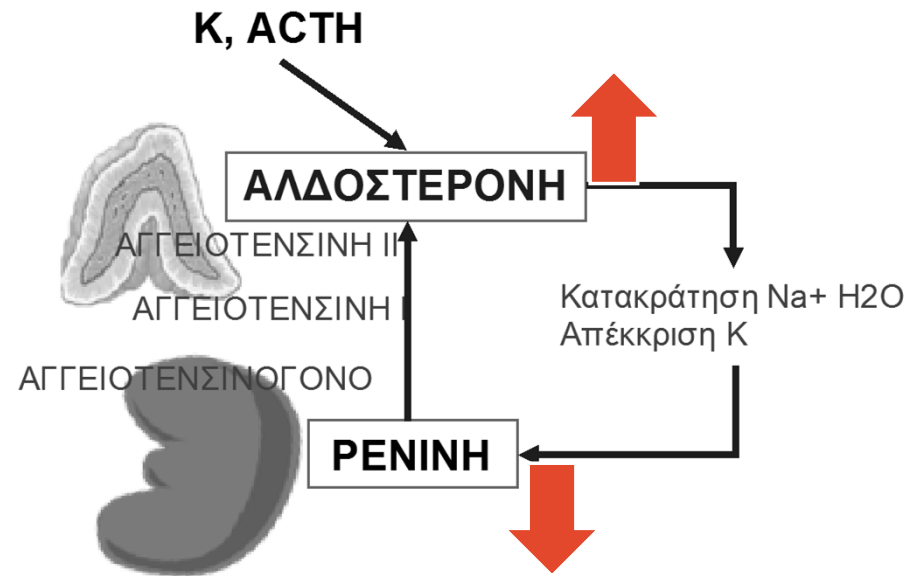
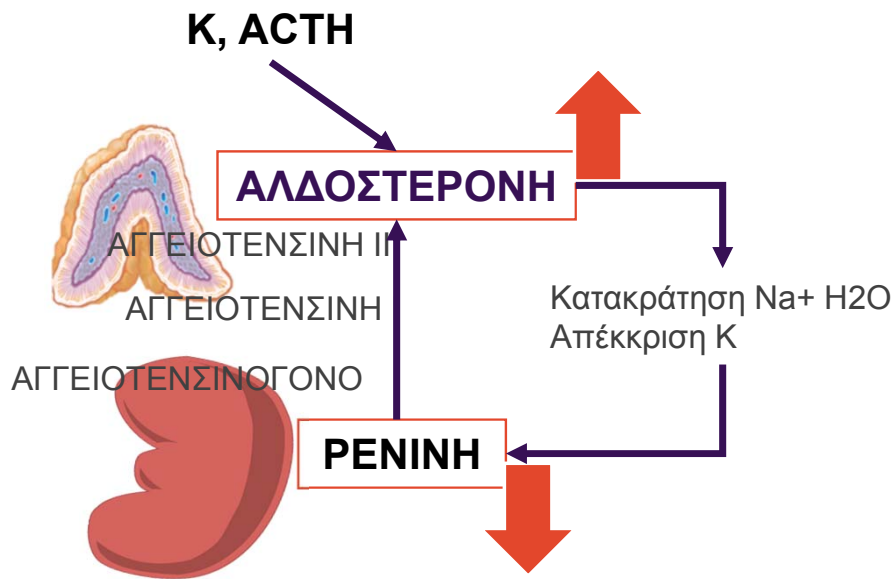
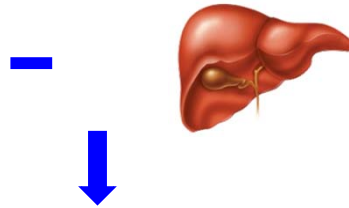
# Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός-επίπτωση

**PAPY Study 2006:**  
**11.2%** ασθενών με πρωτοδιάγνωση  
αρτηριακής υπέρτασης



*Rossi et al., 2006*

# Ρενίνη-Αγγειοτενσίνη-Αλδοστερόνη



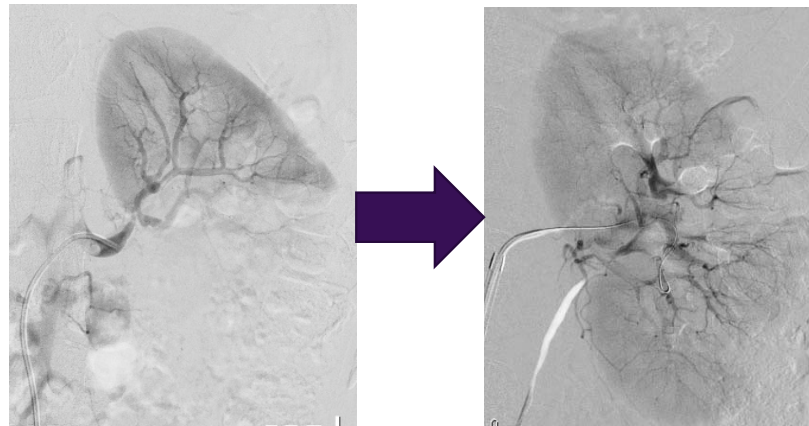
# ΑΡΧΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (SCREENING) ΓΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΥΠΕΡΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟ

- ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ**
- Μικρή ηλικία
  - Ανθεκτική υπέρταση
  - Αυτόματη ή προκλητή υποκαλιαιμία
  - Υπερτασικοί ασθενείς με μόρφωμα επινεφριδίου

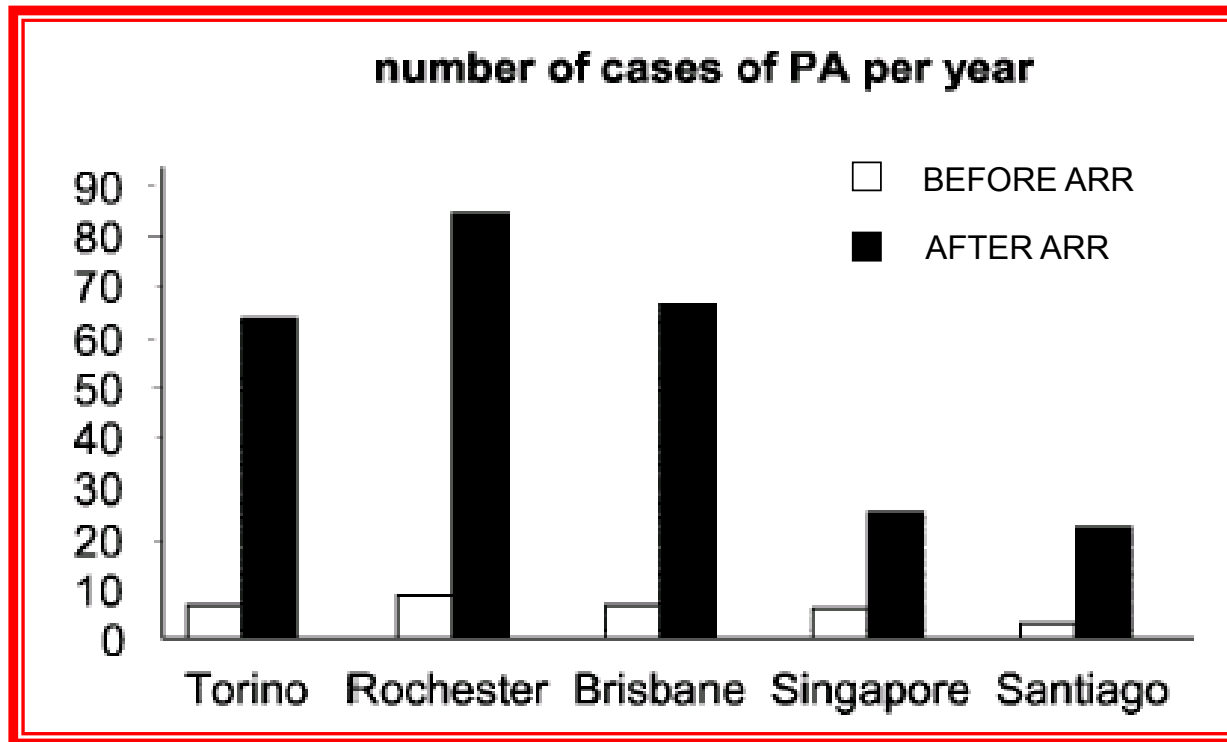
Λόγος αλδοστερόνης/ρενίνης (ARR)

Η ρενίνη είναι χαμηλή ή ανεσταλμένη

Ρενίνη (μIU/ml)	Αλδοστερόνη (pg/ml)
<b>476</b>	<b>1230</b>



**Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ARR ΑΥΞΑΝΕΙ ΤΟ ΠΟΣΟΣΤΟ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ  
ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΥΠΕΡΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟ**



*Mulatero et al, JCEM; 2004*

# ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

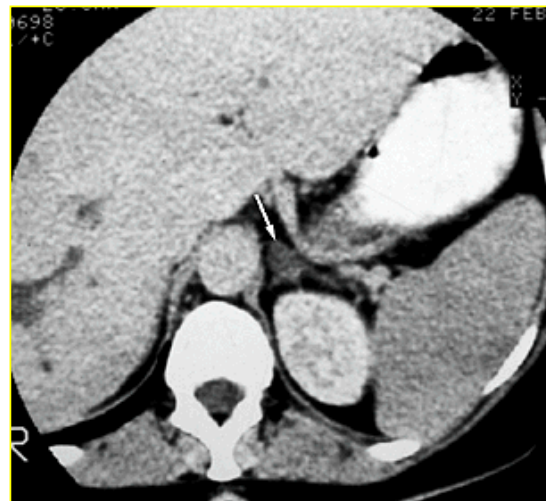
- Δοκιμασία όρθιας στάσης
- Αξονική τομογραφία
- Σπινθηρογράφημα ιωδοχοληστερόλης
- Καθετηριασμός επινεφριδικών φλεβών

## ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ CONN

---



**ΑΔΕΝΩΜΑ**



**ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ**

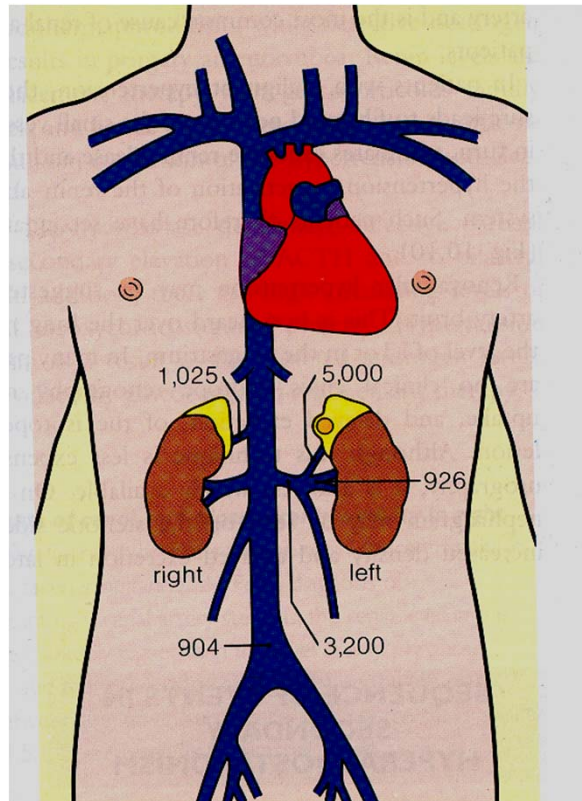
## ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΌ ΕΛΕΓΧΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ CONN

---

- Φυσιολογική απεικόνιση σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με αδένωμα (APA)
- Ασθενείς με αμφοτερόπλευρα μορφώματα μπορεί να έχουν αδένωμα (APA)
- Η ετερόπλευρη υπερπλασία ανταποκρίνεται στη χειρουργική θεραπεία
- Ετερόπλευρα αδενώματα μπορεί να αποτελούν τυχαίο συνυπάρχον εύρημα



# ΚΑΘΗΤΗΡΙΑΣΜΟΣ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ

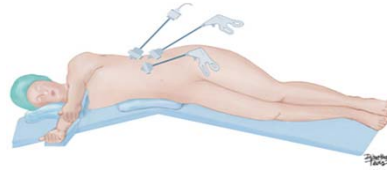


## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Αμφοτρόπλευρα οζίδια
- Ετερόπλευρο οζίδιο σε ασθενείς άνω των 40
- Αρνητική απεικόνιση

# ΘΕΡΑΠΕΙΑ

## •Χειρουργική



## •Φαρμακευτική (ανταγωνιστές αλδοστερόνης)



-**Σπιρονολακτόνη** (50-400 mg/24h): με ανεπιθύμητες δράσεις γυναικομαστια & υ/χες ΕΡ.

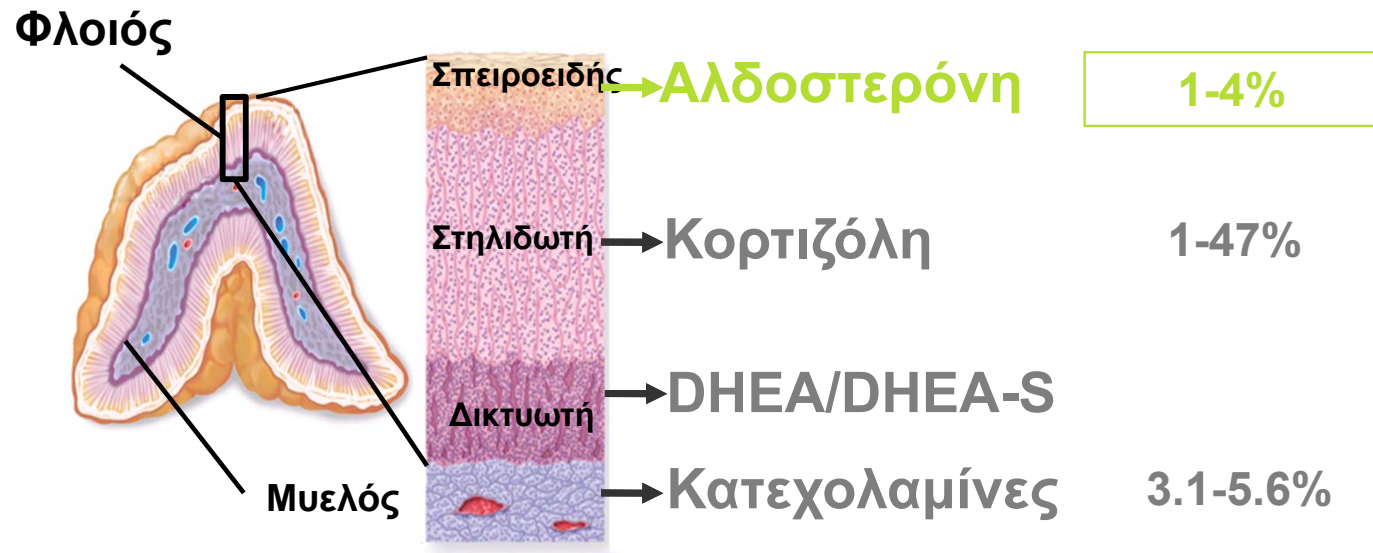
-**Επλερενόνη** (50-150 mg/24h): λιγότερο ισχυρή (60% της ισχύος της σπιρονολακτόνης) κι επομένως μικρότερη αντιυπερτασική δράση, όχι ανεπιθύμητες δράσεις.

-**Αμυλορίδη** (5-15 mg/24h): ανταγωνιστής επιθηλιακών διαύλων Na και καλιοσυντηρητικό διουρητικό. Χορηγείται σε περίπτωση μη ανοχής των ανωτέρω ή σαν συμπληρωματική θεραπεία.

- Στην περίπτωση **GRA** χορηγούμε τη μικρότερη δυνατή δόση κορτικοειδούς με σκοπό την ομαλοποίηση της ΑΠ και των επιπέδων καλίου (**δεξαμεθαζόνη 0,125-0,25 mg ή πρεδνιζόνη 2,5-5 mg ημερησία βραδυνή χορήγηση**).

- Το κάλιο, η κρεατινίνη και η ΑΠ πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά τις πρώτες 4-6 εβδομάδες θεραπείας.

# ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ



# Οδηγίες μέτρησης ARR

## ARR measurement

---

### A. Preparation for ARR measurement: agenda

1. Attempt to correct hypokalemia, after measuring plasma potassium in blood collected slowly with a syringe and needle (preferably not a Vacutainer to minimize the risk of spuriously raising potassium); avoid fist clenching during collection; wait at least 5 sec after tourniquet release (if used to achieve insertion of needle) and ensure separation of plasma from cells within 30 min of collection.
2. Encourage patient to liberalize (rather than restrict) sodium intake.
3. Withdraw agents that markedly affect the ARR (48) for at least 4 wk:
  - a. Spironolactone, eplerenone, amiloride, and triamterene
  - b. Potassium-wasting diuretics
  - c. Products derived from licorice root (e.g. confectionary licorice, chewing tobacco)
4. If the results of ARR off the above agents are not diagnostic, and if hypertension can be controlled with relatively noninterfering medications (see Table 2), withdraw other medications that may affect the ARR (48) for at least 2 wk:
  - a.  $\beta$ -Adrenergic blockers, central  $\alpha$ -2 agonists (e.g. clonidine and  $\alpha$ -methyldopa), nonsteroidal antiinflammatory drugs
  - b. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, renin inhibitors, dihydropyridine calcium channel antagonists
5. If necessary to maintain hypertension control, commence other antihypertensive medications that have lesser effects on the ARR [e.g. verapamil slow-release, hydralazine (with verapamil slow-release, to avoid reflex tachycardia), prazosin, doxazosin, terazosin; see Table 2].
6. Establish OC and HRT status, because estrogen-containing medications may lower DRC and cause false-positive ARR when DRC (rather than PRA) is measured. Do not withdraw OC unless confident of alternative effective contraception.

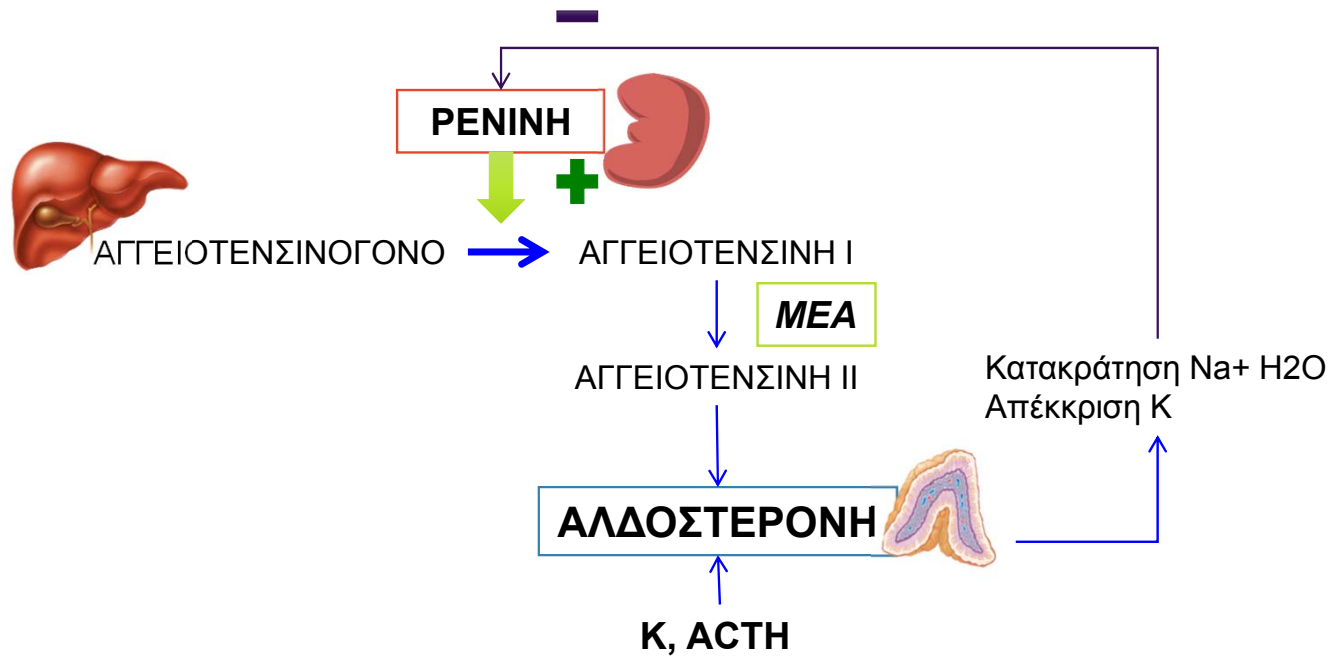
### B. Conditions for collection of blood

1. Collect blood mid-morning, after the patient has been up (sitting, standing, or walking) for at least 2 h and seated for 5–15 min.
2. Collect blood carefully, avoiding stasis and hemolysis (see A.1 above).
3. Maintain sample at room temperature (and not on ice, because this will promote conversion of inactive to active renin) during delivery to laboratory and before centrifugation and rapid freezing of plasma component pending assay.

### C. Factors to take into account when interpreting results (see Table 4)

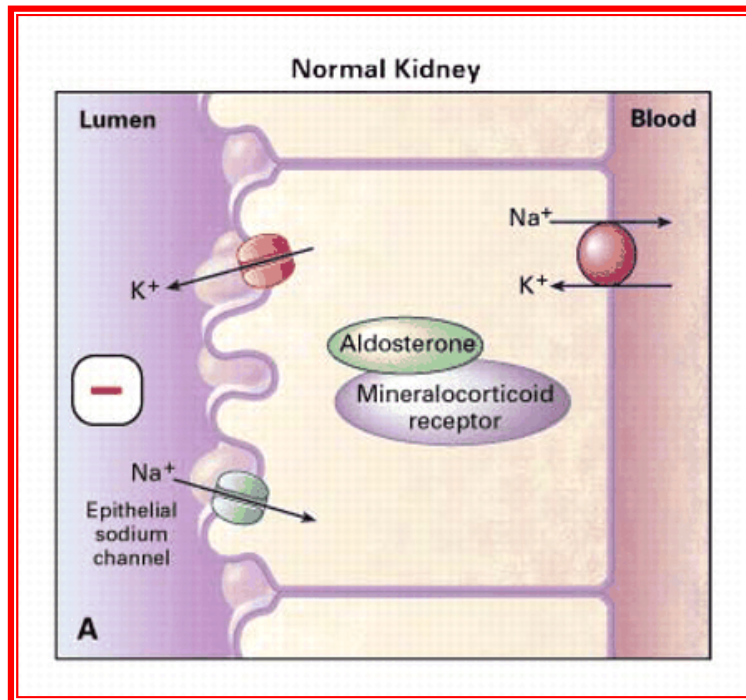
1. Age: in patients aged >65 yr, renin can be lowered more than aldosterone by age alone, leading to a raised ARR
  2. Time of day, recent diet, posture, and length of time in that posture
  3. Medications
  4. Method of blood collection, including any difficulty doing so
  5. Level of potassium
  6. Level of creatinine (renal failure can lead to false-positive ARR)
-

# Ρενίνη-Αγγειοτενσίνη-Αλδοστερόνη



## ΥΠΕΡΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟΣ (CONN' S SYNDROME): ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

---



### ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗ ΝΑΤΡΙΟΥ

Υπέρταση

### ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΚΑΛΙΟΥ

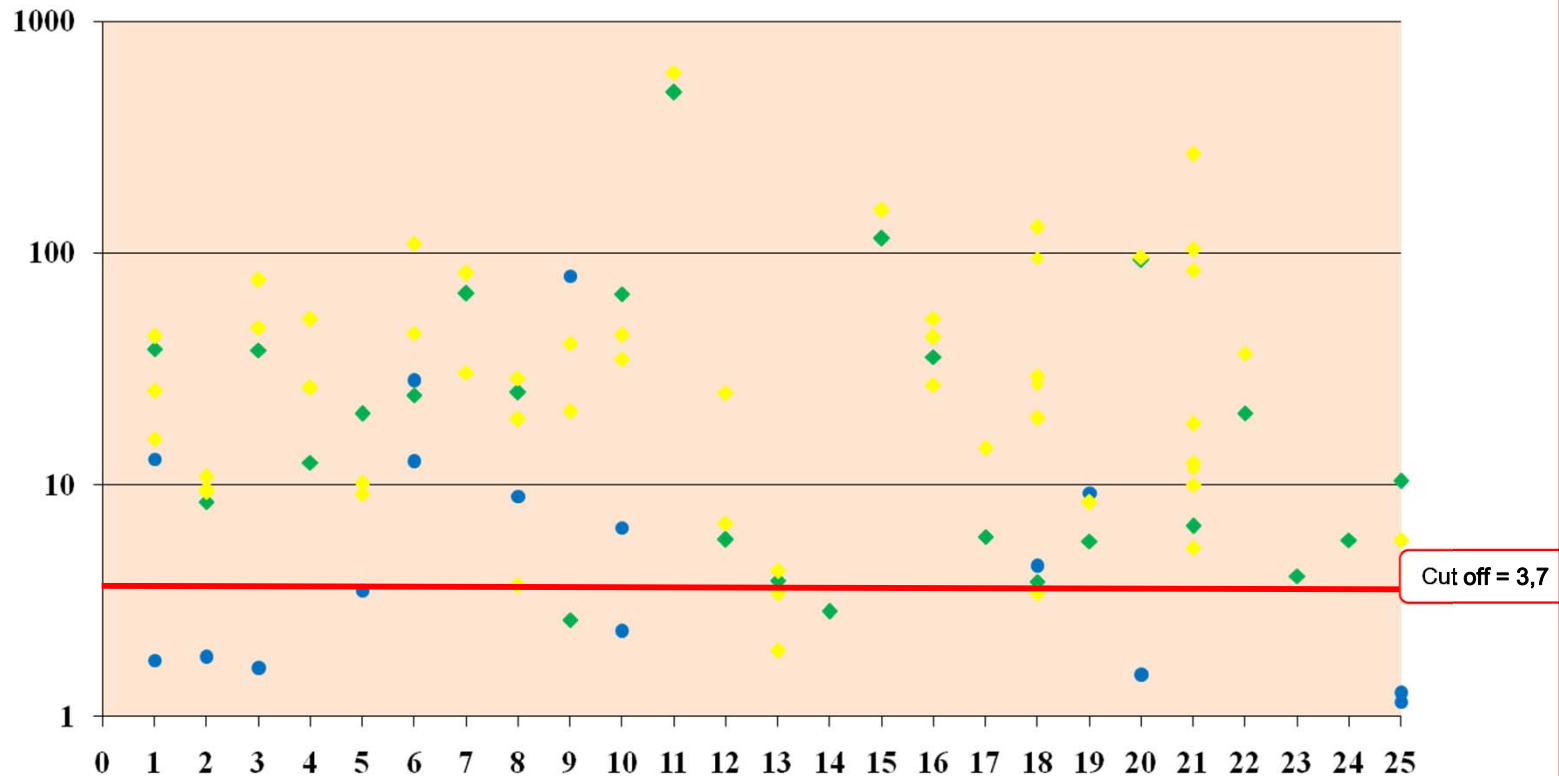
Νευρομυϊκά συμπτώματα

Μείωση συμπυκνωτικής  
Ικανότητας νεφρών - πολυουρία

# ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

- Αρχικός έλεγχος (Screening)
- Επιβεβαιωτικές δοκιμασίες
- Καθορισμός αιτιολογίας

## ΣΥΝΟΛΟ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΛΟΓΟΥ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ/ΡΕΝΙΝΗΣ (ARR)



- Από τους 25 ασθενείς μόνο 12 είχαν μετρήσει αλδοστερόνη & ρενίνη ή PRA.
- 7/12 προσκόμισαν παθολογικό λόγο στην εισαγωγή τους (58%).
- 5/12 προσκόμισαν φυσιολογικό ARR αλλά τελικά είχαν ΠΥ!
- 23/25 ασθενείς παρουσίασαν  $ARR > 3,7$  στην εισαγωγή τους (92%)
- 24/25 ασθενείς παρουσίασαν  $ARR > 3,7$  κάποια στιγμή (96%).



# Οδηγίες μέτρησης ARR

## ARR measurement

---

### A. Preparation for ARR measurement: agenda

1. Attempt to correct hypokalemia, after measuring plasma potassium in blood collected slowly with a syringe and needle (preferably not a Vacutainer to minimize the risk of spuriously raising potassium); avoid fist clenching during collection; wait at least 5 sec after tourniquet release (if used to achieve insertion of needle) and ensure separation of plasma from cells within 30 min of collection.
2. Encourage patient to liberalize (rather than restrict) sodium intake.
3. Withdraw agents that markedly affect the ARR (48) for at least 4 wk:
  - a. Spironolactone, eplerenone, amiloride, and triamterene
  - b. Potassium-wasting diuretics
  - c. Products derived from licorice root (e.g. confectionary licorice, chewing tobacco)
4. If the results of ARR off the above agents are not diagnostic, and if hypertension can be controlled with relatively noninterfering medications (see Table 2), withdraw other medications that may affect the ARR (48) for at least 2 wk:
  - a.  $\beta$ -Adrenergic blockers, central  $\alpha$ -2 agonists (e.g. clonidine and  $\alpha$ -methyldopa), nonsteroidal antiinflammatory drugs
  - b. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, renin inhibitors, dihydropyridine calcium channel antagonists
5. If necessary to maintain hypertension control, commence other antihypertensive medications that have lesser effects on the ARR [e.g. verapamil slow-release, hydralazine (with verapamil slow-release, to avoid reflex tachycardia), prazosin, doxazosin, terazosin; see Table 2].
6. Establish OC and HRT status, because estrogen-containing medications may lower DRC and cause false-positive ARR when DRC (rather than PRA) is measured. Do not withdraw OC unless confident of alternative effective contraception.

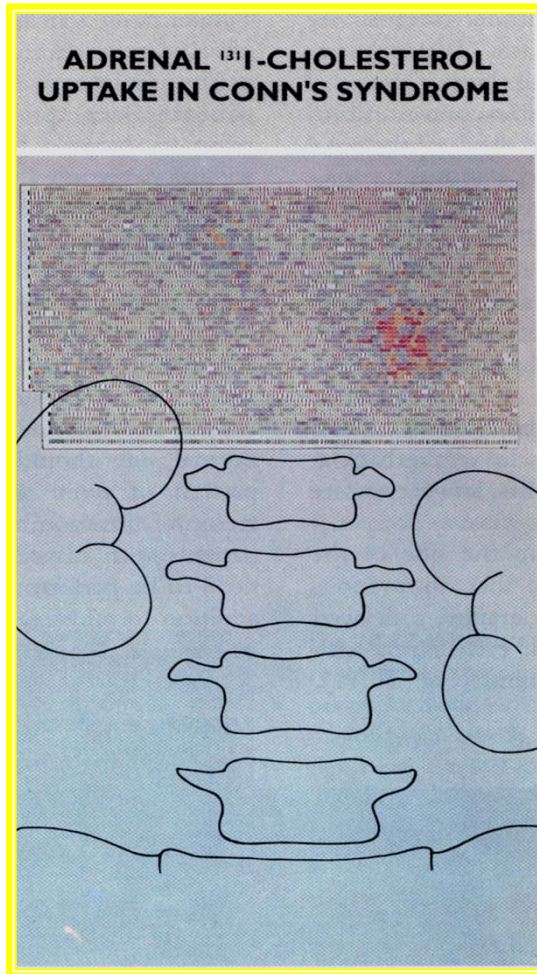
### B. Conditions for collection of blood

1. Collect blood mid-morning, after the patient has been up (sitting, standing, or walking) for at least 2 h and seated for 5–15 min.
2. Collect blood carefully, avoiding stasis and hemolysis (see A.1 above).
3. Maintain sample at room temperature (and not on ice, because this will promote conversion of inactive to active renin) during delivery to laboratory and before centrifugation and rapid freezing of plasma component pending assay.

### C. Factors to take into account when interpreting results (see Table 4)

1. Age: in patients aged >65 yr, renin can be lowered more than aldosterone by age alone, leading to a raised ARR
  2. Time of day, recent diet, posture, and length of time in that posture
  3. Medications
  4. Method of blood collection, including any difficulty doing so
  5. Level of potassium
  6. Level of creatinine (renal failure can lead to false-positive ARR)
-

# ΣΠΙΝΘΗΡΟΓΡΑΦΗΜΑ ΙΩΔΟΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ



## ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ:

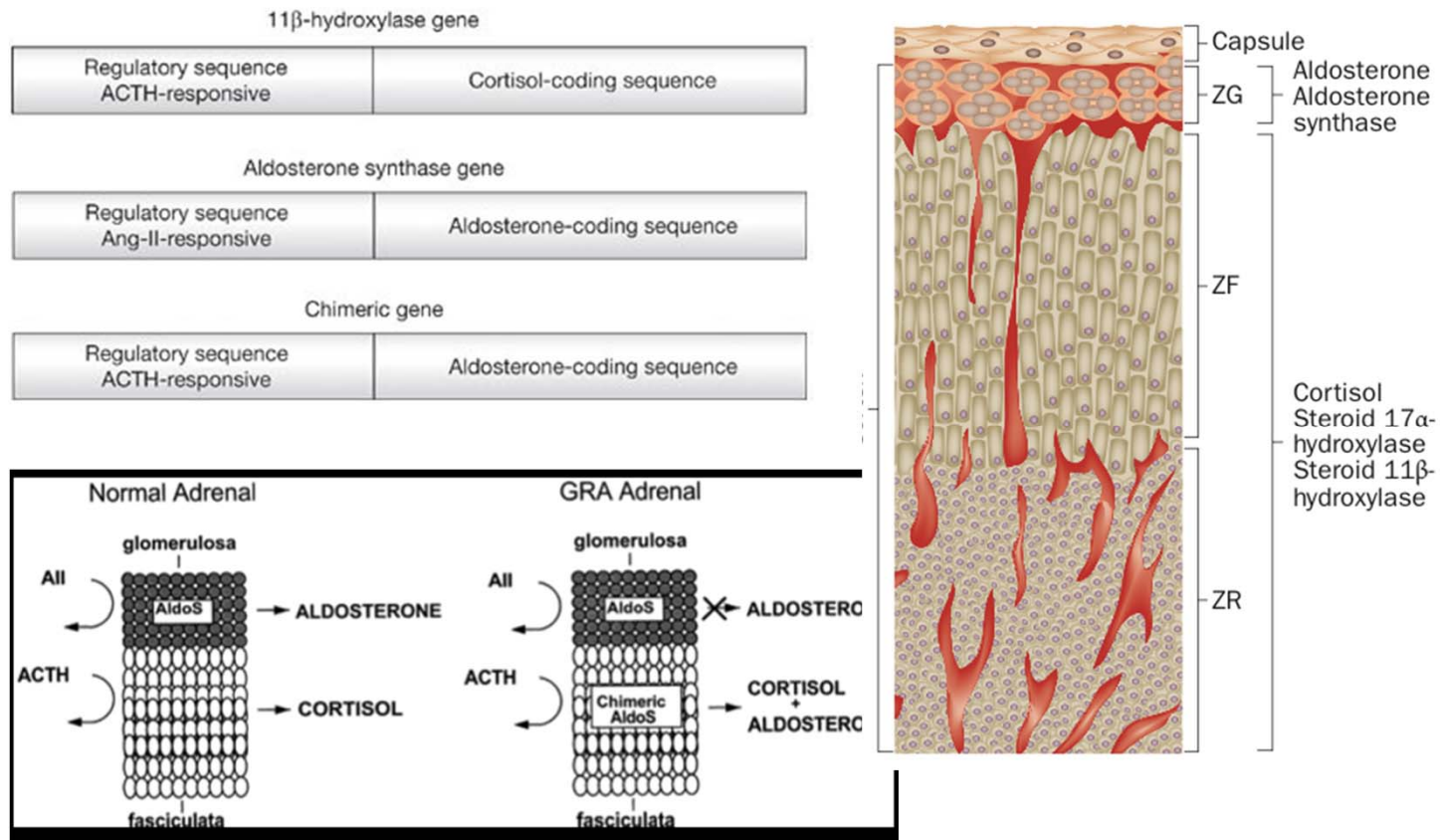
Μέγεθος > 1.5 cm

Συνυπάρχουσες βλάβες  
μπορεί να παρουσιάζουν  
πρόσληψη

# Οικογενείς μορφές

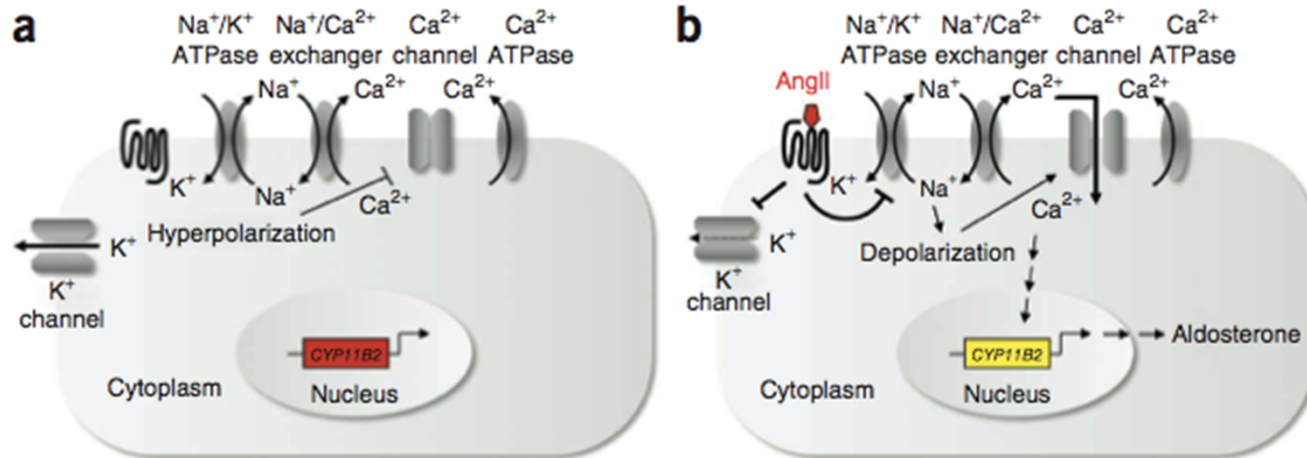
- Οικογενείς μορφές (Familial hyperaldosteronism)
  - FH-I: υπεραλδοστερονισμός που διορθώνεται με χορήγηση γλυκοκορτικοειδών (GRA)
  - FH-II (7p22)
  - FH-III

# GRA



18-hydroxycortisol and 18-oxocortisol

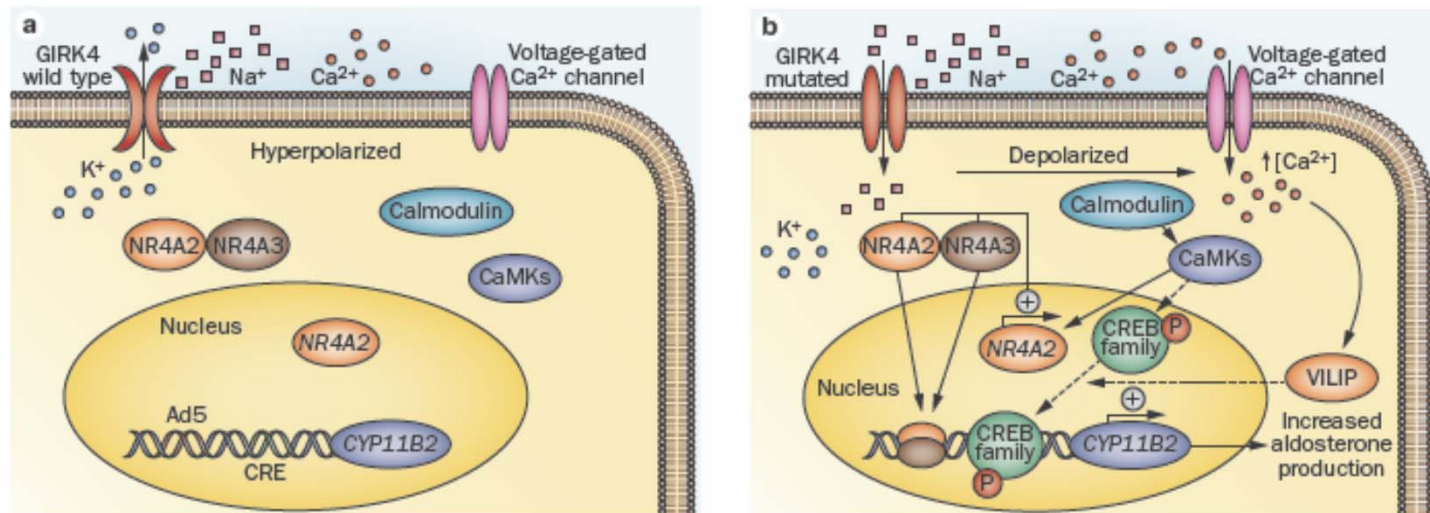
# Μηχανισμός δράσης



(a) Συνθήκες ηρεμίας.

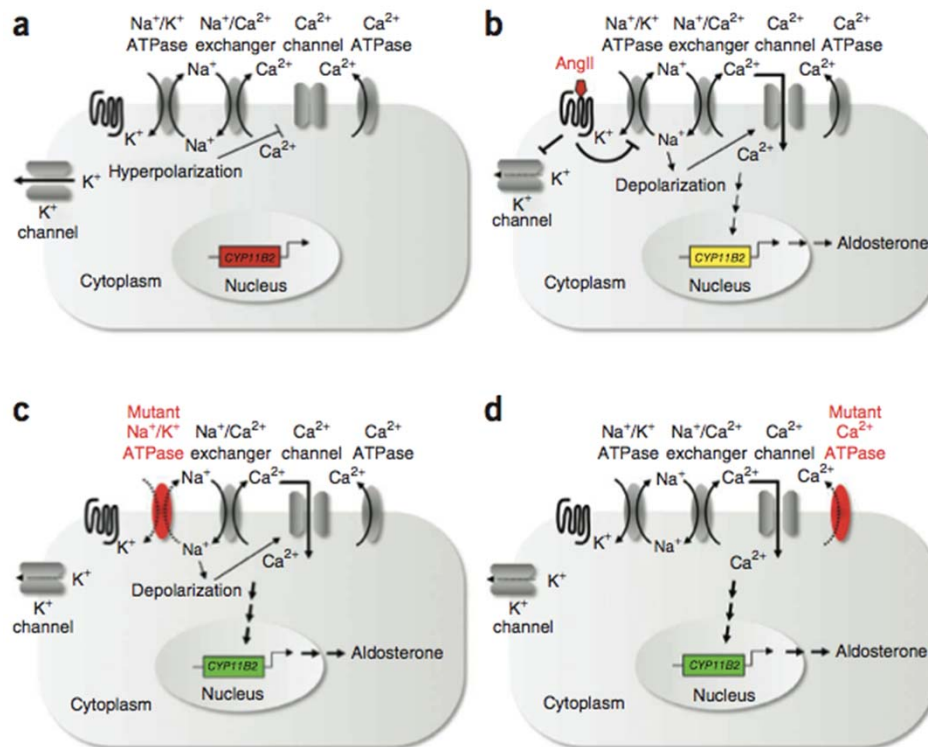
(b) Angiotensin II (AngII): αναστολή καναλιών  $\text{K}^+$  και  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPασών, εκπόλωση της μεμβράνης, ενεργοποίηση καναλιών  $\text{Ca}^{2+}$ .

**Figure 1** Effect of *KCNJ5* mutations on adrenal glomerulosa cells



Mulatero, P. *et al.* (2012) Role of *KCNJ5* in familial and sporadic primary aldosteronism  
*Nat. Rev. Endocrinol.* doi:10.1038/nrendo.2012.230

# Μηχανισμός δράσης



(a) Συνθήκες ηρεμίας.

(b) Angiotensin II (AngII): αναστολή καναλιών  $\text{K}^+$  και  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ΑΤΡασών, εκπόλωση της μεμβράνης, ενεργοποίηση καναλιών  $\text{Ca}^{2+}$ .

(c) Μετάλλαξη της  $\text{ATP1A1}$ : διαταραχή στη δέσμευση καλίου, απώλεια λειτουργικότητας, εκπόλωση της μεμβράνης.

(d) Μετάλλαξη της  $\text{ATP2B3}$  διαταραχή στην κάθαρση των ενδοκυττάρων ιόντων  $\text{Ca}^{2+}$ .

# Υπέρταση-υποκαλιαιμία

- ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗ  $\downarrow$ RENIN/ $\uparrow$ ALDO

$\downarrow$ RENIN/  $\downarrow$ ALDO

- DOC
  - Ανεπάρκεια 17α-υδροξυλάσης
  - Ανεπάρκεια 11β-υδροξυλάσης
  - Καρκίνος φλοιού επινεφριδίου
- Ανεπάρκεια 11βHSD2  
(φαινομενική περίσσεια αλατοκορτικοειδών)
  - (συγγενής ή κατανάλωση γλυκύρριζας)
- Σύνδρομο Liddle
- Μετάλλαξη υποδοχέα αλατοκορτικοειδών
- Γλυκοκορτικοειδή
  - Αντίσταση στα γλυκοκορτικοειδή
  - Cushing (συνήθως έκτοπο)



# Εισαγωγή

## Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus

DIABETES CARE, VOLUME 35, SUPPLEMENT 1, JANUARY 2012

Table 1—Etiologic classification of diabetes mellitus

I. Type 1 diabetes (β-cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)
A. Immune mediated
B. Idiopathic
II. Type 2 diabetes (may range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with insulin resistance)
III. Other specific types
A. Genetic defects of β-cell function
1. Chromosome 12, HNF-1α (MODY3)
2. Chromosome 7, glucokinase (MODY2)
3. Chromosome 20, HNF-4α (MODY1)
4. Chromosome 13, insulin promoter factor-1 (IPF-1; MODY4)
5. Chromosome 17, HNF-1β (MODY5)
6. Chromosome 2, NeuroD1 (MODY6)
7. Mitochondrial DNA
8. Others
B. Genetic defects in insulin action
1. Type A insulin resistance
2. Lipodystrophies
3. Rabson-Mendenhall syndrome
4. Lipodystrophic diabetes
5. Others
C. Diseases of the exocrine pancreas
1. Pancreatitis
2. Trauma/pancreatectomy
3. Necrosis
4. Cystic fibrosis
5. Hemochromatosis
6. Fibrocalculous pancreatopathy
7. Others
D. Endocrinopathies
1. Acromegaly
2. Cushing's syndrome
3. Glucagonoma
4. Pheochromocytoma
5. Hyperthyroidism
6. Somatostatinoma
7. Aldosteronoma
8. Others
E. Drug- or chemical-induced
1. Vacor
2. Pentamidine
3. Nicotinic acid
4. Glucocorticoids
5. Thyroid hormone
6. Diazoxide
7. β-adrenergic agonists
8. Thiazides
9. Dilantin
10. γ-interferon
11. Others
F. Infections
1. Congenital rubella
2. Cytomegalovirus
3. Others
G. Uncommon forms of immune-mediated diabetes
1. "Stiff-man" syndrome
2. Anti-insulin receptor antibodies
3. Others
H. Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes
1. Down syndrome
2. Klinefelter syndrome
3. Turner syndrome
4. Waifair syndrome
5. Friedreich ataxia
6. Huntington chorea
7. Lawrence-Moon-Biedl syndrome
8. Myotonic dystrophy
9. Porphyria
10. Prader-Willi syndrome
11. Others
IV. Gestational diabetes mellitus

### D. Endocrinopathies

1. Acromegaly
2. Cushing's syndrome
3. Glucagonoma
4. Pheochromocytoma
5. Hyperthyroidism
6. Somatostatinoma
7. Aldosteronoma
8. Others

**DM/IGT 10 –50%**

*Corry et al, 2003*  
*Giacchetti et al. 2005*  
*Reincke et al, 2009*  
*Fallo et al, 2009*



SPECIAL ARTICLE ARCHIVE

## Hypertension, the Potassium Ion and Impaired Carbohydrate Tolerance

Jerome W. Conn, M.D.

N Engl J Med 1965; 273:1135-1143 | November 18, 1965

Υποκαλιαιμία-έκκριση ινσουλίνης/ευαισθησία στην ινσουλίνη  
Αλδοσερόνη- β-κύτταρα/ IR (λίπος/ήπαρ)