

일차성 알도스테론증

서울대학교 의과대학 내과학교실, 서울특별시 보라매병원 내분비대사내과

김 상 완

Primary Aldosteronism

Sang Wan Kim

*Department of Internal Medicine, Seoul Metropolitan Government Borame Medical Center,
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

Primary aldosteronism (PA) is characterized by inappropriately high production of aldosterone relatively autonomous from the renin-angiotensin system and no suppression by sodium loading. The prevalence of PA is estimated more than 10% among nonselected hypertensive patients. PA is clinically very important since patients with PA have higher cardiovascular morbidity and mortality than age- and sex-matched patients with essential hypertension and the same degree of blood pressure elevation. The ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity (ARR) has been generally accepted as a first-line screening test. ARR might be affected by patient age, anti-hypertensive drugs, posture and menstrual cycles. Once the ARR is measured, confirmative test should be performed. Although a gold standard confirmative test for PA is not yet identified, intravenous saline loading test is widely used. Adrenal venous sampling (AVS) is a gold standard for differentiation of unilateral from bilateral forms of PA. Since adrenal CT imaging has limitations to accurate diagnosis of PA, AVS is recommended for all patients who wish to pursue surgical treatment. Although unilateral laparoscopic adrenalectomy is the optimal treatment for patients with aldosterone producing adenoma or unilateral hyperplasia, strong evidence linking adrenalectomy with improved quality of life, morbidity or mortality is not available. Mineralocorticoid receptor antagonists, spironolactone or eplerenone, are recommended for pharmacologic therapy of PA. (Korean J Med 2012;82:396-402)

Keywords: Primary aldosteronism; Ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity; Adrenal venous sampling; Unilateral laparoscopic adrenalectomy

서 론

일차성 알도스테론증(primary aldosteronism, PA)는 알도스테론이 레닌-알도스테론 계로부터 자동능을 가짐으로 저레닌,

고알도스테론증을 동반한 고혈압을 나타내며 소나움 부하 등으로 억제되지 않는 질환이다. 1955년 미국 미시간 대학의 Conn 교수에 의해 처음 기술되었는데 그 환자는 34세의 여자로서 고혈압, 간헐적 마비, 저칼륨혈증을 동반하였고 부신

Correspondence to Sang Wan Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul Metropolitan Government Borame Medical Center, Seoul National University College of Medicine, 20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 156-707, Korea

Tel: +82-2-870-2223, Fax: +82-2-870-3863, E-mail: swkimmd@snu.ac.kr

선종이 제거됨으로 완치되었다[1]. PA의 원인으로는 Conn 병으로 알려진 알도스테론 분비 종양(aldosterone producing adenoma, APA), 특발성 고알도스테론증(idiopathic hyperaldosteronism, IHA)이 있으며 드물게 유전성 질환인 당류코르티코이드 억제성 알도스테론증(glucocorticoid-remediable aldosteronism, GRA)이 있다. 과거에는 저칼륨혈증이 PA의 필수 조건임을 감안하여 전체 고혈압 환자의 1% 이하만이 PA라고 생각하였으나 여러 단면 연구와 전향적 연구의 결과 PA의 유병률은 고혈압 환자의 10% 이상으로 보고되고 있다[2]. 따라서 PA는 완치가 가능한 고혈압의 가장 흔한 원인임으로 임상적으로 중요하다.

본 론

병태 생리와 임상적 중요성

알도스테론은 주로 레닌, 안지오텐신 II에 의해 부신 피질의 사구대(zona glomerulosa)에서 합성되지만 부신피질자극 호르몬(adrenocorticotrophin, ACTH), 혈중 칼륨, 도파민에 의해서도 영향을 받는다. 알도스테론은 핵 속에 위치한 염류코르티코이드 수용체에 결합하여 유전자 발현을 촉진한다. 신 세뇨관 상피세포에서 알도스테론은 소디움의 섭취를 촉진하여 체액 용적과 심박출량을 증가시킨다. 소디움의 재흡수는 칼슘의 배설을 동반하므로 과거에는 저칼륨혈증이 PA에 필수적인 소견이라 생각했었지만 대부분의 환자들에서 혈중 칼륨이 정상이라는 사실이 나중에 알려지게 되었다[3-5].

고혈압 외에도 고알도스테론혈증은 산화성 스트레스와 콜라겐 재형성을 증가시켜 고혈압과 독립적으로 내피 세포의 기능 이상, 좌심실비후 그리고 신장 및 심장과 혈관에서의 섬유화를 초래한다[6]. 실제 본태성 고혈압 환자보다 PA 환자에서 혈압에 비의존적으로 뇌졸중, 심근 경색, 심방 세동 등의 주요 심혈관계 사건의 발생이 더 흔하다고 보고되었다[7]. 실제로 다기관 임상 연구에서 기존의 약제에 염류코르티코이드 수용체 차단제를 추가하였을 때 심혈관계 합병증의 동반된 PA 환자의 유병률과 사망률을 감소시켰다[8,9]. 그 외에도 본태성 고혈압 환자보다 PA 환자에서 대사 증후군의 더 흔하다는 보고가 있으나 아직 기전은 불확실하다[10].

진단

선별 검사가 필요한 대상

다음의 경우 PA에 대한 선별검사가 고려되어야 한다[11].

- 1) 고혈압에 저칼륨혈증이 동반되거나 저용량의 이뇨제 투여에도 저칼륨혈증이 유발되는 경우
- 2) 중증의 고혈압(Joint National Committee 7의 2기 고혈압에 해당되는 경우), 즉 수축기 160 mmHg 이상이거나 이완기 100 mmHg 이상인 경우
- 3) 세 가지 이상의 항고혈압제를 필요로 하는 경우
- 4) 20세 미만의 어린 나이에 고혈압이 발견된 경우
- 5) 부신 우연종이 있는 경우
- 6) 이차성 고혈압에 대한 평가가 이루어질 때
- 7) 친척 중에 PA 환자가 있는 고혈압 환자

선별 검사

레닌-알도스테론 비(aldosterone: renin ratio, ARR)

가장 신뢰도가 높은 선별 검사이나 검사실 간의 측정 방법이 표준화되어 있지 않으므로 선별 검사로만 사용되어야 한다. 아침 기립 시에 혈장 알도스테론(plasma aldosterone concentration, PAC)과 혈장 레닌 활성도(plasma renin activity, PRA)를 동시에 측정한다. ARR 20 (PAC: ng/dL, PRA: ng/mL/h) 이상이면서 PAC > 15 ng/dL인 경우에 알도스테론 자율 분비가 의심되는데 Mayo clinic의 보고에 의하면 외과적으로 확진된 APA 환자의 90% 이상에서 ARR (PAC [ng/dL]: PRA [ng/mL/hr])가 20 이상이면서 PAC가 15 ng/dL 이상이었다[12].

ARR 측정 조건

ARR은 저칼륨혈증을 교정하고 식음을 제한하지 않은 상태에서 측정해야 하며 아침 기상 2시간이 경과한 후 앓은 상태에서 채혈하는 것이 좋다. 많은 종류의 항고혈압 약제가 ARR에 영향을 주기 때문에 ARR을 측정하기 전에 현재 사용 중인 항고혈압제를 확인해야 한다.

ARR 해석에 영향을 미치는 항고혈압제: 염류코르티코이드 수용체 차단제(spironolactone, eplerenone), 레닌 억제제, 고용량(> 5 mg/dL) amiloride 등은 최소한 4주간 중단한다. 안지오텐신 전환효소 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제, 디하이드로피리딘 칼슘 통로 차단제, 칼륨 비보존성 이뇨제, 비스테로이드 항염제, 베타 차단제, 중추성 알파 2 작용제 등은 최소 2주간 중단한다. 하지만 실제 임상에서는 2주 이

상 약제를 중단하는 것이 현실적으로 어려울 수 있다. 더구나 ARR에 대한 항고혈압제의 영향에 대해서도 논란이 있는 실정이다. 안지오텐신 전환효소 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제, 디하이드로피리딘 칼슘 통로 차단제, 칼륨 비보존성 이뇨제 등은 PRA를 상승시킬 수 있으므로 오히려 이 약제를 복용하는 경우에 PRA가 매우 낮다면 PA가 강력하게 의심될 수 있다[4]. 베타 차단제나 중추성 알파-2 작용제는 상대적으로 알도스테론보다 상대적으로 레닌의 분비를 더욱 억제시키므로 PA가 아닌 본태성 고혈압 환자들에서도 ARR이 증가되지만 이 경우에도 대개 PAC는 15 ng/dL 이하이므로 감별에 도움이 될 수 있다[12]. 이뇨제나 염류 코르티코이드 수용체 차단제는 PRA와 PAC 모두 증가시키며 그 중에서도 PRA 증가 폭이 훨씬 크므로 ARR이 감소된다. 이 약제들은 ARR에 가장 뚜렷한 영향을 미치므로 최소 4-6주 중단 후 선별 검사를 시행해야 한다. 표 1에서 ARR에 영향을 거의 미치지 않는 것으로 알려진 항고혈압제를 기술하였다[2]. 따라서 선별 검사나 확진 검사 시에 이 약제들을 사용할 수 있다.

그 외 ARR 해석에 영향을 미치는 약제: 항고혈압제뿐 아니라 흔히 사용되는 경구 피임약이나 항우울제도 ARR에 영향을 미칠 수 있다. 에스트로젠은 간에서 안지오텐시노젠 생성을 유발하여 결과적으로 안지오텐신 II를 상승시키게 되어 음성 되먹이기 기전에 의해 결과적으로는 레닌 분비를 억제시킨다[13]. 생리 주기가 ARR에 영향을 미친다는 보고가 있는데 26명의 저레닌혈증을 보이는 여자 고혈압 환자들 중 생리 주기 7일째에 비해 21일째에 환자들의 68%에서 ARR이 증가되며 알도스테론이 15 ng/dL 이상 증가된다고 하였다[14]. 약제 외에도 65세 이상의 고령 환자에서 혈중 레닌이 감소되어 ARR이 증가될 수 있다.

활성형 레닌 농도(active renin concentration, ARC)

PRA의 측정은 안지오텐신의 생리적 농도에 영향을 받게 되며 아직 검사실 간의 표준화가 되지 않았다는 문제가 있다. 이런 문제를 극복하기 위해 단클론 항체를 통해 혈중 레닌을 직접 측정하는 방법이 개발되었고 몇 기관에서 현재 PRA대신 ARC로 레닌을 측정하고 있다. ARC (ng/L)를 사용할 경우 검체를 냉각하게 되면 cryoactivation에 의해 ARC가 증가될 수 있으므로 검체는 실온에 보관해야 한다[2]. 아직 PA의 진단을 위한 PAC:ARC의 기준값에 대해서는 연구가 제한적이며 3.2-9.0 ng/dL:ng/L 등 다양한 결과가 제시되었으므로 PRA를 대체하기 위해서는 보다 큰 규모의 코호트 연구 결과가 필요하다[15-17].

확진 검사

확진 검사는 PA의 진단을 위해 ARR이 상승된 환자들에 대해 반드시 시행되어야 하지만 어떤 검사를 시행해야 하는지는 아직 논란이 있으며 여러 검사 중 한 가지 검사를 추천하기에는 아직 연구 결과가 부족한 실정이다. 확진 검사는 내분비 전문의가 있는 기관에서 시행되는 것이 원칙이다.

생리 식염수 부하 검사

정상인은 생리식염수에 의한 세포 외액의 증가에 의해 PAC가 감소하지만 PA 환자는 이러한 반응을 보이지 않는데 착안하여 최소한 30분 이상 침상 안정 후 앓은 상태에서 혈액을 채취한 다음 환자가 누워있는 상태에서 4시간 동안 생리 식염수 2 L를 주입 펌프를 통해 정맥 주사한 후 다시 혈액을 채취하여 PAC를 측정한다. 이 시간 동안 환자의 활동을 최소한으로 제한하며 특히 생리 식염수 부하 후 혈액 채취 직전 30분간은 활동을 금지한다. 검사가 진행되는 동안 환자의 안전을 고려하기 위해 혈압과 증상을 모니터링해야

Table 1. Medications that have minimal effects on plasma aldosterone levels and can be used to control hypertension during case finding and confirmatory testing for PA [2]

Drug	Class	Usual Dose	Comments
Verapamil slow-release	Non-dihydropyridine calcium channel blocker	90-120 mg twice daily	Use singly or in combination with the other agents listed in this table
Hydralazine	Vasodilator	10-12.5 mg twice daily	Commence verapamil slow release first to prevent reflex tachycardia
Prazosin	α -blocker	0.5-1 mg two to three times daily	Monitor for postural hypotension
Doxazosin	α -blocker	1-2 mg once daily	Monitor for postural hypotension
Terazosin	α -blocker	1-2 mg once daily	Monitor for postural hypotension

한다. 정상인의 경우 PAC가 5 ng/dL 미만으로 억제되지만 PA 환자는 PAC가 10 ng/dL 이상으로 억제되지 않는다. 심기 능이 감소되어 있거나 심부전이 의심되는 경우 시행해서는 안된다[2].

캡토프릴 검사

최소한 30분 이상 침상 안정 후 혈액을 채취한 다음 캡토프릴 50 mg을 투여한다. 침상 안정 후 60, 90분 후에 혈액을 채취한다. PA의 경우 ARR이 계속 20 이상이거나 PAC가 12 ng/dL으로 증가되어 있다[18].

맥관 부종이나 신혈관성 고혈압이 있는 환자들에서는 캡토프릴에 의한 과도한 혈압 강하와 관련한 속이 유발될 수 있으므로 주의해야 한다.

원인 질환 분류

PA의 원인 질환에 따라 치료 방침이 완전히 달라지기 때문에 원인 질환을 결정하는 것이 매우 중요하다.

부신 CT

일단 PA으로 확진되면 부신 CT를 시행한다. 일반적으로 알도스테론 분비 종양의 경우 크기가 2 cm 이하의 균질한 형태를 보이며 Hounsfield unit은 대개 10 이하이다. PA 환자에서의 CT의 제한점은 작은 알도스테론 분비 종양과 양측성 부신 증식증과의 감별이 어렵다는 점, 부신우연종의 가능성, 실제 부신 정맥 채혈과의 일치도가 낮다는 점 등이다[2,19]. 실제 950명의 PA 환자를 검토하였을 때 CT나 MRI의 진단율은 62% 정도였다[20]. 따라서 CT나 MRI에만 의존하는 것

은 PA 환자를 부적절하게 치료할 가능성이 있다.

부신 정맥 채혈(adrenal venous sampling)

부신 정맥 채혈은 일측성 알도스테론 과분비를 측정하기 위한 표준 검사이며 숙련된 영상의학 전문의에 의해 수행되어야 한다. 2008년 미국내분비학회에서 제정된 임상진료 지침은 PA가 확진된 환자가 수술을 할 의향이 있다면 부신 정맥 채혈을 하도록 권고하고 있다[2]. 하지만 아직까지 부신 정맥 채혈의 성공률, 안전성, 재현성과 검사 방법과 결과 해석의 표준화 그리고 검사의 민감도와 특이도 등 여러 분야에서 'gold standard'에서 기대되는 요건을 제대로 충족시키지 못하고 있다는 논란이 있다[21]. 뿐만 아니라, 부신 정맥 채혈이 환자의 예후에 어떤 영향을 미치는지에 대한 전향적, 무작위적 연구 결과는 없는 실정이다.

부신 정맥 채혈 결과를 해석할 때 가장 주의해야 할 사항은 채혈이 부신 정맥에서 선택적으로 이루어졌는지 확인하는 것이다. 특히 우측 부신 정맥은 하대 정맥으로부터 직접 분지되므로 혈관 도자가 어려울 수 있다[22]. 대개 하대 정맥에 비해 코티졸 농도가 3배 이상 높을 때 선택적 채혈이 이루어졌다고 판단한다. 해부학적 변이에 따라 부신 정맥으로 횡격막 정맥혈이 유입되어 알도스테론 값이 희석될 수 있으므로 검사를 해석할 때는 코티졸 값으로 보정된 알도스테론 값(normalized aldosterone)을 사용한다[23]. 일반적으로 양측 부신 정맥의 보정된 알도스테론 비가 4:1 이상이면서 건측 부신 정맥의 보정된 알도스테론이 하대 정맥보다 적을 때 편측화되었다고 할 수 있다[23]. 양측 부신증식증의 경우 양측 부신 정맥의 보정된 알도스테론 값이 하대 정맥의 것과

Table 2. Result of bilateral adrenal venous sampling

	Aldosterone (ng/dL)	Cortisol (μg/dL)	Normalized aldosterone	Rt/Lt normalized aldosterone	Nondominant/IVC normalized aldosterone
Rt	25,900	550	47.1	53.8	
Lt	586	670	0.9		0.01
IVC	1470	12.2	120.5		

A 54-year-old-man had a 9-year history of hypertension and a 1-year history of hypokalaemia. The case-detection test results for primary aldosteronism were positive, with a plasma aldosterone concentration (PAC) of 68.5 ng/dL and low plasma renin activity (PRA) of less than 0.1 ng/mL per hour. The confirmatory test results for primary aldosteronism were also positive, with suppressed aldosterone of 103.3 ng/dL on a saline loading test. The adrenal-directed computed tomography scan showed normal adrenal glands. Adrenal venous sampling lateralized aldosterone secretion to the right adrenal and a cortical adenoma measuring 7 mm was found at laparoscopic right adrenalectomy. The postoperative PAC was < 1 ng/dL. Hypokalemia was cured and blood pressure was normalized without antihypertensive medications.

Rt, right adrenal vein; Lt, left adrenal vein; IVC, inferior vena cava.

같거나 크다. 표 2는 생리 식염수 부하 검사로 PA가 확진된 54세 남자 환자의 부신 정맥 채혈 결과이다. CT상 부신은 정상 소견이었으나 부신 정맥 채혈 검사를 시행하였을 때 우측으로 편측화되어 있는 소견이었다.

치료

수술 치료

일측성 복강경 부신절제술은 알도스테론 분비 종양이나 일측성 부신 증식증 환자에서 적절한 치료로 추천된다. 수술 후 환자의 35-60% 정도에서 항고혈압제의 도움 없이 혈압이 140/90 mmHg으로 조절된다[24-26]. 수술 후 완치와 관련된 인자로는 고혈압의 가족력이 없는 경우, 수술 전 두 가지 이하의 항고혈압제를 사용한 경우, 젊은 나이, 5년 미만의 짧은 이환기, spironolactone에 대한 반응, 수술 전 ARR이 높거나 알도스테론의 요 배설이 많은 경우 등이 있다[27,28]. 복강경 부분 부신절제술을 시행할 경우 수술 시간이 짧고 정상 부신 조직을 보존하는 등의 약간의 이점은 있을 수 있지만 다결절성 병변에 의해 수술 후 PA가 지속될 수 있으므로 부신 전절제술이 원칙이다. 아직까지 PA에 대한 복강경 부신절제술의 PA의 사망률, 이환율, 삶의 질 등의 결과에 대한 잘 고안된 연구 결과는 없는 실정이다. 수술 후 병리 검사로 최종 진단이 이루어지며 작은 APA와 IHA의 감별 진단을 위해서는 스테로이드 합성효소의 면역화학염색이 도움이 된다. IHA의 경우 aldosterone synthetase (CYP11B2)와 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (3 β -HSD)가 과증식성 사구대에서 발현이 증가되어 있으나 APA의 경우 종양 주변 정상 사구대에서 발현이 감소되어 있다[18].

약물 치료

IHA 또는 수술하지 못하는 APA나 일측성 증식증 환자는 spironolactone이나 eplerenone과 같은 염류 코르티코이드 수용체 차단제(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)를 투여해야 한다. Spironolactone은 안드로젠과 프로게스테론 수용체에도 결합하여 남자에서 여성형유방이나 성기능 감소, 여자에게 월경 이상 등을 일으킬 수 있으므로 사용이 제한된다. 특히 여성형 유방의 경우 하루 spironolactone 50 mg을 복용하는 남자의 6.9%, 150 mg을 복용하는 경우 50% 이상에서 보고된다[29]. 반면에 eplerenone은 안드로젠과 프로게스테론 수용체에 대한 친화도가 매우 낮아 이러한 부작용이 매우 적지만 가격이 비싸다. 최근 2,737명의 정도의 증상을

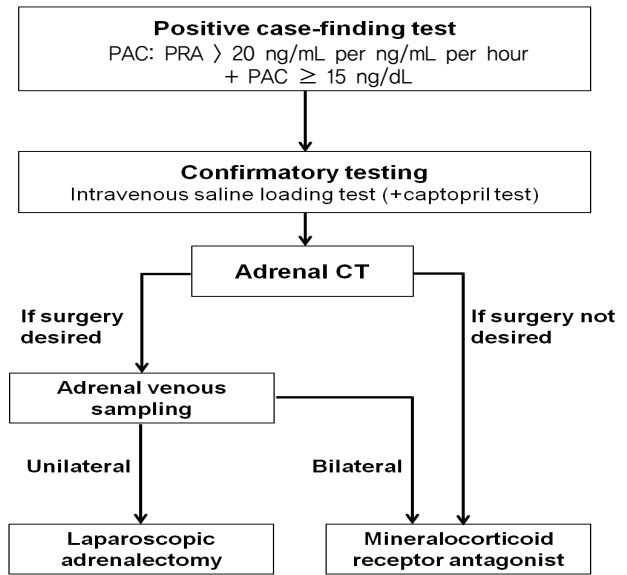


Figure 1. Algorithm for the screening, confirmation, subtype evaluation, and treatment of primary aldosteronism. PAC, plasma aldosterone concentration, PRA, plasma rennin activity.

보이는 수축기 심부전 환자에게 eplerenone을 하루 최대 50 mg을 2년 정도 투여하였을 때 사망 위험과 입원 위험을 개선시켰다는 결과가 보고되었다[30]. MRA를 우선적으로 사용하고 필요하면 칼슘 차단제를 추가할 수 있다. Spironolactone은 하루 12.5 mg부터 사용할 수 있다.

GRA의 경우 ACTH를 억제하기 위해 당류 코르티코이드를 사용하는데 의인성 쿠싱증후군이 발생하지 않는 최소 유효 용량을 사용해야 한다. 당류 코르티코이드 투여만으로 혈압이 정상화되지 않을 경우 추가적인 MRA 투여를 고려해야 하며 그 외 항고혈압제도 사용할 수 있다[31].

결론

PA는 전체 고혈압 환자의 10% 내외로 추정되며 완치가 가능한 고혈압의 가장 흔한 원인이다. 앞에서 살펴본 내용을 중심으로 진단 및 치료에 대한 알고리즘을 그림 1에서 제시하였다. 진단을 위해서는 ARR의 증가와 후속적인 알도스테론 억제 검사가 요구된다. 원인 질환의 감별은 치료를 위해 필수적이며 부신 CT가 진단에 제한점이 있으므로 수술을 고려하는 환자들에서 부신 정맥 채혈이 추천된다. APA의 치료로는 일측성 복강경 부신절제술이 적절하며 약물학적 치료로 MRA의 사용이 추천된다.

중심 단어: 일차성 알도스테론증, 혈장 레닌-알도스테론 비, 부신 정맥 채혈, 일측성 복강경 부신절제술

REFERENCES

1. Conn JW. Presidential address: I. painting background: II. primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1955;45:3-17.
2. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3266-3281.
3. Fardella CE, Mosso L, Gómez-Sánchez C, et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1863-1867.
4. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002;40:897-902.
5. Rossi E, Regolisti G, Negro A, Sani C, Davoli S, Perazzoli F. High prevalence of primary aldosteronism using postcap-topril plasma aldosterone to renin ratio as a screening test among Italian hypertensives. *Am J Hypertens* 2002;15(10 Pt 1):896-902.
6. Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:235-241.
7. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1243-1248.
8. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
9. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES): Rales Investigators. *Circulation* 2000;102:2700-2706.
10. Fallo F, Veglio F, Bertello C, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:454-459.
11. Mattsson C, Young WF Jr. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:198-208.
12. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:607-618.
13. Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 1996;61:166-171.
14. Fommei E, Ghione S, Ripoli A, et al. The ovarian cycle as a factor of variability in the laboratory screening for primary aldosteronism in women. *J Hum Hypertens* 2009;23:130-135.
15. Ferrari P, Shaw SG, Nicod J, Saner E, Nussberger J. Active renin versus plasma renin activity to define aldosterone-to-renin ratio for primary aldosteronism. *J Hypertens* 2004;22:377-381.
16. Olivieri O, Ciacciarelli A, Signorelli D, et al. Aldosterone to Renin ratio in a primary care setting: the Bussolengo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4221-4226.
17. Unger N, Lopez Schmidt I, Pitt C, et al. Comparison of active renin concentration and plasma renin activity for the diagnosis of primary hyperaldosteronism in patients with an adrenal mass. *Eur J Endocrinol* 2004;150:517-523.
18. Nishikawa T, Omura M, Satoh F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism: the Japan Endocrine Society 2009. *Endocr J* 2011;58:711-721.
19. Cicala MV, Mantero F. Primary aldosteronism: what consensus for the diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:915-921.
20. Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L, et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med* 2009;151:329-337.
21. Stewart PM, Allolio B. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: time for a reality check. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:146-148.
22. Lee JS, Kang MY, Kim SW, Shin CS, Kim SY, Chung JW. The clinical implication and problems of adrenal vein sampling in patients with primary aldosteronism. *J Korean Endocr Soc* 2007;22:428-435.
23. Young WF, Stanson AW. What are the keys to successful adrenal venous sampling (AVS) in patients with primary aldosteronism? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:14-17.
24. Meyer A, Brabant G, Behrend M. Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism. *World J Surg* 2005;29:155-159.
25. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* 2001;135:258-261.
26. Sywak M, Pasieka JL. Long-term follow-up and cost benefit of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism. *Br J Surg* 2002;89:1587-1593.
27. Celen O, O'Brien MJ, Melby JC, Beazley RM. Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism.

- Arch Surg 1996;131:646-650.
28. Proye CA, Mulliez EA, Carnaille BM, et al. Essential hypertension: first reason for persistent hypertension after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism? Surgery 1998;124:1128-1133.
29. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. Am J Cardiol 1987;60:820-825.
30. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011;364:11-21.
31. Dluhy RG, Lifton RP. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:4341-4344.