

고혈압 환자에서 당뇨병 유무에 따른 원발성 알도스테론증의 유병률 비교

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

장이선 · 김군순 · 김혜수

Comparing the Prevalence of Primary Aldosteronism in Hypertensive Diabetic and Non-diabetic Patients

Yi Sun Jang, Koon Soon Kim, Hye Soo Kim

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, College of Medicine

ABSTRACT

Background: Primary aldosteronism is the most common cause of secondary hypertension in humans. Its prevalence is estimated to be 10-15% among hypertensive patients. It is also associated with insulin resistance and diabetes mellitus. The aim of our study was to compare the prevalence of primary aldosteronism in hypertensive patients with presence of diabetes mellitus.

Methods: We reviewed retrospectively the clinical records of 104 hypertensive patients for whom we also measured plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone concentrations (PAC).

Results: Among 104 hypertensive patients, 44 had diabetes and 60 did not. There were no significant differences in clinical characteristics between non-diabetic and diabetic patients except for age and the number of antihypertensive agents. Patients with target organ damage were more common among diabetic patients. There was no correlation between PAC and the number of target organs damaged. In addition, Four patients from the non-diabetic and two from the diabetic group had a ratio over 30 for PRA/PAC and a PAC of over 15 ng/dL. Two non-diabetic patients and one diabetic patient were found, on abdomen CT, to have an adrenal adenoma. The rest of the patients refused further tests.

Conclusion: The prevalence of primary aldosteronism in diabetic patients does not differ significantly from that in non-diabetic patients. Therefore, the present routine screening test for primary aldosteronism in hypertensive diabetic patients is not recommended. (*J Korean Endocr Soc* 24:254~259, 2009)

Key Words: diabetes mellitus, hypertension, primary aldosteronism

서 론

원발성 알도스테론증은 알도스테론의 과다 분비로 인하여 발생한 고혈압 및 저칼륨혈증이 특징인 질환이며 이차성 고혈압의 가장 흔한 원인으로 전체 고혈압의 10~15%를 차지하며, 혈압이 높을수록 빈도가 점차 증가하는 것으로 알려져 있다[1]. 알도스테론은 혈압 증가뿐 아니라 인슐린 분비

및 저항성에도 영향을 주어 원발성 알도스테론증 환자의 15~25%에서 포도당 대사 장애가 발견된다는 보고가 있다[2]. 또한 제2형 당뇨병에서 심혈관 질환, 신장 질환 등의 합병증 발생에 영향을 주며, ACE 억제제나 안지오텐신 II 수용체 차단제를 사용하여 알도스테론 수치를 낮추함으로써 합병증 발생을 감소시킬 수 있다고 하였다[3]. 따라서 고혈압을 동반한 당뇨병 환자는 알도스테론 수치가 높고 원발성 알도스테론증의 발생 빈도에도 차이가 있을 것으로 생각해 볼 수 있다. 이에 저자들은 고혈압이 있는 환자에서 당뇨병 유무에 따른 혈중 레닌, 알도스테론 수치의 차이 및 원발성 알도스테론증의 발생 빈도의 차이가 있는지 알아보려고 하

접수일자: 2009년 10월 12일

통과일자: 2009년 12월 2일

책임저자: 김혜수, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2008년 3월부터 2009년 7월까지 대전성모병원을 방문하여 고혈압 약제를 처방 받은 환자 중 고혈압에 대한 평가로 혈장 레닌 활성도(plasma renin activity: PRA) 및 알도스테론(plasma aldosterone concentration: PAC) 검사를 시행한 104명을 대상으로 후향적으로 분석하였다. 부신 우연증으로 인해 검사를 했던 환자와 이차성 알도스테론혈증의 원인이 될 수 있는 신부전증, 간경변증, 심부전증 환자는 제외되었다.

2. 방법

대상 환자들의 임상 지표들은 PRA와 PAC 측정 당시를 기준으로 하여 의무 기록을 통해 수집하였다. 수축기 및 이완기 혈압은 외래에서 앉은 상태로 수은 혈압계로 측정하였으며 PRA와 PAC 측정 전후로 외래에서 측정된 혈압의 평균치로 나타내었다. PRA 및 PAC와 함께 생화학 검사 및 전해질 검사를 하였으며, PRA에 대한 PAC의 비 (PAC/PRA ratio: ARR)가 30 이상이고 PAC가 15 ng/dL 이상일 경우 원발성 알도스테론증으로 의심하여 복부 컴퓨터 단층촬영을

시행하였다. 표적장기 손상 유무는 뇌졸중, 협심증, 심근경색, 단백뇨, 당뇨병성 미세혈관 합병증(망막병증, 신장병증, 신경병증)의 병력이 있는지 확인하여 기술하였다.

3. 통계 처리

자료는 평균 \pm 표준 편차로 나타내었고 빈도는 %로 계산하였다. 당뇨병이 없는 대조군과 당뇨병이 있는 군으로 나누어서 두 군 사이의 임상 지표는 t-test로 비교하였고 비연속 변수는 chi-square test 및 Fisher's exact test를 이용하였다. 모든 통계는 SPSS 13.0을 이용하여 분석하였고 P 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 임상적 특징

104명 중에 대조군은 44명, 당뇨병군은 60명이었다. 평균 연령은 당뇨병군이 대조군보다 더 높았으며($P < 0.05$), 혈압 조절을 위해 사용했던 평균 항고혈압제 개수도 당뇨병군이 2.3 ± 0.8 개로 대조군 1.6 ± 1.2 개에 비해 더 많았지만($P < 0.05$) 두 군 모두 혈압이 적절하게 조절 되지는 않았다. 이 외에는 환자의 임상적인 특징에서 두 군 사이에 통계적인 유의한 차이가 없었다(Table 1). 항고혈압제는 안지오텐신전환효소 억제제(ACE)나 안지오텐신II 수용체 억제제를 사용

Table 1. Clinical characteristics of subjects with hypertension with or without DM

	No DM	DM	P-value
N	44	60	
Age (years)	52.4 \pm 11.2	60.1 \pm 10.2	< 0.05
BMI (kg/m ²)	25.7 \pm 2.9	25.9 \pm 3.2	0.723
Duration of hypertension (months)	67.7 \pm 77.0	91.1 \pm 84.2	0.158
Duration of DM (months)		82.2 \pm 74.5	
Systolic BP (mmHg)	144.9 \pm 21.2	137.9 \pm 17.1	0.068
Diastolic BP (mmHg)	89.1 \pm 13.1	85.0 \pm 7.9	0.075
Number of BP drugs	1.6 \pm 1.2	2.3 \pm 0.8	< 0.05
Potassium (mmol/L)	4.1 \pm 0.5	4.3 \pm 0.6	0.053
HbA1C (%)		7.0 \pm 1.3	
Plasma renin activity (ng/mL/hr)	6.0 \pm 13.5	4.2 \pm 6.8	0.363
Plasma aldosterone (ng/dL)	11.0 \pm 6.7	8.4 \pm 8.1	0.082
Aldosterone/renin ratio (ARR)	38.5 \pm 141.9	9.3 \pm 15.7	0.182
Target organ damage	5 (11.4%)	29 (48.3%)	< 0.05

Table 2. Subjects taking a BP agents

	No DM	DM	P-value
ACE inhibitor or ARB	18 (40.9%)	52 (86.7%)	< 0.05
Calcium channel blocker	26 (59.1%)	49 (81.7%)	0.11
Diuretics	13 (29.5%)	23 (38.3%)	0.352
β -blocker	10 (22.7%)	11 (18.3%)	0.581
α -blocker	1 (2.3%)	0 (0%)	0.423

ACE inhibitor or ARB, angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker.

한 빈도가 당뇨병에서 86.7%로 대조군 40.9%보다 더 많았으며($P < 0.05$), 이 외의 항고혈압제 사용 빈도는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

2. 검사 소견

혈중 칼륨치와 PRA는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었으며, PAC 역시 통계적인 유의한 차이는 없었지만 대조군이 당뇨병군에 비해 평균적으로 좀 더 높은 수치를 보였다($P = 0.182$). 표적장기 손상은 대조군 11.3%, 당뇨병군 48.3%으로 당뇨병군에서의 표적장기 손상 환자수가 더 많았다($P < 0.05$) (Table 1). 표적장기 손상 유무에 따른 평균 PRA 및 PAC의 통계적인 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다(Table 3).

3. PAC 15 ng/dL 이상이면서 ARRI 30 이상인 대상의 특성

ARR이 30 이상인 경우는 대조군 6명, 당뇨병군 6명으로 두 군 사이의 빈도수와 임상적인 특징에 유의한 차이는 없었다. 이중에서 PAC가 15 ng/dL 이상으로 원발성 알도스테론증이 의심된 경우는 대조군 4명, 당뇨병군 2명으로 이들 중 정상적인 칼륨치를 보인 경우는 2명(33.3%)이었다(Table 4). 이 중 3명은 더 이상의 검사를 거절하였으며 그 외 대조군 2명, 당뇨병군 1명은 다른 확진검사 없이 바로 복부 컴퓨터 단층촬영을 하여 부신 선종을 발견하였다. 2명은 본원에서 부신선종 제거술을 받았고, 1명은 타병원으로 전원하였으며 본원에서 수술한 2명 모두 항고혈압제를 중단한 상태에서 혈압은 정상 상태를 유지하고 있다.

고 찰

레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(renin-angiotensin-aldosterone system: RAAS)은 혈압과 전해질, 수액의 항상성 조절에 중요한 역할을 수행한다. 알도스테론은 부신의 zonaglomerulosa에서 분비되는 강력한 염류코르티코이드로 알도스테론과 인슐린 저항성과의 관계에 대한 여러 연구가 이루어지고 있으나 아직 명확하게 밝혀진 것은 없다. 알도스테론은 심장뿐만 아니라 췌장, 간, 지방, 근육 등 인슐린 감수성 조직에서 콜라겐 합성 및 섬유화를 증가시켜 조직을 손상시키고 이로 인해 인슐린 분비와 인슐린 감수성에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다[2]. 인간의 promonocyte를 이용한 연구[4]에서 알도스테론이 인슐린 수용체의 mRNA를 억제하고 지방 세포에서의 인슐린 수용체 발현을 감소시킨다고 밝혀져 이를 인슐린 저항성이 생기는 또 다른 원인으로 볼 수 있다. 또한 원발성 알도스테론증 환자에서 저레닌 고혈압 환자보다 아디포넥틴 및 인슐린 감수성이 더 낮으며 이는 알도스테론 과다 및 저칼륨혈증이 원인이 되는 것으로, 이로 인해 인슐린 저항성이 유발될 가능성이 있음을 보고한 바 있다[5]. ACE 억제제나 안지오텐신 II 수용체 억제제를 사용하여 RAAS를 억제할 경우 발표된 임상 연구에 따라 14~34%의 당뇨병 발생 위험 감소 효과가 있다고 하여[6] 알도스테론과 당뇨병 사이에 밀접한 관련성이 있음을 알 수 있다. 이를 토대로 인슐린 저항성이 있는 제2형 당뇨병에서 당뇨병이 없는 환자에 비해 혈장 알도스테론 수치가 더 높을 것으로 생각해 볼 수 있으나, 실제로 2형 당뇨병과

Table 3. Plasma renin activity and aldosterone concentration based on target organ damage (TOD)

	without TOD	with TOD	P-value
Plasma renin activity (ng/mL/hr)	5.3 ± 11.1	4.1 ± 7.9	0.578
Plasma aldosterone (ng/dL)	9.8 ± 7.2	8.9 ± 8.5	0.575

Table 4. Clinical characteristics in subjects with ARR > 30

	No DM	DM	P-value
N	6 (13.6%)	6 (10%)	0.566 [†]
Age (years)	52.0 ± 10.9	56.8 ± 4.8	0.342
BMI (kg/m ²)	25.8 ± 2.0	27.3 ± 4.7	0.507
Duration of hypertension (months)	110.0 ± 81.2	132.0 ± 75.9	0.638
Duration of DM (months)		106.0 ± 66.8	
Systolic BP (mmHg)	150.0 ± 19.0	133.0 ± 11.0	0.112
Diastolic BP (mmHg)	93.3 ± 10.3	82.0 ± 8.4	0.080
Number of BP drugs	2.2 ± 1.0	2.2 ± 0.8	1.00
Potassium (mmol/L)	3.4 ± 0.9	4.1 ± 0.9	0.273
HbA1C (%)		8.0 ± 1.5	
Plasma renin activity (ng/mL/hr)	0.2 ± 0.2	0.4 ± 0.3	0.185
Plasma aldosterone (ng/dL)	17.9 ± 8.1	17.0 ± 11.5	0.872
Plasma aldosterone > 15 ng/dL	4 (66.7%)	2 (33.3%)	0.567 [*]
Target organ damage	1 (16.7%)	2 (33.3%)	1.00 [*]

* Fischer exact test.

RAAS의 상태에 대해서는 다양한 의견이 있다. Zucker Diabetic Fatty rat을 이용한 제2형 당뇨병 동물 모델 연구[7]에서 Zucker lean rat에 비해 혈장 레닌 값은 더 낮고 알도스테론 농도는 더 높았으며, 혈장 알도스테론 증가와 알부민뇨증이 관계가 있다고 발표하였다. 이와 반대로 우리나라에서는 당뇨병 백서를 이용한 연구[8]를 통해 혈장 레닌 활성도 및 알도스테론 농도가 대조군과 당뇨군, 인슐린 치료한 당뇨군 등 3군 간에 의미있는 차이가 없음을 보인 바 있었다. 또한 대부분의 제2형 당뇨병 환자에서 안지오텐신 II의 알도스테론 조절은 정상이며 혈중 알도스테론 농도는 정상이라고 발표하기도 하였다[3,9]. 그러나 당뇨병이 오래 될 경우 프로레닌에서 레닌으로의 전환에 이상이 생겨 저레닌성 저알도스테론증이 발생하여 오히려 혈중 알도스테론 농도는 감소하며[3], 혈중 RAAS가 억제되어 있더라도 조직 내에서의 RAAS는 활성화되어 있어 이로 인해 당뇨병성 신장병증과 같은 표적 장기 손상을 유발한다고 하였다[2,10]. 또한 RAAS와 당뇨병성 망막병증과의 연관성에 대해서도 보고[11]된 바 있어 RAAS와 당뇨병성 미세혈관 합병증이 밀접한 관계가 있음을 알 수 있다. 이와 별도로 알도스테론이 과분비될 경우 염류코르티코이드 수용체가 있는 심장이나 혈관계에 작용하여 심혈관계 섬유화 및 심비대를 일으키고, 이로 인해 표적 장기 손상을 일으킬 수 있다[12]. 41명의 원발성 알도스테론증 환자와 66명의 본태성 고혈압 환자의 표적 장기 손상 빈도를 비교한 결과 뇌경색, 신질환, 좌심실비대 등이 원발성 알도스테론증에서 통계적으로 유의하게 더 많이 발생하였고 따라서 혈압 조절뿐만 아니라 표적 장기 손상을 예방하는 치료의 중요성을 강조하였다[13].

본 연구에서 혈장 알도스테론은 통계학적인 유의한 차이가 있지는 않았으나 평균적으로 당뇨군에서 대조군에 비해 더 낮은 수치를 보였다. 또한 표적 장기 손상 유무와 PRA 및 PAC는 연관성이 없는 것으로 보였다. 알도스테론이 표적 장기 손상에 관여한다는 측면에서 보면 표적 장기 손상 환자가 더 많았던 당뇨군에서 혈장 알도스테론이 더 높을 것으로 기대해 볼 수 있으나 결과는 그와 반대로 나왔다. 이는 당뇨병에서 올 수 있는 저레닌성 저알도스테론증이 관련 있을 수 있으며, 제2형 당뇨병에서 조직 내에서의 RAAS 활성화는 별도로 혈중의 알도스테론 치는 정상이라는 이전의 연구 문헌으로 설명할 수 있을 것으로 보인다.

또한 당뇨군이 대조군에 비해 ACE 억제제나 안지오텐신 II 수용체 차단제의 사용 빈도가 더 높았는데, 이런 약제들에 의하여 당뇨군에서 혈중 알도스테론 농도가 더 감소될 수 있을 것으로 보인다.

원발성 알도스테론증의 유병률은 연구대상이나 선별검사의 기준에 따라 차이가 있어 1994년부터 2006년까지의 문헌을 보면 3.2%에서 21.7%까지 다양하게 보고하고 있으나[16], 보통 10~15%, 저항성 고혈압의 경우에는 좀더 높아

서 대략 20%로 보고 있다[1]. 반면 당뇨병 환자에서의 원발성 알도스테론증의 빈도에 대한 보고는 많지 않다. Jelic 등[17]은 당뇨병과 고혈압이 있는 61명을 대상으로 하여 원발성 알도스테론증의 빈도와 표적 장기 손상 유무에 따른 혈장 알도스테론 수치의 증가가 있는지 비교하였다. ARR이 70 이상인 경우를 원발성 알도스테론증 진단 기준으로 한 결과, 대상 환자 중 원발성 알도스테론증은 없었고 표적 장기 손상과 혈장 알도스테론 농도와도 상관 관계가 없음을 보였다. 항고혈압제를 3가지 이상 복용해도 혈압이 140/90 mmHg 이상인 저항성 고혈압이 있는 제2형 당뇨병 환자 100명을 대상으로 하여 원발성 알도스테론증의 유병률을 본 연구[18]에서는 ARR이 30 이상일 경우를 선별검사 기준으로 하였으며, 이에 해당될 경우 생리식염수 부하 검사나 3일간 염분을 복용한 후 소변 내 알도스테론 농도를 측정하여 확진하였다. 14명의 환자가 원발성 알도스테론증으로 확진되었으며 저항성 고혈압이 있는 당뇨병 환자의 경우 원발성 알도스테론증에 대한 선별검사를 하도록 권유하고 있었다. 원발성 알도스테론증은 저칼륨혈증이 특징으로 알려져 있지만, Stowasser 등[14]은 54명의 원발성 알도스테론증 환자 중 7명(13%)이 혈중 칼륨이 정상이라고 보고하였고, 많게는 원발성 알도스테론 환자의 절반에서 정상 칼륨치를 보인다고 한 경우[15]도 있었다. 따라서 혈중 칼륨치가 정상이라고 해도 원발성 알도스테론증을 배제할 수 없다.

본 연구에서 원발성 알도스테론증으로 의심된 사람은 대조군 4명, 당뇨군 2명이었으며 이 중 복부 컴퓨터 단층촬영을 통해 부신 선종이 발견된 경우는 각각 2명, 1명이었다. 당뇨병 유무에 따른 원발성 알도스테론증의 유병률에 대한 발표는 아직 없으며, 본 연구의 대상 환자가 적어서 단정적으로 말하기는 어렵지만 당뇨병 환자에서 원발성 알도스테론증이 더 많이 발생한다고 생각할 수는 없을 것으로 보인다.

ARR이 30 이상이지만 혈중 알도스테론 농도가 15 ng/dL 미만인 경우는 더 이상 검사를 진행하지 않았으나 항고혈압제를 계속 복용하면서 측정한 값이므로 검사에 대한 약제의 효과를 고려해야 한다. ACE 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 칼슘 길항제는 혈장 레닌 활성도를 증가시키고 혈장 알도스테론 농도 및 ARR은 감소시키며, 베타 차단제는 혈장 레닌 활성도 및 알도스테론 농도를 감소시키고 ARR은 증가시키는 것으로 알려져 있다[19].

베타 차단제 및 ACE 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제는 최소 2주, 이노제와 염류코르티코이드 수용체 길항제는 2~6주 정도 중단한 후 검사하도록 권고하고 있으며 알파 차단제나 장시간 작용하는 칼슘 길항제는 검사 결과에 거의 영향이 없기 때문에 약제를 중단할 필요가 없다고 하였다[20]. 본 연구에서는 항고혈압제를 복용한 채로 검사가 진행되었고, 가장 많이 사용한 약제인 ACE 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 칼슘 길항제가 혈장 알도스테론 농도 및

ARR을 감소시키는 역할을 하기 때문에 원발성 알도스테론의 유병률에 영향을 주었을 가능성이 있다. 또한 혈장 알도스테론이 15 ng/dL 미만이라도 ARR이 30 이상이면 약제에 의한 영향을 고려하여 항고혈압제를 중단한 채로 재검사를 하거나 혹은 확진 검사 및 복부 컴퓨터 단층촬영을 통해 부신의 이상이 있는지 확인하는 것이 타당할 것으로 보인다.

이와 반대로 항고혈압제 사용이나 식이 중 나트륨 함량이 ARR에 의미있게 영향을 주지 않기 때문에 검사 전 항고혈압제를 중단할 필요가 없다는 보고[21,22]도 있다. 또한 혈장 알도스테론 수치는 칼슘 길항제를 제외한 다른 항고혈압제에 영향을 받지 않으므로 ARR과 함께 선별검사로 이용할 경우 항고혈압제를 중지하지 않더라도 진단의 정확성은 높다고 하였다[23]. 혈압 조절이 잘 되지 않는 경우에 항고혈압제를 중단하는 것은 환자에게 위험할 수 있어 원발성 알도스테론증 진단에 큰 영향을 주지 않는다면 약제를 유지하면서 검사를 진행하는 것이 타당할 것으로 보인다.

본 연구의 대상 환자의 수가 적고 후향적 분석이라는 제한점이 있지만 대조군과 당뇨병군을 비교해 보면 원발성 알도스테론증의 선별검사인 ARR과 진단율에 차이가 없었으며 따라서 당뇨병이 있는 환자에게 이에 대한 선별 검사를 일상적으로 하는 것은 비용-효과적인 측면에서 타당하지는 않을 것으로 보인다. 그러나 전체적으로 보았을 때 ARR이 30 이상인 경우가 11.5%로 적지 않은 환자가 이에 해당이 되었고 사용한 항고혈압제도 평균 2개 이상이었던 것을 본다면, 혈중 칼륨치가 정상이라 할지라도 항고혈압제를 2개 이상 써도 혈압조절이 잘 되지 않는 환자의 경우 혈중 레닌/알도스테론 수치를 측정해 보는 것이 원발성 알도스테론증의 진단 및 적절한 약제 선택에 도움이 될 수 있을 것이다.

요 약

연구배경: 원발성 알도스테론증은 이차성 고혈압의 가장 흔한 원인으로 전체 고혈압 환자의 10~15%를 차지한다. 인슐린 저항성 및 당뇨병과의 연관성은 많은 연구를 통해 알려진 바 있다. 저자들은 고혈압 환자에서 당뇨병 유무에 따른 원발성 알도스테론증의 빈도에 차이가 있는지 비교하고자 하였다.

방법: 2008년 3월부터 2009년 7월까지 고혈압 약제를 처방받은 환자 중에서 혈장 레닌 활성도 및 알도스테론을 검사한 104명을 대상으로 조사하였다.

결과: 104명 중 당뇨병이 없는 대조군은 44명, 당뇨병군은 60명이었다. 연령과 항고혈압제의 개수는 당뇨병군에서 많았으며, 체질량지수, 수축기 및 이완기 혈압, 혈중 칼륨치, 혈장 레닌 활성도 및 알도스테론, 알도스테론/레닌 비율은 두 군 사이에 차이가 없었다. 표적장기 손상은 대조군 5명, 당뇨병군 29명으로 당뇨병군에서 표적장기 손상의 빈도가 더 높았

다. 알도스테론/레닌 비율이 30 이상이면서 알도스테론 15 ng/dL 이상인 환자는 대조군 4명, 당뇨병군 2명으로 총 6명이었고 이 중 대조군 2명과 당뇨병군 1명에서 복부 컴퓨터 단층촬영을 통해 부신 선종을 발견하였고 나머지 환자들은 검사를 거절하였다.

결론: 대조군과 당뇨병군 사이에서 알도스테론/레닌 비율 및 원발성 알도스테론증 발생 빈도에 의미 있는 차이는 없었으며, 당뇨병이 있다고 해서 원발성 알도스테론증에 대한 검사를 일상적으로 해야 할 필요는 없을 것으로 보인다.

참 고 문 헌

1. Calhoun DA: Aldosteronism and hypertension. Clin J Am Soc Nephrol 1:1039-1045, 2006
2. Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, Carey RM: The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. Trends Endocrinol Metab 16:120-126, 2005
3. McFarlane SI, Sowers JR: Cardiovascular endocrinology I: aldosterone function in diabetes mellitus: effects on cardiovascular and renal disease. J Clin Endocrinol Metab 88:516-523, 2003
4. Campi3n J, Maestro B, Mata F, D3vila N, Carranza MC, Calle C: Inhibition by aldosterone of insulin receptor mRNA levels and insulin binding in U-937 human promonocytic cells. J Steroid Biochem Mol Biol 70:211-218, 1999
5. Fallo F, Della Mea P, Sonino N, Bertello C, Ermani M, Vetto R, Veglio F, Mulatero P: Adiponectin and insulin sensitivity in primary aldosteronism. Am J Hypertens 20:855-861, 2007
6. Perkins JM, Davis SN: The renin-angiotensin-aldosterone system: a pivotal role in insulin sensitivity and glycemic control. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 15:147-152, 2008
7. Fredersdorf S, Endemann DH, Luchner A, Heitzmann D, Ulucan C, Birner C, Schmid P, Stoelcker B, Resch M, Muders F, Riegger GA, Weil J: Increased aldosterone levels in a model of type 2 diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes 117:15-20, 2009
8. Sung YA, Kyung NH: Mechanism of angiotensin 2 - stimulated aldosterone secretion in adrenal glomerulosa cells of diabetic rats; normal phospholipase activity and intracellular calcium mobilization. J Korean Soc Endocrinol 12:230-244, 1997

9. Sowers JR, Epstein M: Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy. An update. *Hypertension* 26:869-879, 1995
10. Price DA, Porter LE, Gordon M, Fisher ND, De'Oliveira JM, Laffel LM, Passan DR, Williams GH, Hollenberg NK: The paradox of the low-renin state in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 10:2382-2391, 1999
11. Strain WD, Chaturvedi N: The renin-angiotensin-aldosterone system and the eye in diabetes. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 3:243-246, 2002
12. Shigematsu Y, Hamada M, Okayama H, Hara Y, Hayashi Y, Kodama K, Kohara K, Hiwada K: Left ventricular hypertrophy precedes other target-organ damage in primary aldosteronism. *Hypertension* 29:723-727, 1997
13. Park J, Kim DJ, Yang SJ, Kim SH, Park SY, Yoo HJ, Lee YJ, Kim HY, Ryu OH, Lee KW, Seo JA, Kim SG, Choi KM, Baik SH, Choi DS: Comparison of target organ damages between primary aldosteronism and essential hypertension. *J Korean Soc Endocrinol* 22:11-18, 2007
14. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, Smithers BM: High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 21:2149-2157, 2003
15. Mantero F, Mattarello MJ, Albiger NM: Detecting and treating primary aldosteronism: primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 115:171-174, 2007
16. Nishikawa T, Saito J, Omura M: Prevalence of primary aldosteronism: should we screen for primary aldosteronism before treating hypertensive patients with medication? *Endocr J* 54:487-495, 2007
17. Jelic D, Mohiuddin N, Alsabbagh R, Fadanelli M, Steigerwalt S: The prevalence of primary aldosteronism in diabetic patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 8:253-256, 2006
18. Umpierrez GE, Cantey P, Smiley D, Palacio A, Temponi D, Luster K, Chapman A: Primary aldosteronism in diabetic subjects with resistant hypertension. *Diabetes Care* 30:1699-1703, 2007
19. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, Veglio F: Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 40:897-902, 2002
20. Rossi GP, Pessina AC, Heagerty AM: Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *J Hypertens* 26:613-621, 2008
21. Schwartz GL, Turner ST: Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem* 51:386-394, 2005
22. Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, Toivola B, Davidson RC: Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis* 37:699-705, 2001
23. Seiler L, Rump LC, Schulte-Monting J, Slawik M, Borm K, Pavenstadt H, Beuschlein F, Reincke M: Diagnosis of primary aldosteronism: value of different screening parameters and influence of antihypertensive medication. *Eur J Endocrinol* 150:329-337, 2004