

**Epidémiologie de l'Hyperaldostéronisme Primaire (HAP) :
chez qui rechercher une forme sporadique d'HAP ?**

**Epidemiology of Primary Aldosteronism:
who should be screened for a sporadic form of PA**

J-P. Baguet, O. Steichen, C. Mounier-Véhier et P. Gosse

Cet article est la version française de l'article ci-dessous, publié en anglais dans les Annales d'Endocrinologie

Baguet JP, Steichen O, Mounier-Véhier C, Gosse P. **SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 1: Epidemiology of PA, who should be screened for sporadic PA?**

Ann Endocrinol (Paris). 2016 Jul;77(3):187-91. doi: 10.1016/j.ando.2016.01.006. Epub 2016 Apr 15.

Auteurs :

Affiliations

Jean Philippe Baguet: service de Cardiologie, centre d'excellence en hypertension, Clinique Mutualiste de Grenoble, France

jp.baguet@ghm-grenoble.fr

Olivier Steichen AP-HP, hôpital Tenon, Service de Médecine Interne, F-75020, Paris, France

olivier.steichen@aphp.fr

Claire Mounier-Véhier: Service de Médecine Vasculaire et Hypertension Artérielle, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, France

Claire.MOUNIER-VEHIER@CHRU-LILLE.FR

Philippe Gosse: Service de Cardiologie/Hypertension CHU Bordeaux, Bordeaux France

philippe.gosse@chu-bordeaux.fr

Résumé

Selon les études la prévalence de l'hyperaldostéronisme primaire (HAP) chez les patients hypertendus varie de 6 à 18%. Cette prévalence est plus élevée dans chacune des conditions suivantes, qui justifient de rechercher systématiquement un HAP (une seule condition est suffisante) : hypertension artérielle (HTA) sévère (Tension Artérielle Systolique $TAS \geq 180$ mmHg ou Tension Artérielle Diastolique $TAD \geq 110$ mmHg); HTA résistante ($TAS \geq 140$ mmHg ou $TAD \geq 90$ mmHg malgré trithérapie comprenant un thiazidique); HTA associée à une hypokaliémie, qu'elle soit spontanée ou associée à la prise d'un diurétique; HTA ou hypokaliémie associée à un incidentalome surrénalien. Il faut souligner qu'un HAP peut être responsable d'HTA sans hypokaliémie et, plus rarement, d'une hypokaliémie sans HTA. Par ailleurs, dans la mesure où la morbidité cardiovasculaire et rénale de l'HAP est plus élevée que celle observée dans une hypertension essentielle de même niveau tensionnel, il apparaît justifié de rechercher un HAP lorsque le retentissement cardiovasculaire ou rénal de l'hypertension apparaît disproportionné avec le niveau tensionnel.

1 Introduction

L'hyperaldostéronisme primaire (HAP) est une maladie dont la prévalence exacte est difficile à préciser, les études s'y intéressant étant différentes quant à la méthodologie utilisée et aux populations étudiées.

Plusieurs situations cliniques, avant tout liées à la présence d'une hypertension artérielle (HTA), amènent le clinicien à évoquer un HAP. Les patients chez qui doivent être recherché un HAP sont ceux avec une probabilité élevée d'avoir la maladie. Il s'agit des sujets avec : HTA sévère (grade 3) ; HTA résistante ; HTA avec hypokaliémie ; HTA du sujet jeune ; HTA avec incidentalome surrénalien ; HTA avec antécédent familial d'HTA précoce ou d'AVC avant 40 ans ; HTA avec antécédent familial (1^{er} degré) d'HAP

2 Prévalence de l'HAP chez le patient hypertendu

Plusieurs études ont enrichi ces dernières années la littérature sur la prévalence de l'HAP chez l'hypertendu.

Gordon *et coll.* ont retrouvé en 1994 une prévalence d'HAP comprise entre 8,5 et 13% chez 199 hypertendus normokaliémiques, selon que le diagnostic ait été fait sur la base d'un

rapport aldostérone sur rénine plasmatique (RAR), élevé à deux reprises avec un test à la fludrocortisone confirmatif, ou bien à une seule reprise sans test confirmatif (1). Différents auteurs ont par la suite tenté de déterminer cette prévalence dans des centres tertiaires, avec des valeurs situées entre 6,1% et 18% selon les populations étudiées et le mode de diagnostic hormonal (sans ou avec test de confirmation en particulier) (2) (3) (4) (5)(6). Ceci a conduit l'Endocrine Society à retenir une prévalence de l'HAP d'au moins 10% chez le patient hypertendu (7) . En 2012 Hannemann *et coll.* ont réalisé en Allemagne une étude épidémiologique chez 2444 hypertendus avec comme test de dépistage pour l'HAP un RAR élevé, sans réalisation de test de confirmation. Ils ont retrouvé une prévalence d'HAP de 7% (8).

La prévalence des deux formes d'HAP n'est pas la même chez les patients hypertendus. Ainsi, l'HAP idiopathique est plus fréquent que l'adénome de Conn : 6,4% vs. 4,8% dans l'étude PAPY (9) .

La relation entre HTA et HAP passe avant tout par le rôle pro-hypertensif de l'aldostérone. Une grande étude épidémiologique, issue de la cohorte de Framingham, a bien mis en évidence ceci (10). Les auteurs ont ainsi montré chez 1688 sujets normotendus un risque de développer une HTA dans les 4 ans (14,8%) multiplié par 1,61 au sein du quartile le plus élevé d'aldostéronémie. De même, dans cette même cohorte, un RAR élevé, dosé en ambulatoire est associé chez 3326 normotendus à un sur-risque significatif de 1,16 de développer une HTA (16%) après un suivi moyen de 3 ans (11) .

3 Détection de l'HAP dans les populations à prévalence élevée

3.1 HTA sévère

R1. 1 : Un HAP doit être recherché en présence d'une HTA sévère (grade 3, TA systolique \geq 180 mmHg et/ou TA diastolique \geq 110 mmHg)

Recommandation (forte) Niveau de preuve (++)

La prévalence de l'HAP est d'autant plus grande que le grade d'HTA est élevé. Ceci a bien été mis en évidence par plusieurs études menées chez des patients hypertendus (3)(9)(8). Dans l'étude PAPY, Rossi *et coll.* ont ainsi retrouvé une prévalence d'HAP de 6,6% pour une HTA de grade 1, 15,5% pour une HTA de grade 2 et 19% pour une HTA de grade 3 (9). Cette prévalence élevée lorsque l'HTA est sévère a été retrouvée à un niveau similaire (18,3%) par Hannemann *et coll.* lors d'un dépistage de l'HAP par la mesure du RAR (8). A l'inverse, l'HAP reste rare lorsque l'HTA est de grade 1 et un tel niveau de pression artérielle ne doit pas conduire à la recherche systématique d'un HAP, contrairement à ce qui est préconisé par la Japan Endocrine Society (12).

3.2 HTA résistante

R1.2 : un HAP doit être recherché en présence d'une HTA résistante : HTA non contrôlée (\geq 140/90 mmHg) malgré les règles hygiéno-diététiques et au moins trois médicaments antihypertenseurs à dose optimale dont un diurétique thiazidique).

Recommandation (fort) Niveau de preuve (++)

Tout comme la prévalence de l'HAP est plus élevée lorsque le grade de l'HTA est haut, elle est plus élevée lorsque l'HTA est résistante au traitement : la prévalence est en moyenne doublée, de l'ordre de 20%, variable selon les études. Douma *et coll.* ont retrouvé un HAP chez 11,3% (après test de charge en sel) à 20,9% (RAR et aldostéronémie élevés sans test de confirmation) des sujets porteurs d'une HTA résistante au sein d'une cohorte de 1.616 sujets (13). Pour Calhoun *et coll.*, la prévalence est de 30% mais les auteurs ont utilisé l'aldostéronurie et l'activité rénine plasmatique pour définir l'HAP (14). Plus récemment, une étude épidémiologique allemande a retrouvé une prévalence plus basse, de 11,9% (8).

3.3 HTA avec hypokaliémie

R1.3 : Un HAP doit être recherché chez un patient hypertendu en présence d'une hypokaliémie ($<3,5$ mmol/l), permanente ou intermittente, spontanée ou induite par un diurétique, en l'absence de pertes digestives évidentes.

Recommandation (fort) Niveau de preuve (++)

R1.4 : Chez un patient hypertendu la normokaliémie ($\geq 3,5$ et $\leq 5,0$ mmol/l) n'élimine pas un HAP. Un HAP doit être recherché chez un patient normokaliémique si celui-ci présente une autre indication à rechercher un HAP.

Recommandation (fort) Niveau de preuve (++)

Jusqu'à cette dernière décennie, l'association HTA + hypokaliémie ($< 3,5$ mmol/l) représentait un prérequis à la recherche d'un HAP (15). Ceci a été remis en cause du fait de la prévalence élevée d'HAP sans hypokaliémie, que celle-ci soit spontanée ou induite par un diurétique hypokaliémiant. Mulatero *et coll.* ont montré qu'en fait seule une faible (9 à 37% selon les centres) proportion de patients avec HAP sont hypokaliémiques (16). Cet ordre de grandeur est retrouvé par d'autres auteurs (4) (5) (8).

Il reste cependant vrai que les patients hypertendus avec HAP ont une kaliémie plus basse que les autres. Ainsi, Seiler *et coll.* ont retrouvé, chez des patients porteurs d'une HTA, une kaliémie moyenne de 3,74 mmol/l en présence d'un HAP versus 4,37 mmol/l (5). De même, l'hypokaliémie est quasi constante dans les formes les plus sévères d'HAP (9). Un autre élément à prendre en compte est que l'hypokaliémie est plus fréquente dans l'adénome de Conn (48%) que dans l'HAP idiopathique (16,9%) (9).

3.4 HTA avec incidentalome surrénalien

R1. 5 : Un HAP doit être recherché chez un patient porteur d'une HTA ou d'une hypokaliémie et d'une lésion surrénalienne de plus de 10 mm de diamètre de découverte incidentelle (incidentalome surrénalien).

Recommandation (fort) Niveau de preuve (++)

Un incidentalome surrénalien est une lésion surrénalienne de plus de 10 mm de diamètre découverte fortuitement (17), chez un patient sans argument *a priori* pour une pathologie surrénalienne, mais qui peut éventuellement être porteur d'une HTA et/ou d'une hypokaliémie.

La prévalence de l'HAP en présence d'un tel incidentalome est variable selon les études. Elle est ainsi de 1,6% dans une étude rétrospective menée chez 1.096 patients (18), de 2% chez des sujets opérés pour incidentalomes (19) et de 10% ou plus dans d'autres séries (20) (21).

Vierhapper *et coll.* ont montré qu'en présence d'un incidentalome surrénalien, la prévalence de l'HAP était plus importante chez les patients hypertendus (4%) que chez les sujets normotendus (< 1%) (22).

4 Morbimortalité associée à l'hyperaldostéronisme primaire

R 1.6 – L'hypothèse d'un HAP doit être envisagée chez les patients hypertendus dont le retentissement sur les organes cibles ou la morbidité cardiovasculaire est disproportionnée avec le niveau et la durée d'évolution de l'HTA.

Suggestion (faible), Niveau de preuve (++)

R 1.7 – Compte tenu de l'absence d'incidence thérapeutique, les indications des dépistages de souffrance des organes cibles sont les mêmes chez les patients avec HAP que dans la population hypertendue générale.

Recommandation (faible) Niveau de preuve (+)

L'aldostérone joue un rôle délétère dans la cardiopathie ischémique, l'insuffisance cardiaque et les néphropathies chroniques avec protéinurie. Cette action néfaste pourrait être liée à la rétention hydrosodée, l'inflammation, la dysfonction endothéliale, la fibrose (cœur, vaisseaux, reins), la potentialisation sympathique et l'insulinorésistance. Dans l'hyperaldostéronisme primaire (HAP), ces effets pourraient s'ajouter à ceux de l'hypertension et de l'hypokaliémie pour contribuer à un sur-risque cardiovasculaire et rénal.

4.1 Retentissement cardiovasculaire

4.1.1 Retentissement infraclinique

Hypertrophie ventriculaire gauche

Une revue systématique et une grande étude transversale comparative récentes dressent le tableau des connaissances concernant le retentissement anatomique et fonctionnel de l'HAP sur le ventricule gauche (VG) (23) (24). Toutes les études concordent dans l'observation d'une augmentation du volume télédiastolique du VG, associée de façon moins constante à

une augmentation de l'épaisseur des parois, en comparaison à des hypertendus essentiels par ailleurs similaires.

Ces deux phénomènes concourent à un odds ratio de prévalence d'environ 2 pour l'HVG évaluée en échographie chez les patients souffrant d'HAP par rapport aux hypertendus essentiels avec un même niveau de pression artérielle. L'HVG a régressé dans toutes les études qui ont évalué le traitement spécifique de l'HAP (médical ou chirurgical) avec un recul suffisant.

Des études récentes, utilisant des marqueurs de fibrose tissulaire en échographie ou en imagerie par résonnance magnétique, ont confirmé un surcroît de fibrose myocardique au niveau du ventricule gauche (25) (26) (27) (28) (29).

Athérome infraclinique

Des études comparant patients avec HAP à hypertendus essentiels ont trouvé d'autres stigmates de souffrance des organes cibles au delà de ce qui est attendu pour le niveau de pression artérielle et réversibles avec le traitement spécifique : dysfonction endothéliale (30), vélocité de l'onde de pouls (31), épaisseur intima média carotidienne (32-33).

4.1.2 Retentissement clinique

À ce jour, quatre études ont comparé la prévalence des événements cardiovasculaires au diagnostic d'HAP par rapport à leur prévalence chez des hypertendus essentiels appariés au moins sur le niveau de pression artérielle (24) (34-37).

Dans la plus récente de ces études, l'odds ratio de prévalence au diagnostic est de 2,6 pour l'infarctus du myocarde, 1,9 pour la cardiopathie ischémique symptomatique ou revascularisée, 2,9 pour l'insuffisance cardiaque symptomatique, 5,0 pour la fibrillation auriculaire (24). L'odds ratio de prévalence était entre 4 et 5 pour les accidents vasculaires cérébraux dans les études qui l'ont évalué (35-36).

Une de ces études a ensuite comparé le devenir des patients traités pour HAP, comparés à des hypertendus essentiels (36,37). Sous traitement spécifique, qu'il soit médical ou chirurgical, l'incidence des nouveaux événements cardiovasculaire était identique à celle observée chez les hypertendus essentiels appariés dans la première étude (36). Les incidences des accidents vasculaires cérébraux et de la fibrillation auriculaire permanente restaient plus élevées dans les patients avec HAP traité par traitement spécifique que chez des patients appariés avec hypertension essentielle mais la différence était moindre que sous traitement non spécifique (37)

4.2 Retentissement rénal

Une hyperfiltration glomérulaire relative est observée de manière constante au diagnostic des patients souffrant d'HAP comparés à des hypertendus essentiels, comme l'indique une revue systématique récente (38). Le traitement spécifique, médical ou chirurgical, corrige cette hyperfiltration et démasque parfois une insuffisance rénale chronique sous-jacente, plus fréquente que dans l'HTA essentielle (39-42). Il existe également une microalbuminurie deux

fois plus fréquente dans l'HAP que dans l'HTA essentielle de même niveau tensionnel (43), ayant tendance à régresser avec le traitement spécifique médical ou chirurgical (39-41). Une étude récente confirme l'effet similaire du traitement médical et du traitement chirurgical de l'HAP sur ces anomalies (44).

1. **Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC** 1994 High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 21:315-318
2. **Lim PO, Dow E, Brennan G, Jung RT, MacDonald TM** 2000 High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *Journal of human hypertension* 14:311-315
3. **Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, Barraza A, Avila F, Montero J, Huete A, Gederlini A, Fardella CE** 2003 Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 42:161-165
4. **Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, Smithers BM** 2003 High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *Journal of hypertension* 21:2149-2157
5. **Seiler L, Rump LC, Schulte-Monting J, Slawik M, Borm K, Pavenstadt H, Beuschlein F, Reincke M** 2004 Diagnosis of primary aldosteronism: value of different screening parameters and influence of antihypertensive medication. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 150:329-337
6. **Schwartz GL, Turner ST** 2005 Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clinical chemistry* 51:386-394
7. **Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF, Jr., Montori VM** 2008 Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 93:3266-3281
8. **Hannemann A, Bidlingmaier M, Friedrich N, Manolopoulou J, Spyroglou A, Volzke H, Beuschlein F, Seissler J, Rettig R, Felix SB, Biffar R, Doring A, Meisinger C, Peters A, Wichmann HE, Nauck M, Wallaschofski H, Reincke M** 2012 Screening for primary aldosteronism in hypertensive subjects: results from two German epidemiological studies. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 167:7-15
9. **Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porter E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F** 2006 A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *Journal of the American College of Cardiology* 48:2293-2300
10. **Vasan RS, Evans JC, Larson MG, Wilson PW, Meigs JB, Rifai N, Benjamin EJ, Levy D** 2004 Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *The New England journal of medicine* 351:33-41
11. **Newton-Cheh C, Guo CY, Gona P, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, Kathiresan S, O'Donnell CJ, Musone SL, Camargo AL, Drake JA, Levy D, Hirschhorn JN, Vasan RS** 2007

- Clinical and genetic correlates of aldosterone-to-renin ratio and relations to blood pressure in a community sample. *Hypertension* 49:846-856
12. **Nishikawa T, Omura M, Satoh F, Shibata H, Takahashi K, Tamura N, Tanabe A** 2011 Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism--the Japan Endocrine Society 2009. *Endocrine journal* 58:711-721
 13. **Douma S, Petidis K, Doulas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, Papadopoulos N, Vogiatzis K, Zamboulis C** 2008 Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 371:1921-1926
 14. **Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM** 2004 Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest* 125:112-117
 15. **Kaplan N** 1994 Clinical hypertension 6th ed. . Baltimore: Williams & Wilkins 389-408
 16. **Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF, Jr.** 2004 Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 89:1045-1050
 17. **Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S** 2009 Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 161:513-527
 18. **Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A** 2000 A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 85:637-644
 19. **Bulow B, Ahren B** 2002 Adrenal incidentaloma--experience of a standardized diagnostic programme in the Swedish prospective study. *Journal of internal medicine* 252:239-246
 20. **Kim HY, Kim SG, Lee KW, Seo JA, Kim NH, Choi KM, Baik SH, Choi DS** 2005 Clinical study of adrenal incidentaloma in Korea. *The Korean journal of internal medicine* 20:303-309
 21. **Unger N, Lopez Schmidt I, Pitt C, Walz MK, Philipp T, Mann K, Petersenn S** 2004 Comparison of active renin concentration and plasma renin activity for the diagnosis of primary hyperaldosteronism in patients with an adrenal mass. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 150:517-523
 22. **Vierhapper H** 2007 Determination of the aldosterone/renin ratio in 269 patients with adrenal incidentaloma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 115:518-521
 23. **Milan A, Magnino C, Fabbri A, Chiarlo M, Bruno G, Losano I, Veglio F** 2012 Left heart morphology and function in primary aldosteronism. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 19:11-17
 24. **Savard S, Amar L, Plouin PF, Steichen O** 2013 Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension* 62:331-336
 25. **Rossi GP, Di Bello V, Ganzaroli C, Sacchetto A, Cesari M, Bertini A, Giorgi D, Scognamiglio R, Mariani M, Pessina AC** 2002 Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism. *Hypertension* 40:23-27
 26. **Lee HH, Hung CS, Wu XM, Wu VC, Liu KL, Wang SM, Lin LC, Chen PC, Guo YL, Chueh SC, Lin YH, Ho YL, Wu KD** 2013 Myocardial ultrasound tissue characterization of patients with primary aldosteronism. *Ultrasound in medicine & biology* 39:54-61
 27. **Lin YH, Lee HH, Liu KL, Lee JK, Shih SR, Chueh SC, Lin WC, Lin LC, Lin LY, Chung SD, Wu VC, Kuo CC, Ho YL, Chen MF, Wu KD** 2011 Reversal of myocardial fibrosis in patients with unilateral hyperaldosteronism receiving adrenalectomy. *Surgery* 150:526-533
 28. **Lin YH, Wu XM, Lee HH, Lee JK, Liu YC, Chang HW, Lin CY, Wu VC, Chueh SC, Lin LC, Lo MT, Ho YL, Wu KD** 2012 Adrenalectomy reverses myocardial fibrosis in patients with primary aldosteronism. *Journal of hypertension* 30:1606-1613
 29. **Freel EM, Mark PB, Weir RA, McQuarrie EP, Allan K, Dargie HJ, McClure JD, Jardine AG, Davies E, Connell JM** 2012 Demonstration of blood pressure-independent noninfarct

- myocardial fibrosis in primary aldosteronism: a cardiac magnetic resonance imaging study. *Circulation* 5:740-747
30. **Tsuchiya K, Yoshimoto T, Hirata Y** 2009 Endothelial dysfunction is related to aldosterone excess and raised blood pressure. *Endocrine journal* 56:553-559
 31. **Strauch B, Petrak O, Zelinka T, Wichterle D, Holaj R, Kasalicky M, Safarik L, Rosa J, Widimsky J, Jr.** 2008 Adrenalectomy improves arterial stiffness in primary aldosteronism. *American journal of hypertension* 21:1086-1092
 32. **Lin YH, Lin LY, Chen A, Wu XM, Lee JK, Su TC, Wu VC, Chueh SC, Lin WC, Lo MT, Wang PC, Ho YL, Wu KD** 2012 Adrenalectomy improves increased carotid intima-media thickness and arterial stiffness in patients with aldosterone producing adenoma. *Atherosclerosis* 221:154-159
 33. **Holaj R, Rosa J, Zelinka T, Strauch B, Petrák O, Indra T, et al** 2015. Long-term effect of specific treatment of primary aldosteronism on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 33:874-82
 34. **Takeda R, Matsubara T, Miyamori I, Hatakeyama H, Morise T** 1995 Vascular complications in patients with aldosterone producing adenoma in Japan: comparative study with essential hypertension. The Research Committee of Disorders of Adrenal Hormones in Japan. *Journal of endocrinological investigation* 18:370-373
 35. **Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ** 2005 Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *Journal of the American College of Cardiology* 45:1243-1248
 36. **Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, Sechi LA** 2008 Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Archives of internal medicine* 168:80-85
 37. **Mulatero P, Monticone S, bertello C, Viola A, Tizzani D, Iannaccone A et al.** Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4826-33
 38. **Kuo CC, Wu VC, Tsai CW, Wu KD** 2011 Relative kidney hyperfiltration in primary aldosteronism: a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 12:113-122
 39. **Ribstein J, Du Cailar G, Fesler P, Mimran A** 2005 Relative glomerular hyperfiltration in primary aldosteronism. *J Am Soc Nephrol* 16:1320-1325
 40. **Sechi LA, Novello M, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi GL, Catena C** 2006 Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *Jama* 295:2638-2645
 41. **Wu VC, Kuo CC, Wang SM, Liu KL, Huang KH, Lin YH, Chu TS, Chang HW, Lin CY, Tsai CT, Lin LY, Chueh SC, Kao TW, Chen YM, Chiang WC, Tsai TJ, Ho YL, Lin SL, Wang WJ, Wu KD** 2011 Primary aldosteronism: changes in cystatin C-based kidney filtration, proteinuria, and renal duplex indices with treatment. *Journal of hypertension* 29:1778-1786
 42. **Utsumi T, Kawamura K, Imamoto T, Nagano H, Tanaka T, Kamiya N, Nihei N, Naya Y, Suzuki H, Ichikawa T** 2012 Preoperative masked renal damage in Japanese patients with primary aldosteronism: identification of predictors for chronic kidney disease manifested after adrenalectomy. *Int J Urol* 20:685-691
 43. **Rossi GP, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mannelli M, Matterello MJ, Montemurro D, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Pessina AC, Mantero F** 2006 Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension* 48:232-238
 44. **Fourkotis V, Vonend O, Diederich S, Fischer E, Lang K, Endres S, Beuschlein F, Willenberg HS, Rump LC, Allolio B, Reincke M, Quinkler M** 2013 Effectiveness of eplerenone or spironolactone treatment in preserving renal function in primary aldosteronism. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 168:75-81