

Aapo Mutanen

**PRIMAARIN ALDOSTERONISMIN
TÄSMÄHOIDON VAIKUTUS
NESTETASAPAINOON**

Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Helmikuu 2023

TIIVISTELMÄ

Aapo Mutanen: Primaarin aldosteronismien täsmähoidon vaikutus nestetasapainoon
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto
Helmikuu 2023

Primaari aldosteronismi on yleisin sekundaarisen hypertension syy. Se on taustalla noin 10 %:lla hypertensiopotilaista. Primaari aldosteronismi on alidiagnosoitu sairaus ja hoitamattomana se aiheuttaa merkittäviä verisuoni-, munuais- ja sydänhaittoja. Täsmähoitona käytetään adrenalektomiaa tai spironolaktonia taudin tyypin mukaan.

Tässä tutkimuksessa oli tarkoitus havainnoida primaarin aldosteronismien täsmähoidon vaikutusta potilaiden solunulkoisen nesteen määrään ja sentraalisiin verenväyryksiin. DYNAMIC-tutkimuksessa kerätystä aineistosta valittiin 40 primaaria aldosteronismia sairastavaa, 40 primaaria eli essentiellistä hypertensiota sairastavaa ja 40 lääkitsemätöntä kontrollia. Alkoholin tai päihteiden käyttäjät sekä muita sydän- ja verisuonisairauksia, munuaissairauksia tai vakavia psykiatrisia sairauksia sairastavat poissuljettiin tutkimuksesta.

Hemodynamiikan mittaukset tehtiin kajoamattomin menetelmin. Solunulkoisen nesteen määrä ja sydämen minuuttitilavuus määritettiin impedanssikardiografialla. Tutkittavien värttinävaltimon verenväyryys ja pulssiaallon muoto mitattiin applanaatiotonometrillä. Aortan verenväyryykset määritettiin kerätyistä tiedoista SphygmoCor-sovelluksella. Hemodynamiikan mittaukset suoritettiin kahdesti. Primaari aldosteronismi -ryhmässä tutkittavilla aloitettiin lääkehoito spironolaktonilla (n = 20) tai tehtiin adrenalektomia (n = 20) mittausten välissä. Primaari hypertensio -ryhmän tutkittavien verenväyryyden tehostettiin seuranta-aikana. Primaari aldosteronismi -ryhmässä keskimääräinen seuranta-aika oli 2,8 vuotta, muissa ryhmissä 0,5 vuotta. Tulosten analysointiin käytettiin GEE-mallinnusta.

Primaaria aldosteronismia sairastavilla havaittiin seuranta-aikana 12 % pienentynyt solunulkoisen nesteen määrä (p < 0,001). Muissa ryhmissä muutosta ei havaittu. Seurannan jälkeen solunulkoisen nesteen määrässä ei ollut merkittävää eroa ryhmien välillä. Alussa primaaria aldosteronismia sairastavilla oli noin 10 % suurentunut solunulkoisen nesteen määrä muihin ryhmiin verrattuna. Primaari aldosteronismi -ryhmän aortan systolinen ja diastolinen sekä primaari hypertensio -ryhmän aortan systolinen verenväyryys olivat kontrolliryhmän vastaavia arvoja korkeampia myös seurannan ja hoidon jälkeen (p < 0,001).

Tutkimuksessa havaittiin, että primaarin aldosteronismien aiheuttama solunulkoisen nesteen retentio saadaan poistettua täsmähoidolla.

Avainsanat: primaari aldosteronismi, solunulkoisen neste, spironolaktoni, adrenalektomia

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

SISÄLLYS

1 Johdanto	1
1.1 Verenpaine ja kardiovaskulaarisairaudet.....	1
1.2 Nestetasapaino ja solunulkoisen neste	1
1.3 Aldosteroni	2
1.4 Primaari aldosteronismi.....	3
1.4.1 Diagnostiikka.....	4
1.4.2 Hoito	4
2 Metodit	5
2.1 Osallistujat.....	5
2.2 Laboratoriotutkimukset	6
2.3 Kliininen lääkärintarkastus.....	7
2.4 Hemodynamiikan rekisteröinti	7
2.5 Tilastot.....	8
3 Tulokset	8
3.1 Kliiniset mittaukset ja laboratoriotutkimukset	8
3.2 Hemodynaamiset mittaukset	11
3.3 Solunulkoisen neste	14
4 Pohdinta	15
5 Lähteet	17

1 JOHDANTO

1.1 Verenpaine ja kardiovaskulaarisairaudet

Sydän- ja verenkiertoelimistön sairaudet ovat WHO:n mukaan maailman johtava kuolinsyy. Vuonna 2019 nämä taudit johtivat 17,9 miljoonan ihmisen kuolemaan. (1) Myös Suomessa sydän- ja verisuonielimistön sairaudet ovat merkittävin kuolemaan johtanut sairausryhmä aiheuttaen 1/3 kuolemista (2). Näiden tautien riskiä voidaan arvioida kliinisesti riskipistelaskurein kuten FINRISKI-laskurilla. Verenpaine on merkittävässä osassa nykyaikaista sydän- ja verisuonielimistön sairauksien sekä kuolleisuuden kliinistä riskiarviota. Tarkempia mittareita riskin arvioon pyritään kehittämään.

Hypertensio on Euroopan Hypertensio- ja Kardiologiyhdistyksen määritelmän mukaan toistetusti vastaanotto-olosuhteissa mitattu 140/90 mmHg ylittävä verenpainetaso (3). Suomessa hypertensiota sairastaa noin 50 % yli 30-vuotiaista (4). Suurin osa verenpainetaudista on primaaria hypertensiota (essentielli hypertensio, EH), jossa yhtä spesifiä syytä kohonneelle verenpaineelle ei voida määrittää. Osalla potilaista hypertension taustalla on tekijä, joka kokonaan tai osittain selittää verenpaineen kohoamisen. Tällöin kyseessä on sekundaarinen hypertensio. Tarkkaa tietoa sekundaarisen hypertension esiintyvyydestä ei ole. On arvioitu, että suuri osa näistä potilaista jää ilman diagnoosia, ja heidän verenpaineitaan hoidetaan EH:na. Nykyisten arvioiden mukaan noin 10 %:lla kaikista hypertensiota sairastavista verenpaineen kohoaminen olisi sekundaarista (5). Primaari aldosteronismi (PA) on yleisin hoidettavissa oleva sekundaarisen hypertension syy (6).

1.2 Nestetasapaino ja solunulkoinen neste

Vesi on ehdoton osa elimistön normaalia toimintaa. Fysiologisessa tilanteessa keho pyrkii tasapainottamaan nesteen ja elektrolyyttien pitoisuuksia kehon sisällä sekä muokkaamaan nesteen kokonaismäärää säätelemällä nesteen saantia ja kulutusta. Kehon neste voidaan jakaa solunulkoiseen ja -sisäiseen. Keskimäärin ihmisen nestevolyymista noin 1/3 on jakautunut solunulkoisiin tiloihin. Tämä vastaa miehillä noin 20 %:a kehon painosta. Solunulkoinen neste jakautuu verenkierron plasmaan ja solujen välisen tilan nesteeseen. Plasman osuus solunulkoisesta nestetilasta on noin 25 %. (7)

Neste- ja elektrolyyttitasapainon ylläpito on tärkeä osa homeostaasia. Sitä havainnoidaan eteisten ja valtimoiden mekanoreseptoreilla sekä aivolisäkkeen osmoreseptoreilla. Sydänlihassolujen mekanoreseptorien havaitsema venytys aiheuttaa natriureettisten peptidien tuoton ja erityksen sekä lisääntyneen nesteen poiston munuaisten kautta. Osmoreseptorit havainnoivat plasman osmolarisuutta ja suurentunut osmolarisuus aiheuttaa aivolisäkkeen antidiureettisen hormonin erityksen ja nesteen takaisinoton lisääntymisen. (7) Myös munuaisvaltimoiden perfuusiopaine vaikuttaa merkittävästi eliminoitavan nesteen määrään (8). Munuaisten eliminaation kautta tapahtuva nesteen ja elektrolyyttien tasapainon ylläpito on merkittävin aktiivinen nestetasapainon säätelyjärjestelmä (9).

Solunulkoisen nesteen lisääntyminen nostaa verenpainetta lisääntyneen verisuonitäytön ja edelleen nousseen sydämen minuuttitilavuuden kautta. Normaalitilanteessa elimistö kompensoi tätä vaikutusta tehokkaasti. Nesteen painevaikutusta vähentää aluksi neuraalisen säätelyn aiheuttama perifeerisen vastuksen pieneneminen. Päivien kuluessa nestekuorma ja sydämen minuuttitilavuus kääntyvät laskuun, mutta perifeerinen vastus kohoaa ylläpitäen verenpaineen lievästi aiempaa korkeampaa tasoa. (9) Jos säätely häiriintyy sairauden takia, kompensaation puute johtaa normaalitilannetta merkittävästi suurempaan verenpaineen nousuun. PA:n on havaittu lisäävän solunulkoisen nesteen määrää potilailla (10,11).

1.3 Aldosteroni

Aldosteroni on lisämunuaisten kuorikerroksen zona glomerulosan tuottama steroidihormoni. Se on tärkein lisämunuaisten neste- ja elektrolyyttitasapainoa ylläpitävistä mineralokortikoideista. Aldosteroni vaikuttaa munuaisten distaaliin tubulussoluihin, joissa se lisää natrium- ja kaliumkanavien määrää. Lisääntynyt ionikanavien määrä lisää natriumin takaisinottoa virtsasta sekä kaliumin eritystä virtsaan. Natriumin mukana veden takaisinotto verenkiertoon lisääntyy aiheuttaen verenpaineen nousua. (12)

Reniini-aldosteroni-angiotensiini-systeemi (RAAS) on tärkein aldosteronin eritykseen vaikuttava tekijä. Muita RAAS:iin kuuluvia hormoneita ovat reniini ja angiotensiini I sekä angiotensiini II. Fysiologisessa tilanteessa reniinin tuotanto säätelee järjestelmän aktiivisuutta. Reniinin tuotantoa stimuloivat alhainen munaiskerästen perfuusiopaine, alkuvirtsan pieni natriumkonsentraatio ja sympatikotonia. Verenpaineen äkillinen kohoaminen, lisääntynyt tubulaarinen natriumin tarjonta macula densa alueella ja natriureettiset peptidit toimivat reniinin tuotannon inhibiittoreina. Reniinin vaikutus aldosteronin eritykseen välittyy angiotensiini I:n muuntamisella angiotensiini II:ksi, joka sitoutuu spesifisiin reseptoreihinsa lisämunuaisten kuoreissa. RAAS:ssä toimii normaalisti

negatiivinen palautejärjestelmä. Kun lisääntynyt reniinin ja aldosteronin pitoisuus on nostanut plasmavolyymin fysiologiselle tasolle, reniinin tuotanto inhiboituu laskien edelleen aldosteronin pitoisuuksia. Plasman kalium-, kalsium- ja natriureettisten peptidien pitoisuudet vaikuttavat myös suoraan aldosteronin eritykseen. (13)

Verenkierrossa aldosteronin puoliintumisaika on 15–20 minuuttia. Sen erityks on pulssimaista ja eritetyt määrät vaihtelevat suuresti ruokavalion natriumpitoisuuden mukaan (14). Aldosteronin plasmapitoisuus vaihtelee huomattavasti vuorokauden aikana.

1.4 Primaari aldosteronismi (PA)

Aldosteronismilla tarkoitetaan aldosteronin liiallista eritystä. Aldosteronin plasmapitoisuuden suurentuminen aiheuttaa plasman kaliumtason laskua ja elimistön nestevolyymin lisääntymistä fysiologisten mekanismien kautta. Aldosteronismi voi olla sekundaarista, suurentuneen reniinipitoisuuden aiheuttamaa, tai primaaria.

PA:ssa aldosteronin erityks on suurentunut autonomisesti, reniinistä riippumattomasti (11).

Autonominen liikatuotanto aiheuttaa palautejärjestelmän kautta reniinin ja angiotensiini II:n plasmapitoisuuden laskun. Pienentynyt reniinipitoisuus ja suurentunut aldosteronin erityks johtavat aldosteroni-reniini-suhteen (ARR) suurenemiseen, mitä käytetään osana taudin diagnostiikkaa.

PA:ssa ei ole tyypillistä taudinkuvaa (14). Hypokalemia on klassisesti mielletty PA:n tyyppioireena, mutta tutkimuksessa yli 50 % aldosteronia tuottavaa adenoomaa ja 82 % molemminpuolista tautia sairastavista oli normokaleemisia (15).

PA on yleisin hoidettavissa oleva sekundäärinen hypertension aiheuttaja. On arvioitu, että 5–10 %:lla hypertensiopotilaista taustalla olisi PA (15,16). Hoitoresistenttiä hypertensiota sairastavilla osuus on jopa 20 % (17,18). PA on merkittävästi alidiagnosoitu sairaus, koska kliiniseltä kultaan se vastaa primaaria hypertensiota (14). Aldosteronin liikatuotanto aiheuttaa nesteen kertymisen lisäksi valtimoseinien kollageenituotannon lisääntymistä (19,20). Ilman tehokasta hoitoa PA:n on havaittu johtavan sydämen, munuaisten ja verisuonten vaurioihin EH:ta nopeammin (21). PA:n on todettu merkittävästi lisäävän riskiä eteisvärinälle, sydämen vajaatoiminnalle, sepelvaltimotaudille sekä systeemisesti diabetekselle, metaboliselle oireyhtymälle ja vasemman kammion hypertrofiaalle (22).

PA:sta voidaan erottaa kaksi muotoa, bilateraallinen zona glomerulosan liikakasvu ja unilateraalinen aldosteronooma. Diagnostiikassa näiden erottaminen on tärkeää hoidon tehokkaaksi kohdentamiseksi, koska adenooma voidaan hoitaa toisen lisämunuaisen poistolla. (23)

1.4.1 Diagnostiikka

Kansainvälinen endokrinologiyhdistys suosittelee PA:n seulontaa hypertensiivisille potilaille, joilla on seuraavat tilat: hoitoresistentti hypertensio (vähintään kolme verenpainelääkettä), systo-diastolinen hypertensio (RR > 150/100 mmHg toistetusti), spontaani tai diureettien käytöstä aiheutunut hypokalemia, lisämunuaisen insidentalooma, obstruktiivinen uniapnea, suvussa todettu PA, nuorena (< 40 v) alkanut hypertensio tai kardiovaskulaarisia päätetapahtumia nuorena. (24)

PA:n seulontaan käytetään plasman reniini- (mU/l) ja aldosteronipitoisuuksia (pmol/l), sekä näiden suhdetta (ARR). ARR on PA:lle viitteellinen, kun se on > 30 ja aldosteronipitoisuus \geq 280 pmol/l (25). Jos toistetusti testattuna ARR < 30, PA on hyvin epätodennäköinen. Tason 30 ylittävät arvot ovat viitteellisiä PA:iin, mutta diagnoosi tulee aina varmistaa tarkemmilla tutkimuksilla ARR-tutkimuksen heikon tarkkuuden vuoksi. (24,26) Aiemmin on käytetty plasman reniiniaktiivisuuden testausta ARR:n määrittämisessä, mutta se on korvattu teknisesti yksinkertaisemmalla plasman reniinipitoisuudella. Testaus tulisi tehdä standardoiduissa olosuhteissa. Tärkein huomioitava tekijä ARR:n testauksessa on potilaan lääkitys, sillä monet erityisesti verenpaineeseen vaikuttavat lääkkeet voivat aiheuttaa vääristymiä tulokseen. (23)

Diagnoosin varmistamiseksi Suomessa käytetään poikkeavan aldosteronierityksen osoitusta suolarasituksella. Testissä potilaalle annetaan suun kautta tai suonensisäisesti suolalisää (NaCl). Terveellä ihmisellä tämä estää reniinin tuotannon, joka aiheuttaa plasman aldosteronipitoisuuden laskun. Suolalisän oton jälkeen mitataan suonensisäisessä testissä seerumin aldosteronipitoisuus (> 170 pmol/l viittaa PA:iin) tai suun kautta annostellessa vuorokausivirtsan aldosteroni (> 33 nmol viittaa PA:iin). (23)

Diagnoosin varmistuksen jälkeen PA täytyy tyypittää. Tässä lisämunuaislaskimokatetrissaatio on kultainen standardi ja on ainoa luotettava tapa erottaa unilateraaliset tautimuodot bilateraalisisista. Testissä otetaan laskimonäytteet molemmista lisämunuaislaskimoista sekä sentraalisesta laskimosta ja verrataan eri puolen näytteiden aldosteronipitoisuuksia keskenään sekä saman puolen kortisolipitoisuutta aldosteronipitoisuuteen. Myös kuvantaminen tietokonetomografialla on aiheellista ennen hoidon valintaa. (26)

1.4.2 Hoito

PA:iin on käytössä kaksi hoitolinjaa, kirurginen ja lääkkeellinen. Molempien on havaittu parantavan potilaiden ennustetta. (27,28) PA:n kirurginen hoito on mahdollinen vain toispuolisessa taudissa

(29). Kirurgisena hoitona käytetään sairaan puolen adrenalektomiaa. Tällä hoitolinjalla on todettu olevan lääkehoitoa parempi vaikutus potilaiden elämänlaadun paranemiseen. (30) Yli 80 %:lla adrenalektomiolla hoidetuista potilaista verenpaineaset laskevat leikkausta edeltävään tasoon verrattuna. Parhaimmillaan voidaan postoperatiivisesti saavuttaa normotensio ilman verenpainelääkitystä. (31) Ensisijaisena lääkkeenä PA:n hoidossa käytetään mineralokortikoidireseptorien antagonistiksi spironolaktonia. Tehokkaalla annoksella käytetyn spironolaktonihoidon on todettu parantavan potilaiden ennustetta (32).

2 METODIT

2.1 Osallistujat

Tutkittavat osallistuvat Tampereen yliopiston hemodynamiikan tutkimusryhmän DYNAMIC-tutkimukseen (ClinicalTrials.gov NCT01742702). Kaikki Suomessa diagnosoidut varmistetut PA-potilaat lähetetään Tampereen yliopistolliseen sairaalaan lisämunuaislaskimokatetrisaatioon. Nämä henkilöt pyrittiin rekrytoimaan mukaan tutkimukseen. Muut osallistujat rekrytoitiin vapaaehtoisina Tampereen yliopistollisen sairaalan ja paikallisten terveydenhuoltolaitosten potilaista ja henkilökunnasta sekä Varalan urheiluopiston asiakkaista. Tutkimuksen valittiin 1260:stä vuosina 2006–2019 osallistuneesta henkilöstä 120. Taulukossa 1 on eritelty osallistujien poissulkukriteerit. Tutkittavat kuuluivat kolmeen ryhmään PA, primaari eli essentielli hypertensio (EH) ja lääkitsemättömät normotensiiviset kontrollit. Kontrolliryhmässä oli keskimäärin muita ryhmiä alempi ikä (44, 55 (PA), 50 (EH) vuotta) ja matalampi painoindeksi (BMI; 26, 31 (PA), 29 (EH) kg/m²). Ryhmien sukupuolijakauma ja tupakointitavat olivat yhtenevät. (Taulukko 3)

Tutkittavat antoivat kirjallisen suostumuksensa tutkimukseen. Tutkimuksella on Pirkanmaan sairaanhoitopiirin eettisen toimikunnan hyväksyntä (R06086M) ja se noudattaa Helsingin julistuksen periaatteita.

PA:n diagnoosi tehtiin aiemmin kuvatulla tavalla, seulonnalla ja varmistavilla testeillä. Seulonnassa 29 tutkittavista käytettiin ARR:ssa seerumin aldosteronin ja plasman reniiniaktiivisuuden suhdetta > 750 sekä aldosteronin pitoisuutta \geq 280 pmol/l ja loppuilla 11:llä aiemmin kuvattua seerumin aldosteronin suhdetta plasman reniinikonsentraatioon >30. Kaikkiaan 39 tutkittavalla diagnoosi varmistettiin suun kautta toteutetulla suolarasituksella ja tyypitys tehtiin lisämunuaislaskimokatetrisaatiolla Soinio ym. (33) kuvaamalla tavalla. Tämän tuloksen perusteella

PA-tutkittavat jaettiin kirurgisesti (n=20) ja lääkkeellisesti hoidettaviin (n=20). PA-ryhmän tutkittavista 14:llä todettiin hypokalemia. (Taulukko 2) Muille ryhmille ei toteutettu PA:n seulontatutkimuksia.

Taulukko 1. Tutkimuksen poissulkukriteerit

Rajauskriteerit
- Sairastettu sepelvaltimotauti tai aivoinfarkti
- Rytmihäiriöt
- Sydämen vajaatoiminta
- Todettu läppävika
- Krooninen munuaissairaus
- Muu sekundaarinen hypertensio
- Alkoholin ja päihteiden käyttö
- Psykiatriset sairaudet pois lukien lievät ahdistuneisuushäiriöt tai lievä masennus

Taulukko 2. 40 PA-ryhmän tutkittavan laboratoriotulokset. *Tutkittavien määrä, joilta kyseinen arvo on määritetty

	Mediaani	25. persentiili	75. persentiili	Määrä*	Viite- arvot
Matalin kaliumin plasmapitoisuus (mmol/l)	3,1	2,9	3,4	40	3,3–4,8
Plasman aldosteroni (pmol/l)	720	569	1088	40	< 520
Plasman reniinin aktiivisuus (ng Ang I/ml/h)	0,2	0,2	0,3	29	1,5–5,7
Plasman reniinin konsentraatio (mU/l)	7,6	5,0	13,0	11	4,4–46
Aldosteronin ja reniinin aktiivisuuden suhde	2810	1713	4370	29	< 750
Aldosteronin ja reniinin konsentraation suhde	67	35	120	11	< 30
Virtsan aldosteroni (nmol/24 h)	60,0	51,0	78,0	39	< 40
Virtsan natrium (mmol/24 h)	232	173	268	37	130–240
Virtsan kalium (mmol/ 24 h)	114	85	145	34	60–90

2.2 Laboratoriotutkimukset

Tutkittavilta otettiin veri- ja virtsanäytteet noin 12 tunnin paaston jälkeen. Fimlab oy vastasi näytteenotosta ja analyyseistä. Seerumin natrium, kalium, glukoosi, kystatiini-C, kokonais-, HDL-, LDL-kolesteroli, triglyseridit, C-reaktiivinen proteiini (CRP), virtsahappo ja kreatiniini sekä virtsan natrium ja kaliumpitoisuudet määritettiin Cobas Integra 700/800- (F. Hoffmann-Laroché Ltd, Basel; Sveitsi) tai Cobas6000, module c501- (Roche Diagnostics, Basel, Sveitsi) laitteilla ja verisolujen määrä käyttäen ADVIA 120:tä tai 2120:tä (Bayer Health Care, Tarrytown, NY, USA). NT-proANP määritettiin (DuoSet ELISA; R&D Systems Europe Ltd, Abingdon, United Kingdom; interassay coefficient of variation 7.2%) standardia käyttäen. Plasman reniiniaktiivisuus mitattiin alussa radioimmunologisella määrittelyllä (DiaSorin, Saluggia, Italy) ja myöhemmin tutkimukseen osallistuneilla määritettiin plasman reniinin konsentraatio (LIAISON immunoanalyzer, DiaSorin, Saluggia, Italy). Aldosteronin plasmapitoisuuden määrittelyyn käytettiin nestekromatografia-massaspektrometriaa API 4000 (Sciex). Automaattista virtsan tikkurefraktometrianalysointia (Siemens Clinitek Atlas or Advantus, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany) käytettiin osana munuaistauteja sairastavien potilaiden poissulkua.

2.3 Kliininen lääkärintarkastus

Lääkärin vastaanotolla tutkittavia haastatteleamalla ja asiakirjoista arvioitiin osallistujien sairaushistoria, elämäntavat, lisäravinteiden käyttö, tupakointi, alkoholin käyttö ja lähisuvun sairaudet. Lisäksi tehtiin perusteellinen lääkärintarkastus. Tarkastuksen yhteydessä osallistujien olkavarsiverenpaine mitattiin suositusten mukaisesti.

2.4 Hemodynamiikan rekisteröinti

Rekisteröinti tehtiin DYNAMIC-tutkimusprotokollan mukaisesti. Ennen rekisteröintiä tutkittavat lepäsivät 10 minuutin ajan makuulla ennen mittausten aloitusta. Mittaukset tehtiin häiriöttömässä tilassa tutkittavan ollessa makuuasennossa. Tietoja hemodynamiikan muuttujista kerättiin viiden minuutin ajan minuutin keskiarvotuloksina. Tiedot kerättiin kajoamattomin menetelmin. Tutkittavat ohjattiin välttämään tupakointia, kofeiinituotteita ja raskaita aterioita 4 tunnin ajan ja alkoholia 24 tunnin ajan ennen mittauksia.

Applanaatiotonometrillä (Colin BP-508T, Colin Medical Instruments Corp., USA) mitattiin varttinävaltimon verenpainetta ja pulssiaallon muotoa. Koko kehon impedanssikardiografiaa

(CircMon[®], JR Medical Ltd., Tallinn, Estonia) käytettiin sykkeen, iskutilavuuden (SV), sydämen minuuttitulavuuden (CO), solunulkoisen nesteen (ECW) ja veren pulssiaallon nopeuden (PWV) määrittämiseen. Aortan verenpaine laskettiin kerätyistä tiedoista käyttäen SphygmoCor-sovellusta (SphygmoCor PWMx[®], AtCor Medical, Australia). Perifeerinen vastus määritettiin sydämen minuuttitulavuuden ja tonometrillä mitatun verenpaineen avulla: keskiverenpaineesta vähennettiin normaali keskuslaskimopaine (4 mmHg), ja saatu arvo jaettiin sydämen minuuttitulavuudella. Sydämen minuuttitulavuus ja perifeerinen vastus suhteutettiin kehon pinta-alaan (sydämen minuuttitulavuuden indeksi ja perifeerisen vastuksen indeksi (SVRI)).

2.5 Tilastolliset menetelmät

Tilastollisten analyysien tekoon käytettiin SPSS versiota 28.0 (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY, USA). Taustatietojen ja laboratoriotulosten analysointiin käytettiin varianssianalyysiä (ANOVA). Ominaisuuksien jakautumista ryhmien välillä testattiin Levenen testillä. Eriytyvien tietojen analysointiin käytettiin Kruskal-Wallis testia sekä Dunnin testiä. Hemodynaamisia suureita analysoitiin käyttäen GEE-mallinnusta. Pearsonin testiä käytettiin iän, kystatiini-C pitoisuuden, BMI:n ja diabeteksen sairastavuuden sekä hemodynaamisten suureiden välisen riippuvuuden määrittämiseen. Solunulkoisen nesteen yhteydessä käytettiin rasvattoman massan BMI:tä. Suureet, joiden korrelaatio tarkasteltavana olevaan kohdemuuttujaan oli $p < 0,1$, otettiin mukaan GEE-mallinnuksessa. Tulokset on esitetty keskiarvona ja keskihajontana, mediaanina [25. ja 75. persentiileinä väli], p-arvoa $< 0,05$ pidettiin tilastollisesti merkitseväenä.

3 TULOKSET

3.1 Kliiniset mittaukset ja laboratoriotulokset

Tutkimuksen alussa kaikilta potilailta otettiin kattavat laboratoriotutkimukset ja heille tehtiin kliininen lääkärintarkastus. Näiden tulokset on esitetty taulukossa 3. Kontrolliryhmässä oli muita ryhmiä alempi ikä ja muita ryhmiä pienempi keskimääräinen BMI. PA-ryhmässä tyypin 2 diabeteksen sairastavuus oli suurempaa verrattuna muihin ryhmiin. Kliinisessä tutkimuksessa

olkavarresta mitatut verenpaineet olivat kontrolleilla muita ryhmiä matalammat sekä systolisesti että diastolisesti. Syketasoissa ei ollut eroa ryhmien välillä.

Laboratoriotutkimuksissa veren hemoglobiini-, C-reaktiivinen proteiini- ja kreatiniinipitoisuuksissa ei ollut eroja ryhmien välillä. PA-ryhmässä NTproANP ja kystatiini-C olivat muita ryhmiä korkeammilla tasoilla. Kystatiini-C plasmapitoisuus oli EH-ryhmässä kontrolliryhmää korkeampi. Verensokeri oli matalampi ja insuliiniherkkyys paras (määriteltynä kvantitatiivisella insuliinisensitiivisyysindeksillä, QUICKI) kontrolliryhmässä. Tutkimuksen alussa PA-ryhmässä oli EH-ryhmää enemmän verenpainelääkkeitä käytössä. Täsmähoidon jälkeen verenpainelääkkeiden määrä oli sama näiden ryhmien välillä.

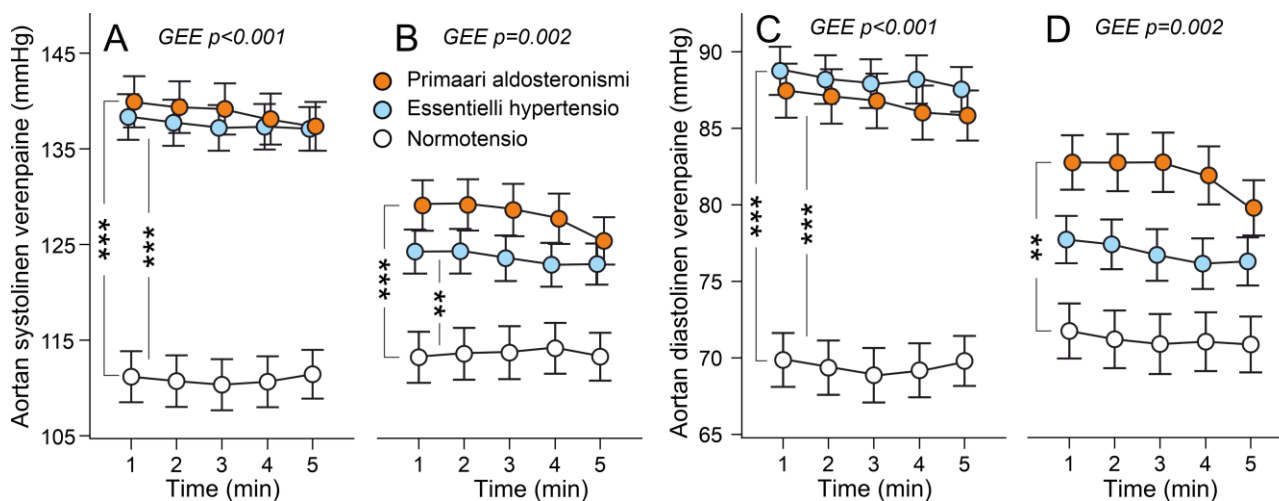
Taulukko 3. Tutkittavien anamnestiset ja kliiniset perustiedot sekä laboratoriotulokset. Tulokset: keskiarvo (keskihajonta) tai mediaani [25.-75. persenttiili]; NT-proANP, N-terminaalinen propeptidi eteispeptidistä; HDL, high-density lipoproteiini; LDL, low-density lipoproteiini; QUICKI, insuliinisensitiivisyysindeksi (quantitative insulin sensitivity check index); #estrogeeni tai progestiini; *P<0.05 verrattuna kontrolliryhmään; †P<0.05 verrattuna EH-ryhmään.

	Kontrolli (n=40)	Essentielli hypertensio (n=40)	Primaari aldosteronismi (n=40)
Mies / Nainen (n)	30 / 10	31 / 9	30 / 10
Ikä (v)	44,1 (8,6)	50,2 (10,4)*	55,2 (9,2)*
Pituus (cm)	178,3 (9,0)	176,7 (8,6)	177,1 (8,8)
Paino (kg)	83,2 (12,6)	89,2 (15,0)	96,0 (19,0)*
Painoindeksi (kg/m ²)	26,1 (3,2)	28,6 (4,7)*	30,5 (5,1)*
Tyypin 2 diabetes (n)	0	3	12*†
Alkoholi (annosta/vk)	4 [0–5]	4 [1–8]	2 [0–5]
Nykyinen tupakointi (n)	4	3	6
Viikoittainen lakritsin syönti (n)	4	7	5
Naishormonien käyttö# (n)	2	0	0
Vastaanottomittaukset			
Systolinen verenpaine (mmHg)	129 (14)	159 (19)*	154 (16)*
Diastolinen verenpaine (mmHg)	85 (8)	98 (10)*	92 (13)*
Syke (bpm)	63 (7)	67 (10)	67 (12)
Hemoglobiini (g/l)	149 (10)	148 (11)	149 (12)
NT-proANP (ng/ml)	3,2 (3,3)	3,7 (2,8)	5,5 (3,2)*†
C-reaktiivinen proteiini (mg/l)	0,6 [0,5–1,4]	0,7 [0,5–2,1]	1,2 [0,5–2,2]
Kalium (mmol/l)	3,8 (0,3)	3,8 (0,3)	3,5 (0,5)*†
Natrium (mmol/l)	140,4 (1,5)	140,1 (2,5)	142,6 (2,4)*†
Kystatiini-C (mg/l)	0,82 (0,14)	0,92 (0,13)*	1,00 (0,18)*†
Kreatiniini (µmol/l)	77 (11)	77 (12)	79 (14)
Kokonaiskolesteroli (mmol/l)	5,0 (1,0)	5,3 (1,0)	4,6 (1,1)†
HDL kolesteroli (mmol/l)	1,5 (0,3)	1,4 (0,4)	1,3 (0,5)
LDL kolesteroli (mmol/l)	3,0 (0,9)	3,3 (0,9)	3,0 (0,9)
Triglyseridit (mmol/l)	1,1 [0,8–1,5]	1,3 [0,9–1,8]	1,4 [0,9–1,8]
Glukoosi (mmol/l)	5,3 (0,5)	6,1 (1,7)*	6,4 (1,1)*
Insuliini (mU/l)	5,7 [4,6–10,2]	10,4 [6,0–16,6]*	14,0 [8,4–18,5]*
QUICKI	0,361 (0,037)	0,338 (0,048)*	0,320 (0,033)*

3.2 Hemodynaamiset mittaukset

Taulukko 2. Hemodynaamisten muuttujien muutokset seuranta-aikana. Seuranta-aika mediaanina [25.-75. persentiili], muut tuloksen keskiarvoina (keskivirhe); Kruskal-Wallisin testi ja Mann-Whitney U-testi seuranta-ajalle; GEE hemodynaamisten muuttujien muutoksiin, kovariantteina ikä, BMI (arvioitu rasvaton painoindeksi solunulkoisen nesteen määrässä), kystatiini-C, seuranta-aika ja tyyppin 2 diabetes.; Bonferronin korjausta käytettiin kaikissa post-hoc analyyseissa; *P<0.05 kontrolliryhmään verrattuna, †P<0.05 EH-ryhmään verrattuna

	Kontrolli (n=40)	Essentielli hypertensio (n=40)	Primaari aldosteronismi (n=40)	P-arvo
Seuranta-aika (v)	0,5 [0,3–0,8]	0,5 [0,3–1,0]	2,8 [2,3–4,2]*†	<0,001
Muutos seuranta-aikana, muuttuja				
Aortan systolinen verenpaine (mmHg)	1,4 (3,3)	-16,1 (3,5)*	-18,7 (4,0)*	<0,001
Aortan diastolinen verenpaine (mmHg)	1,5 (2,1)	-12,5 (2,2)*	-9,9 (2,2)*	<0,001
Solunulkoisen nesteen määrä (L)	-0,17 (0,23)	-0,07 (0,16)	-1,16 (0,25)*†	0,004
Syke (lyöntiä/min)	3,5 (1,7)	-2,5 (1,6)*	1,9 (1,5)	0,002
Sydämen minuuttitilavuuden indeksi (L/min/m ²)	0,15 (0,11)	0,05 (0,09)	-0,04 (0,08)	0,425
Perifeerisen vastuksen indeksi (dyn s/cm ⁵ m ²)	-70 (118)	-434 (96)*	-339 (95)	0,012



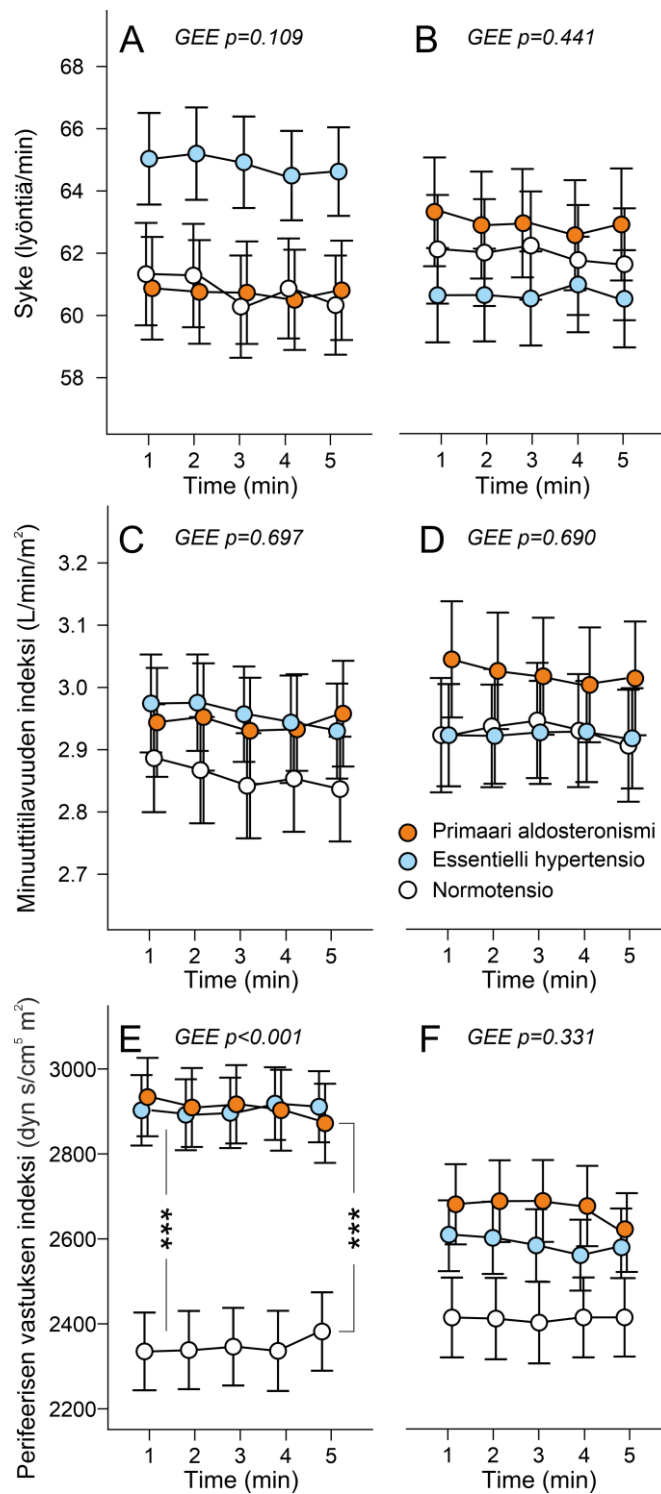
Kuva 1. Aortan systolinen ja diastolinen verenpaine alussa (A ja C) ja seuranta-ajan jälkeen (B ja D)

Tutkittavien hemodynaamisia muuttujia rekisteröitiin viiden minuutin ajan standardoiduissa olosuhteissa. Tulokset esitettiin kunkin minuutin keskiarvoina. Mittaukset toteutettiin

makuuasennossa. Tutkimukset toistettiin seurannan jälkeen. Seuranta-aika oli PA-ryhmässä noin kaksi vuotta muita ryhmiä pidempi.

Sekä EH- että PA- ryhmissä sentraaliset verenpaineet laskivat tutkimuksen aikana. Verenpaineen lasku oli keskimääräisesti PA-ryhmässä -18,7/-9,9 mmHg ja EH-ryhmässä -16,1/-12,5 mmHg. Kontrolliryhmän verenpaineet eivät muuttuneet merkittävästi seurannassa.

Tulokset analysoitiin regressioanalyysillä. EH- ja PA-ryhmissä aortan systolinen ja diastolinen verenpaine laskivat merkittävästi kontrolliryhmään verrattuna ($p < 0,001$). Hoidon jälkeen aortan systolinen verenpaine säilyi kontrolliryhmässä EH- ja PA-ryhmiä matalampana ($p < 0,001$) ja kontrolliryhmän aortan diastolinen verenpaine PA-ryhmää matalammalla ($p < 0,001$). (Kuva 1) Sykkeessä ei ollut ryhmien välillä merkittävää eroa tutkimuksen aikana. Syke ja SVRI laskivat EH-ryhmässä merkittävästi kontrolliryhmää enemmän ($p < 0,002$). Sydämen minuuttitilavuuden indeksissä ei ollut eroja ryhmien välillä. (Kuva 2)

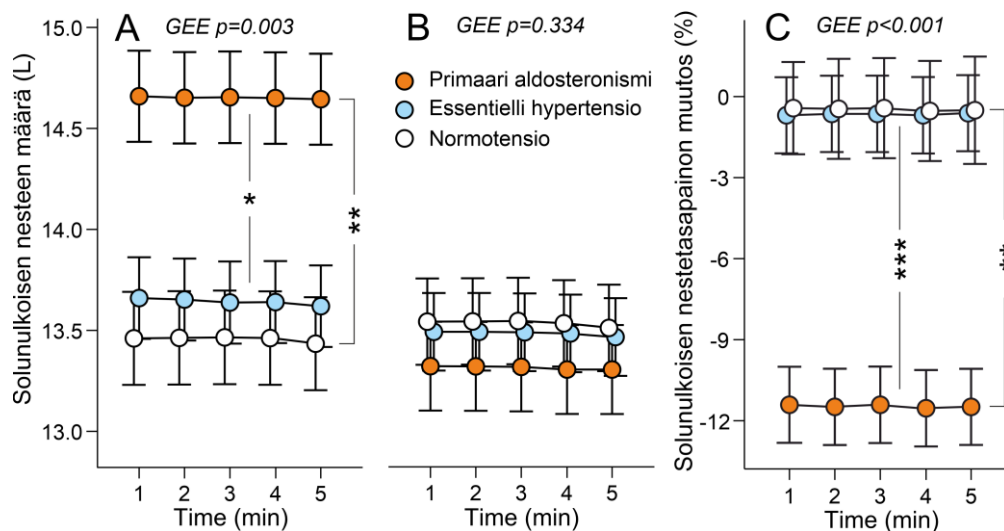


Kuva 2. Syke, sydämen minuuttitilavuuden indeksi ja perifeerisen vastuksen indeksi alussa (A, C, E) ja seuranta-ajan jälkeen (B, D, F)

3.3 Solunulkoisen nestemäärä

Solunulkoisen nesteen määrää ja sen muutosta arvioitiin regressioanalyysillä. Tulokset vakioitiin iän, rasvattoman massan BMI:n, kystatiini-c:n plasmapitoisuuden, seuranta-ajan ja tyypin 2 diabeteksen sairastavuuden suhteen.

Ennen täsmähoitoa solunulkoisen nesteen määrä oli PA-ryhmässä muita ryhmiä suurempi ($p<0,003$). Nesteytimäärä oli noin 1 litra (n. 10 %). Solunulkoisen nesteen määrä väheni PA-ryhmässä seuranta-aikana merkittävästi muita ryhmiä enemmän ($p<0,001$). PA-ryhmän solunulkoisen nesteen määrä väheni noin 12 %. Kontrolli- ja EH-ryhmässä ei ollut merkittävää muutosta seurannassa. Seurannan jälkeen ryhmien välillä ei ollut eroa solunulkoisen nesteen määrässä. (Kuva 3)



Kuva 3. Solunulkoisen nesteen määrä alussa (A), seurannan jälkeen (B) ja muutos seuranta-aikana (C)

4 Pohdinta

Tässä tutkimuksessa tarkoituksena oli selvittää PA:n täsmähoidon vaikutus solunulkoisen nesteen määrään. Aiemmin on havaittu solunulkoisen nesteen määrän olevan suurentunut PA-potilailla. (10,11) Hypoteesina oli, että kohdennettu PA:n hoito vähentäisi nesteytimäärää. Tutkimuksen alussa PA-potilailla oli merkittävästi muita ryhmiä suurempi solunulkoisen nesteen määrä. Tästä epäsuorana osoituksena myös natriureettisen peptidin prohormonipitoisuudet olivat suuremmat PA-ryhmässä. Seurannassa PA:n täsmähoidon havaittiin laskevan solunulkoisen nesteen määrää. Hoidon jälkeen PA-potilaiden solunulkoisen nesteen määrä laski kontrolliryhmien tasolle. Aiemmin pienissä tutkimuksissa on havaittu vastaavaa solunulkoisen nesteen määrän vähenemistä spironolaktonilla (34) ja kirurgisesti hoidetuilla potilailla (35).

Solunulkoisen nesteen määrän laskusta huolimatta havaittiin, että aortan verenpaineet säilyivät kohonneina PA- ja EH-ryhmissä. Taustalla on mahdollisesti kohdennetusta hoidosta huolimatta riittämätön verenpainelääkitys. Suurin osa kirurgisesti hoidetuista PA-potilaista tarvitsee postoperatiivisesti verenpainelääkitystä (31) ja noin 30 %:lla on taustalla EH (36). Taustalla voi olla myös PA:n aiheuttamat pysyvät muutokset verisuonten rakenteessa (19,20). Tutkimuksessa ei havaittu periferian vastuksessa merkittäviä eroja täsmähoidon jälkeen. Sykkeessä tai sydämen minuuttitulavuusindeksissä ei havaittu eroja ryhmien välillä. Nämä havainnot tukevat ajatusta solunulkoisen nesteen kertymisen merkittävästä roolista PA:n hemodynaamisten muutosten taustalla. Jatkossa olisi mielenkiintoista määrittää PA:n spesifin hoidon vaikutus useampiin hemodynaamisiin muuttujiin, kuten pulssiaaltojen etenemisnopeuteen nopeuteen ja verenkierron paineheijasteisiin.

Mittaukset tehtiin kajoamattomasti ja menetelmien on todettu olevan luotettavia (37). Ryhmien erojen vaikutusta pyrittiin vähentämään monimuuttuja-analysillä. PA:n seulontaa ei suoritettu kontrolli- tai EH-ryhmän jäsenille, minkä vuoksi on mahdollista, että näissä ryhmissä on PA-potilaita. Tämä pienentäisi ryhmien välisiä eroja. Potentiaaliset osuudet ovat pienet, EH-potilaita arviolta enintään 10 % (15,16) ja kontrolliryhmässä hyvin pieni osa ovat mahdollisesti diagnosoimattomia PA-potilaita. Myös tehty lääkärintarkastus pienentää tämän virheen riskiä.

Aiemmin on havaittu PA:n hoitotulosten olevan parempia kirurgisesti hoidetuilla kuin lääkehoidossa olevilla potilailla (28,29). Lääkityksen aloituksessa annostuksen nostaminen tarpeeksi korkealle tasolle on tärkeää. On havaittu, että reniinin erityksen suppression poistava spironolaktoniannos laskee PA-potilaiden sydän- ja verisuonisairauksien riskin hoidettujen EH-potilaiden tasolle (27). Kuitenkin yli puolella PA-potilaista lääkeannokset olivat liian pieniä puolen vuoden seurannan jälkeen (38). Suurilla lääkeannoksilla havaitut hormoniaktiivisuuden kautta aiheutuvat haittavaikutukset ovat merkittävä annosnostoa estävä tekijä (39). Tutkimuksessa ei normaalin seurannan lisäksi kontrolloitu PA:n lääkehoidon annoksen riittävää suuruutta. On siis mahdollista, että spironolaktonilla hoidetuista tutkituista osalla annostus on riittämätön, mikä johtaisi pienempiin muutoksiin seuranta-aikana.

Diagnostiikan yksinkertaistaminen ja tietoisuuden lisääminen ovat tavoiteltavia PA:n suhteen. Nykyisin diagnostiikka on puutteellista ja perusterveydenhuollon seulonta riittämätöntä (14,40). Hoitamattomana PA aiheuttaa merkittävää sydän- ja verisuonitautisairastavuutta (21). Havaitut nestetasapainon muutokset huomioiden solunulkoisen nesteen määrittäminen voisi toimia osana PA:n diagnostiikkaa ja hoidon seurantaa. Kajoamattomaan nestetasapainon määrittämiseen on jo kliinisessä käytössä bioimpedanssimäärittäminen, jota käytetään dialyysipotilaiden hoidon kontrolloinnissa (41). Tähän kehitellään tarkempia ja laajemmilla ryhmillä käyttökelpoisia laskukaavoja (42,43). Jatkossa

nämä voisivat mahdollistaa kliinisen käytön myös PA-potilailla. Nykyisin hoidon seurannassa suositellaan plasman kaliumin (26) ja reniinin pitoisuuksien seuranta (44).

ARR:n käyttöä hypertensiopotilaiden erotusdiagnostiikassa puoltaa sen ennustevaikutus myös lievästi kohonneissa, PA:n kriteerit täyttämättömissä, arvoissa (45). Myös normotensiivisillä familiaalista hyperaldosteronismia sairastavilla potilailla on havaittu muutoksia sydämen rakenteessa (46). ARR-seulonnan käyttö voisi olla hyödyllistä entistä laajemmilla potilasryhmillä ja lisätä spironolaktonin käyttöä EH-potilailla aldosteronin liikatuotannon merkkejä havaitessa. Lisätutkimukset hoidon seurannasta ja hyperaldosteronismin lievien muotojen hoidosta ovat aiheellisia.

Nestetasapainon seuranta voi tarjota uuden, suuremmin hoidon ennustevaikutusta kuvaavan, kohteen seurannalle- ja diagnostiikalle PA:ssa. Diagnostiikan kehittyessä lisääntyvät potilasmäärät luovat kannustinta uusien lievemmän haittaprofiilin ja paremman tehon omaavien PA:n lääkkeiden kehittämiseen. Sydämen ja munuaisten vajaatoimintapotilaiden hoitoon on kehitetty mineralokortikoidisereptorien antagonisteja (47,48), joiden potentiaalia PA-potilaiden hoidossa tulisi jatkossa kartoittaa.

5 LÄHTEET

1. Cardiovascular diseases [Internet]. [viitattu 4. tammikuuta 2023]. Saatavissa: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1
2. Tilastokeskus - Kuolemansyyt 2020 [Internet]. [viitattu 4. tammikuuta 2023]. Saatavissa: https://www.stat.fi/til/ksyyt/2020/ksyyt_2020_2021-12-10_tau_001_fi.html
3. Laurent S, H Lip GY, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, ym. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. [viitattu 4. tammikuuta 2023]; Saatavissa: www.escardio.org/guidelines
4. FinTerveys 2017 -seurantatutkimus - THL [Internet]. [viitattu 4. tammikuuta 2023]. Saatavissa: <https://thl.fi/fi/tutkimus-ja-kehittaminen/tutkimukset-ja-hankkeet/kansallinen-finterveys-tutkimus/finterveys-2017-seurantatutkimus>
5. Chiong JR, Aronow WS, Khan IA, Nair CK, Vijayaraghavan K, Dart RA, ym. Secondary hypertension: Current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol.* 20. helmikuuta 2008;124(1):6–21.
6. Cohen JB, Cohen DL, Herman DS, Leppert JT, Byrd JB, Bhalla V. Testing for Primary Aldosteronism and Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use Among U.S. Veterans : A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* maaliskuuta 2021;174(3):289–97.
7. Hall John E., Guyton Arthur C. Guyton and Hall Textbook of medical physiology. 13. p. 2016.

8. Cowley AW, Roman RJ. Control of blood and extracellular volume. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1989 [viitattu 12. tammikuuta 2023];3(2):331–69. Saatavissa: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.tuni.fi/2698141/>
9. Guyton AC. Dominant Role of the Kidneys and Accessory Role of Whole-Body Autoregulation in the Pathogenesis of Hypertension. *Am J Hypertens*. 1989;2(7):575–85.
10. CHOBANIAN A v, BURROWS BA, HOLLANDER W. Body fluid and electrolyte composition in arterial hypertension. II. Studies in mineralocorticoid hypertension. *J Clin Invest*. helmikuuta 1961;40(2):416–22.
11. Choudhary MK, Värri E, Matikainen N, Koskela J, Tikkakoski AJ, Kähönen M, ym. Primary aldosteronism: Higher volume load, cardiac output and arterial stiffness than in essential hypertension. *J Intern Med*. tammikuuta 2021;289(1):29–41.
12. Sane Timo. Lisämunuaisen hormonit - Duodecim Oppiportti. Teoksessa: *Endokrinologia* [Internet]. 2010 [viitattu 11. tammikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.oppoportti.fi/op/end00802/do>
13. Sane Timo. Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä - Duodecim Oppiportti. Teoksessa: *Endokrinologia* [Internet]. 2010 [viitattu 4. tammikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.oppoportti.fi/op/end00803/do>
14. Rossi GP. Primary Aldosteronism: JACC State-of-the-Art Review. *Vsk*. 74, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2019. s. 2799–811.
15. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, ym. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 5. joulukuuta 2006;48(11):2293–300.
16. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, ym. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol*. 11. huhtikuuta 2017;69(14):1811–20.
17. Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, ym. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet*. 7. kesäkuuta 2008;371(9628):1921–6.
18. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. joulukuuta 2002;40(6):892–6.
19. Marney AM, Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Clin Sci (Lond)* [Internet]. syyskuuta 2007 [viitattu 15. tammikuuta 2023];113(6):267–78. Saatavissa: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.tuni.fi/17683282/>
20. Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension* [Internet]. joulukuuta 2005 [viitattu 15. tammikuuta 2023];46(6):1227–35. Saatavissa: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.tuni.fi/16286565/>
21. Rossi G, Boscaro M, Ronconi V, Funder JW. Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends Endocrinol Metab*. huhtikuuta 2005;16(3):104–7.
22. Monticone S, D’Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, ym. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 1. tammikuuta 2018 [viitattu 27. tammikuuta 2023];6(1):41–50. Saatavissa: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.tuni.fi/29129575/>
23. Nevalainen P, Ylänen A, Hämäläinen E, Pörsti I, Matikainen N. Primaarin aldosteronismien diagnostiikka ja hoito. *Aikakauskirja Duodecim*. 2022;1721–31.
24. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, ym. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. toukokuuta 2016;101(5):1889–916.

25. Juutilainen A, Savolainen K, Romppanen J, Turpeinen U, Hämäläinen E, Kemppainen J, ym. Combination of LC-MS/MS aldosterone and automated direct renin in screening for primary aldosteronism. *Clin Chim Acta*. 10. kesäkuuta 2014;433:209–15.
26. Young WF. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. *Vsk*. 285, *Journal of Internal Medicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. s. 126–48.
27. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. tammikuuta 2018;6(1):51–9.
28. Rossi GP, Maiolino G, Flego A, Belfiore A, Bernini G, Fabris B, ym. Adrenalectomy Lowers Incident Atrial Fibrillation in Primary Aldosteronism Patients at Long Term. *Hypertension*. huhtikuuta 2018;71(4):585–91.
29. Reincke M, Bancos I, Mulatero P, Scholl UI, Stowasser M, Williams TA. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 1. joulukuuta 2021;9(12):876–92.
30. Velema M, Dekkers T, Hermus A, Timmers H, Lenders J, Groenewoud H, ym. Quality of Life in Primary Aldosteronism: A Comparative Effectiveness Study of Adrenalectomy and Medical Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1. tammikuuta 2018;103(1):16–24.
31. Rossi GP, Rossitto G, Amar L, Azizi M, Riestter A, Reincke M, ym. Clinical Outcomes of 1625 Patients With Primary Aldosteronism Subtyped With Adrenal Vein Sampling. *Hypertension* [Internet]. 1. lokakuuta 2019 [viitattu 17. tammikuuta 2023];74(4):800–8. Saatavissa: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.tuni.fi/31476901/>
32. Wang X, Luo Q, Wang M, Hu J, Zhang D, Zhang W, ym. Long-term impact of spironolactone compliance on microalbuminuria in patients with primary aldosteronism. *Hypertens Res* [Internet]. 1. huhtikuuta 2021 [viitattu 18. tammikuuta 2023];44(4):426–34. Saatavissa: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.tuni.fi/33299114/>
33. Soinio M, Luukkonen AK, Seppänen M, Kemppainen J, Seppänen J, Pienimäki JP, ym. Functional imaging with ¹¹C-metomidate PET for subtype diagnosis in primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 1. joulukuuta 2020 [viitattu 18. tammikuuta 2023];183(6):539–50. Saatavissa: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.tuni.fi/33055298/>
34. Ichikawa S, Tajima Y, Sakamaki T, Matsuo H, Kogure M, Hirano Y, ym. Effect of spironolactone on fluid volumes and adrenal steroids in primary aldosteronism. *Jpn Circ J* [Internet]. 1984 [viitattu 2. helmikuuta 2023];48(11):1184–96. Saatavissa: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.tuni.fi/6502914/>
35. Nakada T, Furuta H, Katayama T, Sumiya H, Shimazaki J. The effect of adrenal surgery on plasma atrial natriuretic factor and sodium escape phenomenon in patients with primary aldosteronism. *J Urol* [Internet]. 1989 [viitattu 2. helmikuuta 2023];142(1):13–8. Saatavissa: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.tuni.fi/2525199/>
36. Proye CAG, Mulliez EAR, Carnaille BML, Lecomte-Houcke M, Decoulx M, Wemeau JL, ym. Essential hypertension: first reason for persistent hypertension after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism? *Surgery* [Internet]. 1998 [viitattu 23. tammikuuta 2023];124(6):1128–33. Saatavissa: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.tuni.fi/9854594/>
37. Kööbi T, Kaukinen S, Ahola T, Turjanmaa VMH. Non-invasive measurement of cardiac output: whole-body impedance cardiography in simultaneous comparison with thermodilution and direct oxygen Fick methods. *Intensive Care Med* [Internet]. 1997 [viitattu 2. helmikuuta 2023];23(11):1132–7. Saatavissa: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.tuni.fi/9434918/>
38. Tezuka Y, Turcu AF. Real-World Effectiveness of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Primary Aldosteronism. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 26. maaliskuuta 2021

- [viitattu 27. tammikuuta 2023];12. Saatavissa: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.tuni.fi/33841329/>
39. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, Charru A, Devries C, Plouin PF, ym. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* [Internet]. 1. lokakuuta 1987 [viitattu 27. tammikuuta 2023];60(10):820–5. Saatavissa: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.tuni.fi/3661395/>
 40. Mulatero P, Monticone S, Burrello J, Veglio F, Williams TA, Funder J. Guidelines for primary aldosteronism: uptake by primary care physicians in Europe. *J Hypertens* [Internet]. 2016 [viitattu 27. tammikuuta 2023];34(11):2253–7. Saatavissa: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.tuni.fi/27607462/>
 41. Dou Y, Zhu F, Kotanko P. Assessment of extracellular fluid volume and fluid status in hemodialysis patients: current status and technical advances. *Semin Dial* [Internet]. heinäkuuta 2012 [viitattu 23. tammikuuta 2023];25(4):377–87. Saatavissa: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.tuni.fi/22686593/>
 42. Faucon AL, Flamant M, Delanaye P, Lambert O, Essig M, Peraldi MN, ym. Estimating Extracellular Fluid Volume in Healthy Individuals: Evaluation of Existing Formulae and Development of a New Equation. *Kidney Int Rep* [Internet]. 1. huhtikuuta 2022 [viitattu 23. tammikuuta 2023];7(4):810–22. Saatavissa: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.tuni.fi/35497800/>
 43. Ke L, Xu J, Zhao Y, Du Q, Lu H. [Study on calculation method of internal and external fluid capacity of human cells based on bioimpedance spectroscopy]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi* [Internet]. 25. elokuuta 2019 [viitattu 23. tammikuuta 2023];36(4):643–8. Saatavissa: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.tuni.fi/31441266/>
 44. Lim PO, Jung RT, MacDonald TM. Raised aldosterone to renin ratio predicts antihypertensive efficacy of spironolactone: a prospective cohort follow-up study. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 1999 [viitattu 23. tammikuuta 2023];48(5):756–60. Saatavissa: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.tuni.fi/10594479/>
 45. Hundemer GL, Baudrand R, Brown JM, Curhan G, Williams GH, Vaidya A. Renin Phenotypes Characterize Vascular Disease, Autonomous Aldosteronism, and Mineralocorticoid Receptor Activity. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1. kesäkuuta 2017 [viitattu 24. tammikuuta 2023];102(6):1835–43. Saatavissa: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.tuni.fi/28323995/>
 46. Stowasser M, Sharman J, Leano R, Gordon RD, Ward G, Cowley D, ym. Evidence for Abnormal Left Ventricular Structure and Function in Normotensive Individuals with Familial Hyperaldosteronism Type I. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1. syyskuuta 2005 [viitattu 3. helmikuuta 2023];90(9):5070–6. Saatavissa: <https://academic-oup-com.libproxy.tuni.fi/jcem/article/90/9/5070/2838659>
 47. Bramlage P, Swift SL, Thoenes M, Minguet J, Ferrero C, Schmieder RE. Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonism for the treatment of cardiovascular and renal disease. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 1. tammikuuta 2016 [viitattu 27. tammikuuta 2023];18(1):28–37. Saatavissa: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.tuni.fi/26634965/>
 48. Capelli I, Gasperoni L, Ruggeri M, Donati G, Baraldi O, Sorrenti G, ym. New mineralocorticoid receptor antagonists: update on their use in chronic kidney disease and heart failure. *J Nephrol* [Internet]. 1. helmikuuta 2020 [viitattu 27. tammikuuta 2023];33(1):37–48. Saatavissa: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.tuni.fi/30989614/>