



8

Primary aldosteronism

วาสิตา วราชิต ภาคสุข
สารัช สุนทรโยธิน

Primary aldosteronism (PA) เป็นภาวะที่เกิดจากความผิดปกติของ Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) ทำให้เกิดความผิดปกติของการควบคุมความดันโลหิต หรือ สมดุลเพิ่มขึ้นของ aldosterone โดยที่พบว่ามี renin ต่ำ (suppressed plasma renin activity) พบว่า PA เป็นสาเหตุของภาวะความดันโลหิตสูงมากกว่าร้อยละ 5 ของผู้ป่วยที่โรคความดันโลหิตสูงที่พบในเวชปฏิบัติ⁽¹⁻³⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ PA มีอัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าผู้ที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงจากสาเหตุอื่นๆ ในกลุ่มอายุและเพศเดียวกัน^(4, 5)

สำหรับสาเหตุที่สำคัญของ PA เกิดจาก bilateral idiopathic hyperplasia (IHA) และ aldosterone-producing adenoma (APA) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. สาเหตุของภาวะ PA

สาเหตุของ primary aldosteronism	ร้อยละ
Bilateral idiopathic hyperplasia (IHA)	60
Aldosterone-producing adenoma (APA)	30
Familial hyperaldosteronism (FH)	<10
Primary (unilateral) adrenal hyperplasia	2
Aldosterone-producing adrenal carcinoma	<1

อาการและอาการแสดง

พบว่าผู้ป่วยสามารถมาด้วยความดันโลหิตสูงได้ในทุกความรุนแรง โดยพบความชุกของภาวะ PA เพิ่มขึ้นตามระดับความรุนแรงของภาวะความดันโลหิตสูงที่มากขึ้น กล่าวคือพบความชุกของ PA มากที่สุดในกลุ่ม moderate-to-severe hypertension และ resistant hypertension โดยมีรายงานความชุกของภาวะ PA ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มากกว่าร้อยละ 15 และ 20 ตามลำดับ⁽⁶⁻⁸⁾

ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 50 มีระดับโพแทสเซียมปกติ โดยมีรายงานการศึกษาล่าสุดในผู้ป่วย 5,100 คน ที่มีภาวะความดันโลหิตสูง พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 77 มีระดับโพแทสเซียมปกติ อย่างไรก็ตามพบว่าเมื่อศึกษาเฉพาะในกลุ่มที่มีระดับโพแทสเซียมต่ำ พบความชุกของ PA เท่ากับร้อยละ 28⁽⁹⁾

สำหรับอาการอื่น ๆ ผู้ป่วยอาจมาพบแพทย์ด้วยอาการที่ไม่เฉพาะเจาะจง โดยผู้ป่วยที่มีระดับโพแทสเซียมต่ำมากอาจมาด้วยอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง ปวดศีรษะ ปัสสาวะกลางคืน (nocturia) สำหรับ periodic paralysis นั้นพบได้น้อยโดยเฉพาะในกลุ่มคนผิวขาว (Caucasians)

การตรวจคัดกรอง (Screening)

แนะนำให้ตรวจคัดกรองภาวะ PA ในผู้ป่วยที่มีลักษณะดังต่อไปนี้⁽¹⁰⁾

1. ความดันโลหิตสูงมากกว่า 150/100 มม.ปรอท จากการวัดความดันโลหิตตั้งแต่ 3 ครั้งขึ้นไป
2. Resistant hypertension คือ มีความดันโลหิตมากกว่า 130/80 มม.ปรอท โดยได้รับยาลดความดันโลหิตตั้งแต่ 3 ชนิด (โดยที่มียาขับปัสสาวะรวมอยู่ด้วย) หรือ สามารถควบคุมความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 130/80 มม.ปรอท ได้โดยใช้ยาลดความดันโลหิตตั้งแต่ 4 ชนิดขึ้นไป
3. ความดันโลหิตสูงร่วมกับมีระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำไม่ว่าจะได้รับยาขับปัสสาวะหรือไม่ก็ตาม (spontaneous หรือ diuretic-induced hypokalemia)
4. ความดันโลหิตสูงร่วมกับตรวจพบเนื้องอกที่ต่อมหมวกไต (adrenal adenoma)
5. ความดันโลหิตสูงร่วมกับมีประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคความดันโลหิตสูงตั้งแต่อายุน้อย (early onset hypertension) หรือมีหลอดเลือดในสมองตีบหรือแตก (cerebrovascular accident) ก่อนอายุ 40 ปี
6. ความดันโลหิตสูงร่วมกับมีประวัติญาติใกล้ชิด (first-degree relatives) มีภาวะ PA
7. ความดันโลหิตสูงร่วมกับมีโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea)

วิธีตรวจคัดกรองให้ใช้ค่า aldosterone/renin ratio (ARR) โดยประกอบด้วยการส่งตรวจ plasma aldosterone concentration (PAC) และ plasma renin activity (PRA) หรือ direct renin concentration (DRC) โดยมีการเตรียมตัวผู้ป่วยก่อนการเจาะเลือดดังนี้

1. ก่อนเจาะเลือด ควรเตรียมให้ผู้ป่วยมีระดับโพแทสเซียมในเลือดเป็นปกติ (เนื่องจากระดับ

โพแทสเซียมที่ต่ำจะส่งผลต่อระดับ PAC)

2. เจาะเลือดหลังจากตื่นนอนแล้วอย่างน้อย 2 ชั่วโมง และอยู่ในท่า upright โดยนั่งพักอย่างน้อย 5-15 นาทีก่อนเจาะเลือด
3. รับประทานอาหารที่มีเกลือในปริมาณปกติ (การจำกัดปริมาณเกลือมีผลต่อ RAAS ส่งผลต่อระดับ ARR)
4. ยาที่มีผลต่อ RAAS (ถ้าสามารถหยุดได้) ก่อนทำการเจาะเลือดดังนี้
 - a. spironolactone, eplerenone, amiloride, triamterene, potassium-wasting diuretics และผลิตภัณฑ์จากรากของชะเอม ให้หยุดยาอย่างน้อย 4 สัปดาห์
 - b. β -adrenergic blockers, central alpha agonists, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin receptor blockers (ARBs), dihydropyridine calcium channel blockers ให้หยุดยาอย่างน้อย 2 สัปดาห์

โดยยาลดความดันโลหิตที่มีผลต่อ RAAS น้อย และแนะนำให้ใช้ในการควบคุมความดันโลหิตระหว่างทำการตรวจคัดกรอง หรือระหว่างตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัย คือ verapamil slow-release, hydralazine, prazosin hydrochloride, doxazosin mesylate และ terazosin hydrochloride^(11, 12)

หากตรวจคัดกรองพบความผิดปกติ คือ ระดับ PAC มีค่าตั้งแต่ 10-15 นก./ดล. ขึ้นไป ร่วมกับ PRA น้อยกว่า 1 นก./มล./ชม. หรือ ค่าน้อยกว่าขอบล่างที่สามารถตรวจวัดได้ของการตรวจนั้น ๆ (lower limit of detection for the assay) ร่วมกับ ARR มีค่าตั้งแต่ 20-30 แนะนำให้ทำการตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยและแยกสาเหตุ อย่างไรก็ตามการตรวจวัดอาจมีความผิดพลาดในกรณีที่เก็บสิ่งส่งตรวจไม่ถูกต้อง เช่น เก็บในอุณหภูมิที่เย็นเกินไป จะทำให้ระดับ PRA หรือ DRC สูงกว่าความเป็นจริงได้ เนื่องจากความเย็นจะทำให้ prorenin เปลี่ยนเป็น renin มากขึ้น⁽¹⁰⁾

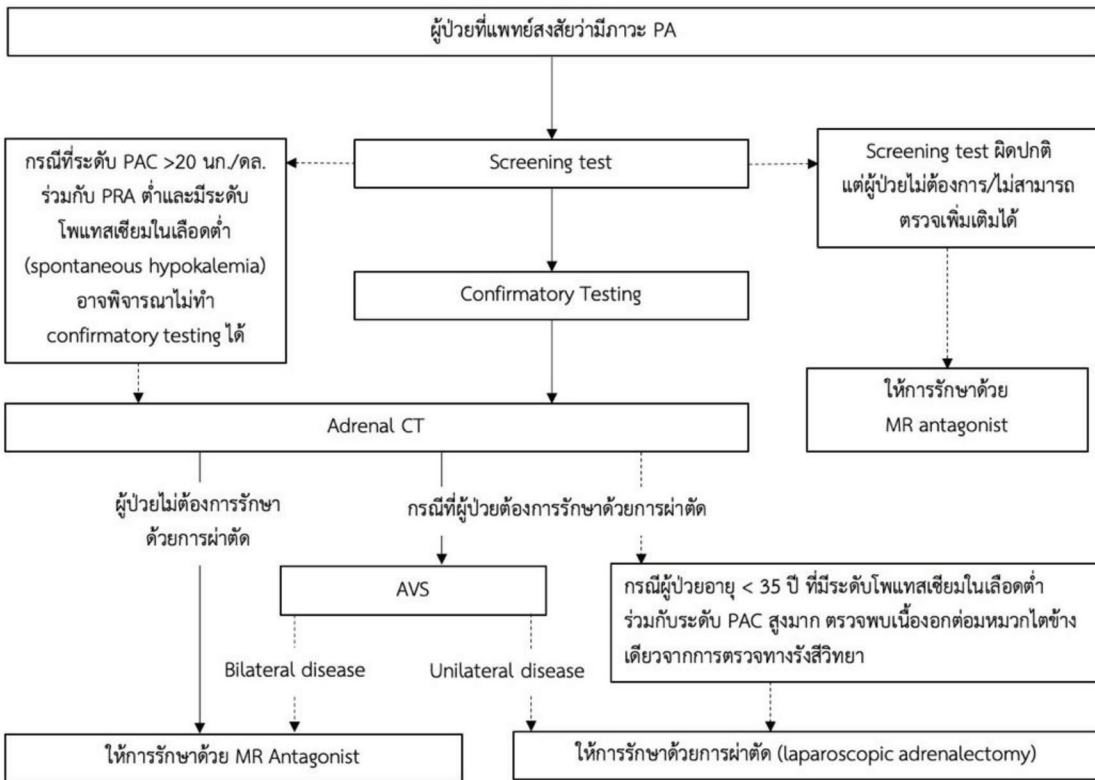
การตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยและแยกสาเหตุ (case confirmation and subtype classification)

สำหรับการตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยประกอบด้วย saline infusion test, captopril challenge test, fludrocortisone suppression test และ oral sodium loading test แนะนำให้ใช้อย่างน้อย 1 จาก 4 วิธีดังกล่าว อย่างไรก็ตามในกรณีที่ตรวจคัดกรองแล้วผู้ป่วยมีระดับ PAC มากกว่า 20 นก./ดล. ร่วมกับ PRA ต่ำ และมีระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (spontaneous hypokalemia) แพทย์อาจพิจารณาไม่ทำการตรวจยืนยันการวินิจฉัย PA ได้

เมื่อตรวจยืนยันการวินิจฉัย PA แล้ว ให้ทำการแยกสาเหตุของ PA โดยทำ computed tomography (CT) ของต่อมหมวกไต เนื่องจากจะสามารถบอกตำแหน่งของเนื้องอกต่อมหมวกไตได้ รวมถึงสามารถแยกเนื้องอกต่อมหมวกไตขนาดใหญ่ เช่น กรณีที่ผู้ป่วยเป็นมะเร็งต่อมหมวกไต (adrenocortical carcinoma, ACC) ได้ สำหรับการทำเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging, MRI)

ไม่ได้ประโยชน์ที่เหนือกว่าการทำ CT ของต่อมหมวกไตในการแยกสาเหตุของ PA (ตารางที่ 1) อย่างไรก็ตาม CT มีข้อจำกัดคืออาจมีความไวไม่เพียงพอในการวินิจฉัยเนื้องอกต่อมหมวกไตที่เล็กมาก ทำให้วินิจฉัย APA ผิดเป็น IHA ได้ จากข้อมูลพบว่าการทำ CT ของต่อมหมวกไตสามารถแยกสาเหตุของ PA ได้ถูกต้องในผู้ป่วยร้อยละ 53⁽¹³⁾ ดังนั้นจึงมีคำแนะนำให้ทำ adrenal venous sampling (AVS) เพื่อแยกสาเหตุของ PA ในผู้ป่วยที่ต้องการรักษาโดยวิธีผ่าตัด หากพบว่ามีการหลั่ง aldosterone ของต่อมหมวกไตข้างหนึ่งมากกว่าอีกข้างตามเกณฑ์ที่กำหนดจากการทำ AVS (มี unilateral disease ดังแสดงในรูปที่ 1) แนะนำให้ทำการรักษาด้วยการผ่าตัด

ในกรณีที่ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 35 ปี ร่วมกับมีระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ระดับ PAC สูงมาก และตรวจพบเนื้องอกต่อมหมวกไตข้างเดียวจากการตรวจทางรังสีวิทยา แพทย์อาจพิจารณารักษาให้ด้วยการผ่าตัดได้โดยไม่ต้องทำ AVS อย่างไรก็ตามในปัจจุบันการทำ AVS ยังมีข้อจำกัดอยู่มาก และยังไม่สามารถทำได้ในทุกสถานพยาบาล



รูปที่ 1. แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาภาวะ PA (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 10)

การรักษาภาวะ PA

เนื่องจากภาวะ PA ทำให้ความดันโลหิตสูง ร่วมกับผลจากฮอร์โมน aldosterone ที่สูงทำให้เกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือด (microangiopathy) และพังพืด (fibrosis) ที่อวัยวะต่างๆ ได้แก่ หัวใจหลอดเลือดและไต จึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาที่เหมาะสมและเฉพาะเจาะจง^(6, 14) กล่าวคือในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามี unilateral disease (APA หรือ unilateral adrenal hyperplasia) แนะนำให้การรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมหมวกไต (unilateral laparoscopic adrenalectomy) แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ต้องการผ่าตัด หรือได้รับการวินิจฉัยเป็น bilateral disease แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม MR antagonist⁽¹⁰⁾

อัตราการหายจากโรคความดันโลหิตสูงหลังผ่าตัดต่อมหมวกไตอยู่ที่ร้อยละ 17-62 โดยในการศึกษาของประเทศไทยจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่มีผู้ป่วย 96 คนพบอัตราการหายจากโรคความดันโลหิตสูงอยู่ที่ร้อยละ 35⁽¹⁵⁾ อย่างไรก็ตามพบว่าเกณฑ์การประเมินแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา จึงมีการกำหนดเกณฑ์การประเมินผู้ป่วยหลังผ่าตัดผู้ป่วย PA ซึ่งเกิดจากความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญจาก 15 ประเทศทั่วโลก แยกเป็นการประเมินทางคลินิก (clinical outcome) และฮอร์โมน (biochemical outcome) โดยเมื่อใช้เกณฑ์ดังกล่าวในการประเมินผู้ป่วยหลังผ่าตัด พบว่าหลังการผ่าตัดต่อมหมวกไต ผู้ป่วยร้อยละ 94 มีระดับโพแทสเซียม และ ARR อยู่ในเกณฑ์ปกติ (complete biochemical) ในขณะที่ผู้ป่วยร้อยละ 37 มีระดับความดันโลหิตปกติโดยไม่ใช้ยาลดความดันโลหิต (complete clinical success)⁽¹⁶⁾

อุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงการเกิดภาวะไตเสื่อมในผู้ป่วย PA

ข้อมูลจากการศึกษาแบบย้อนหลังพบว่า ผู้ป่วย PA ที่ได้รับการรักษาด้วย MR antagonist มีอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าผู้ป่วย essential hypertension และ ผู้ป่วย PA ที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมหมวกไตตามลำดับ โดยผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย MR antagonist และมีระดับ PRA น้อยกว่า 1 นก./มล./ชม. มีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่ากลุ่มที่ PRA ตั้งแต่ 1 นก./มล./ชม.⁽⁵⁾ ดังนั้นจึงมีคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญให้ตรวจติดตามระดับ PRA ในผู้ป่วย PA ที่ได้รับการรักษาด้วย MR antagonist อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาแบบไปข้างหน้าที่มีมาตรฐานสนับสนุนคำแนะนำนี้^(17, 18)

สำหรับอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตเสื่อม พบว่าผู้ป่วย PA มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตเสื่อมสูงกว่าผู้ป่วย essential hypertension อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามในระยะยาวพบว่าผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมหมวกไตมีอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตเสื่อมน้อยกว่ากลุ่มที่เป็น essential hypertension และผู้ป่วย PA ที่ได้รับการรักษาด้วย MR antagonist ตามลำดับ โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ PRA มากกว่าหรือน้อยกว่า 1 นก./มล./ชม.⁽¹⁸⁾

พันธุศาสตร์ของภาวะ PA

พบว่าภาวะ PA เกิดเป็น sporadic hyperaldosteronism สูงถึงร้อยละ 95 ในขณะที่พบ familial hyperaldosteronism (FH) เพียงร้อยละ 5-10 เท่านั้น (ตารางที่ 2) โดยการกลายพันธุ์ (mutation) ทั้งแบบ germline และ somatic นี้ส่งผลให้มีการสร้างฮอร์โมน aldosterone ที่เพิ่มขึ้น (รูปที่ 2) โดย zona glomerulosa cell ของต่อมหมวกไตที่ไม่ถูกกระตุ้นจะมีสถานะ hyperpolarized โดยหลังจากที่ได้รับการกระตุ้น การเกิด depolarization ของผนังเซลล์จะทำให้ voltage-gated calcium channels เปิดออก ทำให้มีการสร้าง aldosterone เพิ่มขึ้น โดยการกลายพันธุ์ของ channels และ pumps ต่าง ๆ ใน FH และ APA ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับแคลเซียมในเซลล์ ส่งผลให้เกิด transcription ของ CYP11B2 มากขึ้น และมีการสร้าง aldosterone ที่เพิ่มขึ้น⁽¹⁹⁾

จากรูปที่ 2 การกลายพันธุ์ของ *KCNJ5* ส่งผลต่อ GIRK4 potassium channels ทำให้ไซโตโซมเข้าเซลล์มากขึ้น ในขณะที่การกลายพันธุ์ของ *CLCN2* ส่งผลต่อ chloride channel ทำให้คลอไรด์ออกจากเซลล์มากขึ้น การกลายพันธุ์ของ *ATP1A1* ส่งผลต่อ Na^+K^+ -ATPase ทำให้โปรตอน (H^+) เข้าเซลล์มากขึ้น ซึ่งการกลายพันธุ์ดังกล่าวทำให้เกิด depolarization ของผนังเซลล์ส่งผลให้มีการสร้าง aldosterone ที่เพิ่มขึ้น นอกจากนี้การกลายพันธุ์ของ alpha1 subunit ของ L-type calcium channel Cav 1.3, alpha 1 subunit ของ T-type calcium channel Cav 3.2 และ plasma membrane calcium-transporting ATPase 3 (PMCA3) ทำให้ระดับแคลเซียมในเซลล์เพิ่มขึ้น จึงมีการสร้าง aldosterone เพิ่มขึ้น ในขณะที่การเกิด chimeric gene ใน FH-I จะทำให้ ACTH ที่มาจับกับ melanocortin 2 receptor (MC2R) สามารถกระตุ้นการสร้าง aldosterone ได้ เนื่องจากส่วน coding region ของ *CYP11B2* มีการรวมกับ regulatory region ของ *CYP11B1*⁽¹⁹⁾

การกลายพันธุ์แบบ somatic ที่พบบ่อยที่สุดคือ *KCNJ5* จากการศึกษาแบบ systematic review ซึ่งรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วย APA 1,636 คน ใน 13 ประเทศจากทวีปเอเชีย ยุโรป และออสเตรเลีย พบการกลายพันธุ์แบบ somatic ในผู้ป่วยร้อยละ 43 โดยเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์แบบ somatic ของยีน *KCNJ5* เทียบกับในกลุ่มที่ไม่พบการกลายพันธุ์แบบ somatic ของยีน *KCNJ5* (wild type) พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์แบบ somatic ของยีน *KCNJ5* เป็นเพศหญิงมากกว่า อายุน้อยกว่า ขนาดของเนื้องอกต่อมหมวกไตใหญ่กว่า ระดับ PAC สูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีนนี้⁽²⁰⁾ โดยจากการศึกษาของประเทศไทย พบการกลายพันธุ์แบบ somatic ของยีน *KCNJ5* ในผู้ป่วยร้อยละ 70 แต่ไม่พบความแตกต่างของอายุ ขนาดเนื้องอกต่อมหมวกไต และ ระดับ PAC ระหว่างกลุ่มที่พบและไม่พบการกลายพันธุ์นี้⁽¹⁵⁾

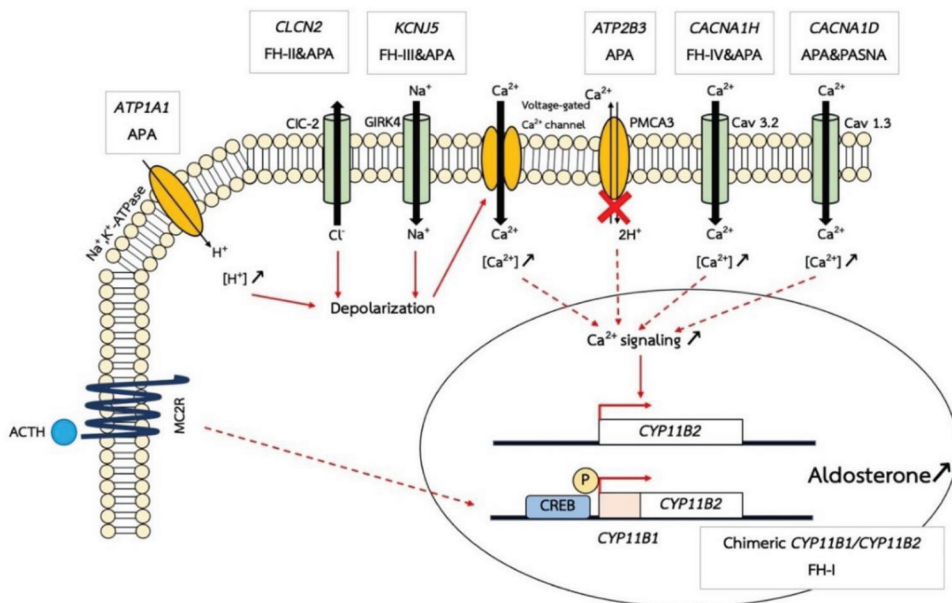
ปัจจัยที่ส่งผลต่อการกลายพันธุ์แบบ somatic ของยีน *KCNJ5* ขณะนี้ยังไม่ชัดเจน โดยมีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณโซเดียมในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง และการกลายพันธุ์แบบ somatic ของยีน *KCNJ5* พบว่ามีความสัมพันธ์กัน ($r=0.60$, $p\text{-value}=0.03$) อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถตอบคำถามได้ว่าความสัมพันธ์นี้เกิดจากปัจจัยภายใน เช่น พันธุกรรม หรือปัจจัยภายนอกต่าง ๆ เช่น ปริมาณ sodium ในอาหารที่แตกต่างกัน เป็นต้น⁽²⁰⁾

ตารางที่ 2. กลุ่มโรค familial hyperaldosteronism⁽¹⁹⁾

โรค	อายุที่แสดงอาการ (age on onset)	ลักษณะพิเศษ (specific features)	ยีน (gene)	การถ่ายทอด (transmission)
FH-I	มักจะแสดงอาการก่อนอายุ 20 ปี	Cerebrovascular events ขณะอายุน้อย (<30 ปี)	Chimeric <i>CYP11B1/B2</i>	AD
FH-II	อายุน้อย	-	<i>CLCN2</i>	AD
FH-III	ก่อนอายุ 20 ปี	Massive bilateral adrenal hyperplasia ในผู้ป่วยที่อาการรุนแรง	<i>KCNJ5</i>	AD
FH-IV	มักจะแสดงอาการก่อนอายุ 20 ปี	Developmental disorder ในผู้ป่วยบางราย	<i>CACNA1H</i>	AD
PASNA	วัยเด็ก	Seizures และ neurological abnormalities	<i>CACNA1D</i>	? (de novo)

FH, familial hyperaldosteronism; PASNA, primary aldosteronism, seizures and neurologic abnormalities; AD, autosomal dominant

รูปที่ 2. กลไกการสร้างและหลัง aldosterone ที่เพิ่มขึ้น (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 19)



FH, familial hyperaldosteronism; APA, aldosterone-producing adenoma; PMCA3, plasma membrane calcium-transporting ATPase3; MC2R, melanocortin 2 receptor; CREB, cAMP response element binding protein

เอกสารอ้างอิง

1. Hannemann A, Wallaschofski H. Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies--a review of the current literature. *Horm Metab Res.* 2012;44(3):157-62.
2. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1994;21(4):315-8.
3. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2293-300.
4. 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(8):1243-8.
5. 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.* 2018;6(1):51-9.
6. Strauch B, Zelinka T, Hampf M, Bernhardt R, Widimsky J, Jr. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens.* 2003;17(5):349-52.
7. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2002;40(6):892-6.
8. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, Hopkins PN, Williams GH, et al. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(1):10-20.
9. Burrello J, Monticone S, Losano I, Cavaglià G, Buffolo F, Tetti M, et al. Prevalence of Hypokalemia and Primary Aldosteronism in 5100 Patients Referred to a Tertiary Hypertension Unit. *Hypertension.* 2020;75(4):1025-33.
10. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-916.
11. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension.* 2002;40(6):897-902.
12. Stowasser M, Ahmed AH, Pimenta E, Taylor PJ, Gordon RD. Factors affecting the aldosterone/renin ratio. *Horm Metab Res.* 2012;44(3):170-6.
13. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery.* 2004;136(6):1227-35.
14. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Renal Outcomes in Medically and Surgically Treated Primary Aldosteronism. *Hypertension.* 2018;72(3):658-66.
15. Warachit W, Atikankul T, HOUNGNGAM N, Sunthornyothin S. Prevalence of Somatic KCNJ5 Mutations in Thai Patients With Aldosterone-Producing Adrenal Adenomas. *J Endocr Soc.* 2018;2(10):1137-46.
16. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(9):689-99.
17. Lechner B, Lechner K, Heinrich D, Adolf C, Holler F, Schneider H, et al. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Medical treatment of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(4):R147-r53.

18. Vaidya A, Mulatero P, Baudrand R, Adler GK. The Expanding Spectrum of Primary Aldosteronism: Implications for Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev.* 2018;39(6):1057-88.
19. Fernandes-Rosa FL, Boulkroun S, Zennaro MC. Genetic and Genomic Mechanisms of Primary Aldosteronism. *Trends Mol Med.* 2020;26(9):819-32.
20. Lenzini L, Rossitto G, Maiolino G, Letizia C, Funder JW, Rossi GP. A Meta-Analysis of Somatic KCNJ5 K(+) Channel Mutations In 1636 Patients With an Aldosterone-Producing Adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):E1089-95.

