Livelli circolanti di aldosterone e rischio cardiovascolare: considerazioni diagnostiche e cliniche.

Aldo Clerico
Coordinatore del Gruppo di Studio Intersocietario Italiano dei Biomarcatori Cardiaci, Fondazione Regione Toscana Gabriele Monasterio, Pisa.

E' ben noto che l'ormone steroideo aldosterone è uno dei principali regolatori della omeostasi dei fluidi ed elettroliti e della pressione arteriosa, in tutti i mammiferi, compreso l'uomo [1,2]. Per tale motivo, una inappropriata secrezione dell'aldosterone, come anche un'alterata attivazione dei recettori tessutali che regolano l'azione dell'ormone mineralcorticoide, possono causare una eccessiva ritenzione di sale e fluidi, che, se protratte nel tempo, a loro volta inducono: ipertensione sistemica, disfunzione endoteliale, infiammazione e fibrosi tissutale a carico di vari organi e apparati [1-4].

Un aumento primitivo della produzione dell'aldosterone da parte delle ghiandole surrenali (Iper-Aldosteronismo Primario), indipendente dalla contro-regolazione fisiologica, è più spesso causato dalla secrezione eccessiva ed autonoma da parte di un adenoma benigno (Sindrome di Conn, circa 60% dei casi), oppure di iperplasia surrenale bilaterale (circa 40% dei casi) [3] In questi pazienti, l'eccessiva produzione di aldosterone causa ipertensione arteriosa persistente, con un aumento del rischio cardiovascolare, una rapida progressione verso lo scompenso cardiaco e la comparsa di eventi acuti cardiovascolari ischemici, come anche di insufficienza renale progressiva (Sindrome Cardio-Renale di tipo IV o V) [1-5]. Risultati di alcuni recenti studi clinici hanno dimostrato che composti o farmaci che possiedono la proprietà di inibire l'azione mineralcorticoide dell'aldosterone, come gli antagonisti specifici dei recettori mineralcorticoidi, o gli inibitori della sintesi dell'aldosterone o della renina, potrebbero essere utilizzati nei pazienti con iperaldosteronismo primario allo scopo di migliorare il controllo della pressione arteriosa e di attenuare la progressione verso lo scompenso cardiaco e l'insufficienza renale [6-19].

In particolare, nel 2026 uno studio prospettico di Goupil et al [17] ha cercato di confermare che la misura dei livelli circolanti aumentati di aldosterone risulta significativamente associata alla comparsa di eventi acuti cardiovascolari in una popolazione di individui anziani residenti in comunità. Questo studio ha arruolato una popolazione di 3477 individui anziani (età media 74,8 anni, SD 4,9 anni, 61,7% di sesso femminile), residenti in comunità con storia clinica negativa per scompenso cardiaco, infarto del miocardio, ictus cerebrale e che non utilizzassero diuretici risparmiatori di potassio. La valutazione statistica dei dati è stata effettuata utilizzando regressioni di Cox al fine di valutare l'associazione tra i valori dell'aldosterone e la comparsa di eventi cardiovascolari durante il follow-up durato 9 anni. Per valutare il rischio cardiovascolare nella popolazione, gli Autori hanno considerato nell'analisi statistica la comparsa di alcuni specifici eventi clinici cardiovascolari: l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco, la fibrillazione atriale, l'ictus cerebrale, l'infarto del miocardio e la morte dovuta a cause anche non strettamente cardiovascolari [17]. Il rapporto tra i livelli circolanti di aldosterone e renina (aldosterone-renin ratio: ARR) è stato preso in considerazione per la valutazione statistica dagli Autori perché ritenuto più informativo dei livelli assoluti separati di aldosterone e renina. L'analisi statistica ha mostrato che il valore di ARR risultava significativamente associato soprattutto con un indice composto che prendeva in considerazione l'insieme di tutti gli eventi cardiovascolari. Inoltre, il valore di ARR risultava significativamente associato anche alla comparsa di ictus e di fibrillazione atriale, considerati come eventi singoli, ma non alla ospedalizzazione per scompenso cardiaco o infarto del miocardio [17]. Gli Autori concludono che questi dati indicano che il monitoraggio dei livelli circolanti di aldosterone e renina può essere considerato un utile target nella prevenzione del rischio cardiovascolare nella popolazione generale.

Una limitazione di questo studio [17] è che gli Autori non hanno effettuato un confronto comparativo utilizzando altri biomarcatori cardio-specifici di rischio cardiovascolare, come ad esempio la misura delle troponine cardiache e/o dei peptidi natriuretici, come suggerito dai più recenti documenti e linee guida delle società scientifiche al fine di una migliore stratificazione del rischio [18-20].

Il più importante messaggio dello studio di Goupil et al. è la conferma che la presenza di elevati livelli circolanti di aldosterone e renina è un riscontro assai frequente nei soggetti adulti con ipertensione stabile, come evidenziato da studi precedenti [15,16,18]. Inoltre, i risultati di questo studio confermano il riscontro [14,20] che i pazienti con elevati livelli di aldosterone/renina presentano un rischio di eventi cardiovascolari e di morte più elevato rispetto agli altri pazienti con ipertensione arteriosa. Benché questi dati siano noti da alcuni anni, l'importanza clinica di uno screening accurato di un eventuale iperaldosteronismo nei soggetti con ipertensione stabile è spesso sottovalutato nella pratica clinica, anche se raccomandato con forza da tutte le più recenti linee guida internazionali [3,4,18]. Il risultato che ne consegue è che la prevalenza di iperaldosteronismo è spesso sottostimata nella popolazione generale. Inoltre, conseguenza assai più importante dal punto di vista sanitario, molti soggetti, che di fatto presentano un elevato rischio cardiovascolare, non sono correttamente classificati e, quindi, adeguatamente trattati, come raccomandato da tutte le linee guida per cercare di ridurre la frequenza di eventi avversi cardiovascolari, cerebrali e renali [3,4,15,19,20].

In accordo con queste considerazioni fisiopatologiche, diagnostiche e cliniche, il Direttivo ELAS ha ritenuto opportuno dedicare uno specifico workshop del prossimo 31° Congresso Nazionale ELAS proprio al tema "Ipertensione da iperaldosteronismo: impatto diagnostico e clinico". L'auspicio del Direttivo ELAS è che questo workshop sia di aiuto ai colleghi che saranno presenti al Congresso Nazionale per migliorare le loro conoscenze sugli aspetti analitici, diagnostici e clinici correlati ai pazienti con ipertensione stabile associata ad iperaldosteronismo.

BIBLIOGRAFIA

1. Johnston JG, Welch AK, Cain BD, Sayeski PP, Gumz ML, Wingo CS. Aldosterone: renal action and physiological effects. Compr Physiol. 2023;13(2): 4409-91.
2. Brown JM. Adverse effects of aldosterone: beyond blood pressure. J Am Heart Assoc. 2024;13 (7):e030142.
3. Adler GK, Stowasser M, Correa RR, et al. Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2025;110:2453–95.
4. Farah MH, Hegazi M, Firwana M, et al. A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guideline on Management of Primary Aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 2025; 110:e2833-44.
5. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. Eur Heart J. 2010;31:703–711.
6. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med. 2003;348(: 1309-21.
7. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011;364:11-21.
8. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, et al; FINEARTS-HF Committees and Investigators. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2024; 391:1475-85.
9. 9. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2020;383(23):2219-29.
10. Ando K, Ohtsu H, Uchida S, Kaname S, Arakawa Y, Fujita T; EVALUATE Study Group. Antialbuminuric effect of the aldosterone blocker eplerenone in nondiabetic hypertensive patients with albuminuria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:944-53.
11. Tuttle KR, Hauske SJ, Canziani ME, et al; ASi in CKD group. Efficacy and safety of aldosterone synthase inhibition with and without empagliflozin for chronic kidney disease: a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet. 2024;403(10424): 379-90.
12. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Incidence of atrial fibrillation and mineralocorticoid receptor activity in patients with medically and surgically treated primary aldosteronism. JAMA Cardiol. 2018;3:768-74.
13. 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;6:51-9.
14. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6:41-50.
15. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, et al. The unrecognized prevalence of primary aldosteronism: a cross-sectional study. Ann Intern Med. 2020;173:10-20.
16. Hundemer GL, Agharazii M, Madore F, et al. Subclinical primary aldosteronism and cardiovascular health: a population-based cohort study. Circulation. 2024;149:124-34
17. Goupil R, Desbiens LC, Merabtine A, et al. Subclinical primary aldosteronism and major adverse cardiovascular events: a longitudinal population-based cohort study. Circulation. 2025; 152:913-9.
18. Vasan RS, Evans JC, Larson MG, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. N Engl J Med. 2004;351:33-41. doi:10.1056/NEJMoa033263.
19. Lassen MCH, Ostrominski JW, Claggett BL, et al. Spectrum of Primary Aldosteronism and Risk of Cardiovascular Outcomes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. JAMA Cardiol 2026;11:341-51.
20. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J 2024;45:3912-4018.
21. Clerico A, Zaninotto M, Aimo A, et al. Assessment of cardiovascular risk and physical activity: the role of cardiac-specific biomarkers in the general population and athletes. A consensus document by the Study Group on Cardiac Biomarkers from the Italian Society of Clinical Biochemistry (SIBioC) and the European Ligand Assay Society (ELAS). Clin Chem Lab Med 2025;63:71-86.
22. Monticone S, Sconfienza E, D'Ascenzo F, et al. Renal damage in primary aldosteronism: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens. 2020;38:3-12.