

# **Valutazione prospettica della prevalenza dell'iperaldosteronismo primario in pazienti ipertesi con fibrillazione atriale (Studio PAPPHY)**

## **Ricercatore proponente**

**Prof. Gian Paolo Rossi**

Dipartimento Clinica Medica e Sperimentale 'Gino Patrassi'  
Università di Padova

## **Co-autori e Centri partecipanti**

Prof. Oliviero Olivieri

Medicina Interna, Università di Verona

Prof. Gilberta Giacchetti, Dr.ssa Vanessa Ronconi, Prof. Marco Boscaro  
Endocrinologia, Università di Ancona

Prof. Ermanno Rossi

Medicina Interna, Università di Reggio Emilia

Prof. Giampaolo Bernini, Dr. Angelica Moretti

Medicina Interna, Università di Pisa

Prof. Claudio Ferri, Prof. Giovanbattista Desideri

Medicina Interna, Università L'Aquila

Prof. Damiano Rizzoni

Medicina Interna, Università di Brescia

Prof. Gaetana Palumbo

Medicina Interna, Ospedale di Legnano

Prof. Claudio Letizia

Medicina Interna, Università di Roma

Prof. Bruno Fabris

Medicina Interna, Università di Trieste

Prof. Massimo Mannelli, Dr. Gabriele Parenti

Medicina Interna, Università di Pisa

Prof. Mauro Maccario, Prof. Ezio Ghigo  
Endocrinologia, Università di Torino

Prof. Francesca Mallamaci, Prof. Carmine Zoccali  
Nefrologia, Università di Reggio Calabria

Dr.ssa Anna Belfiore  
Medicina Interna, Università di Bari

## I. BACKGROUND

A partire dagli anni '70 si sono accumulate in letteratura le evidenze di un'alta frequenza di eventi cardiovascolari nei pazienti con iperaldosteronismo primario (PA).[1-3] Più recentemente uno studio retrospettivo ha segnalato un marcato aumento (*odd ratio* = 12.1, 95% CI: 3.2-45.2,  $p < 0.0001$ ) del rischio di fibrillazione atriale (AF) in 124 pazienti con PA rispetto ai pazienti con comparabili per caratteristiche antropometriche e gravità dell'ipertensione affetti da ipertensione essenziale.[4] Solo 3 variabili, età ( $p < 0.005$ ), durata dell'ipertensione ( $p < 0.01$ ) e presenza di PA ( $p < 0.001$ ) predicevano in modo indipendente l'AF a un'analisi multivariata. All'epoca della pubblicazione dello studio nel 2005 questo dato giungeva totalmente inatteso, poiché esisteva soltanto un *case report* su *Lancet* che suggeriva che l'AF potesse costituire un'*insolita manifestazione di esordio* di PA.[5] Lo studio sopracitato era inoltre, per il suo disegno retrospettivo osservazionale, verosimilmente affetto da un bias di selezione e pertanto, va considerato come hypothesis-generating piuttosto che come evidence-providing.[4] Successivamente sono apparsi in letteratura solo dati aneddotici relativi a 5 casi di PA con AF il cui unico denominatore comune era l'assenza di un'evidente cardiopatia che potesse giustificare la AF.[6] Pertanto, l'ipotesi che PA sia associato a un'elevata incidenza di AF rimane da provare sperimentalmente attraverso studi prospettici disegnati *ad hoc*.

Anche se i meccanismi patogenetici che potrebbero essere responsabili dell'elevata prevalenza di AF nel PA sono ignoti, esistono varie ragioni che possono giustificare quest'associazione. L'ipokaliemia, un noto fattore di rischio per le aritmie ventricolari e sopra-ventricolari, è presente almeno nel 50% circa dei pazienti con PA.[7] Pur essendo inverosimile che essa sia l'unico fattore causale, essa rappresenta tuttavia un importante fattore concausale in una quota dei pazienti con PA.

Un altro fattore assai importante che potrebbe essere associato in maniera causale con la AF è l'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH), che è frequente nei pazienti con PA.[8-11] Sin dallo studio di Framingham è infatti noto che LVH e ingrandimento atriale s'associano alla AF persistente.[12] Inoltre, l'osservazione che nello studio LIFE il losartan, che riduce la secrezione angiotensina II-dipendente di aldosterone,

ha determinato non solo una maggiore regressione di LVH rispetto all'atenololo, ma anche una minore incidenza di AF,[13, 14] supporta l'ipotesi di un'associazione non solo tra LVH e AF, ma anche tra iperaldosteronismo e AF. Infatti, la riduzione della pressione telediastolica del ventricolo sinistro (LVED) e dello stretch a livello dell'atrio sinistro, o la ridotta deposizione di collagene, conseguenti alla terapia con ARB, potrebbero contribuire alla prevenzione di AF.[13] Tale ipotesi ben s'accorda con i risultati di una meta-analisi su 7 studi condotti con ACE-I e 4 con ARB e che ha mostrato che le due classi di farmaci sono equipotenti nel prevenire l'insorgenza di AF soprattutto nei pazienti con altre malattie CV associate.[15] Ciò ha fatto suggerire che l'effetto protettivo di ACE-I e sartani nei riguardi della AF siano imputabili al blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone e in particolare degli effetti aldosterone-mediati dell'angiotensina II.

La fibrosi miocardica è un altro fattore altrettanto importante che potrebbe essere associato in maniera causale con la AF. Una notevole mole di dati sperimentali e clinici hanno documentato che in presenza di un introito sodico elevato l'iperaldosteronismo induce rimodellamento del ventricolo sinistro e abnorme deposizione di collagene nel cuore che si traduce in una compromissione del riempimento diastolico del ventricolo sinistro.[7, 11, 16, 17] La fibrosi associata alla deposizione eccessiva di matrice extracellulare potrebbe pertanto causare non solo disfunzione diastolica e prolungamento dell'intervallo PQ,[11] ma anche un'alterata trasmissione della conduzione elettrica, creando, insieme all'ipertrofia, il substrato anatomico-funzionale per la formazione di circuiti di rientro, che portano alle aritmie ipercinetiche.

Partendo da questi dati clinici osservazionali e dalle evidenze sperimentali sopra menzionate è ipotizzabile che in una quota rilevante, ma tuttora ignota, di pazienti ipertesi che si presentano con AF isolata, vi sia PA misconosciuto che svolge un ruolo causale nella patogenesi della complicanza. Se ciò fosse provato ne deriverebbe, una percentuale di tali pazienti potrebbe, oltre che ottenere la guarigione dell'iperaldosteronismo e dell'ipertensione, anche evitare lo sviluppo di AF. Va osservato che le recenti linee-guida della US Endocrine Society [18] non annoverano i pazienti ipertesi con AF isolata tra le categorie in cui lo screening del PA è ritenuto obbligatorio per la carenza di informazioni solide *ad hoc*. Ne deriva pertanto la necessità di testare quest'ipotesi in uno studio prospettico dal solido disegno sperimentale.

Usufruento quindi dell'esperienza acquisita nel gruppo di Studio su Iperaldosteronismo Primario della SIIA e della rete costituita con lo Studio PAPY, che coinvolge numerosi Centri di riferimento italiani per l'ipertensione e le U.U.O.O. cui essi fanno riferimento, dopo un'ampia discussione nell'ambito del Gruppo è stato deciso di pianificare uno studio prospettico mirante a stabilire la prevalenza di PA in pazienti ipertesi consecutivi affetti da AF isolata, parossistica o cronica.

## **II. OBIETTIVI DELLO STUDIO**

### **A. Obiettivo primario**

Stabilire la prevalenza di PA in pazienti ipertesi ricoverati per AF isolata (non valvolare), parossistica o cronica, consecutivamente osservati presso le U.U.O.O. di Medicina Interna, Cardiologia ed Endocrinologia degli Ospedali Italiani.

### **B. Obiettivi secondari**

1. Accertare se la presenza di AF influisca sui risultati del rapporto aldosterone-renina e quindi sullo screening del PA.
2. Identificare i predittori clinici, bioumorali ed ecocardiografici del rischio di AF nei pazienti ipertesi con e senza PA.
3. Stabilire se tra i pazienti con AF isolata la prevalenza dei sottotipi di PA sia sovrapponibile a quella osservata nello studio PAPY ovvero se predomini l'aldosteronoma secernente aldosterone.
4. Accertare se la presenza di AF e/o PA influisca sulla qualità della vita percepita dal paziente e se la correzione di queste condizioni comporti una percezione di miglioramento soggettivo della stessa.
5. Valutare se le concentrazioni del frammento N-terminale del procollagene tipo I, quale marker della fibrosi cardiaca, siano aumentate nei pazienti con AF e PA rispetto ai soggetti con sola AF.
6. Esaminare se i pazienti con AF e PA siano caratterizzati da una maggiore arterial stiffness, quale indice di fibrosi vascolare, rispetto ai soggetti con sola AF.
7. Valutazione dell'effetto di AF e PA e della loro correzione sulla qualità percepita di vita dei pazienti.

## **III. DISEGNO SPERIMENTALE**

### **A. Disegno dello studio**

Studio prospettico multicentrico.

Sedi di arruolamento dei pazienti: U.U.O.O. di Medicina Interna, Cardiologia ed Endocrinologia che hanno già partecipato allo Studio PAPY ubicate su tutto il territorio nazionale. Pertanto, il campione esaminato sarà rappresentativo della realtà italiana. La partecipazione allo studio è aperta alle altre U.U.O.O. che vorranno partecipare allo studio. La raccolta dei dati e l'analisi dei dati sarà centralizzata presso la Clinica Medica 4-DMCS di Padova.

### **B. Numerosità del campione**

Sulla base dell'esperienza acquisita ci si propone l'arruolamento di 1000 pazienti consecutivi. Dopo attenta riflessione nell'ambito del Gruppo di Studio su Iperaldosteronismo primario della SIIA è stato convenuto che ciò fornirà risultati soliti sulla prevalenza di PA nella AF come è avvenuto per lo studio PAPY.[7]

### **C. Arruolamento dei pazienti**

Per la partecipazione allo studio è previsto un numero minimo di 30 pazienti presso ciascuna U.O. partecipante allo scopo di evitare un bias di selezione

#### **1. Criteri d'inclusione**

- AF documentata, cronica o parossistica, all'ECG o a un ECG dinamico sec. Holter in paziente con ipertensione arteriosa documentata valori pressori > 140 mmHg e 90 mmHg per sistolica e diastolica, rispettivamente, o trattamento antiipertensivo in atto.
- Razza: tutte;
- Età > 18 anni e < 75 anni;
- Consenso informato scritto (allegato 1).

#### **2. Criteri d'esclusione**

Saranno utilizzati i seguenti criteri di esclusione allo scopo di minimizzare il reclutamento di pazienti che potrebbero avere AF legata a patologie diverse dalla cardiopatia ipertensiva.

- Rifiuto del paziente a partecipare allo studio;
- Valvulopatia moderata-severa;
- Distiroidismo in atto o pregresso se non risolto chirurgicamente;
- Insufficienza renale cronica (sCreatinina > 200 µmol/L o eGFR < 40 ml/min, calcolato secondo la formula MDRD);
- Emocromatosi;
- Potus;
- Storia di coronaropatia o sindrome coronarica acuta;
- Positività per HCV, HBV e HIV;
- Feocromocitoma;
- Forma secondaria nota d'ipertensione arteriosa;
- Instabilità emodinamica che precluda la sospensione di farmaci (es. β-bloccanti, sartani, ACEI, diuretici) e quindi impedisca una valutazione accurata dell'attività reninica plasmatica e dell'aldosterone.

#### **3. Procedura sperimentale**

*Valutazione iniziale del paziente:*

L'algoritmo illustrato nell'allegato 2 riassume la procedura per la gestione clinica del paziente e l'accertamento della presenza/assenza di PA. Nella stesura di tale algoritmo s'è tenuto conto delle linee-guida vigenti sia in termini di management della AF che di screening del PA.[18, 19]

In particolare, poiché è ipotizzabile che lo stretch della parete atrio-ventricolare aumentando il release di peptidi natriuretici, che notoriamente inibiscono

potentemente la secrezione di aldosterone, possa ridurre il rapporto aldosterone-renina e quindi aumentare il numero di falsi negativi, è stata posta la massima attenzione affinché il test di screening per il PA sia eseguito, ove possibile, nei pazienti a ritmo sinusale. Qualora ciò non fosse possibile si terrà conto della presenza di AF e dei valori dei peptidici natriuretici nell'analisi dei dati.

L'algoritmo illustrato nell'allegato 3 riassume la strategia che sarà utilizzata per la conferma della diagnosi di PA e per l'identificazione della sua causa.

Alla luce dell'esperienza fatta nel Gruppo di Studio su Iperaldosteronismo primario questo protocollo è stato pianificato ponendo estrema attenzione a 3 aspetti cruciali:

- a. Raccolta dei dati: essa sarà centralizzata mediante accesso individuale del singolo ricercatore da ogni PC collegato in rete al database generale sito nel centro coordinatore. Ciò consentirà sia al singolo ricercatore del centro partecipante che ai ricercatori del centro di coordinamento di monitorare in tempo reale la crescita del database.
- b. Essa avverrà con un form prestabilito costruito in modo di evitare l'inserimento di dati errati o aberranti mediante il ricorso a filtri predeterminati. Ciò consentirà di ottenere un database di alta qualità senza la necessità di dover ricorrere all'eliminazione a posteriori di dati aberranti o errati.
- c. La possibilità per i ricercatori dei centri partecipanti di interagire con i ricercatori del centro di coordinamento per la gestione clinica dell'algoritmo diagnostico nei casi più complessi.

Ciò premesso, le caratteristiche dello studio saranno le seguenti (Allegato 2).

1. Raccolta dei dati demografici, e anamnestici e registrazione online dei dati del paziente mediante accesso al sito del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Padova utilizzando il link <http://147.162.241.28/>;
2. Misurazione della pressione arteriosa sistolica, diastolica e della frequenza cardiaca;
3. ECG con registrazione di AF da scannerizzare e conservare;
4. Ecocardiogramma (con valutazione di diametri e spessori parietali, diametri e volume dell'atrio sin, diametri dell'aorta a livello del bulbo e dell'arco, indice di massa del ventricolo sinistro). Nell'algoritmo l'ecocardiogramma all'arruolamento dovrà servire e identificare eventuali criteri di esclusione, mentre per la raccolta dei dati sopraccitati sarà necessario, ove possibile, ripetere l'indagine nei pazienti in ritmo sinusale. In questi ultimi sarà studiata la funzione diastolica mediante flussimetria transmitralica (picco onda E, onda A e loro rapporto, deceleration time dell'onda E, tempo di rilasciamento isovolumetrico) e Doppler tissutale (TDI) con misurazione: A) delle velocità diastoliche dell'anulus settale (per misurare il rapporto E/E'); B) delle velocità di picco dell'anulus settale e laterale; C) misurazione dello Strain e dello Strain

- Rate del setto infero-mediale e della parete laterale infero mediale.
5. Esecuzione prelievi per esami ematochimici (allegati 4-5);
  6. Valutazione della qualità di vita (allegato 6);
  7. Valutazione dell'*arterial stiffness*;
  8. Correzione dell'ipokaliemia, se presente, con supplementi orali o ev di KCl;
  9. Se il paziente non è in terapia con farmaci interferenti il sistema renina angiotensina aldosterone (diuretici,  $\beta$ -bloccanti, ACE-inibitori, sartano, aliskiren, clonidina, moxonidina) e l'insorgenza di AF < 48h:
    - a. saranno eseguiti prelievi per l'attività reninica plasmatica, aldosterone plasmatico in condizioni basali e dopo test al captopril.
    - b. lo stesso giorno, saranno determinati sodiemia, potassiemia, sodiuria, potassiuria e BNP. Un campione di urine delle 24 ore sarà conservato a -20C per il dosaggio degli steroidi urinari (tetra-idro-cortisone, tetra-idro-cortisolo e allo-tetra-idro-cortisolo).
    - c. terapia con eparine a basso peso molecolare e cardioversione.
  9. Se il paziente non è in terapia con farmaci interferenti il sistema renina angiotensina aldosterone e l'insorgenza di AF non è databile o > 48h:
    - a. sarà iniziata terapia con eparine a basso peso molecolare ed embriocizzazione con warfarin seguita da programmazione di cardioversione in elezione;
    - b. saranno programmati prelievi per l'attività reninica plasmatica, aldosterone plasmatico in condizioni basali e dopo captopril per il calcolo ARR (rapporto aldosterone renina);
  9. Se il paziente è in terapia con farmaci interferenti il sistema renina angiotensina aldosterone e l'insorgenza di AF < 48h:
    - a. terapia con eparine a basso peso molecolare e cardioversione.
    - b. saranno sospesi i farmaci interferenti con il sistema renina angiotensina aldosterone,
    - c. saranno prescritti verapamil o diltiazem e/o doxazosina per il controllo dei valori pressori,
    - d. saranno programmati prelievi per l'attività reninica plasmatica, aldosterone plasmatico in condizioni basali e dopo captopril per il calcolo ARR tenendo conto del tempo minimo di wash-out richiesto da ciascun farmaco (allegato 7);
  10. Se il paziente è in terapia con farmaci interferenti il sistema renina angiotensina aldosterone e l'insorgenza di AF è non databile o > 48h:
    - a. Saranno sospesi i farmaci interferenti con il sistema renina angiotensina aldosterone
    - b. saranno prescritti verapamil o diltiazem e/o  $\alpha_1$ -bloccanti (doxazosina) per il controllo dei valori pressori,
    - c. sarà iniziata terapia con con eparine a basso peso molecolare seguita da

warfarin e programmata cardioversione,

- d. saranno programmati prelievi per PRA, aldosterone plasmatico in condizioni basali e dopo captopril per il calcolo del rapporto aldosterone /renina. Lo stesso giorno, determinazione di sodiemia, potassiemia, sodiuria, potassiuria e BNP.

### **Screening per iperaldosteronismo**

1. Se ARR in condizioni basali  $< 26$  e PAC  $< 15$  ng/dL il paziente sarà giudicato esente da PA e, pertanto, sarà classificato come tale ai fini dello studio.
2. Se ARR in condizioni basali  $> 100$  il paziente sarà considerato affetto da PA e saranno programmati le indagini per la diagnosi di sottotipo (TC surreni e AVS);
3. Se ARR in condizioni basali sarà borderline elevato ( $< 100$  ma  $> 26$  con PAC  $> 12$  ng/dL), sarà programmato dopo 1 mese un nuovo prelievo per PRA e aldosterone in condizioni basali e dopo captopril,[7] per nuovo calcolo dell'ARR. Le indagini per il subtyping saranno poi avviate solo nei pazienti con conferma di ARR patologico.

### **Identificazione del sottotipo d'iperaldosteronismo**

1. Se il paziente con PA è candidabile a un intervento di surrenectomia, è desideroso di ottenere guarigione definitiva dell'eventuale iperaldosteronismo con la surrenectomia e ha accettato di sottoporsi a AVS, sarà programmato l'AVS presso il centro di riferimento disponibile.
2. Nei pazienti che non soddisfano questi criteri sarà prescritta terapia medica inclusiva di antialdosteronico (spironolattone, canrenone o K canrenoato).
3. Se sarà riscontrata secrezione lateralizzata di aldosterone, sarà programmata surrenectomia.

### **Follow-up**

I pazienti sottoposti a surrenectomia, saranno valutati 1 mese, 6 mesi e 12 mesi. In occasione delle visite di follow-up saranno eseguiti

- misurazione della pressione arteriosa sistolica, diastolica e della frequenza cardiaca;
- ECG;
- Ecocardiogramma (misurazione delle stesse variabili valutate alla visita iniziale);
- Esecuzione prelievi per esami ematochimici e registrazione dei dati utilizzando l'apposito link <http://147.162.241.28/>
- Valutazione dell'*arterial stiffness*.
- Valutazione della qualità di vita (allegato 6);



## **IX. Crono-programma di esecuzione del progetto**

- 1 mese: Si prevede di aver completato la raccolta delle adesioni da parte dei centri partecipanti e aver definito nei dettagli le modalità organizzative. Si prevede, inoltre, di aver acquisito l'apparecchio Sphygmocor e di aver raccolto dati su soggetti sani onde poter disporre di valori di riferimento.
- 6 mesi: si prevede di aver arruolato circa il 30% dei pazienti richiesti per la realizzazione dello studio, di aver raccolto i dati anagrafici, ecocardiografici, sull'arterial stiffness e sulla qualità di vita relativi a tali pazienti.
- 1 anno: si prevede di aver arruolato circa il 65% dei pazienti
- 18 mesi: si prevede di aver completato l'arruolamento dei pazienti, di aver effettuato i dosaggi di biochimica clinica e aver analizzato i dati relativi alla valutazione basale.
- 24 mesi: si prevede di aver completato anche l'analisi relativa al follow-up.

Il diagramma di Gantt (allegato 8) mostra la cronologia dei task.

## **IX. Metodiche e attrezzature già disponibili**

### Ecocardiografia:

apparecchio disponibile: General Electrics mod. Vivid 7 Pro.

### Misurazione dell'arterial stiffness

apparecchio da acquisire mediante finanziamento del progetto: Sphygmocor (West Ryde, NSW 2114, Australia)

Il sistema SphygmoCor Px misura la pressione arteriosa centrale e calcola una gamma d'indici relativi a interazione ventricolo-arteriosa, funzione cardiaca e rimodellamento arterioso quali: pressione sistolica aortica, carico del ventricolo sinistro e indice di aumento aortico. Quest'ultimo (*augmentation index*) permette la misura della rigidità arteriosa.

La metodologia impiegata, che si basa sull'analisi della forma d'onda della pressione aortica è stata ampiamente validata.

### Misurazione dei livelli plasmatici del pro-peptide del collagene tipo I

apparecchio disponibile: Lettore ELISA;

kits Takara (Tsu, Shiga, Japan) da acquistare mediante finanziamenti del progetto.

### Misurazione dei livelli plasmatici della renina diretta

apparecchio disponibile: LIAISON Analyzer già in dotazione

LIAISON Direct kits da acquistare mediante finanziamenti del progetto.

## **IX. Metodi di valutazione statistica**

Il confronto di variabili quantitative sarà eseguito mediante ANOVA e test post-hoc dopo appropriate trasformazione delle variabile che presenteranno distribuzione non

gaussiana.

Il confronto di variabili qualitative (prevalenza di AF e end-point secondari) nei 2 gruppi (soggetti con AF e PA e soggetti con AF senza PA) sarà eseguito mediante  $\chi^2$  test.

#### **IV. RISULTATI ATTESI**

L'AF è l'aritmia cardiaca più frequente e la sua prevalenza aumenta con l'età per cui è preventivamente un marcato incremento nelle decadi a venire. Essa ha un impatto sfavorevole sulla qualità della vita, per la necessità di trattamento profilattico antiaritmico e, nelle forme croniche, di anticoagulazione orale. L'accertamento di una relazione tra AF e PA potrebbe aumentare nella comunità medico-scientifica la consapevolezza della necessità di ricercare sistematicamente PA e quindi consentire una diagnosi precoce ed un trattamento tempestivo di questa comune causa di ipertensione secondaria. Pertanto, il riscontro di una maggiore prevalenza di PA nei pazienti con AF rispetto a quella osservata nella popolazione generale d'ipertesi potrebbe aiutare a 1) chiarire i meccanismi patogenetici della AF; 2) definire meglio le caratteristiche del danno cardiaco nel PA; 3) identificare i pazienti affetti da una forma curabile d'ipertensione arteriosa.

Il beneficio preventivamente per la collettività dai risultati di questo progetto è quindi elevato sia sotto il profilo scientifico, sia sotto quello socio-economico.

#### **V. CONSIDERAZIONI RISCHIO/BENEFICIO**

Lo studio è prospettico osservazionale e non prevede nulla di più di quanto dovrebbe essere fatto per una gestione clinica ottimale dei pazienti e nulla di più rispetto a quanto previsto nel caso in cui il paziente non fosse inserito nello studio in oggetto. Pertanto, non è preventivamente alcun rischio aggiuntivo per il paziente. Al contrario, un approfondimento della diagnosi etiologica dell'ipertensione potrebbe consentire di identificare una forma secondaria d'ipertensione, altrimenti ignota, e quindi la guarigione del paziente dall'ipertensione arteriosa.

I valori pressori saranno costantemente monitorati durante lo studio. Qualora si renda necessaria la sospensione dei farmaci interferenti con il sistema renina-angiotensina-aldosterone per eseguire il test al captopril e/o il test d'infusione salina, sarà instaurata terapia con verapamil o diltiazem e/o doxazosina, consentendo in tal modo il controllo ottimale dei valori pressori.

#### **VI. CONFIDENZIALITÀ DEI DATI**

Tutte le informazioni di carattere scientifico derivate dai dosaggi bioumorali del paziente saranno limitate alla relazione con le malattie cardiovascolari. Esse saranno gestite in modo anonimo attraverso l'utilizzo di una piattaforma informatica che prevede accessi solo mediante identificazione con username e password su server protetto da intrusioni.

I dati opportune codifiche, saranno coperte dal segreto professionale e gestite al massimo livello di riservatezza possibile. Saranno, inoltre, mantenute segrete e comunicate al paziente o ai suoi familiari solo qualora ciò fosse essenziale per migliorare il trattamento.

## VII. BUDGET

---

Dosaggi ormonali centralizzati e acquisto strumentazione necessaria	euro 21,500
Spese per creazione e gestione database centralizzato	euro 3,500
Spese per coordinamento, viaggi e organizzazione meeting	euro 5,000
Acquisto Sphygomocor	euro 15,000
Spese pubblicazioni lavori	euro 5,000
<b>Totale</b>	<b>euro 50,000</b>

---

## VIII. Bibliografia

1. Rossi GP, Sechi LA, Giacchetti G, Ronconi V, Strazzullo P, Funder JW. Primary aldosteronism: cardiovascular, renal and metabolic implications. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19:88-90.
2. Rossi G, Boscaro M, Ronconi V, Funder JW. Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16:104-107.
3. Beevers DG, Brown JJ, Ferriss JB, Fraser R, Lever AF, Robertson JL, Tree M. Renal abnormalities and vascular complications in primary hyperaldosteronism. Evidence on tertiary hyperaldosteronism. *Q J Med* 1976; 45:401-410.
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; 45:1243-1248.
5. Porodko M, Auer J, Eber B. Conn's syndrome and atrial fibrillation. *Lancet* 2001; 357:1293-1294.
6. Watson T, Karthikeyan VJ, Lip GY, Beevers G. Atrial fibrillation in primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2009; 10: 190-4

7. 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; 48:2293-2300.
8. Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, Canali C, Graniero GR, Palatini P, Pessina AC. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1996; 27:1039-1045.
9. Muiesan ML, Salvetti M, Paini A, Agabiti-Rosei C, Monteduro C, Galbassini G et al. Inappropriate left ventricular mass in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2008; 52:529-534.
10. Sechi LA, Novello M, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi GL, Catena C. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA* 2006; 295:2638-2645.
11. Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E, Palatini P, Graniero GR, Canali C, Pessina AC. Remodeling of the left ventricle in primary aldosteronism due to Conn's adenoma. *Circulation* 1997; 95:1471-1478.
12. Vaziri SM, Larson MG, Lauer MS, Benjamin EJ, Levy D. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study. *Hypertension* 1995; 25:1155-1160.
13. Franklin SS, Wachtell K, Papademetriou V, Olsen MH, Devereux RB, Fyhrquist F et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with lower versus higher risk: a LIFE substudy. *Hypertension* 2005; 46:492-499.
14. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
15. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1832-1839.
16. Sun Y, Weber KT. Cardiac remodelling by fibrous tissue: role of local factors and circulating hormones. *Ann Med* 1998; 30 Suppl 1:3-8.
17. Ramirez FJ, Sun Y, Weber KT. Myocardial fibrosis associated with aldosterone or angiotensin II administration: attenuation by calcium channel blockade. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30:475-483.

18. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M 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.

19. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31:2369-2429.

### **IX. Eticità dello studio**

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario di Padova in data 14.02.2011.

### **X. Riferimenti bibliografici attestanti l'attività scientifica del proponente**

Rossi GP. Does primary aldosteronism exist in normotensive and mildly hypertensive patients, and should we look for it? *Hypertens Res.* 2011; 34: 43-6.

Rossi GP, Barisa M, Belfiore A, Desideri G, Ferri C, Letizia C, Maccario M, Morganti A, Palumbo G, Patalano A, Roman E, Seccia TM, Pessina AC, Mantero F; PAPY study Investigators. The aldosterone-renin ratio based on the plasma renin activity and the direct renin assay for diagnosing aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens.* 2010;28: 1892-9.

Rossi GP. Prevalence and diagnosis of primary aldosteronism. *Curr Hypertens Rep.* 2010; 12:: 342-8.

Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC. Secondary hypertension: the ways of management. *Curr Vasc Pharmacol.* 2010; 8: 753-68.

Caroccia B, Fassina A, Seccia TM, Recarti C, Petrelli L, Belloni AS, Pelizzo MR, Rossi GP. Isolation of human adrenocortical aldosterone-producing cells by a novel immunomagnetic beads method. *Endocrinology.* 2010; 151: 1375-80.

Gomez-Sanchez CE, Rossi GP, Fallo F, Mannelli M. Progress in primary aldosteronism: present challenges and perspectives. *Horm Metab Res.* 2010; 42: 374-81.

Rossi GP, Seccia TM, Palumbo G, Belfiore A, Bernini G, Caridi G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Patalano A, Rizzoni D, Rossi E, Pessina AC, Mantero F; Primary Aldosteronism in the Prevalence in hYpertension (PAPY) Study Investigators. Within-patient reproducibility of the aldosterone: renin ratio in primary aldosteronism. *Hypertension.* 2010; 55: 83-9.

Miotto D, De Toni R, Pitter G, Seccia TM, Motta R, Vincenzi M, Feltrin G, Rossi GP. Impact of accessory hepatic veins on adrenal vein sampling for identification of surgically curable primary aldosteronism. *Hypertension*. 2009 Oct;54(4):885-9.

Seccia TM, Miotto D, De Toni R, Pitter G, Mantero F, Pessina AC, Rossi GP. Adrenocorticotrophic hormone stimulation during adrenal vein sampling for identifying surgically curable subtypes of primary aldosteronism: comparison of 3 different protocols. *Hypertension*. 2009 May;53(5):761-6.

Rossi GP, Pessina AC. Blood pressure outcome of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism with or without unilateral adenoma. *J Hypertens*. 2009 Mar;27(3):656-7

Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC. Primary aldosteronism: part II: subtype differentiation and treatment. *J Nephrol*. 2008 Jul-Aug;21(4):455-62.

Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC. Primary aldosteronism - part I: prevalence, screening, and selection of cases for adrenal vein sampling. *J Nephrol*. 2008 Jul-Aug;21(4):447-54.

Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Fabris B, Caridi G, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mannelli M, Palumbo G, Patalano A, Rizzoni D, Rossi E, Pessina AC, Mantero F; Primary Aldosteronism Prevalence in hYpertension Study Investigators. Body mass index predicts plasma aldosterone concentrations in overweight-obese primary hypertensive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jul;93(7):2566-71.

Rossi GP, Pitter G, Bernante P, Motta R, Feltrin G, Miotto D. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: the assessment of selectivity and lateralization of aldosterone excess baseline and after adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation. *J Hypertens*. 2008 May;26(5):989-97.

Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, Seccia TM, Piva A, Porteri E, Tiberio GA, Giulini SM, Agabiti-Rosei E, Pessina AC. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension*. 2008 May;51(5):1366-71.

Rossi GP, Pessina AC, Heagerty AM. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *J Hypertens*. 2008 Apr;26(4):613-21.

Rossi GP, Sechi LA, Giacchetti G, Ronconi V, Strazzullo P, Funder JW. Primary aldosteronism: cardiovascular, renal and metabolic implications. *Trends Endocrinol Metab*. 2008 Apr;19(3):88-90

Rossi GP, Pessina AC, Mantero F; Primary Aldosteronism Prevalence in Italy Study Investigators. More fuel to the debate on the "epidemics of primary aldosteronism". *Hypertension*. 2008 Jan;51(1):e1-2

Lenzini L, Seccia TM, Aldighieri E, Belloni AS, Bernante P, Giuliani L, Nussdorfer GG, Pessina AC, Rossi GP. Heterogeneity of aldosterone-producing adenomas revealed by a

whole transcriptome analysis. *Hypertension*. 2007 Dec;50(6):1106-13.

Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Agabiti-Rosei E, Pessina AC, Mantero F; Primary Aldosteronism Prevalence in Italy Study Investigators. Comparison of the captopril and the saline infusion test for excluding aldosterone-producing adenoma. *Hypertension*. 2007 Aug;50(2):424-31.

Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Montemurro D, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Semplicini A, Agabiti-Rosei E, Pessina AC, Mantero F; PAPY Study Investigators. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to

Rossi GP. New concepts in adrenal vein sampling for aldosterone in the diagnosis of primary aldosteronism. *Curr Hypertens Rep*. 2007 Apr;9(2):90-7.

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, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC. A Prospective Study Of The Prevalence Of Primary Aldosteronism In 1,125 Hypertensive Patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2293-3001.

Rossi GP, Sechi LA, Giacchetti G, Ronconi V, Strazzullo P, Funder JW. Primary aldosteronism: cardiovascular, renal and metabolic implications. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19:88-90.

Rossi G, Boscaro M, Ronconi V, Funder JW. Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16:104-107.

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; 48:2293-2300.

Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, Canali C, Graniero GR, Palatini P, Pessina AC. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1996; 27:1039-1045.

Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E, Palatini P, Graniero GR, Canali C, Pessina AC. Remodeling of the left ventricle in primary aldosteronism due to Conn's adenoma. *Circulation* 1997; 95:1471-1478.

## ALLEGATI

### Allegato 1

#### MODULO PER IL CONSENSO INFORMATO

Lo studio al quale Le è stato proposto di partecipare e' mirato a valutare la prevalenza dell'iperaldosteronismo primario nei pazienti con fibrillazione atriale.

Molti studi hanno mostrato che i pazienti con iperaldosteronismo sviluppano più frequentemente fibrillazione atriale rispetto alla popolazione generale. Partendo da questa osservazione, e' stato progettato questo studio per stabilire quanti pazienti con fibrillazione atriale hanno iperaldosteronismo. Poiché in circa la metà dei casi d'iperaldosteronismo si riscontra un adenoma surrenalico, ossia una forma tumorale benigna del surrene, che, se identificato precocemente e rimosso chirurgicamente, rimuove la causa della fibrillazione atriale e dell'ipertensione arteriosa, con questo studio si vogliono identificare i pazienti con fibrillazione atriale che hanno un adenoma surrenalico.

I dati che saranno acquisiti sono coperti dal segreto professionale e saranno gestiti in modo anonimo e usati solo ai fini della ricerca scientifica.

#### BENEFICI PER LA COLLETTIVITA'

Lo studio è osservazionale e non prevede alcun intervento su di Lei rispetto a quanto previsto nel caso in cui non fosse inserito nello studio in oggetto. Al contrario, un approfondimento della causa della fibrillazione atriale e dell'ipertensione arteriosa potrebbe consentire di guarire sia la fibrillazione atriale sia l'ipertensione arteriosa.

#### RISCHI

La partecipazione a questo studio non presenta alcun rischio per Lei, in quanto non Le sarà somministrato alcun farmaco, né sarà effettuata alcuna procedura diagnostica cui non sarebbe sottoposto se non fosse incluso in questo studio.

#### CONFIDENZIALITÀ DEI DATI

Tutte le informazioni di carattere scientifico saranno mantenute segrete e Le saranno comunicate solo qualora ciò fosse necessario per migliorare il trattamento della Sua patologia.

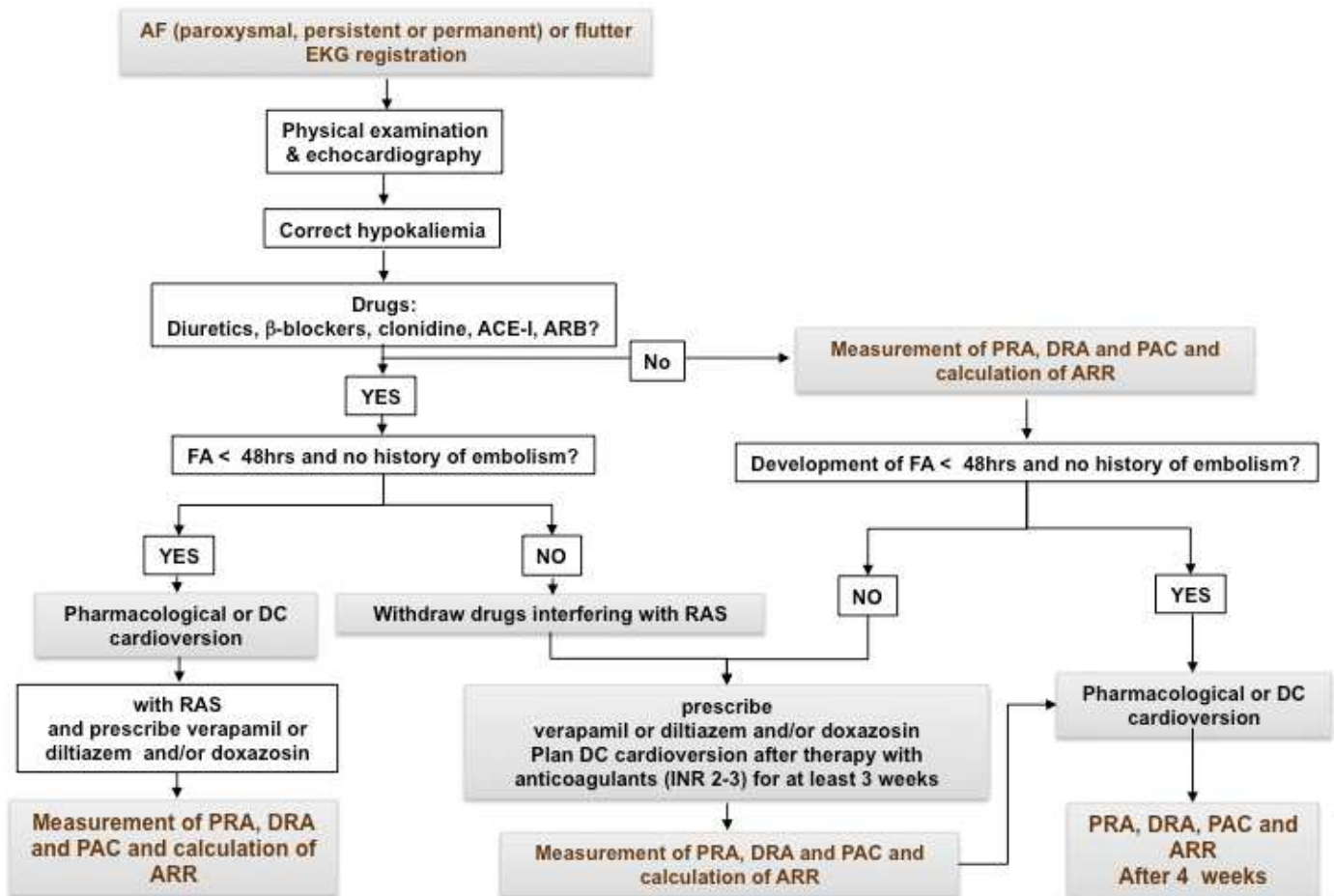
#### ADESIONE ALLO STUDIO

Il sottoscritto ..... nato il.....  
dettagliatamente informato dal medico sui rischi e benefici che tale progetto comporta, accetta di partecipare allo studio.

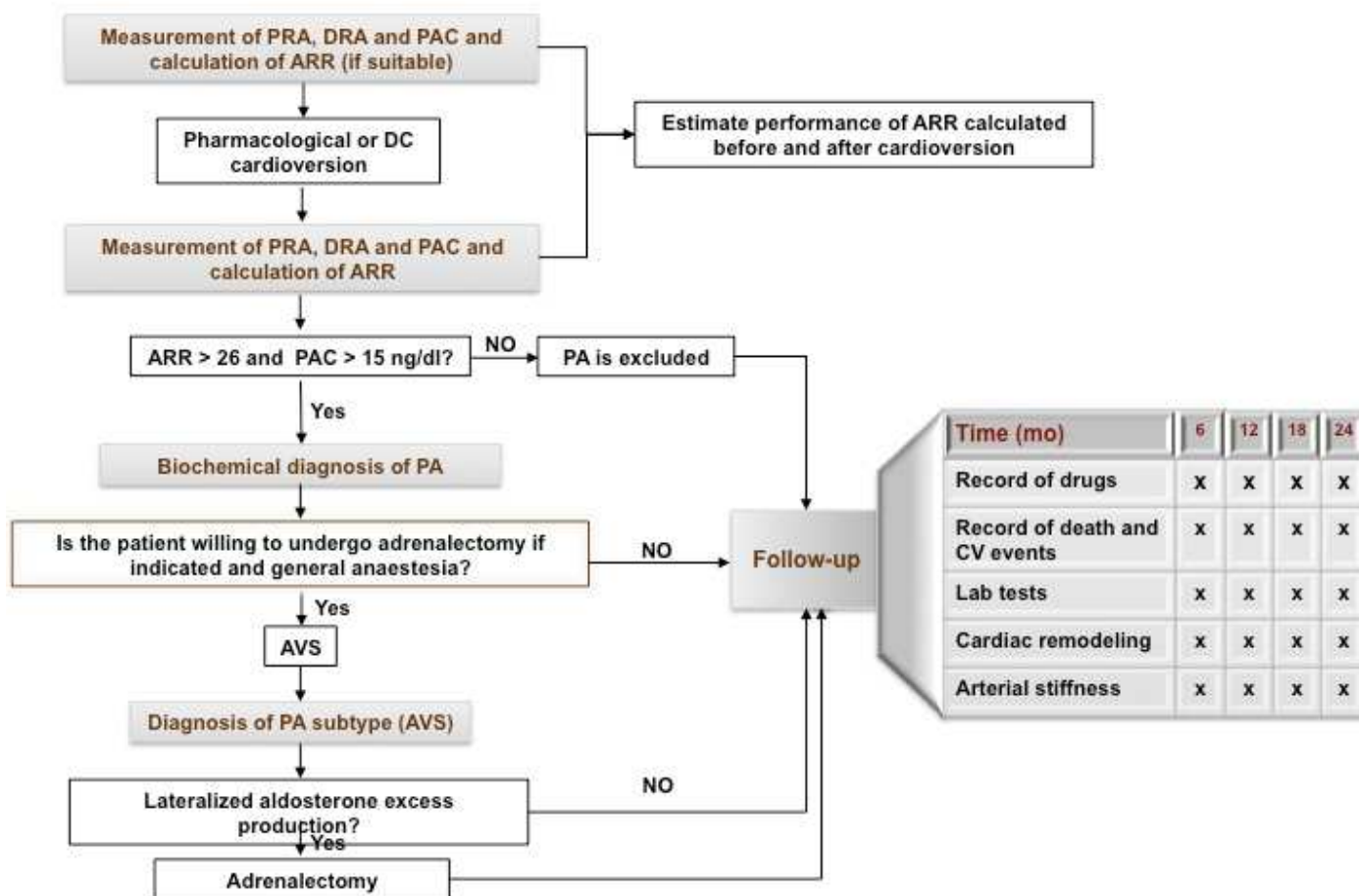
(firma per esteso).....



Flow-chart (parte 1) dello studio: arruolamento dei pazienti, timing per DC cardioversione e screening di PA.



Flow-chart (parte 2) dello studio: screening di PA, diagnosi di sottotipo e follow-up.



**Esami di Biochimica Clinica e modalità di raccolta dei campioni**

**Esami programmati in occasione dell'arruolamento e delle visite di follow-up**

---

- Attività reninica plasmatica
  - Renina diretta
  - Aldosterone plasmatico
  - Cortisolo plasmatico
  - Creatinina sierica
  - GFR calcolato mediante formula MDRD
  - Glicemia
  - Emoglobina glicata
  - Na<sup>+</sup> plasmatico e urinario
  - K<sup>+</sup> plasmatico e urinario
  - microalbuminuria/creatinina
  - Peptide natriuretico proBNP
  - TSH
  - Pro-collagene tipo I frammento N-terminale\*
  - tetra-idro-cortisone, tetra-idro-cortisolo e allo-tetra-idro-cortisolo\*\*
- 

\* Dosaggi da eseguire presso il Centro coordinatore di Padova

\*\* Dosaggi da eseguire presso il Centro di Verona

**Campioni di urine**

---

	<b>Provetta</b>	<b>Preparazione</b>	<b>Conservazione</b>
Procollagene tipo 1	Provetta standard per urine Volume: 7-10 mL	-----	- 20°C
tetra-idro-cortisone, tetra-idro-cortisolo allo-tetra-idro-cortisolo	Provetta standard per urine Volume: 7-10 mL	-----	- 20°C

---

## Campioni di sangue

	Provetta	Preparazione	Conservazione
Aldosterone	Provetta contenente attivatore della coagulazione (es. provetta con tappo rosso BD) Volume: 7 o 10 ml	Centrifugare 2000x g per 15 min possibilmente a 4°C Trasferire il siero in provette di plastica eppendorf da 1.5 ml o 2 ml	- 20 °C
Cortisolo	Provetta contenente attivatore della coagulazione (es. provetta con tappo rosso BD) Volume: 7 o 10 ml	v. aldosterone	- 20°C
Attività reninica plasmatica (PRA)	Provetta contenente EDTA (es. provetta con tappo viola BD) Volume: 7-10 mL	Mantenere il campione a +4C fino a centrifugazione Centrifugare 2000x g per 15 min a +4C Trasferire il plasma in provette di plastica eppendorf da 1.5 ml o 2 ml	- 20°C
Renina diretta	Provetta contenente EDTA (es. provetta con tappo viola BD) Volume: 7-10 mL	- Centrifugare immediatamente a temperatura ambiente a 2000xg per 15 min; - Trasferire il plasma in provette di plastica eppendorf da 1.5 mL o 2 mL	- 20°C

## Preparazione del paziente

### Preparazione del paziente:

- sospendere almeno 4 settimane prima diuretici, ACE-inibitori, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, beta-bloccanti, FANS, corticosteroidi, decongestionanti nasali, liquirizia;
- sospendere almeno 8 settimane prima gli antialdosteronici;
- farmaci antipertensivi consentiti: doxazosina, calcio-antagonisti a lunga durata d'azione;
- mantenere normokaliemia (se necessario con supplementi di KCl).

### Esecuzione del test al captopril:

- il paziente deve essere a digiuno dalla sera precedente e portare con sé una raccolta urinaria delle 24 ore precedenti per la quantificazione di sodiuria e potassiuria;
- il test dovrà essere effettuato tra le 7 e le 10 di mattina; prima dell'inizio del test, il paziente dovrà restare a riposo, seduto in posizione comoda, per un'ora;
- eseguire prelievo ematico per sodiemia e potassiemia, cortisolo, aldosterone, PRA e renina diretta in condizioni basali;
- eseguire il prelievo lentamente, con ago di dimensioni adeguate limitando il più possibile l'uso del laccio e la chiusura del pugno per evitare l'emolisi del campione che causerebbe valori falsamente elevati di potassiemia;
- somministrare 50 mg di captopril;
- il paziente deve rimanere seduto per 60 minuti; al termine, eseguire un nuovo prelievo ematico per cortisolo, aldosterone, PRA e renina diretta dopo 60 minuti.

**Questionario SF36 Quality of Life modificato**

Scelga una risposta per ogni domanda

1. In generale direbbe che la sua salute è...				
<b>Eccellente</b>	<b>Molto buona</b>	<b>Buona</b>	<b>Passabile</b>	<b>Scadente</b>
1	2	3	4	5

2. Rispetto ad un anno fa, come giudicherebbe, ora, la Sua salute in generale?				
<b>Decisamente migliore adesso rispetto ad un anno fa</b>	<b>Un po' migliore adesso rispetto ad un anno fa</b>	<b>Più o meno uguale rispetto ad un anno fa</b>	<b>Un po' peggiore adesso rispetto ad un anno fa</b>	<b>Decisamente peggiore adesso rispetto ad un anno fa</b>
1	2	3	4	5

Le seguenti domande riguardano alcune attività che potrebbe svolgere nel corso di una qualsiasi giornata. Ci dica, scegliendo una risposta per ogni riga, se attualmente la **Sua salute** La limita nello svolgimento di questa attività.

	<b>Sì, mi limita parecchio</b>	<b>Sì, mi limita parzialmente</b>	<b>No, non mi limita per nulla</b>
3. <b>Attività fisicamente impegnative</b> , come correre, sollevare oggetti pesanti, praticare sport faticosi	1	2	3
4. <b>Attività di moderato impegno fisico</b> , come spostare un tavolo, usare l'aspirapolvere, giocare a bocce o fare un giro in bicicletta	1	2	3
5. Sollevare o portare le borse della spesa	1	2	3
6. Salire <b>qualche</b> piano di scale	1	2	3
7. Salire <b>un</b> piano di scale	1	2	3
8. Piegarsi, inginocchiarsi o chinarsi	1	2	3
9. camminare <b>per un chilometro</b>	1	2	3
10. camminare <b>per qualche centinaio di metri</b>	1	2	3
11. Camminare <b>per circa cento metri</b>	1	2	3
12. Fare il bagno o vestirsi da soli	1	2	3

Le **ultime quattro settimane**, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività quotidiane, **a causa della Sua salute fisica**?

Risponda <b>Si</b> o <b>No</b> a ciascuna domanda	<b>Si</b>	<b>No</b>
13. Ha ridotto <b>il tempo</b> dedicato al lavoro o ad altre attività	1	2
14. Ha <b>reso</b> meno di quanto avrebbe voluto	1	2
15. Ha dovuto limitare alcuni <b>tipi</b> di lavoro o di altre attività	1	2
16. Ha avuto difficoltà nell'eseguire il lavoro o altre attività (ad esempio, ha fatto fatica)	1	2

Nelle ultime quattro settimane, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività quotidiane, a causa del Suo stato emotivo (quale sentirsi depresso o ansioso)?

Risponda <b>Si</b> o <b>No</b> a ciascuna domanda	<b>Si</b>	<b>No</b>
17. Ha ridotto <b>il tempo</b> dedicato al lavoro o ad altre attività	1	2
18. Ha <b>reso</b> meno di quanto avrebbe voluto	1	2
19. ha avuto un calo di <b>concentrazione</b> sul lavoro o in altre attività	1	2

20. Nelle ultime quattro settimane, in che misura la Sua salute fisica o il Suo stato emotivo hanno interferito con le normali attività sociali con la famiglia, gli amici, i vicini di casa, i gruppi di cui fa parte?				
<b>Per nulla</b>	<b>Leggermente</b>	<b>Un po'</b>	<b>Molto</b>	<b>Moltissimo</b>
1	2	3	4	5

21. Quanto dolore <b>fisico</b> ha provato nelle ultime quattro settimane? (Indichi un numero)					
<i>Nessuno</i>	<b>Molto lieve</b>	<b>Lieve</b>	<b>Moderato</b>	<b>Forte</b>	<b>Molto forte</b>
1	2	3	4	5	6

22. Nelle ultime quattro settimane, in che misura il <b>dolore</b> L'ha ostacolata nel lavoro che svolge abitualmente, sia in casa sia fuori? (Indichi un numero)				
<b>Per nulla</b>	<i>Molto poco</i>	<b>Un po'</b>	<b>Molto</b>	<b>Moltissimo</b>
1	2	3	4	5

Le seguenti domande si riferiscono a come si è sentito **nelle ultime quattro settimane**. Risponda a ciascuna domanda scegliendo la risposta che più si avvicina al Suo caso.

Per quanto tempo nelle ultime quattro settimane si è sentito...

	<b>Sempre</b>	<b>Quasi sempre</b>	<b>Molto tempo</b>	<b>Una parte del tempo</b>	<b>Quasi mai</b>	<b>Mai</b>
23. Vivace e brillante?	1	2	3	4	5	6
24. Molto agitato?	1	2	3	4	5	6
25. Così giù di morale che niente avrebbe potuto tirarla su?	1	2	3	4	5	6
26. Calmo e sereno?	1	2	3	4	5	6
27. Pieno di energia?	1	2	3	4	5	6
28. Scoraggiato e triste?	1	2	3	4	5	6
29. Sfinito?	1	2	3	4	5	6
30. Felice?	1	2	3	4	5	6
31. Stanco?	1	2	3	4	5	6

32. Nelle ultime quattro settimane, per quanto tempo la Sua salute fisica o il Suo stato emotivo hanno interferito nelle Sue attività sociali, in famiglia, con gli amici? (Indichi un numero)				
<b>Sempre</b>	<i>Quasi sempre</i>	<b>Una parte del tempo</b>	<b>Quasi mai</b>	<b>Mai</b>
1	2	3	4	5

Scelga, per ogni domanda, la risposta che meglio descrive quanto siano **Vere** o **False** le seguenti affermazioni.

	<b>Certamente vero</b>	<b>In gran parte vero</b>	<b>Non so</b>	<b>In gran parte falso</b>	<b>Certamente falso</b>
33. Mi pare di ammalarmi un po' più facilmente degli altri	1	2	3	4	5
34. La mia salute è come quella degli altri	1	2	3	4	5
35. Mi aspetto che la mia salute andrà peggiorando	1	2	3	4	5
36. Godo di ottima salute	1	2	3	4	5



**Tempo minimo di wash-out richiesto prima di eseguire dosaggio PRA e aldosterone plasmatico**

Farmaco	Tempo
Diuretici β-bloccanti Clonidina Moxonidina ACE-I Aliskiren Antagonista recettore AT1	4 settimane
Canrenone Canrenoato di potassio Spironolattone	8 settimane

**Diagramma di Gantt**

