

**Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce



**Metabolické a strukturální rozdíly u primárního
hyperaldosteronismu a esenciální hypertenze**

MUDr. Zuzana Šomlóová

Praha, 2012

Doktorské studijní programy v biomedicine

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady:

Prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Školící pracoviště:

3. interní klinika 1.LF UK a VFN

Školitel: Prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

1	Abstrakt	4
2	Abstract.....	5
3	Úvod.....	6
3.1	Orgánové komplikace esenciální hypertenze (EH)	6
3.2	Primární hyperaldosteronismus - klinické projevy a orgánové komplikace	7
3.3	Metabolický syndrom u primární a sekundární hypertenze	8
3.4	Tepenný systém a cévní tuhost u hypertenze.....	10
3.5	Neinvazivní měření vlastností velkých tepen.....	12
3.5.1	Rychlost šíření pulzní vlny (PWV)	13
3.5.2	Analýza pulzní vlny (PWA) a augmentační index (AI)...	14
4	Hypotézy a cíle práce.....	15
5	Materiál a metodika	17
5.1	Měření krevního tlaku (TK).....	18
5.2	Laboratorní metody.....	18
5.3	Vyšetření vlastností velkých tepen.....	18
5.4	Echokardiografické vyšetření levé komory (LK)	19
5.5	Separované odběry z nadledvinových žil (AVS)	20
5.6	Statistické metody	20
6	Výsledky.....	20
7	Diskuze	22
8	Závěr.....	24
9	Vlastní publikace autora	25
9.1	Publikace <i>in extenso</i> , které jsou podkladem disertace.....	25
9.2	Publikace <i>in extenso</i> bez vztahu k tématu disertace.....	26
10	Seznam použitých zkratk	26
11	Použitá literatura	27

1 Abstrakt

Hypertenze je hlavním rizikovým faktorem rozvoje kardiovaskulárních (KV) onemocnění a pacienti s primárním hyperaldosteronismem (PA) - nejčastější endokrinní příčinou hypertenze, mají vyšší výskyt KV chorob. Cílem této práce bylo zhodnotit metabolické rozdíly a výskyt orgánových komplikací - poškození ledvin, srdce a cév u pacientů s esenciální hypertenzí (EH), PA a jeho nejčastějšími formami - idiopatickým hyperaldosteronismem při bilaterální hyperplázii nadledvin (IHA) a jednostranným aldosteron produkujícím adenomem (APA). Nalezli jsme vyšší výskyt metabolických abnormalit u IHA ve srovnání s APA - vyšší prevalenci metabolického syndromu, vyšší hladiny triglyceridů a nižší hladiny HDL cholesterolu a s tím související vyšší kardiometabolické riziko. Tento metabolický profil pacientů s IHA je podobný nemocným s EH. Tuhost tepen jsme hodnotili pomocí rychlosti šíření pulzní vlny (PWV), u centrálních tepen měřením karotido-femorální PWV, u periferních tepen femorokotníkové PWV. Pacienti s PA mají při srovnatelných hodnotách krevního tlaku (TK) vyšší tuhost centrálních elastických i periferních muskulárních tepen než pacienti s EH. Hlavním prediktivním faktorem postižení periferních tepen je hladina aldosteronu. Pacienti s IHA mají vyšší tuhost centrálních tepen a vyšší výskyt mikroalbuminurie jako ukazatele poškození ledvin ve srovnání s pacienty s APA. Echokardiografickým zhodnocením anatomických poměrů levé srdeční komory (LK) u pacientů s volumově závislou hypertenzí – u pacientů s PA a nízkoreninovou EH, jsme prokázali větší end-systolický i end-diastolický průměr LK a vyšší procento excentrické hypertrofie LK u pacientů s PA v porovnání s pacienty s EH se srovnatelnými hodnotami TK, věkem a pohlavím. Nejvýznamnějším faktorem ovlivňujícím remodelaci LK u pacientů s PA je objemové přetížení oběhu v důsledku nadprodukce aldosteronu. Výsledky našich prací poukazují na vyšší KV a kardiometabolické riziko u pacientů s PA, zejména u formy IHA. Specifická léčba PA může vést u těchto pacientů k redukci KV komplikací.

2 Abstract

Hypertension is a major risk factor for cardiovascular (CV) disease, and patients with primary aldosteronism (PA) - the most common endocrine cause of hypertension - have a higher incidence of CV complications. The aim of this study was to evaluate the incidence of metabolic differences and organ complications - kidney, heart and blood vessels damage in patients with essential hypertension (EH), PA and its most common forms - idiopathic hyperaldosteronism (IHA) and aldosterone-producing adenoma (APA). We found a higher incidence of metabolic abnormalities in IHA compared to APA - higher prevalence of metabolic syndrome (MS), higher levels of triglycerides and lower levels of HDL cholesterol and thereby a higher cardiometabolic risk. Metabolic profile of patients with IHA is similar to EH in contrast to APA. Arterial stiffness was expressed as pulse wave velocity (PWV), in central arteries as carotid-femoral PWV and at peripheral level as femoral-ankle PWV. Patients with PA with comparable levels of BP have higher stiffness of central elastic and peripheral muscular arteries than patients with EH. The main predictor of impaired peripheral arterial stiffness is the plasma aldosterone level. Patients with IHA have higher central arterial stiffness and a higher incidence of microalbuminuria as a marker of renal impairment compared with patients with APA. Echocardiographic evaluation of the anatomy of the left ventricle (LV) in patients with volume dependent hypertension (patients with PA and low-renin hypertension) showed greater end-systolic and end-diastolic diameter of the LV and a higher percentage of eccentric LV hypertrophy compared with EH patients with comparable values of BP, age and gender. The most important factor influencing LV remodeling in PA patients is the volume overload as a result of aldosterone overproduction. The results of our work demonstrate higher CV and cardiometabolic risk in patients with PA, especially in patients with IHA. Specific treatment of PA can lead in these patients to reduction of CV complications.

3 Úvod

Arteriální hypertenze je rizikovým faktorem rozvoje ischemické choroby srdeční, srdečního selhání, cévní mozkové příhody, ischemické choroby dolních končetin a renálního selhání a je asociována s vyšší incidencí demence (MacMahon et al., 1990; Walker et al., 1992; Kannel, 1996; Skoog et al., 1996). Prevalence arteriální hypertenze ve světě se pohybuje mezi 20-50% dospělé populace, v České republice je prevalence hypertenze okolo 33% (Widimský et al., 2008). Sekundární hypertenze se vyskytuje přibližně u 10% pacientů. Tato práce se zabývá strukturálními a metabolickými změnami u esenciální hypertenze a nejčastější formy sekundární endokrinní hypertenze - u primárního hyperaldosteronismu.

3.1 Organové komplikace esenciální hypertenze (EH)

Arteriální hypertenze vede k hypertrofii levé komory srdeční (LK) a k ischemii myokardu, tím urychluje systolickou a diastolickou dysfunkci LK a často vede až k rozvoji srdečního selhání (Krum and Abraham, 2009). Hypertrofie LK zvyšuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu, významně snižuje koronární průtokovou rezervu prodloužením difúzní dráhy pro kyslík a v důsledku hypertenzních cévních změn - hypertenzní mikroangiopatie, která vede k zúžení lumina cév ve prospěch tloušťky cévní stěny (Kaplan et al., 2010). Dle echokardiografie se hypertrofie LK vyskytuje u asi 30% neselektovaných hypertenzí a až u 90% pacientů s těžkou arteriální hypertenzí (Schmieder and Messerli, 2000). Na rozvoji hypertrofie LK se u hypertenzí nepodílejí jen vyšší hodnoty TK, ale důležitou roli hrají také genotyp - polymorfismus genu pro angiotensin-II-receptor, systém renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), zvýšená sympatická nervová aktivita, přívod solí, inzulínová rezistence, alkohol a obezita (Widimský et al., 2008; Kaplan et al., 2010). Arteriální hypertenze je nejčastější příčinou nechlopňové fibrilace síní. Riziko vzniku se zvyšuje věkem, závažností hypertenze, velikostí LK a levé síně a snižuje se terapií hypertenze k cílovým hodnotám pod 120/80mmHg (Widimský, 2008; Kaplan et al., 2010). Působením vysokého krevního tlaku dochází i k remodelaci velkých a malých tepen. Remodelace

velkých tepen je charakterizována expresí hypertrofických genů, které vyvolávají zvětšení medie a zvyšují poměr media-lumen. Hypertrofická remodelace vede ke zvětšení hladkých svalových buněk, k akumulaci proteinů extracelulárního matrixu, kolagenu a fibronektinu aktivací TGF- β . Klíčovými mediátory jsou intravaskulární tlak, neboli střížní (shear) stres, sympatická nervová aktivita a angiotensinem II spouštěná tvorba reaktivních forem kyslíku (Duprez, 2006; Kaplan et al., 2010). Remodelace malých tepen je spouštěna fyziologickou vasokonstrikcí, která normalizuje stres na cévní stěnu a zabraňuje trofické odpovědi. Buňky hladké svaloviny se reorganizují okolo menšího lumen a tím dochází keutrofní přestavbě cév směrem dovnitř, poměr media-lumen se zvětšuje, ale průměr cévy se nemění. Dominantním mechanismem podílejícím se na přestavbě malých tepen je systém RAAS, angiotensin II řídí tento proces generováním reaktivních forem kyslíku, aktivací tyrosinkinázového receptoru a zabráněním protektivního efektu PPAR γ (Duprez, 2006; Kaplan et al., 2010). Mechanické opotřebování cév způsobené hypertenzí vede k difúznímu poškození cév, hlavně centrálních elastických tepen a zvyšuje jejich rigiditu (Widimský et al., 2008; Asmar et al., 1995). Specifické poškození intrarenálních arteriol hypertenzí se projevuje rozvojem proteinurie (mikroalbuminurie), snížením glomerulární filtrace nebo progresí chronického renálního selhání (Kaplan et al., 2010). Mikroalbuminurie je významným, časným a nezávislým prediktivním ukazatelem zvýšeného KV rizika, které se dále zvyšuje snížením glomerulární filtrace (Böhm et al., 2007, Farbom et al., 2008). Snížení TK může zpomalit až zastavit progresi renálního selhání a snížit výskyt doprovázejících KV příhod (Ibsen et al., 2005).

3.2 Primární hyperaldosteronismus - klinické projevy a orgánové komplikace

Primární hyperaldosteronismus (PA) představuje nejčastější formu endokrinně podmíněné hypertenze. Prevalence PA je v neselektované populaci hypertoniků okolo 5-13% (Young, 2007; Funder et al., 2008; Mulatero et al., 2011; Takeda et al., 2011; Hannemann and Wallaschofski, 2012) a asi 20% u pacientů s těžkou až rezistentní

hypertenzi (Calhoun et al., 2002; Štrauch et al., 2003; Douma et al., 2008). K nejčastějším formám PA patří idiopatický hyperaldosteronismus (IHA) na podkladě bilaterální hyperplázie nadledvin (60%) a aldosteron produkující adenom (APA) (35%), méně časté a vzácné formy jsou unilaterální hyperplázie (2%), familiární hyperaldosteronismus I., II. a III. typu nebo karcinom kůry nadledvin (Young, 2007; Pacák and Lazúrová, 2011). Ke klasickým projevům PA patří hypertenze- vyskytující se téměř ve 100% případech většinou s non-dipping fenoménem, hypokalémie, zvýšená kaliurie, hypernatrémie a metabolická alkalóza (Young and Klee, 1988; Zelinka et al., 2004; Kaplan et al., 2010). Chybějící noční pokles tlaku je považován za faktor, který se spolupodílí na častějších orgánových komplikacích ve srovnání s EH (Uzu et al., 1998). Pacienti s PA mají vyšší výskyt KV komplikací, jako jsou cévní mozkové příhody, fibrilace síní, infarkt myokardu (Milliez et al., 2005), hypertrofie LK (Rossi et al., 1996; Matsumura et al., 2006; Indra et al., 2012a), která je neúměrná stupni hypertenze a jejímu trvání (Muiesan et al., 2008), vyšší centrální cévní tuhost (Strauch et al., 2006; Bernini et al., 2008) ale i vyšší periferní cévní tuhost (Rosa et al., 2012) a větší šíři komplexu intima-média společné karotidy (Holaj et al., 2007; Bernini et al., 2008) než pacienti s EH. U pacientů s PA je i vyšší výskyt metabolického syndromu (Fallo et al., 2006), mikroalbuminurie (Rossi et al., 2006; Sechi et al., 2006) a snížené funkce ledvin (Wu et al., 2011b). Aldosteron má rychlý negenomový účinek nezávislý na výši TK zprostředkovaný interakcí s mineralokortikoidními receptory (Rocha and Funder, 2002) a může vést k oxidativnímu stresu a remodelaci kolagenu s následnou endoteliální dysfunkcí, zvýšenou fibrózou myokardu, ledvin a cév (Weber, 2000; Brown, 2005; Díez, 2008; Reincke et al., 2008).

3.3 Metabolický syndrom u primární a sekundární hypertenze

Metabolický syndrom (MS) je soubor metabolických a KV rizikových faktorů (arteriální hypertenze, abdominální obezita, dyslipidémie, glukózová intolerance a inzulinová rezistence), kdy se tyto rizikové

faktory společně vyskytují častěji, než by odpovídalo náhodě, a celkové KV riziko je vyšší než součet rizik jeho jednotlivých komponent (Redon et al., 2008; Mancia et al., 2007b). MS je prozánětlivým, protrombogenním stavem vedoucím k endoteliální dysfunkci, glukózové intoleranci, hypertenzi a ateroskleróze (Kaplan et al., 2010). Prevalence MS je celosvětově 20-30% (Grundys, 2008) a vyskytuje se asi u 1/3 pacientů s arteriální hypertenzí (Redon et al., 2008). Na rozvoji hypertenze u MS se podílejí - obezita a inzulínová rezistence (Redon et al., 2008), expanze volumu, zvýšený srdeční výdej (Esler et al., 2008), nadměrná aktivita sympatiku (Rahmouni et al., 2005; Esler et al., 2008), selektivní leptinová rezistence (Yang and Barouch, 2007), stimulace systému RAAS (Sonnenberg et al., 2004), reaktivní kyslíkové radikály a deficit NO (Katagiri et al., 2007) spolu s endoteliální dysfunkcí (Kim et al., 2006; Sharma and McNeill, 2006), vyšší renální reabsorpce sodíku, systémová vasokonstrikce a remodelace cév (Lambert et al., 2007; Kaplan et al., 2010). Spolupodílí se i buňky tukové tkáně produkcí adipokinů, které mají prohypertenzní a proaterogenní působení (Kaplan et al., 2010). U pacientů s hypertenzí a MS se popisuje vyšší výskyt hypertrofie LK (Navarro et al., 2007), diastolická dysfunkce, ateroskleróza karotid (Redon et al., 2009), rychlejší progresse tuhosti aorty se zvyšujícím se věkem (Safar et al., 2006) a vyšší prevalence mikroalbuminurie (Leoncini et al., 2005). Pacienti s PA mají v porovnání s pacienty s EH vyšší výskyt MS (Fallo et al., 2007; Ronconi et al., 2010). Vyšší výskyt MS a jeho komponent mají i pacienti s IHA ve srovnání s pacienty s APA (Šomlóová et al., 2010). Mechanismus odpovědný za vyšší výskyt MS u pacientů s IHA není přesně znám. Je možno předpokládat faktory jako je věk, doba trvání hypertenze, dyslipidémie, diabetes mellitus, spolupodílet se může i hypokalémie, která může nezávisle na hladinách aldosteronu ovlivňovat hladiny glykémie a glukózovou toleranci (Lastra-Lastra et al., 2009; Zennaro et al., 2009), spolupodílet se může i nízká hladina adiponectinu (Fallo et al., 2007). Významnější roli nejspíše sehrává aldosteron a jeho komplexní metabolický efekt na organismus, pomocí aktivace cytokinů může ovlivňovat funkci inzulínových receptorů a tímto způsobovat negativní metabolické efekty (Fallo et al., 2007;

Krug and Ehrhart-Bornstein, 2008) a může aktivovat mineralokortikoidní receptor exprimovaný v tukové tkáni (Zennaro et al., 2009). Nelze vyloučit ani podíl genetických faktorů, u části pacientů s APA byla prokázána mutace genu KCNJ5 pro draslíkový kanál (Choi et al., 2011; Azizan et al., 2012; Boulkroun et al., 2012; Taguchi et al., 2012).

3.4 Tepenný systém a cévní tuhost u hypertenze

Tepenné řečiště lze rozdělit na centrální tepny elastického typu, periferní tepny muskulárního typu a na rezistenční řečiště tvořené arterioly. Struktura cévní stěny, především médie, je v jednotlivých oddílech tepenného řečiště rozdílná. Centrální tepny (aorta, karotidy, koronární arterie) mají velké množství elastinu, méně kolagenu a celkový obsah vaziva převažuje nad hladkou svalovinou. Stěna periferních tepen je tvořena především hladkou svalovinou, méně kolagenem a elastinem. Ve stěně arterioly nacházíme především velké množství hladké svaloviny (Widimský et al., 2008). Arteriální systém má dvě základní funkce a to vedení krve - závisí na průsvitu tepen a hodnotíme jej pomocí středního TK, který se za normálních okolností udržuje na stejné úrovni ve velkých tepnách a prudce klesá na úrovni rezistenčních cév, a nárazníkovou funkci - má za úkol snížit výkyvy tlaku, které jsou vyvolané kontrakcemi LK, a přeměnit přerušovaný krevní proud v plynulý (O'Rourke, 1982; Widimský et al., 2008). Činností LK je generována primární - dopředná tlaková vlna, která se šíří podél velkých tepen do periferie, kde se odráží a navrací zpět jako sekundární - odražená tlaková vlna. Za místo odrazu se považuje počátek rezistenčního řečiště, kde dochází k největšímu větvení tepen (O'Rourke, 1967). Vlastnosti primární tlakové vlny jsou závislé na funkci LK a na vlastnostech centrálních elastických tepen, zatímco sekundární vlna je dána především rychlostí šíření tlakové vlny a místem odrazu (O'Rourke, 1995). Během postupu tlakové vlny tepenným řečištěm se mění hodnota pulzního tlaku (Safar et al., 2007). Postupem tlakové vlny velkými cévami se amplituda zvětšuje a interakcí mezi primární a odraženou tlakovou vlnou dochází k tzv. amplifikaci (Souček a Kára, 2002).

Rozlišujeme 3 typy cévní tuhosti (arterial stiffness): systémovou, segmentální a lokální. Cévní tuhost vzniká komplexní interakcí mezi strukturálními a buněčnými elementy cévní stěny, které jsou ovlivněné hemodynamickými silami a zevními faktory jako jsou hormony, příjem soli, hladina glukózy a tyto změny významně urychluje také hypertenze (Zieman et al., 2005). Stabilita a poddajnost cévní stěny je závislá i na poměru kolagenu a elastinu. Za normálních podmínek je poměr těchto bílkovin držen stabilně pomocí dynamického procesu syntézy a degradace, porušením rovnováhy, zejména stimulací zánětlivými faktory a hypertenzí dochází k nadprodukci abnormálního kolagenu a ke snížení množství normálního elastinu a tento nepoměr pak přispívá k cévní tuhosti (Xu et al., 2000; Johnson et al., 2001; Zieman et al., 2005). Cévní tuhost narůstá s věkem, hodnotami TK, obezitou, u pacientů s diabetes mellitus (Aoun et al., 2001; Mitchell et al., 2007), u aterosklerózy (van Popele et al., 2001), chronického selhání ledvin (London et al., 1990), při poruchách lipidového metabolismu (Wilkinson et al., 2002) a nikotinizmu (Levenson et al., 1987). U pacientů s arteriální hypertenzí je nejvýznamnější strukturální změnou cévní stěny její hypertrofie způsobena především zmnožením extracelulární matrix medie i adventicie, čímž dochází ke snížení compliance a roztažnosti nezávisle na hodnotách TK. Hypertenze působí na cévní endotel, má vliv na změnu produkce NO a určitou roli hraje také systém RAAS. Cévní tuhost u pacientů s arteriální hypertenzí může být ovlivněna i variantami genů pro receptor angiotensinu II a aldosteron syntázu. Tyto změny v tuhosti jsou pozorovány zejména u centrálních artérií (Benetos, 2002).

U pacientů s PA byla prokázána vyšší cévní tuhost ve srovnání s pacienty s EH (Strauch et al., 2006). Vyšší cévní tuhost není zapříčiněna jen přítomností těžké arteriální hypertenze, ale může se na ní podílet i natrium retenční efekt aldosteronu v kombinaci s jeho přímým fibroproliferacním působením. Aldosteron zvyšuje tvorbu cévního kolagenu a tím přispívá k fibrotickým změnám, vede k perivaskulární leukocytární infiltraci a fibroidní remodelaci hladkých svalových buněk nezávisle na hodnotách TK (Rossi et al., 2002). U PA nacházíme vyšší hladiny celkového kolagenu a N-terminálního

propeptidu kolagenu I. a III. typu (Rizzoni et al., 2006; Stehr et al., 2010). Na vyšší cévní tuhosti u PA se může podílet i nedostatek endoteliálních progenitorových buněk (Wu et al., 2011a).

3.5 Neinvazivní měření vlastností velkých tepen

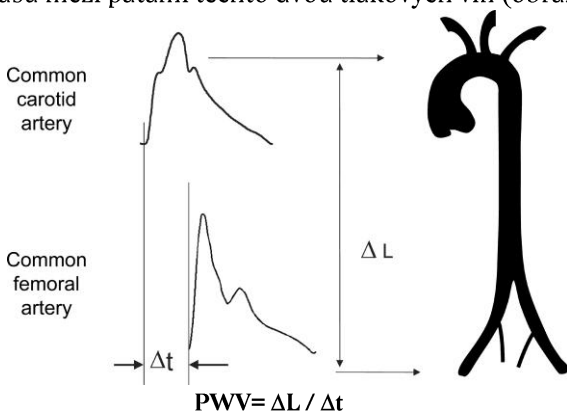
Vyšetření vlastností velkých tepen má významnou prognostickou hodnotu. Rychlost šíření pulzní vlny (PWV) a augmentační index (AI) jsou nezávislými prediktory KV morbidity a mortality u hypertoniků, diabetiků, pacientů s terminálním onemocněním ledvin, ale i u zdravých osob (Blacher et al., 1999; Amar et al., 2001; Laurent et al., 2001, 2003; London et al., 2001; Boutouyrie et al., 2002; Guérin et al., 2006; Willum-Hansen et al., 2006; Mitchell et al., 2010).

K vyjádření systémové cévní tuhosti se využívá analýza tlakové vlny (pulse wave analysis, PWA), kterou lze získat pomocí aplanačního tonometru, nejčastěji za. radialis (Davies and Struthers, 2003). Vlastnosti primární tlakové vlny jsou závislé na funkci LK a na vlastnostech centrálních elastických tepen, sekundární vlna je dána především rychlostí šíření tlakové vlny a místem jejího odrazu. Odraz tlakových vln je komplexní a závisí na řadě faktorů – na funkční zdatnosti srdečního svalu, rigiditě velkých tepen, funkčním a strukturálním stavu periferního oběhu, vzdálenosti míst odrazu a průměru tepen. Výsledná tlaková vlna, snímaná pomocí aplanačního tonometru vzniká sumací primární a odražených vln až 20. řádu (Souček a Kára, 2002; Widimský et al., 2008).

Regionální neboli segmentální tuhost cévní stěny můžeme nepřímou měřit v průběhu určitého segmentu pomocí rychlosti šíření pulzní vlny (pulse wave velocity, PWV). Čím rychleji se tlaková vlna šíří, tím tužší je studovaná céva. PWV je závislé jak na struktuře, tak na funkci cévní stěny. Hlavní funkční determinantou je aktuální TK, vysoký tlak více rozpíná cévní stěnu, vede ke zvýšené rigiditě a rigidita je dána především stavem cévní média (Widimský et al., 2008). Měření se provádí sfygmograficky pomocí tlakových senzorů a zjištěná hodnota se uvádí v m/s.

3.5.1 Rychlost šíření pulzní vlny (PWV)

Charakterizuje míru rigidity příslušného úseku tepenného řečiště. PWV se zvyšuje od centrálních tepen do periferie. V ascendentní aortě je PWV kolem 4-5m/s, v abdominální 5-6m/s a ve femorálních artériích 8-9m/s (Laurent et al., 2006). Zlatým standardem je měření karotido-femorální PWV u centrální a mezi a. femoralis a a. tibialis anterior/posterior u periferní PWV. Centrální pulzní vlna se snímá transkutánně nejčastěji na pravé karotidě a pravé a. femoralis a měří se rozdíl času mezi patami těchto dvou tlakových vln (obrázek 1).

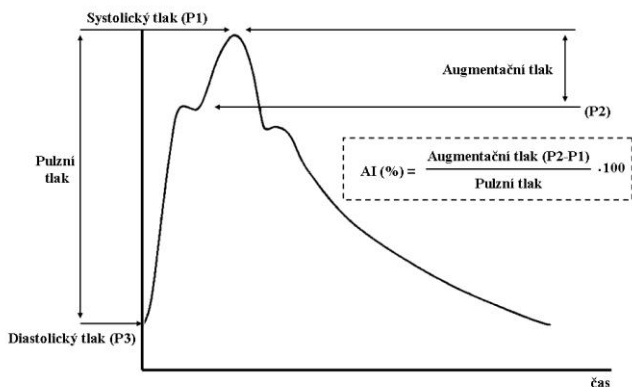


OBRÁZEK 1: PRINCIP MĚŘENÍ KAROTIDO-FEMORÁLNÍHO ŠÍŘENÍ PULZNÍ VLNY. ČASOVÁ VZDÁLENOST (ΔT) - ROZDÍL V POSUNU TLAKOVÝCH VLN MĚŘENÝCH NA KRČNÍ A STEHENNÍ TEPNĚ NA ÚPLNÉM KONCI DIASTOLICKÉ FÁZE, TĚSNĚ PŘED VZESTUPNOU ČÁSTÍ KŘIVKY – METODA „FOOT-TO-FOOT“. ΔL - DÉLKA VYŠETŘOVANÉHO ÚSEKU. ZPRACOVÁNO DLE (LAURENT ET AL., 2006).

Tlakové vlny mohou být zaznamenány simultánně - anebo postupně, kdy se časová vzdálenost určí pomocí EKG. V případě sekvenčního měření se doba průchodu mezi dvěma záznamovými místy určí ve vztahu k R-vlně na EKG. Vzhledem k tomu, že sekvenční měření se provádí v krátkém časovém odstupu, tak změny izovolumické periody LK nebo variabilita srdeční frekvence nemají téměř žádný vliv na měření. Vzdálenost, kterou vlny urazí, měříme na povrchu těla mezi dvěma záznamovými místy (Laurent et al., 2006).

3.5.2 Analýza pulzní vlny (PWA) a augmentační index (AI)

PWA slouží k měření velikosti odražené tlakové vlny, která vzniká v periférii, především v místech větvení periferního řečiště. U tepen, kde je nízká PWV, se odražené vlny vracejí v době diastoly, zatímco v tužších tepnách s vyšším PWV, dochází k návratu v době systoly a tím zvyšují systolický TK. Tento fenomén můžeme kvantifikovat jako augmentační index (Obrázek 2), který je rozdílem prvního a druhého systolického vrcholu a vyjadřuje se v procentech (Laurent et al., 2006). Záznam pulzní vlny se provádí pomocí sondy, která se přikládá na a. radialis. Protože tvar vlny na radiální tepně je zcela odlišný od tvaru vlny v aortě, je nutná matematická transformace k získání tvaru vlny v aortě (Widimský et al., 2008). U mladších jedinců může hodnota AI dosahovat záporných hodnot, ale s věkem dochází k postupnému růstu až k hodnotám 50% u starých osob či těžkých hypertoniků. AI ovlivňuje kromě vysoké PWV také diastolický krevní tlak, výška, věk a srdeční frekvence (Widimský et al., 2008). Vzestup srdeční frekvence o 10 tepů za minutu vede k redukci augmentačního indexu o 4-6 % - bez ovlivnění jiných hemodynamických tlakových parametrů (Wilkinson et al., 1998, 2000). Z tohoto důvodu je AI přepočítáván na arbitrárně stanovenou frekvenci 75 tepů/min.



OBRÁZEK 2: CENTRÁLNÍ AUGMENTAČNÍ INDEX. ROZDÍL TLAKŮ MEZI ODRAŽENOU (SEKUNDÁRNÍ) VLNOU A DOPŘEDNOU (PRIMÁRNÍ) VLNOU SE OZNAČUJE JAKO AUGMENTAČNÍ TLAK. POMĚR AUGMENTAČNÍHO TLAKU K PULZNÍMU TLAKU SE OZNAČUJE JAKO AUGMENTAČNÍ INDEX (AI). ZPRACOVÁNO DLE (LAURENT ET AL., 2006)

4 Hypotézy a cíle práce

Hypertenze je hlavním rizikovým faktorem rozvoje KV chorob (Kaplan et al., 2010). Prevalence arteriální hypertenze se ve světě u dospělé populace pohybuje mezi 20-50% a primární hyperaldosteronismus představuje nejčastější formu endokrinně podmíněné hypertenze s prevalencí 5-20% (Štrauch et al., 2003; Young, 2007; Douma et al., 2008; Funder et al., 2008; Mulatero et al., 2011; Takeda et al., 2011; Hannemann and Wallaschofski, 2012). Vzhledem k tak velkému počtu nemocných s primární i sekundární hypertenzí jsme se rozhodli zhodnotit rozdílnou prevalenci metabolických a orgánových komplikací u těchto pacientů.

Studovali jsme rozdíly mezi pacienty s esenciální hypertenzí (EH) a primárním hyperaldosteronismem (PA) a následně i mezi dvěma nejčastějšími formami PA - idiopatickým hyperaldosteronismem (IHA) a aldosteron produkujícím adenomem (APA).

Dosavadní výsledky prací zabývajících se metabolickými rozdíly mezi PA a EH jsou rozporuplné. Na jedné straně byla prokázána vyšší prevalence MS u pacientů s PA v porovnání s pacienty s EH (Fallo et al., 2006, 2007; Ronconi et al., 2010), ale jedna z posledních studií neprokázala žádné zásadní rozdíly v metabolických parametrech mezi těmito sledovanými skupinami (Matrozova et al., 2009). Kontroverzní jsou také poznatky o hypertrofii LK u pacientů s PA (Rossi et al., 1996; Yoshihara et al., 1996; Goldkorn et al., 2002; Matsumura et al., 2006; Muiesan et al., 2008). O rozdílech mezi dvěma nejčastějšími typy PA existuje jen malé množství dat. McAreavey v roce 1983 poukázal na podobnost IHA s EH a na rozdíly ve srovnání s pacienty s APA (McAreavey et al., 1983). Později Young a Blumenfeld publikovali práce, které podporují výsledky Mc Areaveye, pacienti s APA mají závažnější hypertenzi, častější výskyt hypokalémie, vyšší hladiny aldosteronu a jsou mladší než pacienti s IHA (Young and Klee, 1988; Blumenfeld et al., 1994).

V první části naší práce jsme se zaměřili na rozdílnou prevalenci MS a jeho komponent u pacientů s EH a PA a na rozdíly mezi dvěma nejčastějšími formami PA – IHA a APA. Hlavní cíle naší práce byly následující:

- posouzení rozdílné prevalence MS a jeho jednotlivých komponent mezi pacienty s EH a PA
- posouzení rozdílů mezi hlavními podtypy PA – IHA a APA.

V druhé části jsme posuzovali potenciální rozdíly v četnosti výskytu subklinického orgánového poškození mezi dvěma podtypy PA. Hlavní cíle práce byly následující:

- sledování potenciálních rozdílů ve vlastnostech velkých tepen pomocí PWV mezi jednotlivými podtypy PA
- posouzení potenciálních rozdílů v prevalenci mikroalbuminurie jako známky hypertenzního poškození ledvin mezi hlavními podtypy PA

Ve třetí části jsme se zaměřili na efekt nadprodukce aldosteronu na periferní cévní tuhost. Cílem práce bylo:

- posouzení efektu nadprodukce aldosteronu na periferní cévní tuhost měřenou pomocí PWV mezi a. femoralis a a. tibialis anterior/posterior u pacientů s PA a EH

Čtvrtá část práce byla věnována remodelaci LK u pacientů s PA, EH a nízkoreninovou hypertenzí (NRH). Hlavním cílem práce bylo:

- zhodnotit vliv zvýšeného intravaskulárního objemu na srdeční anatomii u pacientů se sůl-senzitivní formou hypertenze – u pacientů s PA a NRH v porovnání s pacienty s normoreninovou EH

V závěru jsme se zaměřili na analýzu cévního poškození a potenciálních mechanismů jejího vzniku u PA.

5 Materiál a metodika

I. Prevalence metabolického syndromu a jeho komponent u dvou nejčastějších forem primárního hyperaldosteronismu: analyzovali jsme klinická a laboratorní data 100 pacientů s PA (50 pacientů s IHA a 50 pacientů s APA) a 90 pacientů s EH. Diagnóza konkrétní formy PA byla založena na výsledku separovaných odběrů z nadledvinových žil a/nebo na základě histologického vyšetření.

II. Mají hlavní formy primárního hyperaldosteronismu rozdílný fenotyp?: analyzovali jsme klinické a laboratorní údaje 72 pacientů s PA (z toho 36 pacientů s IHA, 36 pacientů s APA). Arteriální tuhost, měřena aplanačním tonometrem Sphygmocor, byla vyjádřena jako karotido-femorální PWV a poškození ledvin pomocí mikroalbuminurie (UAE). Diagnóza konkrétní formy PA byla založena na separovaných odběrech z nadledvinových žil a/nebo na základě histologického vyšetření.

III. Periferní cévní tuhost u primárního hyperaldosteronismu: vyšetřili jsme 49 pacientů s potvrzeným PA a 49 pacientů s EH srovnatelného věku, krevního tlaku, body mass indexu, lipidového profilu a hladiny lačné glykémie. Periferní PWV byla měřena mezi a. femoralis a a. tibialis anterior/posterior pomocí aplanačního tonometru Sphygmocor.

IV. Remodelace levé srdeční komory u mužů se středně těžkou a těžkou volumově závislou hypertenzí: echokardiografické vyšetření

bylo provedeno u 128 mužů se středně těžkou až těžkou nebo rezistentní hypertenzí (44 pacientů s PA, 40 pacientů s NRH, 44 pacientů v kontrolní skupině s EH). Skupiny byly srovnatelné v demografických charakteristikách, v hodnotách TK, v délce trvání hypertenze a měli srovnatelnou předchozí antihypertenzní léčbu.

5.1 Měření krevního tlaku (TK)

Hodnoty klinického TK byly získány za použití validovaného oscilometrického tlakoměru (Dinamap, Critikon, Tampa, FL, USA). TK byl měřen v poloze vsedě po 5 minutách klidu - ve třech 1-2 minutových intervalech a konečná hodnota TK byla vypočtena jako průměr z 2. a 3. měření. Byla použita manžeta odpovídající velikosti paže dle doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi. 24-hodinové ambulantní monitorování TK bylo provedeno v průběhu hospitalizace pomocí oscilometrického tlakoměru Spacelab (Spacelabs 90207; SpaceLabs Medical, Redmond, WA, USA). TK byl měřen dle doporučení ve 20-minutových intervalech v denní době a ve 30-minutových intervalech v noci.

5.2 Laboratorní metody

Základní laboratorní vyšetření byly provedeny pomocí standardního biochemického plně automatizovaného analyzátoru (Hitachi 717, Boehringer Mannheim, Německo). Hormonální testy byly provedeny pomocí komerčních kitů radioimunoanalýzou nebo elektrochemiluminiscenční imunoesejí.

5.3 Vyšetření vlastností velkých tepen

Vlastnosti velkých tepen jsme vyšetřovali neinvazivně pomocí aplanačního tonometru přístroje Sphygmocor (AtCor Medical, Sydney, Austrálie). Validita přístroje byla ověřena srovnáním s výsledky invazivního vyšetření pomocí srdeční katetrizace a matematickými výpočty (Karamanoglu et al., 1993; Chen et al., 1996, 1997; Fetis et al., 1999; O'Rourke et al., 2001). Pacienti byli vyšetřováni za standardních podmínek dle doporučení Společnosti pro výzkum struktury a funkce arterií (Laurent et al., 2006).

Analýza pulzní vlny (PWA) a augmentační index (AI)

Záznam pulzní vlny se provádí pomocí aplanačního tonometru, který se přikládá na a. radialis. Přístroj musí být kalibrován na aktuální hodnoty brachiálního krevního tlaku a tvar získané vlny se následně pomocí softwaru matematicky transformuje na aortální pulzní vlnu a vypočítají se hodnoty aortálních (centrálních) tlaků a hodnota centrálního AI.

Rychlost šíření pulzní vlny (PWV)

Princip vyšetření spočívá ve stanovení časového posunu mezi tepovou vlnou na a. carotis communis a na a. femoralis, při měření periferní PWV mezi a. femoralis a a. tibialis anterior/posterior. Jednotlivé pulzové vlny jsou snímány transkutánně pomocí sondy aplanačního tonometru po dobu 20 vteřin. Měření se provádí nejdříve na a. carotis communis, u periferní PWV na a. femoralis a následně na a. femoralis, u periferní PWV na a. tibialis ant./post. za současného monitorování EKG. Při tomto sekvenčním měření se časový posun jednotlivých pulzových vln určuje ve vztahu k R-kmitu na EKG záznamu. Vzdálenost, kterou vlny urazí, měříme na povrchu těla mezi dvěma záznamovými místy. U centrální PWV pomocí subtrakční metody (od femoro-jugulární vzdálenosti se odčítá vzdálenost karotido-jugulární). Výsledná hodnota PWV je uváděna v m/s.

5.4 Echokardiografické vyšetření levé komory (LK)

M-mode, dvojrozměrný a dopplerovský záznam byly zaznamenány podle standardního protokolu pomocí přístroje Philips SONOS 5500 (Phillips Medical Systems, Andover, Massachusetts, USA). Pacienti byli vyšetřováni v levé laterální dekubitální pozici. Z parasternální dlouhé osy (PLAX) byl použitím M-mode měřen enddiastolický rozměr LK (LVED), endsystolický rozměr LK (LVES), tloušťka mezikomorového septa (IVS) a zadní stěny (PWT) podle doporučení Americké společnosti pro echokardiografii (Sahn et al., 1978). Relativní tloušťka stěny (RWT) byla vypočítána jako $2x (PWT / LVED)$ a hmotnost LK jsme stanovili podle vzorce (Lang et al., 2005): $hmotnost\ LK = 1,04 \times 0,8 \times (IVS + LVED + PWT)^3 - LVES^3 + 0,6$. Výsledná hmotnost LK byla normalizována na povrch těla a na 2.7

mocninu výšky. Za hypertrofii LK považujeme hodnotu indexu hmotnosti LK (LVMI) $\geq 53 \text{ g/m}^{2.7}$, což odpovídá hodnotě $\geq 125 \text{ g/m}^2$ normalizované na povrch těla. Hypertrofie LK byla dále hodnocena buď jako koncentrická u pacientů s RWT $\geq 0,42$ nebo excentrická u ostatních případů potvrzené hypertrofie LK.

5.5 Separované odběry z nadledvinových žil (AVS)

AVS se provádí pomocí katetrizace nadledvinových žil, na našem pracovišti se provádí nestimulovaný sekvenční odběr nejdříve z pravé nadledvinové žíly, poté z levé a následně odběr vzorku z dolní duté žíly. Ze vzorků se stanovuje hladina aldosteronu a kortizolu. Za úspěšný odběr je považována hodnota kortizolu z nadledvinových žil min. 2x vyšší než hladina kortizolu v dolní duté žíle. Za kritérium na určení lateralizace se považuje poměr hladin aldosteron/kortizol mezi jednotlivými stranami 3:1.

5.6 Statistické metody

Statistické zpracování dat bylo provedeno pomocí programu Statistika, verze 8 a 10 (StatSoft, Inc., Tulsa, USA). V závislosti na normální/non-normální distribuci (Shapiro-Wilks W-test) byly jednotlivé proměnné vyjádřeny jako průměr \pm standardní odchylka/medián (interkvartilní rozmezí)/standardní chyba průměru. Meziskupinové srovnání bylo provedeno dle vhodnosti pomocí jednosměrné analýzy rozptylu následované Newman-Keuls post hoc testem nebo Scheffého post hoc testem, pomocí nepárového t-testu, Kruskal-Wallisovým testem a pro kategorické proměnné pomocí Chí-kvadrát testu. Pearsonova korelační analýza byla použita k posouzení vztahu mezi jednotlivými studovanými parametry a proměnné, které významně korelovaly, byly následně zadané do vícenásobné regresní analýzy. P-hodnota $<0,05$ byla považována za signifikantní.

6 Výsledky

I. Metabolický profil u pacientů s IHA je podobný jako u pacientů s EH a liší se od pacientů s APA. Prevalence metabolického syndromu (62% u IHA, 34% u APA, 56% u EH), hodnoty BMI ($30 \pm 4 \text{ kg/m}^2$ u IHA,

27±5 kg/m² u APA, 29±5 kg/m² u EH) a hladiny triglyceridů (1,9±0,9 mmol/l u IHA, 1,4±0,8 mmol/l u APA, 2,01±1,39 mmol/l u EH) byly významně vyšší u pacientů s IHA ve srovnání s pacienty s APA.

II. Pacienti s IHA mají signifikantně ($p < 0,03$) vyšší výskyt metabolického syndromu (17% u APA, 35% u IHA), vyšší hladiny triglyceridů (1,37±0,71 mmol/l u APA, 1,85± 0,87 mmol/l u IHA), nižší hladiny HDL cholesterolu (1,25±0,28 mmol/l u APA, 1,06±0,25 mmol/l u IHA), vyšší PWV (7,91±1.61 m/s u APA, 8,99±1.77 m/s u IHA) a vyšší UAE (12,93±2,21 mg/l u APA, 28,09±6,66 mg/l u IHA) než pacienty s APA. Potvrdili jsme odlišný fenotyp pacientů s IHA ve srovnání s pacienty s APA.

III. Periferní i centrální PWV byly signifikantně vyšší u pacientů s PA ve srovnání s pacienty s EH, zatímco hodnoty klinického TK byly podobné. Plasmatická hladina aldosteronu byla hlavním prediktivním faktorem periferní PWV vlny u pacientů s PA. Naše data ukazují, že nadprodukce aldosteronu u pacientů s PA nepříznivě ovlivňuje jak centrální, tak i periferní arteriální tuhost. Fibroproliferativní účinek vyšších hladin aldosteronu vede ke změnám centrálních - elastických tepen, stejně jako periferních - svalových tepen s následným zvýšením jejich tuhosti.

IV. Pacienti s PA a NRH, ve srovnání s pacienty s normoreninovou EH, měli větší jak end-systolický (37,6±5,4 a 35,6±4,5 vs 32,6±4,4mm, $p < 0,001$ a $p < 0,05$) tak i end-diastolický (56,1±4,5 a 54,0±4,8 vs 50,4±5,1mm; $p < 0,001$ a $p < 0,01$) průměr LK. Neprokázali jsme žádné významné rozdíly v tloušťce stěn LK nebo v hmotnosti LK, i když vyšší procento pacientů s PA a NRH splňuje kritéria pro excentrickou hypertrofii LK ($p < 0,001$ a $p < 0,05$ v uvedeném pořadí). Koncentrace aldosteronu pozitivně koreluje s rozměry dutiny LK, zatímco tloušťka stěny LK více souvisí s hodnotami TK. Objemové přetížení oběhu bylo identifikováno jako významný faktor ovlivňující remodelaci LK u pacientů s PA a NRH, ať už v důsledku nadprodukce aldosteronu nebo na základě jiných patofyziologických mechanismů.

V. U pacientů s PA, mohou komplexní mechanismy vést k funkčním a/ nebo strukturálním abnormalitám cévní stěny. Klinické důkazy

naznačují, že u pacientů s PA dochází k aktivaci imunitních buněk, zvýšenému oxidativnímu stresu, poškození funkce endotelu a cévní remodelaci. Pacienti s PA se srovnatelnými hodnotami TK v porovnání s pacienty s EH mají větší intimo-mediální tloušťku a vyšší tuhost tepen měřenou pomocí PWV. Tyto funkční a morfologické změny mohou být modifikovány zvýšeným příjmem sodíku. Remodelace cév u pacientů s PA může ukazovat na horší odpověď na specifickou léčbu s nižší pravděpodobností vyléčení a/nebo normalizace TK.

7 Diskuze

Naše práce byla zaměřena na studium metabolických změn a orgánových komplikací u pacientů s primárním hyperaldosteronismem (PA) v porovnání s pacienty s esenciální hypertenzí (EH). Soustředili jsme se zejména na rozdíly mezi dvěma nejčastějšími typy primárního hyperaldosteronismu - mezi idiopatickým hyperaldosteronismem (IHA) na podkladě bilaterální nadprodukce aldosteronu díky makro/mikrohyperplázií a unilaterálním aldosteron produkujícím adenomem (APA).

Z metabolických parametrů jsme se zaměřili zejména na výskyt metabolického syndromu (MS) a jeho komponent u PA, u jeho nejčastějších forem. Ze strukturálních změn jsme se zaměřili na rozdíly v nejčastěji se vyskytujících orgánových komplikacích u arteriální hypertenze - na poškození tepen - centrálních i periferních, na poškození ledvin a na zvětšení levé srdeční komory (LK). Poškození tepen jsme hodnotili pomocí rychlosti šíření pulzní vlny (PWV). U centrálních tepen jsme měřili karotido-femorální PWV a u periferních tepen femoro-kotníkovou PWV.

Naše data ukázala, že pacienti s PA mají vyšší výskyt MS, mikroalbuminurie, vyšší tuhost nejen centrálních elastických, ale i periferních muskulárních tepen, větší end-systolický i end-diastolický průměr LK a vyšší procento pacientů splňuje kritéria pro excentrickou hypertrofii LK. Prokázali jsme rozdílný metabolický profil i mezi jednotlivými podskupinami PA, dále rozdíly v poškození ledvin a centrálních tepen. Pacienti s IHA mají vyšší výskyt metabolických abnormalit, vyšší prevalenci MS, vyšší hladiny triglyceridů, nižší

hladiny HDL cholesterolu, vyšší výskyt mikroalbuminurie jako ukazatele poškození ledvin a vyšší tuhost centrálních tepen ve srovnání s APA a EH.

Přesné mechanismy odpovědné za vyšší prevalenci MS a jeho komponent u pacientů s IHA nejsou přesně známy a nejspíše zahrnují řadu faktorů. Rozdílný metabolický profil pacientů může být ovlivněn mutací genu *KCNJ5* kódujícího draslíkový kanál, která byla prokázána jen u pacientů s APA (Choi et al., 2011; Azizan et al., 2012; Boulkroun et al., 2012; Taguchi et al., 2012), dále negenomový a lokální efekt aldosteronu pomocí aktivace cytokinů (Fallo et al., 2007; Krug and Ehrhart-Bornstein, 2008) a mineralokortikoidního receptoru v tukové tkáni (Zennaro et al., 2009), spolupodílet se může i hypokalcémie pomocí regulace inzulínového receptoru a hladin adiponektinu (Lastra-Lastra et al., 2009; Zennaro et al., 2009, Fallo et al., 2007). Pacienti s IHA mají vyšší tuhost centrálních tepen. Kromě výše zmíněných metabolických změn u těchto pacientů se na vyšší cévní tuhosti může podílet i aldosteronem indukovaná fibróza cévní stěny. Aldosteron zvyšuje tvorbu cévního kolagenu a tím přispívá k fibrotickým změnám, vede k perivaskulární leukocytární infiltraci a fibrozní remodelaci hladkých svalových buněk nezávisle na hodnotách TK (Rossi et al., 2002) a u PA byla prokázána vyšší hladina celkového kolagenu, N-terminálního propeptidu kolagenu I. a III. typu (Rizzoni et al., 2006; Stehr et al., 2010). Na vyšší cévní tuhosti se může podílet i nedostatek endoteliálních progenitorových buněk (Wu et al., 2011a). U pacientů s PA jsme prokázali vyšší periferní cévní tuhost v porovnání s pacienty s EH a hlavním prediktivním faktorem postižení periferních tepen jsou hladiny aldosteronu.

Aldosteron v experimentálních studiích stimuluje fibrotickou přestavbu myokardu a tím vede k remodelaci a hypertrofii LK. Aldosteron působí i na cirkulující objem. V další části naší práce jsme se proto zaměřili i na změnu anatomických poměrů LK u pacientů s volumovým přetížením a to jak u pacientů s PA, tak u pacientů s nízkoreninovou esenciální hypertenzí (NRH). U těchto pacientů jsme prokázali větší end-systolický i end-diastolický průměr LK a vyšší procento pacientů splňovalo kritéria pro excentrickou hypertrofii LK.

Nejvýznamnějším faktorem ovlivňujícím remodelaci LK u pacientů s PA je objemové přetížení oběhu v důsledku nadprodukce aldosteronu.

Metabolické a strukturální rozdíly mezi pacienty s PA a EH a mezi jednotlivými podtypy PA mají za následek zvýšené kardiometabolické a kardiovaskulární riziko u pacientů s PA a hlavně u pacientů s IHA.

8 Závěr

Výsledky naší práce zaměřené na metabolické a strukturální změny u primárního hyperaldosteronismu (PA) a jeho hlavních podtypů mají svůj význam i pro klinickou praxi. Ukazují na vyšší riziko kardiovaskulárních a metabolických komplikací u pacientů s PA, kteří mají vyšší výskyt metabolického syndromu, mikroalbuminurie, vyšší tuhost centrálních a periferních tepen a vyšší výskyt excentrické hypertrofie LK. Pacienti s idiopatickým hyperaldosteronismem mají ve srovnání s pacienty s aldosteron produkujícím adenomem vyšší prevalenci MS, vyšší výskyt metabolických abnormalit (vyšší triglyceridy, nižší HDL cholesterol), vyšší výskyt mikroalbuminurie jako ukazatele poškození ledvin a vyšší tuhost centrálních tepen.

Hlubší pochopení patofyziologických změn vedoucích k rozvoji orgánových a metabolických komplikací u těchto pacientů nám může pomoci lépe terapeuticky ovlivnit tyto procesy. Kardiovaskulární morbidita a mortalita je navíc u pacientů s aldosteron produkujícím adenomem ovlivnitelná časným terapeutickým zásahem, neboť se jedná o potenciálně vyléčitelné onemocnění.

Nezbytné je tedy u pacientů se středně těžkou a těžkou arteriální hypertenzí myslet i na sekundární etiologii hypertenze, u které lze specifickou léčbou včas předejít rozvoji kardiometabolických komplikací.

9 Vlastní publikace autora

9.1 Publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace

a) s IF

Somlóová Z, Widimský J, Rosa J, Wichterle D, Strauch B, Petrák O, Zelinka T, Vlková J, Masek M, Dvůráková J, Holaj R. The prevalence of metabolic syndrome and its components in two main types of primary aldosteronism. *J Hum Hypertens* 24: 625–630, 2010. (IF 2.802)

Somlóová Z, Indra T, Rosa J, Petrák O, Strauch B, Zelinka T, Holaj R, Widimský J Jr. Have main types of primary aldosteronism different phenotype? *Physiol Res* 61: 431–436, 2012. (IF 1.555)

Rosa J, Somloova Z, Petrak O, Strauch B, Indra T, Senitko M, Zelinka T, Holaj R, Widimsky J Jr. Peripheral arterial stiffness in primary aldosteronism [Online]. *Physiol Res*. August. 2012. (IF 1.555)

Indra T, Holaj R, Zelinka T, Petrák O, Strauch B, Rosa J, Somlóová Z, Malík J, Janota T, Hradec J, Widimsky J Jr. Left ventricle remodeling in men with moderate to severe volume-dependent hypertension. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS* (May 29, 2012). doi: 10.1177/1470320312446240. (IF 2.439)

Widimsky Jr J, Strauch B, Petrák O, Rosa J, Somloova Z, Zelinka T, Holaj R. Vascular Disturbances in Primary Aldosteronism: Clinical Evidence. *Kidney Blood Press. Res.* 35: 529–533, 2012. (IF 1.464)

b) bez IF

Šomlóová Z, Rosa J, Petrák O, Strauch B, Zelinka T, Holaj R, Widimský J Jr.

Diagnostika sekundární hypertenze v ambulanci praxi, *Vnitř Lek.* Sep;57(9):772-6, 2011

Šomlóová Z. Sekundární hypertenze: klasifikace a nejčastější příčiny, *Cor et Vasa* Srpen/Září; 53(8-9): 439-443, 2011

9.2 Publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace

a) s IF

Rosa J, Raska I Jr, Wichterle D, Petrak O, Strauch B, Somloova Z, Zelinka T, Holaj R, Widimsky J Jr. Pulse wave velocity in primary hyperparathyroidism and effect of surgical therapy. *Hypertens. Res.* 34: 296–300, 2011. (IF 2.576)

Ocenění:

Somlóová Z, Widimský J, Rosa J, Wichterle D, Strauch B, Petrak O, Zelinka T, Vlková J, Masek M, Dvoráková J, Holaj R. The prevalence of metabolic syndrome and its components in two main types of primary aldosteronism. *J Hum Hypertens* 24: 625–630, 2010. – oceněno v roce 2011 3.místem za publikaci v oboru arteriální hypertenze Českou společností pro hypertenzi

Cena Jiřího Widimského Sr. za rok 2011 (tuto cenu uděluje Česká nadace pro výzkum hypertenze kandidátům věku pod 40 let na základě evaluace jejich abstraktů odeslaných na kongres ESH) - Milano, červen 2011, 21st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Prevention

10 Seznam použitých zkratk

AI - augmentační index
APA - aldosteron produkující adenom
BMI - body mass index
EH - esenciální hypertenze
EKG - elektrokardiogram
HDL - lipoproteiny o vysoké hustotě
IHA - idiopatický hyperaldosteronismus
IVS- intraventrikulární septum
LDL - lipoproteiny s nízkou hustotou
LK - levá komora srdeční
MS - metabolický syndrom
NO - oxid dusnatý
NRH- nízkoreninová hypertenze

PA - primární hyperaldosteronismus

PPAR - γ - receptory aktivované proliferátory peroxisomů gama

PWA - analýza pulzní vlny

PWV - rychlost šíření pulzní vlny

TK - krevní tlak

11 Použitá literatura

Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, Drouet L, Ferrières J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *J. Hypertens.* 19: 381–387, 2001.

Aoun S, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Diabetes mellitus and renal failure: effects on large artery stiffness. *J Hum Hypertens* 15: 693–700, 2001.

Asmar R, Benetos A, London G, Hugue C, Weiss Y, Topouchian J, Laloux B, Safar M. Aortic distensibility in normotensive, untreated and treated hypertensive patients. *Blood Press.* 4: 48–54, 1995.

Azizan EAB, Lam BYH, Newhouse SJ, Zhou J, Kuc RE, Clarke J, Happerfield L, Marker A, Hoffman GJ, Brown MJ. Microarray, qPCR, and KCNJ5 sequencing of aldosterone-producing adenomas reveal differences in genotype and phenotype between zona glomerulosa- and zona fasciculata-like tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97: E819–829, 2012.

Benetos A. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *American Journal of Hypertension* 15: 1101–1108, 2002.

Bernini G, Galetta F, Franzoni F, Bardini M, Taurino C, Bernardini M, Ghiadoni L, Bernini M, Santoro G, Salvetti A. Arterial stiffness, intima-media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism. *J. Hypertens.* 26: 2399–2405, 2008.

Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 33: 1111–1117, 1999.

Blumenfeld JD, Sealey JE, Schlüssel Y, Vaughan ED Jr, Sos TA, Atlas SA, Müller FB, Acevedo R, Ulick S, Laragh JH. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann. Intern. Med.* 121: 877–885, 1994.

Böhm M, Thoenes M, Danchin N, Bramlage P, La Puerta P, Volpe M. Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals: the i-SEARCH global study. *J. Hypertens.* 25: 2317–2324, 2007.

Boukroun S, Beuschlein F, Rossi G-P, Golib-Dzib J-F, Fischer E, Amar L, Mulatero P, Samson-Couterie B, Hahner S, Quinkler M, Fallo F, Letizia C, Allolio B, Ceolotto G, Cicala MV, Lang K, Lefebvre H, Lenzini L, Maniero C, Monticone S, Perrocheau M, Pilon C, Plouin P-F, Rayes N, Seccia TM, Veglio F, Williams TA, Zinamosca L, Mantero F, Benecke A, Jeunemaitre X, Reincke M, Zennaro

M-C. Prevalence, clinical, and molecular correlates of KCNJ5 mutations in primary aldosteronism. *Hypertension* 59: 592–598, 2012.

Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 39: 10–15, 2002.

Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 14: 235–241, 2005.

Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 40: 892–896, 2002.

Chen CH, Nevo E, Fetics B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 95: 1827–1836, 1997.

Chen CH, Ting CT, Nussbacher A, Nevo E, Kass DA, Pak P, Wang SP, Chang MS, Yin FC. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension* 27: 168–175, 1996.

Choi M, Scholl UI, Yue P, Björklund P, Zhao B, Nelson-Williams C, Ji W, Cho Y, Patel A, Men CJ, Lolis E, Wisgerhof MV, Geller DS, Mane S, Hellman P, Westin G, Åkerström G, Wang W, Carling T, Lifton RP. K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* 331: 768–772, 2011.

Davies JI, Struthers AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. *J. Hypertens* 21: 463–472, 2003.

Díez J. Effects of aldosterone on the heart: beyond systemic hemodynamics? *Hypertension* 52: 462–464, 2008.

Douma S, Petidis K, Doulas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, Papadopoulos N, Vogiatzis K, Zamboulis C. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 371: 1921–1926, 2008.

Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J. Hypertens.* 24: 983–991, 2006.

Esler MD, Eikelis N, Lambert E, Straznicky N. Neural mechanisms and management of obesity-related hypertension. *Curr Cardiol Rep* 10: 456–463, 2008.

Fallo F, Federspil G, Veglio F, Mulatero P. The metabolic syndrome in primary aldosteronism. *Curr. Hypertens. Rep* 9: 106–111, 2007.

Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della Mea P, Ermani M, Rabbia F, Federspil G, Mulatero P. Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 454–459, 2006.

Farbom P, Wahlstrand B, Almgren P, Skrtic S, Lanke J, Weiss L, Kjeldsen S, Hedner T, Melander O. Interaction Between Renal Function and Microalbuminuria for Cardiovascular Risk in Hypertension: The Nordic Diltiazem Study. *Hypertension* 52: 115–122, 2008.

Fetics B, Nevo E, Chen CH, Kass DA. Parametric model derivation of transfer function for noninvasive estimation of aortic pressure by radial tonometry. *IEEE Trans Biomed Eng* 46: 698–706, 1999.

Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF, Montori VM. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 93: 3266–3281, 2008.

Goldkorn R, Yurenev A, Blumenfeld J, Fishman D, Devereux RB. Echocardiographic comparison of left ventricular structure and function in hypertensive patients with primary aldosteronism and essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 15: 340–345, 2002.

Grundey SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 28: 629–636, 2008.

Guérin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Cardiovascular disease in the dialysis population: prognostic significance of arterial disorders. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 15: 105–110, 2006.

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.* 44: 157–162, 2012.

Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrák O, Strauch B, Widimský J. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *J. Hypertens* 25: 1451–1457, 2007.

Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wan Y. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 45: 198–202, 2005.

Indra T, Holaj R, Zelinka T, Petrák O, Strauch B, Rosa J, Somlóová Z, Malík J, Janota T, Hradec J, Widimsky J Jr. Left ventricle remodeling in men with moderate to severe volume-dependent hypertension. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS* (May 29, 2012). doi: 10.1177/1470320312446240.

Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 275: 1571–1576, 1996.

Kaplan NM, Victor RG, Kaplan NM. *Kaplan's clinical hypertension*. Philadelphia: Wollters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

Karamanoglu M, O'Rourke MF, Avolio AP, Kelly RP. An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *Eur. Heart J.* 14: 160–167, 1993.

Katagiri H, Yamada T, Oka Y. Adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals. *Circ. Res.* 101: 27–39, 2007.

Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 113: 1888–1904, 2006.

Krug AW, Ehrhart-Bornstein M. Aldosterone and Metabolic Syndrome: Is Increased Aldosterone in Metabolic Syndrome Patients an Additional Risk Factor? *Hypertension* 51: 1252–1258, 2008.

Krum H, Abraham WT. Heart failure. *Lancet* 373: 941–955, 2009.

Lambert E, Straznicky N, Schlaich M, Esler M, Dawood T, Hotchkin E, Lambert G. Differing pattern of sympathoexcitation in normal-weight and obesity-related hypertension. *Hypertension* 50: 862–868, 2007.

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MSJ, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 18: 1440–1463, 2005.

Lastra-Lastra G, Sowers JR, Restrepo-Eraza K, Manrique-Acevedo C, Lastra-González G. Role of aldosterone and angiotensin II in insulin resistance: an update. *Clinical Endocrinology* 71: 1–6, 2009.

Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 37: 1236–1241, 2001.

Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H, on behalf of the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal* 27: 2588–2605, 2006.

Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano A-I, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 34: 1203–1206, 2003.

Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi D, Parodi A, Falqui V, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. *J. Intern. Med* 257: 454–460, 2005.

Levenson J, Simon AC, Cambien FA, Beretti C. Cigarette smoking and hypertension. Factors independently associated with blood hyperviscosity and arterial rigidity. *Arteriosclerosis* 7: 572–577, 1987.

London GM, Blacher J, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 38: 434–438, 2001.

London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, Metivier F, Chedid K, London AM. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int.* 37: 137–142, 1990.

MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 335: 765–774, 1990.

Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, Grassi G, Julius S, Reid J, Van Zwieten PA. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J. Hypertens.* 25: 909–920, 2007b.

Matrozoza J, Steichen O, Amar L, Zacharieva S, Jeunemaitre X, Plouin P-F. Fasting Plasma Glucose and Serum Lipids in Patients With Primary Aldosteronism: A Controlled Cross-Sectional Study. *Hypertension* 53: 605–610, 2009.

Matsumura K, Fujii K, Oniki H, Oka M, Iida M. Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy in hypertension. *Am. J. Hypertens.* 19: 13–18, 2006.

McAreevey D, Murray G, Lever A, Robertson J. Similarity of idiopathic aldosteronism and essential hypertension. A statistical comparison. *Hypertension* 5: 116–121, 1983.

Milliez P, Girerd X, Plouin P, Blacher J, Safar M, Mourad J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *Journal of the American College of Cardiology* 45: 1243–1248, 2005.

Mitchell GF, Guo CY, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D. Cross-Sectional Correlates of Increased Aortic Stiffness in the Community: The Framingham Heart Study. *Circulation* 115: 2628–2636, 2007.

Mitchell GF, Hwang S-J, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events: The Framingham Heart Study. *Circulation* 121: 505–511, 2010.

Muisan ML, Salvetti M, Pains A, Agabiti-Rosei C, Monteduro C, Galbassini G, Belotti E, Aggiusti C, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Inappropriate left ventricular mass in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 52: 529–534, 2008.

Mulatero P, Monticone S, Veglio F. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord* 12: 3–9, 2011.

Navarro J, Redón J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Bonet A, González-Esteban J. Metabolic syndrome, organ damage and cardiovascular disease in treated hypertensive patients. The ERIC-HTA study. *Blood Press* 16: 20–27, 2007.

O’Rourke M. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 26: 2–9, 1995.

O’Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis. *Br J Clin Pharmacol* 51: 507–522, 2001.

O’Rourke MF. Pressure and flow waves in systemic arteries and the anatomical design of the arterial system. *J Appl Physiol* 23: 139–149, 1967.

O’Rourke MF. *Arterial function in health and disease.* Edinburgh; New York: Churchill Livingstone, 1982.

Pacák K, Lazúrová I. *Endokrinní nádory nadledvin v současné klinické praxi.* Praha: Galén, 2011.

van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, Hoeks APG, van der Kuip DAM, Hofman A, Witteman JCM. Association Between Arterial Stiffness and Atherosclerosis: The Rotterdam Study. *Stroke* 32: 454–460, 2001.

Rahmouni K, Correia MLG, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension* 45: 9–14, 2005.

Redon J, Cifkova R, Laurent S, Nilsson P, Narkiewicz K, Erdine S, Mancia G, on behalf of the Scientific Council of the European Society of Hypertension. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement [Online]. *Journal of Hypertension* 26, 2008. **Redon J, Cifkova R, Laurent S, Nilsson P, Narkiewicz K, Erdine S, Mancia G.** Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome. *J. Hypertens.* 27: 441–451, 2009.

Reincke M, Rump LC, Quinkler M, Hahner S, Diederich S, Lorenz R, Seufert J, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Meisinger C, Holle R, Endres S, for the Participants of the German Conn's Registry. Risk Factors Associated with a Low Glomerular Filtration Rate in Primary Aldosteronism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94: 869–875, 2008.

Rizzoni D, Paiardi S, Rodella L, Porteri E, De Ciuceis C, Rezzani R, Boari GEM, Zani F, Miclini M, Tiberio GAM, Giulini SM, Rosei CA, Bianchi R, Rosei EA. Changes in extracellular matrix in subcutaneous small resistance arteries of patients with primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91: 2638–2642, 2006.

Rocha R, Funder JW. The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 970: 89–100, 2002.

Ronconi V, Turchi F, Rilli S, Di Mattia D, Agostinelli L, Boscaro M, Giacchetti G. Metabolic syndrome in primary aldosteronism and essential hypertension: relationship to adiponectin gene variants. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20: 93–100, 2010.

Rosa J, Somloova Z, Petrak O, Strauch B, Indra T, Senitko M, Zelinka T, Holaj R, Widimsky J Jr. Peripheral arterial stiffness in primary aldosteronism [Online]. *Physiol Res.* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22881232> [15 Sep. 2012].

Rossi GP, Di Bello V, Ganzaroli C, Sacchetto A, Cesari M, Bertini A, Giorgi D, Scognamiglio R, Mariani M, Pessina AC. Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism. *Hypertension* 40: 23–27, 2002.

Rossi GP, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mannelli M, Matterello M-J, Montemurro D, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Pessina AC, Mantero F. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension* 48: 232–238, 2006.

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* 27: 1039–1045, 1996.

- Safar ME, Czernichow S, Blacher J.** Obesity, arterial stiffness, and cardiovascular risk. *J. Am. Soc. Nephrol.* 17: S109–111, 2006.
- Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A.** Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 58: 1072–1083, 1978.
- Schmieder RE, Messerli FH.** Hypertension and the heart. *J Hum Hypertens* 14: 597–604, 2000.
- Sechi LA, Novello M, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi GL, Catena C.** Long-term Renal Outcomes in Patients With Primary Aldosteronism. *JAMA* 295: 2638–2645, 2006.
- Sharma V, McNeill JH.** The etiology of hypertension in the metabolic syndrome part three: the regulation and dysregulation of blood pressure. *Curr Vasc Pharmacol* 4: 321–348, 2006.
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Odén A, Svanborg A.** 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 347: 1141–1145, 1996.
- Somlóová Z, Widimský J, Rosa J, Wichterle D, Strauch B, Petrák O, Zelinka T, Vlková J, Masek M, Dvoráková J, Holaj R.** The prevalence of metabolic syndrome and its components in two main types of primary aldosteronism. *J Hum Hypertens* 24: 625–630, 2010.
- Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH.** A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes. Res.* 12: 180–186, 2004.
- Souček M, Kára T.** *Klinická patofyziologie hypertenze.* Praha: Grada, 2002.
- Stehr CB, Mellado R, Ocaranza MP, Carvajal CA, Mosso L, Becerra E, Solis M, García L, Lavandero S, Jalil J, Fardella CE.** Increased levels of oxidative stress, subclinical inflammation, and myocardial fibrosis markers in primary aldosteronism patients. *J. Hypertens.* 28: 2120–2126, 2010.
- Strauch B, Petrák O, Wichterle D, Zelinka T, Holaj R, Widimský J.** Increased arterial wall stiffness in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *Am. J. Hypertens* 19: 909–914, 2006.
- Štrauch B, Zelinka T, Hampf M, Bernhardt R, Widimsky J.** Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens* 17: 349–352, 2003.
- Taguchi R, Yamada M, Nakajima Y, Satoh T, Hashimoto K, Shibusawa N, Ozawa A, Okada S, Rokutanda N, Takata D, Koibuchi Y, Horiguchi J, Oyama T, Takeyoshi I, Mori M.** Expression and mutations of KCNJ5 mRNA in Japanese patients with aldosterone-producing adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97: 1311–1319, 2012.
- Takeda Y, Karashima S, Yoneda T.** Primary aldosteronism, diagnosis and treatment in Japan. *Rev Endocr Metab Disord* 12: 21–25, 2011.
- Uzu T, Nishimura M, Fujii T, Takeji M, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G.** Changes in the circadian rhythm of blood pressure in primary

aldosteronism in response to dietary sodium restriction and adrenalectomy. *J. Hypertens.* 16: 1745–1748, 1998.

Walker WG, Neaton JD, Cutler JA, Neuwirth R, Cohen JD. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *JAMA* 268: 3085–3091, 1992.

Weber KT. Heart-hitting tales of salt and destruction. *J. Lab. Clin. Med.* 136: 7–13, 2000.

Widimský J. *Hypertenze*. 3., rozš. a přeprac. vyd. Praha: Triton, 2008.

Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, Webb DJ. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J. Hypertens.* 16: 2079–2084, 1998.

Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J. Physiol. (Lond.)* 525 Pt 1: 263–270, 2000.

Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, Thomas A, MacCallum H, Webb DJ, Frenneaux MP, Cockcroft JR. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 39: 1005–1011, 2002.

Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 113: 664–670, 2006.

Wu V-C, Lo S-C, Chen Y-L, Huang P-H, Tsai C-T, Liang C-J, Kuo C-C, Kuo Y-S, Lee B-C, Wu E-L, Lin Y-H, Sun Y-Y, Lin S-L, Chen J-W, Lin S-J, Wu K-D. Endothelial progenitor cells in primary aldosteronism: a biomarker of severity for aldosterone vasculopathy and prognosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96: 3175–3183, 2011a.

Wu V-C, Yang S-Y, Lin J-W, Cheng B-W, Kuo C-C, Huang K-H, Wang S-M, Lin Y-H, Chiang C-K, Chang H-W, Lin C-Y, Lin L-Y, Chiu J-S, Hu F-C, Chueh S-C, Ho Y-L, Liu K-L, Lin S-L, Yen R-F, Wu K-D. Kidney impairment in primary aldosteronism. *Clin. Chim. Acta* 412: 1319–1325, 2011b.

Xu C, Zarins CK, Pannaraj PS, Bassiouny HS, Glagov S. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20: 2566–2572, 2000.

Yang R, Barouch LA. Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences. *Circ. Res.* 101: 545–559, 2007.

Yoshihara F, Nishikimi T, Yoshitomi Y, Nakasone I, Abe H, Matsuoka H, Omae T. Left ventricular structural and functional characteristics in patients with renovascular hypertension, primary aldosteronism and essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 9: 523–528, 1996.

Young WF Jr, Klee GG. Primary aldosteronism. Diagnostic evaluation. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am* 17: 367–395, 1988.

Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 66: 607–618, 2007.

Zelinka T, Strauch B, Pecen L, Widimský J Jr. Diurnal blood pressure variation in pheochromocytoma, primary aldosteronism and Cushing's syndrome. *J Hum Hypertens* 18: 107–111, 2004.

Zennaro M-C, Caprio M, Fève B. Mineralocorticoid receptors in the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol. Metab* 20: 444–451, 2009.

Zieman SJ. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 25: 932–943, 2005.