

PERFORMANCE PREDITTIVA DEL RAPPORTO ALDOSTERONE-RENINA NELLA DIAGNOSI DELL'ALDOSTERONISMO PRIMARIO IN PAZIENTI CON IPERTENSIONE RESISTENTE

Mirko Parasiliti-Caprino¹, Fabio Bioletto¹, Chiara Lopez¹, Martina Bollati¹, Stefano Arata¹, Matteo Procopio¹, Giuseppe Giraudo², Denis Rossato³, Ezio Ghigo¹ e Mauro Maccario¹

¹ Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, Italia
² Chirurgia Generale, Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza, Torino, Italia
³ Radiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza, Torino, Italia



INTRODUZIONE

La prevalenza dell'aldosteronismo primario (PA) raggiunge oltre il 20% tra i pazienti ipertesi resistenti. Le valutazioni biochimiche per la diagnosi in questo setting comportano alcune difficoltà, legate al controllo pressorio a seguito di interruzione della terapia interferente e alla presenza di disregolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) anche in assenza di PA. Una personalizzazione più precisa del processo diagnostico sarebbe quindi utile per ridurre il tempo necessario per l'iter diagnostico. Pertanto, in questi pazienti, la generalizzabilità dei cut-off diagnostici e dei diagrammi di flusso derivati da coorti non selezionate di pazienti ipertesi non resistenti non è chiara. Lo scopo di questo studio è stato quindi valutare la possibilità di semplificare l'iter diagnostico del PA in una coorte prospettica di pazienti con diagnosi di vera ipertensione resistente.

SOGGETTI E METODI

Abbiamo arruolato in modo prospettico tutti i pazienti consecutivi riferiti al nostro centro e con diagnosi di vera ipertensione resistente tra settembre 2011 e aprile 2022. Tutti i pazienti sono stati valutati per cause di ipertensione secondaria secondo le attuali linee guida, e quelli in cui è stata trovata una causa secondaria diversa dall'AP sono stati esclusi da questa analisi. Tutti i restanti pazienti sono stati sottoposti a una valutazione biochimica completa per PA, comprendente sia le misurazioni basali sia il test di conferma con infusione salina (SIT). Il PA veniva diagnosticata quando venivano soddisfatte contemporaneamente le seguenti condizioni: un rapporto aldosterone-renina (ARR) ≥ 40 (ng/dL)/(ng/mL/h) e una concentrazione plasmatica di aldosterone dopo SIT ≥ 10 ng/dL.

RISULTATI

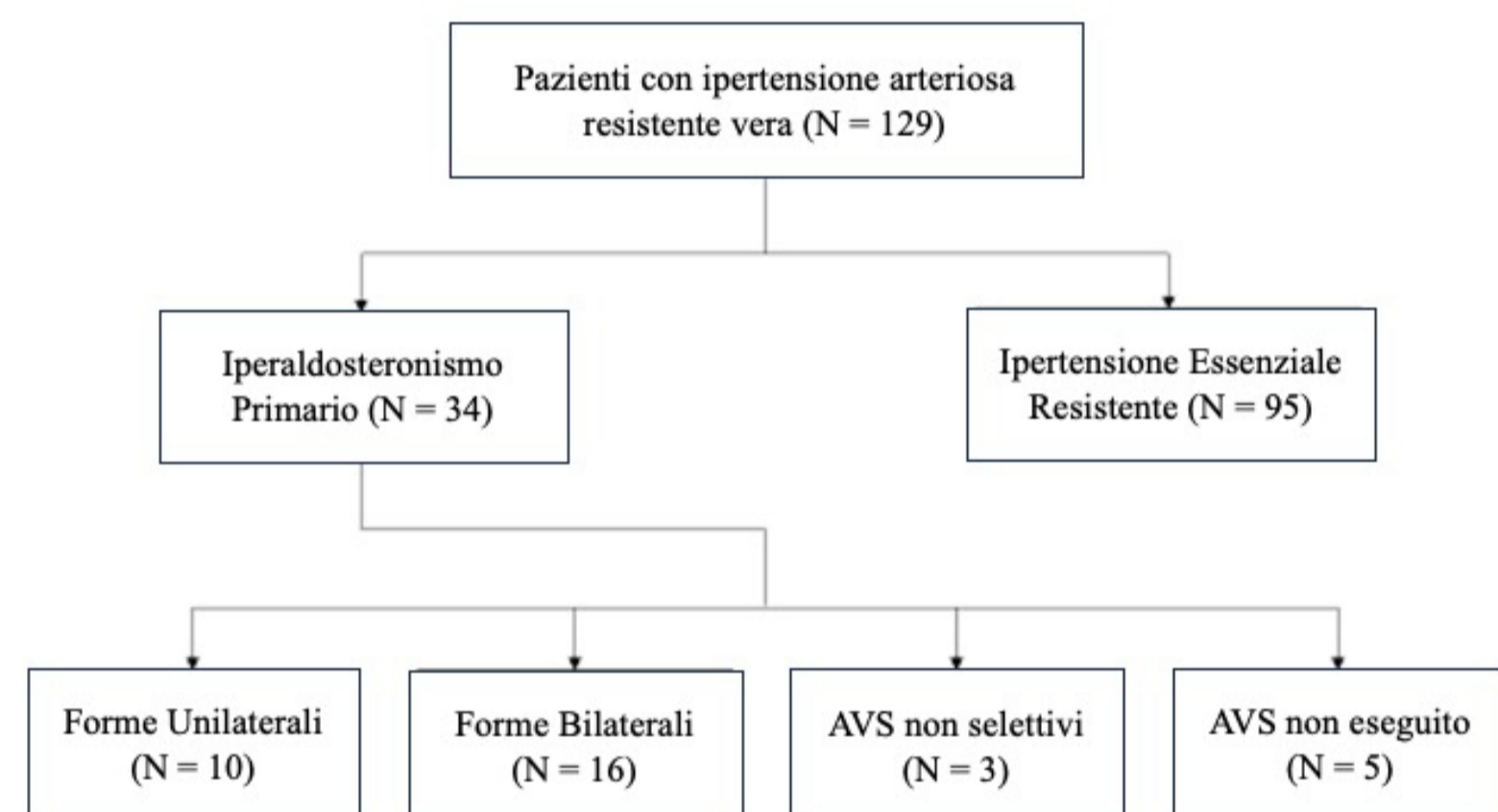


Figura 1. Flow-chart dello studio. AVS, prelievo selettivo dalle vene surrenaliche; N, numero.

Tra i 129 pazienti arruolati, in 34 pazienti (26,4%) è stata posta diagnosi di PA (**Figura 1**). La **tabella 1** riporta il confronto tra i pazienti con diagnosi di PA e quelli con diagnosi di ipertensione essenziale resistente (eRH). Tra le misurazioni basali, il singolo parametro che ha fornito la migliore prestazione diagnostica è stato rappresentato dall'ARR, che ha mostrato un'accuratezza da moderata ad alta nel distinguere i pazienti con PA da quelli con eRH (AUC=0.908, **Figura 2**). Alla regressione logistica multivariata, dopo l'esclusione di PRA e PAC a causa della loro elevata collinearità con ARR, le concentrazioni sieriche di potassio sono state identificate come il secondo miglior predittore di PA. Al fine di migliorare l'accuratezza predittiva, i pazienti sono stati quindi stratificati in base alla presenza/assenza di concomitante ipokaliemia (potassio sierico <3.5 mmol/L). Tra i pazienti normokalemici, la prestazione diagnostica dell'ARR è stata leggermente inferiore rispetto alla coorte complessiva, con un'AUC di 0.882 (**Figura 3**). Il valore ARR che massimizzava l'accuratezza diagnostica, identificato dall'indice di Youden, era pari a 41.8 (ng/dL)/(ng/mL/h), ed era caratterizzato da una sensibilità e specificità del 100% e del 67%, rispettivamente. Un ARR >179.6 (ng/dL)/(ng/mL/h) ha fornito una specificità del 100% per la diagnosi di PA nei pazienti normokalemici, ma è stato associato a una sensibilità molto bassa del 20% (**Tabella 2**). Anche tenendo conto di un cut-off di specificità meno rigido del 95%, che corrispondeva a un ARR >119.2 (ng/dL)/(ng/mL/h), la sensibilità è migliorata solo leggermente fino al 35%. Tra i pazienti ipokaliemici, al contrario, la performance diagnostica dell'ARR è stata più elevata rispetto alla coorte complessiva, con un'AUC di 0.941 all'analisi ROC (**Figura 4**). Il valore di ARR che massimizzava l'accuratezza diagnostica, identificato dall'indice di Youden, era pari a 49.2 (ng/dL)/(ng/mL/h), ed era caratterizzato da una sensibilità e specificità del 100% e dell'83%, rispettivamente. Un ARR >104.0 (ng/dL)/(ng/mL/h) ha fornito una specificità del 100% per la diagnosi di PA nei pazienti ipokaliemici, con una sensibilità del 64% (**Tabella 2**).

Variables/parameters	PA (N=34)	eRH (N=95)	p-value
Age (years)	54.9 ± 11.8	59.3 ± 11.0	0.051
Male sex (%)	79.4	47.4	0.001
Duration of hypertension (years)	15.1 ± 8.8	15.2 ± 10.0	0.970
24h Systolic BP at ABPM (mmHg)	149.5 [143.1-152.5]	143.9 [131.8-153.6]	0.145
24h Diastolic BP at ABPM (mmHg)	89.1 [84.5-95.3]	80.6 [74.0-87.2]	<0.001
N. of anti-hypertensive medications	4 [4-5]	4 [4-5]	0.817
BMI (kg/m ²)	29.3 ± 4.2	30.5 ± 5.9	0.276
eGFR (CKD-EPI, mL/min/1.73 m ²)	89.9 ± 17.4	87.1 ± 16.8	0.411
Serum sodium (mmol/L)	141.7 ± 1.6	141.5 ± 2.5	0.698
Serum potassium (mmol/L)	3.6 ± 0.5	4.0 ± 0.5	<0.001
Hypokalemia (%)	41.2	8.4	<0.001
PRA (ng/mL/h)	0.22 [0.20-0.50]	0.76 [0.20-2.09]	<0.001
PAC (ng/dL)	36.3 [24.8-47.5]	19.4 [12.0-33.1]	<0.001
ARR ((ng/dL)/(ng/mL/h))	92.6 [68.5-199.4]	30.0 [13.2-52.0]	<0.001
PAC after SIT (ng/dL)	16.9 [12.5-22.4]	6.4 [3.6-9.8]	<0.001

Tabella 1. Confronto tra le principali caratteristiche cliniche e biochimiche tra i pazienti con PA e pazienti con eRH. Abbreviazioni: ABPM, monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa; ARR, rapporto aldosterone-renina; PA, ipertensione essenziale resistente; PA, iperaldosteronismo primario; PAC, concentrazione plasmatica di aldosterone; PRA, attività della renina plasmatica; SIT, test di infusione salina.

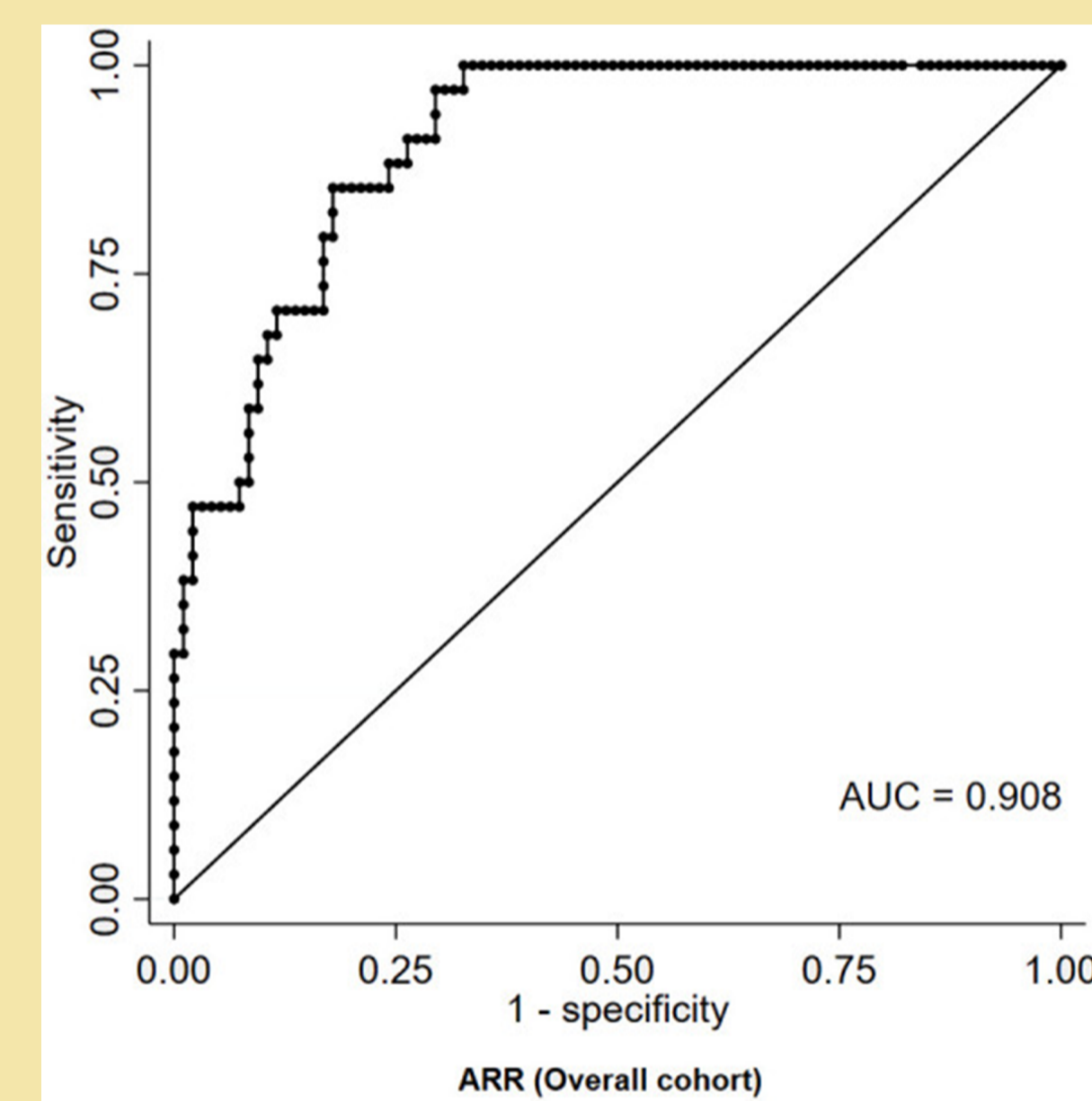


Figura 2. Curva ROC dell'ARR per la diagnosi di PA in pazienti con ipertensione resistente. Abbreviazioni: ARR, rapporto aldosterone-renina; AUC, area sotto curva; PA, iperaldosteronismo primario; ROC, receiver operating characteristic.

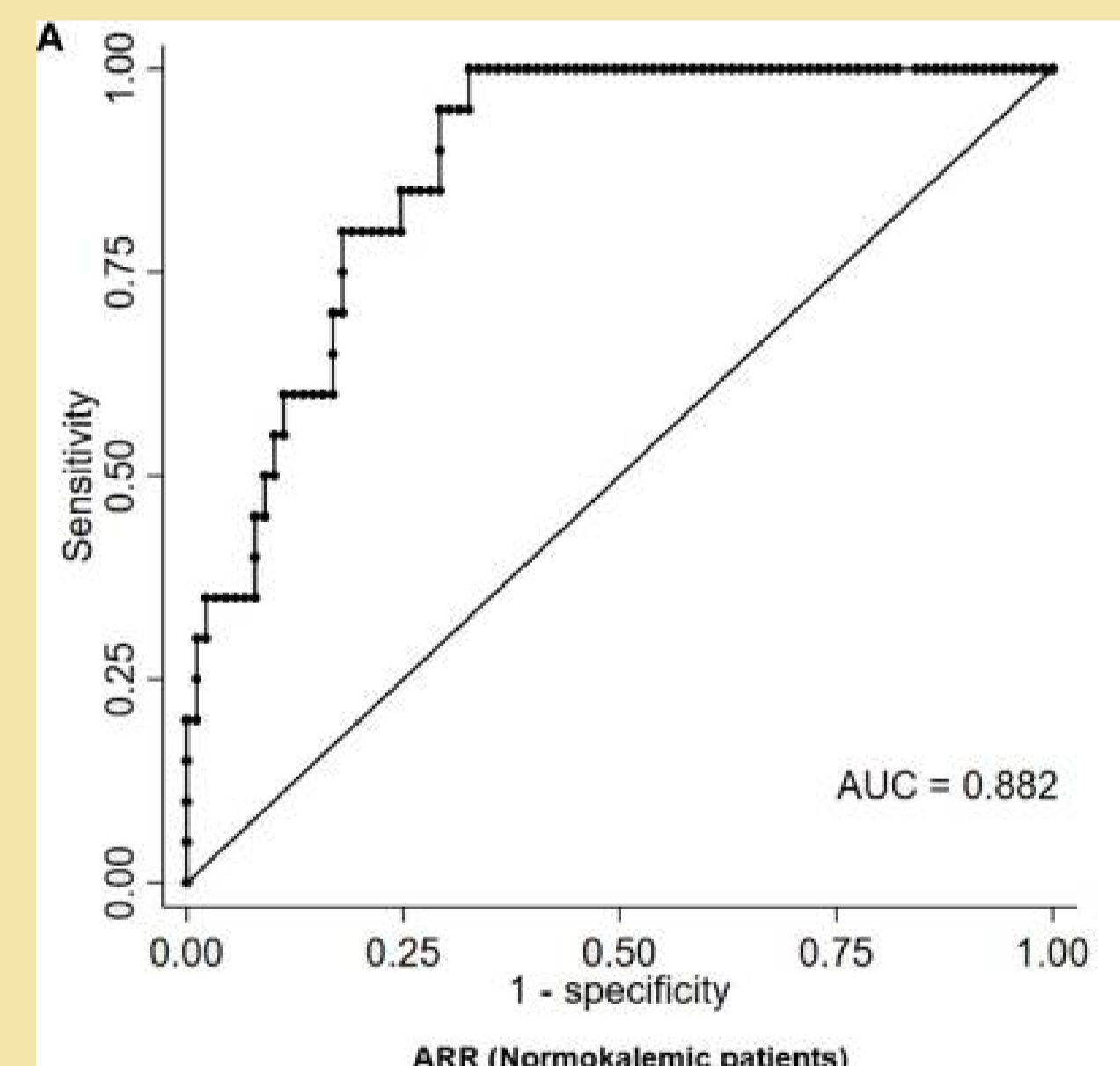


Figura 3. Curva ROC dell'ARR per la diagnosi di PA in pazienti con ipertensione resistente, stratificata in base all'assenza di ipokaliemia. Abbreviazioni: ARR, rapporto aldosterone-renina; AUC, area sotto curva; PA, iperaldosteronismo primario; ROC, receiver operating characteristic.

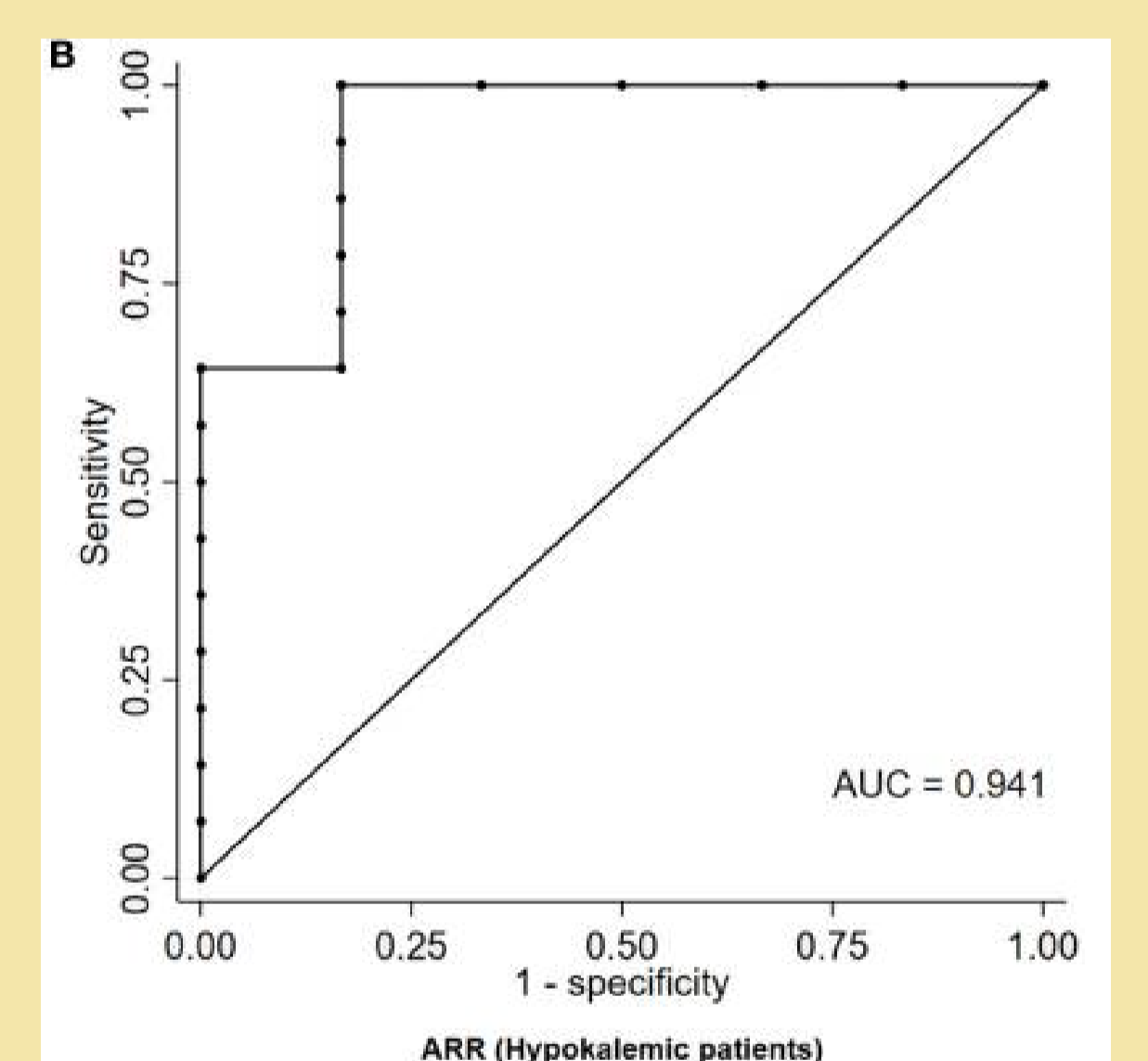


Figura 4. Curva ROC dell'ARR per la diagnosi di PA in pazienti con ipertensione resistente, stratificata in base alla presenza di ipokaliemia. Abbreviazioni: ARR, rapporto aldosterone-renina; AUC, area sotto curva; PA, iperaldosteronismo primario; ROC, receiver operating characteristic.

	Overall cohort	Normokalemic patients	Hypokalemic patients
ARR cut-off ((ng/dL)/(ng/mL/h))	>179.6	>179.6	>104.0
Specificity (%)	100%	100%	100%
Sensitivity (%)	29%	20%	64%

Table 2. ARR cut-offs associated with a 100% specificity for the diagnosis of PA in patients with RH, stratified according to the absence or presence of hypokalemia. Abbreviations: ARR, aldosterone-to-renin ratio; PA, primary aldosteronism; RH, resistant hypertension.

CONCLUSIONI

I nostri risultati hanno evidenziato che, negli ipertesi resistenti, solo valori relativamente elevati di ARR erano diagnostici per PA, e che una specificità quasi perfetta poteva essere raggiunta solo a scapito di una significativa riduzione della sensibilità, soprattutto nei pazienti normokalemici. Ciò è probabilmente una conseguenza della disregolazione funzionale del RAAS che spesso è alla base della fisiopatologia dell'ipertensione essenziale resistente. La possibilità di saltare un test di conferma dovrebbe quindi essere valutata con cautela nei pazienti con ipertensione resistente, soprattutto se normokalemici, tranne nei casi con un ARR molto elevato.