

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Fyziologie a patofyziologie člověka



MUDr. Zuzana Šomlóová

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

***Metabolic and structural differences in primary aldosteronism  
and essential hypertension***

Disertační práce

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

Praha, 2012

# Obsah

1	Seznam použitých zkratk	5
2	Abstrakt	8
3	Abstract	9
4	Úvod	10
5	Esenciální hypertenze	11
5.1	Patogeneze esenciální hypertenze	11
5.2	Klasifikace hypertenze	13
5.3	Orgánové komplikace esenciální hypertenze	14
5.3.1	Srdce	14
5.3.2	Velké a malé tepny	15
5.3.3	Cerebrovaskulární komplikace	17
5.3.4	Ledviny	18
6	Sekundární hypertenze	20
6.1	Primární hyperaldosteronismus	20
6.1.1	Patofyziologie primárního hyperaldosteronismu	21
6.1.2	Klinické projevy a orgánové komplikace	22
6.1.3	Formy primárního hyperaldosteronismu	23
6.1.4	Diagnostika	25
6.1.5	Terapie primárního hyperaldosteronismu	28
7	Metabolický syndrom	30
7.1	Definice metabolického syndromu	31
7.2	Esenciální hypertenze a metabolický syndrom	32
7.3	Primární hyperaldosteronismus a metabolický syndrom	33
8	Tepenný systém	34
8.1	Cévní tuhost	36
8.2	Neinvazivní měření vlastností velkých tepen	37
8.2.1	Rychlost šíření pulzní vlny (PWV)	38
8.2.2	Analýza pulzní vlny (PWA) a augmentační index (AI)	39

8.3	Faktory ovlivňující cévní tuhost .....	40
8.3.1	Věk.....	41
8.3.2	Arteriální hypertenze .....	42
8.3.3	Ateroskleróza.....	43
8.3.4	Diabetes mellitus .....	43
8.3.5	Poruchy lipidového metabolismu.....	44
8.3.6	Obezita .....	45
8.3.7	Kouření.....	46
8.4	Možnosti ovlivnění cévní tuhosti .....	46
8.4.1	Vliv farmakologické léčby .....	46
8.4.2	Vliv nefarmakologické léčby .....	46
8.5	Vlastnosti tepen u primárního hyperaldosteronismu.....	47
9	Cíle práce.....	49
10	Metodologie .....	52
10.1	Měření krevního tlaku .....	52
10.2	Vyšetření vlastností velkých tepen .....	52
10.2.1	Vyšetřovací protokol .....	52
10.2.2	Analýza pulzní vlny.....	53
10.2.3	Rychlost šíření pulzní vlny .....	55
10.3	Echokardiografické vyšetření levé komory .....	57
10.4	Separované odběry z nadledvinových žil.....	57
11	Vlastní výsledky výzkumné práce.....	59
11.1	Prevalence metabolického syndromu a jeho komponent u dvou nejčastějších forem primárního hyperaldosteronismu.....	59
11.2	Mají hlavní formy primárního hyperaldosteronismu rozdílný fenotyp? ...	66
11.3	Periferní cévní tuhost u primárního hyperaldosteronismu .....	73
11.4	Remodelace levé srdeční komory u mužů se středně těžkou a těžkou volumově závislou hypertenzí.....	95
11.5	Vaskulární poruchy u primárního hyperaldosteronismu: klinická evidence	

12	Diskuze a závěr.....	105
13	Summary.....	113
14	Vlastní publikace autora.....	115
15	Použitá literatura.....	117
16	Přílohy.....	137
16.1	Prohlášení.....	137
16.2	Identifikační záznam.....	139

## \* *Poděkování*

Tato práce vznikla v rámci postgraduálního doktorského studijního programu v biomedicíně, v oboru Fyziologie a patofyziologie člověka na III. Interní klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

Děkuji především svému školiteli prof. MUDr. Jiřímu Widimskému, CSc. za odborné vedení studia a všestrannou podporu a pomoc. Také děkuji celé hypertenziologické skupině jmenovitě doc. MUDr. Robertu Holajovi, CSc., MBA, doc. MUDr. Tomáši Zelinkovi, CSc., as. MUDr. Branislavovi Štrauchovi, Ph.D., as. MUDr. Ondřeji Petrákovi, Ph.D., MUDr. Jánů Rosovi, Ph.D. a MUDr. Tomáši Indrovi za cenné připomínky v průběhu přípravy této disertační práce. Poděkování za podporu patří také přednostovi III. interní kliniky 1.LF UK a VFN prof. MUDr. Štěpánu Svačinovi, DrSc., MBA a všem dalším kolegům ze III. interní kliniky, kteří mi pomáhali v odborné přípravě.

Zvláštní poděkování patří MUDr. Tereze Mikušové za redigaci textu disertační práce a Petrovi Šomlůvi za grafické zpracování.

# 1 \* *Seznam použitých zkratek*

ACE - angiotensin konvertující enzym

ACTH - adrenokortikotropní hormon

AGE - pokročilé produkty glykace

AI - augmentační index

APA - aldosteron produkující adenom

ARR - poměr plazmatického aldosteronu k plazmatické reninové aktivitě

AT 1 - angiotensinový receptor 1

ATPáza - adenosintrifosfatáza

BMI - body mass index

CMP - cévní mozková příhoda

CRP - C reaktivní protein

CT - počítačová tomografie

DM - diabetes mellitus

ECHO - echokardiografie

EH - esenciální hypertenze

EKG - elektrokardiogram

ESC - Evropská kardiologická společnost

ESH - Evropská společnost pro hypertenzi

HDL - lipoproteiny o vysoké hustotě

HT - arteriální hypertenze

ICHS - ischemická choroba srdeční

ICAM-1 - intercelulární cytoadhezivní molekula 1

ICHDK - ischemická choroba dolních končetin

IHA - idiopatický hyperaldosteronismus

IL-6 - interleukin 6

K<sup>+</sup> - draselný kationt

## 1 \* Seznam použitých zkratek

- LDL - lipoproteiny s nízkou hustotou
- LK - levá komora srdeční
- MMP - matrixové metaloproteinázy
- MRI - magnetická rezonance
- mRNA - „messenger“ ribonukleová kyselina
- Na<sup>+</sup> - sodný kationt
- NaCl - chlorid sodný
- NO - oxid dusnatý
- PA - primární hyperaldosteronismus
- PPAR -  $\gamma$  - receptory aktivované proliferátory peroxisomů gama
- PRA - plazmatická reninová aktivita
- PWA - analýza pulzní vlny
- PWV - rychlost šíření pulzní vlny
- RAAS - renin-angiotenzin-aldosteronový systém
- TGF beta - transformující růstový faktor beta
- TK - krevní tlak
- TNF alfa - tumor nekrotizující faktor alfa
- VCAM-1 - vaskulární cytoadhezivní molekula 1
- WHO - Světová zdravotnická organizace

## 2 \* *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 metabolického syndromu a 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 femoro-kotníkové 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 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.

**Klíčová slova:** arteriální hypertenze, primární hyperaldosteronismus, aldosteron produkující adenom, idiopatický hyperaldosteronismus, metabolický syndrom, cévní tuhost, poškození cílových orgánů



## 3 \* 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 syndrome and a higher incidence of metabolic abnormalities in IHA compared to APA - higher prevalence of metabolic syndrome, 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 blood pressure (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 patients with EH with comparable values of BP, age and gender. The most important factor influencing left ventricular remodeling in patients with PA 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 aimed to decrease mineralocorticoid activity can lead in these patients to reduction of CV complications.

**Keywords:** arterial hypertension, primary aldosteronism, aldosterone-producing adenoma, idiopathic aldosteronism, metabolic syndrome, arterial stiffness, target organ damage

## 4 \* Úvod

Kardiovaskulární nemoci jsou nejčastější celosvětovou příčinou úmrtí a hypertenze je hlavním rizikovým faktorem rozvoje těchto onemocnění (Kaplan et al., 2010).

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) a v USA okolo 29% (Kaplan et al., 2010). Celosvětově lze vysokému krevnímu tlaku přičítat přibližně 54% cévních mozkových příhod, 47% ischemických chorob srdečních a 25% jiných kardiovaskulárních onemocnění (Lawes et al., 2008).

Tato práce se zabývá strukturálními a metabolickými změnami u esenciální hypertenze a nejčastější formy sekundární endokrinní hypertenze - u primárního hyperaldosteronismu. Výsledky práce byly publikovány v domácích i zahraničních časopisech s impact faktorem a byly prezentovány na českých i evropských kongresech zabývajících se problematikou arteriální hypertenze.

## 5 \* *Esenciální hypertenze*

### 5.1 Patogeneze esenciální hypertenze

Patogeneze esenciální hypertenze je komplexní, multifaktoriální, podílejí se na ní genetické faktory, faktory zevního prostředí a poruchy endogenních regulačních mechanismů - humorální, renální, cévní a metabolické odchylky (Souček a Kára, 2002; Widimský et al., 2008).

Mezi endogenní regulační mechanismy patří centrální a periferní nervový systém, baroreceptory, humorální vasokonstriční a vasodilatační látky, elektrolytové transmembránové transportní mechanismy, renální exkretorické a endokrinní funkce, endotel, cévní stěna, porucha glukózové tolerance, inzulínorezistence a diabetes mellitus (Widimský et al., 2008).

Sympatický nervový systém reguluje zejména krátkodobé změny krevního tlaku, avšak jeho trvale zvýšená aktivita se může podílet na vzniku hypertenze a to nejen vasokonstrikcí, ale také podporou retence sodíku ledvinami, trofickým účinkem na cévy a abnormalitami iontového transportu (Widimský et al., 2008). Dlouhodobě zvýšenou sympatickou nervovou aktivitu pozorujeme u hypertenze spojené s obezitou, syndromem spánkové apnoe, časným diabetem 2. typu a prediabetem, chronickým renálním selháním a srdečním selháním (Kaplan et al., 2010). Sympatický nervový systém působí přímo i na uvolňování reninu a tím se propojuje se systémem renin-angiotensin - aldosteron (RAAS), který je jedním z nejdůležitějších regulátorů krevního tlaku. Produkce jednotlivých komponent RAAS je ovlivněna řadou mechanismů. Renin je produkován v juxtaglomerulárním aparátu ledvin, který je tvořen juxtaglomerulárními buňkami v oblasti vas afferens majících funkci baroreceptorů, buňkami macula densa, které jsou receptorem koncentrace sodíku a chloridových iontů v ledvinách, a mesangiálními buňkami. Celý juxtaglomerulární aparát je bohatě zásoben sítí postgangliových vláken sympatického nervového systému. Po stimulaci různými vlivy - hypotenze, krvácení, dehydratace, deplece sodíku, draslíku apod. se v juxtaglomerulárním aparátu uvolňuje renin, který dále řídí funkci RAAS, a proto hraje důležitou roli v patofyziologii esenciální hypertenze. Dalšími humorálními regulačními faktory jsou natriuretické peptidy, systém kalikrein-kinin a další (Souček a Kára, 2002).

Systémové humorální působky ovlivňují hemodynamiku, průtok krve tkáněmi a periferní cévní rezistenci, způsobují hypertrofii, hyperplázii a remodelaci cévní stěny a spolupůsobí na vzniku endotelové dysfunkce, která pak urychluje rozvoj aterosklerózy a ICHS (Widimský et al., 2008).

Na regulaci krevního tlaku se ledviny významně podílejí nejen endokrinní funkcí - produkcí reninu a vasoaktivních látek, ale i svou exkretorickou funkcí. Nejrozšířenější teorie o funkci ledvin při vzniku esenciální hypertenze poukazuje na nedostatečnou schopnost ledvin vylučovat nadměrnou nálož sodíku přijímanou vysokosodíkovou dietou (He and MacGregor, 2007). Tuto teorii podporuje několik studií zaměřených na příjem soli v potravě u domorodých obyvatel nebo obyvatel nerozvinutých zemí, kde je celkový příjem sodíku potravou výrazně nižší než ve vyspělých zemích (Kaplan et al., 2010). Tato teorie má však své nedostatky, protože většina dospělých lidí ve vyspělých zemích od dětství přijímá vysokosodíkovou potravu a ve věku 55 let trpí hypertenzí jen část z nich. Navíc se poukazuje nato, že lidé mohou být sůl-senzitivní a sůl-rezistentní. Sůl-senzitivní hypertenze je považována za klasický případ interakce genů a zevního prostředí, avšak může být i získaná - při zvýšené hmotnosti, při nízkém příjmu draslíku dietou, renálním poškození (Kaplan et al., 2010).

Ve vzniku a progresi hypertenze hrají stěžejní roli také strukturální a funkční změny malých i velkých tepen (Kaplan et al., 2010). Významnou úlohu sehrává tloušťka intimy a medie, poměr cévní stěny k šíři lumina a funkce cévního endotelu a hladkého svalstva cév (Widimský et al., 2008). U esenciální hypertenze pozorujeme zvýšení periferní cévní rezistence při normálním srdečním výdeji a dle Pouiselleova zákona i malé změny v průměru cév mají velký vliv na krevní tlak (Kaplan et al., 2010). V tomto procesu hrají významnou roli kromě cirkulujících vasopresorických látek - katecholaminy, angiotensin II, endotelin atd. - i lokální působky vznikající v endotelu a cévní stěně. Cévní stěna u hypertonika produkuje méně vasorelaxačních látek a vykazuje menší vasodilatační odpověď (Widimský et al., 2008)

Z metabolických změn působí na vznik hypertenze zejména obezita a inzulínová rezistence. Obezita, především abdominální, se podílí na vzniku hypertenze řadou mechanismů, které jsou blíže probrány v kapitole 7.2.

Genetické vlivy byly pozorovány ve velkých populačních studiích na biologických a adoptovaných sourozencích a dvojčatech a ukazují, že 60% rodinné

zátěže vysokého krevního tlaku je asociováno se společnými geny a 40% je asociováno se společným zevním prostředím (Kupper et al., 2005).

Z faktorů zevního prostředí, se na vzniku hypertenze podílejí hlavně vyšší přísun sodíku /jak popsáno výše/, nedostatečný přísun draslíku, hořčíku a vápníku, nadměrný příjem kalorií a obezita, nadměrná konzumace alkoholu, nedostatečná fyzická aktivita, stres (Souček a Kára, 2002; Widimský et al., 2008).

Nízká fyzická aktivita je spojena s vyššími hodnotami krevního tlaku (TK) a vyšší incidencí hypertenze. Metaanalýza několika studií ukazuje, že pravidelná dynamická zátěž střední intenzity významně snižuje hodnoty TK a je účinná i v prevenci hypertenze (Widimský et al., 2008).

## 5.2 Klasifikace hypertenze

Podle doporučení ESH/ESC (European Society of Hypertension, European Society of Cardiology) z roku 2007 a České společnosti pro hypertenzi (ČSH) se za hypertenzi v dospělosti považuje opakované zvýšení TK  $\geq 140/90$  mmHg alespoň u 2 z 3 měření TK při minimálně 2 návštěvách (Mancia et al., 2007a; Widimský et al., 2008) - Tabulka 1.

Kategorie	Systolický TK		Diastolický TK
Optimální TK	< 120	a	<80
Normální TK	120 - 129	a/nebo	80 – 84
Vysoký normální TK	130 - 139	a/nebo	85 – 89
Hypertenze 1. stupně	140 - 159	a/nebo	90 – 99
Hypertenze 2. stupně	160 - 179	a/nebo	100 – 110
Hypertenze 3. stupně	$\geq 180$	a/nebo	$\geq 110$
Izolovaná systolická hypertenze	$\geq 140$	a	< 90

**TABULKA 1: DEFINICE A KLASIFIKACE HODNOT TK (PŘEVZATO Z DOPORUČENÍ ESH 2007)**

Pokud hodnoty systolického a diastolického tlaku spadají do rozdílných kategorií, tak o klasifikaci hypertenze rozhoduje vyšší hodnota TK. Izolovaná systolická hypertenze má být odstupňována stejně jako systolicko-diastolická hypertenze. U hypertenze 3. stupně (těžká hypertenze) je indikováno okamžité nasazení

farmakologické léčby, v případě hypertenze 1. a 2. stupně závisí načasování farmakologické léčby na stratifikaci kardiovaskulárního rizika (Widimský et al., 2008).

Systolický i diastolický tlak ukazují nezávislý vztah k riziku vzniku cévní mozkové příhody nebo akutního koronárního syndromu (Lewington et al., 2002). Data z Framingham Heart Study ukazují, že hodnoty TK v rozmezí 130-139/85-89mmHg jsou asociované s více než dvojnásobným relativním rizikem rozvoje kardiovaskulárních nemocí než hodnoty TK pod 120/80mmHg (Vasan et al., 2001).

## 5.3 Orgánové komplikace esenciální hypertenze

### *5.3.1 Srdce*

Arteriální hypertenze zvyšuje o více než dvojnásobek riziko symptomatického postižení koronárních tepen, včetně akutního koronárního syndromu a náhlé smrti, a o více než trojnásobek riziko srdečního selhání (Kannel, 1996). Hypertenze nejčastěji vede k hypertrofii levé komory srdeční (LK), k ischemii myokardu a k infarktu myokardu, toto urychluje systolickou a diastolickou dysfunkci LK a často spěje až k rozvoji srdečního selhání (Krum and Abraham, 2009).

Hypertrofie LK signifikantně snižuje koronární průtokovou rezervu nemožností dostatečné vasodilatace koronárních tepen a zvyšuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu (Kaplan et al., 2010). Koronární průtoková rezerva je u hypertonického srdce snížena i při normálním koronarografickém nálezu v důsledku hypertenzních cévních změn, které vedou k zúžení lumina cév ve prospěch tloušťky cévní stěny se vznikem hypertenzní koronární mikroangiopatie. Na snížené koronární rezervě se podílí i prodloužení difúzní dráhy pro kyslík u hypertrofických vláken. Klinickým důsledkem hypertenze a hypertrofie LK jsou němá ischemie, srdeční selhání, letální komorové arytmie a náhlá smrt (Widimský et al., 2008). Dle echokardiografie se hypertrofie LK vyskytuje u asi 30% neselektovaných hypertoniků a dokonce až u 90% pacientů s těžkou arteriální hypertenzí (Schmieder and Messerli, 2000). Hypertrofie LK je u pacientů s arteriální hypertenzí spojena s vysokými hodnotami především systolického TK, a to spíše s hodnotami průměrného 24-hodinového systolického TK než s hodnotami kauzálního TK. Na rozvoji hypertrofie LK se u hypertoniků nepodílejí jen vyšší hodnoty TK, ale důležitou roli hrají také genotyp, polymorfismus genu pro angiotensin-II-receptor, systém renin-angiotensin-aldosteron, zvýšená sympatická

nervová aktivita, přívod soli, inzulinová rezistence, alkohol a obezita (Widimský et al., 2008; Kaplan et al., 2010). Kromě hypertrofie myocytů dochází u hypertrofie LK i k myofibróze, která vede k diastolické dysfunkci LK. Angiotensin II a aldosteron potlačují aktivitu kolagenáz a tím dochází k hromadění kolagenu v intersticiu myokardu (Widimský et al., 2008). Nejjednodušší diagnostickou metodou hypertrofie LK je EKG ( Sokolow-Lyonův index, Cornellův index), avšak jeho senzitivita se pohybuje jen okolo 25-50% a specificita je asi 75%. Vyšší specificitu a senzitivitu má echokardiografické vyšetření (Widimský et al., 2008). Hypertrofie LK vede k diastolické dysfunkci LK, která může progredovat až do diastolického srdečního selhání. Přítomnost diastolické dysfunkce je prediktorem vzniku chronického srdečního selhání a zvyšuje celkovou mortalitu (Redfield et al., 2003; Widimský et al., 2008).

U pacientů s arteriální hypertenzí je také pozorován vyšší výskyt arytmií. Arteriální hypertenze patří mezi nejčastější příčiny nechlopňové fibrilace síní (Widimský, 2008). Riziko fibrilace síní se u hypertoniků zvyšuje věkem, závažností hypertenze, velikostí LK a LS. Riziko vzniku fibrilace síní se snižuje terapií hypertenze k cílovým hodnotám pod 120/80mmHg (Kaplan et al., 2010). Zdrojem arytmií může být také hypertrofický myokard LK, především kvůli zmnožení pojivové tkáně a myokardiální fibróze, které mohou způsobovat lokální rozdíly v rychlostech vedení vzruchu a tím vyvolat komorovou arytmií (Widimský et al., 2008).

Pacienti s arteriální hypertenzí prodělají častěji než normotenzní nemocní - němou ischemii myokardu a mají horší prognózu (Kaplan et al., 2010).

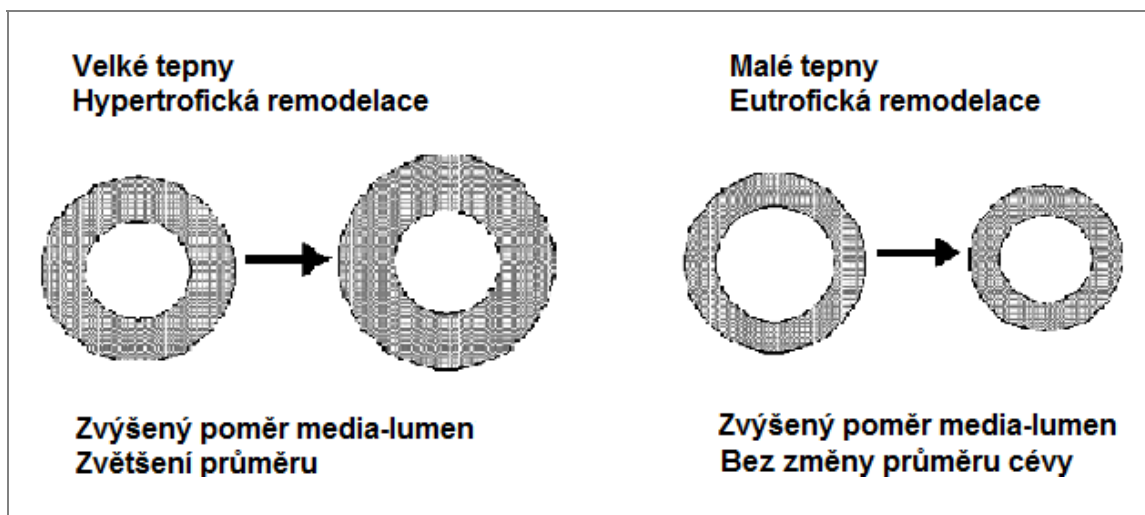
### *5.3.2 Velké a malé tepny*

Působením vysokého krevního tlaku dochází k remodelaci velkých i malých tepen a tím k možným komplikacím nedostatečně léčené hypertenze.

Remodelace velkých tepen je charakterizována expresí hypertrofických genů, které vyvolávají zvětšení medie a zvyšují poměr media-lumen (Duprez, 2006). Tato hypertrofická remodelace (viz Obrázek 1) vede nejen ke zvětšení hladkých svalových buněk, ale také k akumulaci proteinů extracelulárního matrixu, kolagenu a fibronektinu aktivací TGF- $\beta$ . Jeví se, že klíčovými mediátory hypertrofické remodelace cév 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 vazokonstrikcí, která normalizuje stres na stěnu cévy a zabraňuje trofické odpovědi (Duprez, 2006). Normální buňky hladké svaloviny se reorganizují okolo menšího lumen a tím dochází k eutrofní přestavbě cév směrem dovnitř (viz Obrázek 1). Poměr media-lumen se zvětšuje, ale průměr cévy se nemění. Zmenšením lumen cév dochází ke zvýšené vaskulární rezistenci (Kaplan et al., 2010). Dominantním mechanismem podílejícím se na přestavbě malých tepen je systém renin-angiotensin-aldosteron. Angiotensin II řídí tento proces generováním reaktivních forem kyslíku, aktivací tyrosinkinázového receptoru a zabráněním protektivního efektu PPAR $\gamma$  (Duprez, 2006; Kaplan et al., 2010).



**OBRÁZEK 1:** CÉVNÍ REMODELACE (DLE DUPREZ, 2006)

Od hypertenzních změn je nutné odlišit aterosklerotické poškození cév. Zatímco ateroskleróza je nerovnoměrná - postihuje jen určitý úsek cév, mechanické opotřebování způsobené hypertenzí vede k difúznímu poškození cév, hlavně centrálních elastických tepen (Widimský et al., 2008). Působením vysokého krevního tlaku dochází ke zvýšení rigidity centrálních tepen (Asmar et al., 1995), která je podrobně popsána v kapitole 1 \*.

Hypertenze je považována za jeden z rizikových faktorů vzniku aneuryzmatu břišní aorty. U pacientů s lehkou hypertenzí je prevalence nízká, avšak u pacientů se systolickým TK nad 195mmHg je prevalence až 11% (Simon et al., 1996). Komplikací neléčené hypertenze může být i disekce aorty. U hypertoniků se častěji popisuje disekce



distálního úseku aorty, na které se kromě hypertenze spolupodílí i akcelerovaná ateroskleróza (Kaplan et al., 2010). Působením vysokého krevního tlaku dochází k remodelaci také v karotidách, kde zvýšení intimo-mediální tloušťky predikuje zvýšené riziko ischemické cévní mozkové příhody a infarktu myokardu a je dobrým diagnostickým znakem k posouzení hypertenzního postižení tepen (Bots et al., 1997; O'Leary et al., 1999; Prati et al., 2008).

### 5.3.3 Cerebrovaskulární komplikace

Cévní mozková příhoda je třetí nejčastější příčinou úmrtí ve vyspělých zemích a je nejčastější příčinou vzniku kognitivního deficitu a vaskulární demence (Ivan et al., 2004). Hypertenze je jedním z hlavních rizikových faktorů vzniku cévních mozkových příhod a následné demence (MacMahon et al., 1990; Kannel et al., 1996; Rigaud et al., 2000) a podílí se i na mikrovaskulárních změnách, které spějí k poškození bílé mozkové hmoty a lakunárním infarktům (Sierra and Coca, 2007).

Asi 50% cévních mozkových příhod je zapříčiněných hypertenzí (Gorelick, 2002). Pacienti s arteriální hypertenzí mají 3-4krát vyšší riziko rozvoje cévní mozkové příhody než normotenzní pacienti. Pacienti s hraniční hypertenzí mají o 50% vyšší riziko. Riziko vzniku cévní mozkové příhody se proporcionálně zvyšuje se zvyšujícími se hodnotami krevního tlaku a izolovaná systolická hypertenze je významnějším rizikovým faktorem cerebrovaskulárních komplikací než věk (Rigaud et al., 2000). U hypertoniků je téměř 80% cévních mozkových příhod ischemických, 15% je hemoragických a v 5% se popisuje subarachnoideální krvácení (Donnan et al., 2008; Kaplan et al., 2010). Asi u 15% hypertoniků, především u pacientů s noční hypertenzí, bylo dokumentováno mozkové mikrokrvácení (Henskens et al., 2008). Tiché mozkové infarkty potvrzené pomocí MR mají u hypertoniků prevalenci až kolem 43% (Vermeer et al., 2007).

Výskyt cévních mozkových příhod stoupá s věkem a závisí především na hodnotách systolického krevního tlaku, který je lepším prediktorem rizika cévních mozkových příhod než diastolický tlak. U extrémní hypertenze může docházet k rozvoji hypertenzní encefalopatie. Mozkové cévy mají myogenní autoregulaci, která se snaží zabezpečit konstantní mozkové prokrvení, ale při hodnotách systolického tlaku nad 250mmHg není další regulace možná a dochází k segmentální dilataci cév a k poškození cerebrovaskulární bariéry s následným edémem mozku. Při

dlouhotrvajícím vysokém tlaku dochází k částečné adaptaci. Asi 15% cévních mozkových příhod však vzniká v prvním měsíci po vysazení antihypertenzní medikace následkem akutního zvýšení krevního tlaku (Widimský et al., 2008). Většina studií ukazuje, že chronicky zvýšený krevní tlak může alterovat kognitivní funkce, a je prokázáno, že vysoké hodnoty krevního tlaku ve středním věku jsou silným nezávislým prediktivním faktorem pozdějšího kognitivního deficitu. Existuje signifikantní korelace hypertenze se všemi formami vaskulární demence (Rigaud et al., 2000; Sierra and Coca, 2007).

### 5.3.4 Ledviny

U pacientů s esenciální hypertenzí dochází ke specifickému poškození intrarenálních arteriol. V důsledku zmnožení kolagenu dochází k hypertrofii lamina media a následně k zúžení arteriolárního lumen a tím stoupá periferní cévní rezistence. Typické je i zmnožení hyalinu, který v pokročilých stádiích nahrazuje normální fyziologickou strukturovanou arteriolární stěnu. U části pacientů může docházet i k rozvoji fokálně-segmentální glomerulosklerózy. Při progresi renálního poškození dochází nejen k morfologickým změnám glomerulů, ale také k tubulointersticiálním změnám. Tyto změny začínají působením lokálních imunologických mechanismů - infiltrací intersticiálního prostoru zánětlivými buňkami, aktivací a proliferací fibroblastů a spějí až k atrofii tubulů a k fibróze intersticia. Tyto lokální pochody jsou navozeny autokrinním a parakrinním uvolněním cytokinů, chemokinů a růstových faktorů a působením vazoaktivních substancí - angiotenzinu II, endotelinu a dalších (Teplan et al., 2006).

Hypertenzní poškození ledvin se projevuje rozvojem proteinurie, snížením glomerulární filtrace nebo progresí chronického renálního selhání (Kaplan et al., 2010). Za časný projev poškození ledvin hypertenzí je všeobecně považována mikroalbuminurie (Cirillo et al., 2008). U pacientů s arteriální hypertenzí může docházet ke zvýšenému transglomerulárnímu průchodu albuminu několika mechanismy - hyperfiltrací, abnormalitami glomerulární bazální membrány, endoteliální dysfunkcí a přítomností nefrosklerózy (Redon and Pascual, 2006). Mikroalbuminurie je významným, časným a nezávislým prediktivním ukazatelem zvýšeného kardiovaskulárního rizika u pacientů s esenciální hypertenzí (Böhm et al., 2007) a kardiovaskulární riziko se zvyšuje se snížením glomerulární filtrace (Farbom et

al., 2008). Hypertenze způsobuje chronické renální selhání následkem ztráty autoregulace ledvin, která za normálních podmínek zmírňuje přenos zvýšeného systémového tlaku na glomeruly (Bidani and Griffin, 2004). Snížení krevního tlaku může zpomalit až zastavit progresi renálního selhání a snížit výskyt doprovázejících kardiovaskulárních příhod (Ibsen et al., 2005).

## 6 \* Sekundární hypertenze

Sekundární hypertenze se vyskytuje přibližně u 5-10% pacientů, u kterých je identifikovatelná konkrétní, potenciálně odstranitelná vyvolávající příčina. Můžeme jí rozdělit na:

- **Endokrinní** - primární hyperaldosteronismus, feochromocytom, hyperkortizolismus, mezi další formy endokrinní hypertenze bývá řazena i primární hyperparathyreóza, akromegalie a hypertyreóza. Výskyt hypertenze se však u těchto posledních tří forem příliš neliší od výskytu v obecné populaci (30-40%) a specifická léčba obvykle nevede k významnějšímu ovlivnění krevního tlaku.
- **Renální** - renoparenchymatózní a renovaskulární hypertenze.
- **Jiné příčiny** - syndrom spánkové apnoe, léky indukovaná hypertenze (glukokortikoidy, kontraceptiva, NSA apod.), hypertenze v těhotenství, koarktace aorty, intrakraniální tumory.

Odlišení sekundární hypertenze od esenciální je důležité pro možnosti specifické léčby, která může vést u odstranitelných příčin k vymizení hypertenze nebo jejímu podstatnému zlepšení (Widimský et al., 2008).

### 6.1 Primární hyperaldosteronismus

Primární hyperaldosteronismus představuje nejčastější formu endokrinně podmíněné hypertenze. Jako první ho popsal polský autor Litynski v roce 1953 (Litynski, 1953), ale do širokého povědomí se dostal až v roce 1955, kdy J.W. Conn, po kterém je pojmenován Connův syndrom, popsal případ 34leté pacientky s hypokalémií, hypernatrémií, hypertenzí a nálezem adenomu nadledviny (Conn, 1955). Prevalence primárního hyperaldosteronismu 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 hypertenzí (Calhoun et al., 2002; Štrauch et al., 2003; Douma et al., 2008).

Onemocnění se nejčastěji vyskytuje u pacientů mezi 30. a 50. rokem života a je častější u žen než u mužů (Kaplan et al., 2010). K nejčastějším formám primárního

hyperaldosteronismu patří idiopatický hyperaldosteronismus na podkladě bilaterální hyperplázie nadledvin (60%) a aldosteron produkující adenom (35%), méně časté formy jsou unilaterální hyperplázie (2%), další formy jsou vzácné - familiární hyperaldosteronismus I., II. a III. typu nebo karcinom kůry nadledvin (Young, 2007; Pacák and Lazúrová, 2011).

### *6.1.1 Patofyziologie primárního hyperaldosteronismu*

Primární hyperaldosteronismus je způsoben autonomní nadprodukcí aldosteronu kůrou nadledvin. Jedná se vlastně o krajní formu sůl senzitivní (nízkoreninové) hypertenze, kdy může být hranice mezi primárním hyperaldosteronismem a nízkoreninovou hypertenzí pouze arbitrární (Widimský et al., 2008).

Syntéza aldosteronu je regulována především angiotenzinem II a méně ACTH a kalémií. Působením aldosteronu na mineralokortikoidní receptory především v distálním tubulu ledvin dochází zvýšenou retencí sodíku a vyššími ztrátami draslíku ledvinami k mírnému zvětšení plasmatického volumu a dochází i ke zvýšení periferní cévní rezistence (Williams et al., 1984; Bravo, 1994; Muto, 1995). Účinek aldosteronu na krevní tlak souvisí s jeho vlivem na retenci sodíku cestou komplexního genomického efektu. Renální mineralokortikoidní receptory jsou lokalizované v cytosolu a po vazbě aldosteronu vytváří ligand - receptorový komplex, který vstupuje do jádra a váže se ke specifickým sekvencím nukleotidů a tím aktivuje transkripci genů (Arriza et al., 1987; Baxter et al., 2004). Aktivace mineralokortikoidních receptorů vede k nadměrné syntéze Na-K<sup>+</sup> ATPázy, vzestupu množství amiloridem inhibovatelných Na-kanálů a ke zvýšení aktivity epiteliálního sodíkového kanálu v apikální membráně buněk distálního kanálku (Stokes, 2000). I relativně malé koncentrace aldosteronu jsou schopné potlačit účinek vyšších hladin glukokortikoidů, na které jsou mineralokortikoidní receptory stejně citlivé, díky účinku enzymu 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenázy, který mění účinný kortizol na neúčinný kortizon (Arriza et al., 1987; Walker, 1993). Při přetrvávající volumové expanzi dochází ke vzestupu renálního perfuzního tlaku a ke zvýšené sekreci natriuretických peptidů (Opocher et al., 1992), které následně inhibují reabsorpci Na<sup>+</sup> a dochází tak k „escape“ fenoménu sodíku i přes trvající nadbytek aldosteronu (Yokota et al., 1994). Sodík je v ledvinách směňován za draslík a protony vodíku, což způsobuje zvýšení kaliurézy, acidifikaci moči a u těžších forem primárního hyperaldosteronismu může vést až k rozvoji metabolické alkalózy. Zvýšená proximální i

distální reabsorpce bikarbonátů udržuje alkalózu, jejíž tíže závisí na stupni hypokalémie. Ke ztrátám draslíku dochází kontinuálně s pokračující expozicí ledvin nadbytku mineralokortikoidů (Stowasser and Gordon, 2003). Následkem iniciální expanze intravaskulárního volumu a zvýšeného krevního tlaku dochází baroreceptorovým mechanismem ve stěnách aferentních ledvinných arteriol k supresi sekrece reninu až do bodu, kdy se reninová mRNA stává nedetekovatelnou (Shionoiri et al., 1992).

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem mají téměř vždy nízkou plazmatickou reninovou aktivitu se špatnou odpovědí na stimulaci posturálním testem a diuretiky (Montori et al., 2001).

### *6.1.2 Klinické projevy a orgánové komplikace*

Ke klasickým projevům primárního hyperaldosteronismu patří hypertenze, hypokalémie, zvýšená kaliuréza, hypernatrémie a metabolická alkalóza (Kaplan et al., 2010).

Arteriální hypertenze, většinou středně těžká až těžká nebo rezistentní, se vyskytuje téměř ve 100% případů (Young and Klee, 1988). Ve studiích s 24-hodinovým monitorováním tlaku byl pozorován tzv. non-dipping fenomén - nedostatečný pokles krevního tlaku ve spánku, a naopak byl pozorován paradoxní vzestup nočního tlaku (Uzu et al., 1998; Zelinka et al., 2004). Chybějící noční pokles tlaku je považován za faktor, který se spolupodílí na častějších orgánových komplikacích ve srovnání s esenciálními hypertonií (Uzu et al., 1998).

Hypokalémie a příznaky s ní spojené se vyskytují jen v 50-60% případů, většinou u těžších forem, nebo se projeví až při terapii diuretiky (Widimský, 2003; Young, 2007). V posledních letech je popisováno více případů normokalemických pacientů (Funder et al., 2008). Normokalémie může být způsobena několika důvody - častější diagnostikou idiopatického hyperaldosteronismu, který se projevuje mírnějšími příznaky než aldosteron produkující adenom, časným záchytem pacientů s primárním hyperaldosteronismem ještě před rozvojem těžké hypokalémie nebo sníženým přívodem sodíku u některých pacientů (Kaplan et al., 2010). Hypokalémie může způsobovat metabolickou alkalózu, svalové slabosti, bolesti hlavy, polydipsii, polyurii, nykturii, kaliopenickou nefropatii, častější extrasystoly, fibrilaci síní i komorové

tachykardie (Young, 2007; Widimský et al., 2008). Polyurie a nykturie jsou výsledkem hypokalémií indukovaného renálního koncentračního defektu (Young, 2007).

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem mají vyšší riziko subklinického orgánového poškození než pacienti s esenciální hypertenzí. Mají vyšší výskyt kardiovaskulárních komplikací, jako jsou cévní mozkové příhody, fibrilace síní, infarkt myokardu (Milliez et al., 2005), hypertrofie levé komory (Rossi et al., 1996; Matsumura et al., 2006; Indra et al., 2012), 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 esenciální hypertenzí. U pacientů s primárním hyperaldosteronismem je i vyšší výskyt metabolického syndromu (Fallo et al., 2006) a albuminurie (Rossi et al., 2006; Sechi et al., 2006) a snížené funkce ledvin (Wu et al., 2011b). Aldosteron má i rychlý negenomový účinek nezávislý na výši krevního tlaku zprostředkovaný interakcí s mineralokortikoidními receptory (Rocha and Funder, 2002). Aldosteron může vést k oxidativnímu stresu a remodelaci kolagenu s následnou endoteliální dysfunkcí, zvýšenou fibrózou myokardu, ledvin a cév, takže tyto změny nejsou pouze důsledkem přítomné hypertenze (Weber, 2000; Brown, 2005; Díez, 2008; Reincke et al., 2008).

### *6.1.3 Formy primárního hyperaldosteronismu*

#### *6.1.3.1 Idiopatický hyperaldosteronismus*

První zmínky o idiopatickém hyperaldosteronismu na podkladě bilaterální hyperplázie se objevují v literatuře koncem 60. let (Davis et al., 1967; Biglieri et al., 1970). S nárůstem vyšetřených pacientů se navýšil i počet pacientů s idiopatickým hyperaldosteronismem z jedné třetiny případů koncem 70. let na dvě třetiny všech případů primárního hyperaldosteronismu v roce 2000 (Young, 2007).

Výskyt idiopatického hyperaldosteronismu se zvyšuje s věkem nezávisle na hypertenzi (Tracy and White, 2002). Příčinou idiopatického hyperaldosteronismu je většinou bilaterální hyperplázie buněk zona glomerulosa (Widimský et al., 2008).

#### *6.1.3.2 Aldosteron produkující adenom*

Solitární benigní adenomy jsou téměř vždy unilaterální a většinou malé, vážící méně než 6g a měřící méně než 3cm, mezi 20-85% jsou menší než 1cm (Rossi et al., 2001).

Histologicky je většina adenomů tvořena buňkami podobnými zoně fasciculatě, navíc je přítomna fokální nebo difúzní hyperplázie ve zbytku žlázy (Kaplan et al., 2010).

U pacientů s aldosteron produkujícím adenomem byla nově nalezena somatická mutace genu *KCNJ5*, který kóduje draslíkové kanály Kir3.4. Tato mutace se vyskytuje až u 34% pacientů s aldosteron produkujícím adenomem (Boukroun et al., 2012). Draslíkový kanál kódovaný genem *KCNJ5* patří do rodiny G protein senzitivních draslíkových kanálů. Mutace způsobuje ztrátu selektivity draslíkového kanálu s následnou vyšší vodivostí pro sodík, která vede k membránové depolarizaci buněk zona glomerulosa a následně aktivuje napětově řízené vápníkové kanály. Aktivací vápníkové signální dráhy se zvyšuje intracelulární hladina vápníku a tím dochází k zvýšené produkci aldosteronu. Chronické zvýšení hladiny vápníku stimuluje proliferaci buněk v zona glomerulosa s následným vznikem adenomu (Choi et al., 2011; Taguchi et al., 2012). Mutace byla nalezena většinou u mladších žen s větším průměrem adenomu (Azizan et al., 2012; Boukroun et al., 2012).

### *6.1.3.3 Unilaterální hyperplázie*

Je vzácnější formou primárního hyperaldosteronismu, která je od aldosteron produkujícího adenomu odlišitelná pouze histologicky (Widimský et al., 2008).

### *6.1.3.4 Familiární hyperaldosteronismus I. typu*

Familiární hyperaldosteronismus I. typu neboli dexametazon-supresibilní hyperaldosteronismus je vzácná, autosomálně dominantně dědičná forma primárního hyperaldosteronismu. Příčinou je duplikace genu vznikající poruchou crossing-overu, kdy dochází ke sloučení regulačního regionu 11-betahydroxylázy s kódovací sekvencí aldosteron syntázy (enzym řídící syntézu aldosteronu), čímž se aktivita aldosteron syntázy stává ACTH-dependentní a dochází k ektopické expresi aldosteron syntázy v zoně fasciculata (Dluhy and Lifton, 1999; Pacák and Lazúrová, 2011). Kromě toho dochází i k tvorbě hybridních steroidů - 18-hydroxykortizolu a 18-oxokortizolu (Pacák and Lazúrová, 2011). Podání nízké dávky dexamethazonu suprimuje ACTH, což vede ke snížené syntéze aldosteronu (Ulick et al., 1990). Tato forma primárního hyperaldosteronismu se projevuje různými fenotypy (Fallo et al., 2004; Holloway et al., 2009).



Hypertenze je často těžká, ale někteří pacienti mají jen mírnou hypertenzi. Je popisován vyšší výskyt CMP, hlavně hemoragických při krvácení z intrakraniálních aneurysmat (Dluhy and Lifton, 1999). Asi polovina postižených je normokalemická (Litchfield et al., 1997). Diagnóza se stanovuje pomocí genetického vyšetření (Kaplan et al., 2010).

#### *6.1.3.5 Familiární hyperaldosteronismus II. typu*

Familiární hyperaldosteronismus II. typu je také autosomálně dědičné onemocnění charakteristické rodinným výskytem obou základních forem primárního hyperaldosteronismu - adenomu i bilaterální hyperplázie nadledvin. Nejspíše se jedná o geneticky heterogenní onemocnění (So et al., 2005).

Diagnóza se zakládá na důkazu primárního hyperaldosteronismu u minimálně 2 členů rodiny a genetickém vyšetření lokusu 8q21 s vyloučením hybridního genu, který je podkladem familiárního hyperaldosteronismu I. typu (Pacák and Lazúrová, 2011). Zdá se, že výskyt této formy je častější než formy I a III.

#### *6.1.3.6 Familiární hyperaldosteronismus III. typu*

Familiární hyperaldosteronismus III. typu je autosomálně dominantní onemocnění charakterizované těžkou arteriální hypertenzí již v dětství, s hypokalémií a závažným poškozením cílových orgánů. Hypertenze je rezistentní na terapii včetně spironolaktonu i amiloridu a vyžaduje bilaterální adrenalectomii.

Typická je výrazná hypersekrece 18-hydroxykortizolu a 18-oxokortizolu, dále je přítomna autonomní sekrece kortizolu nesuprimovatelná dexamethasonem. Nadledviny jsou výrazně zvětšené a histologicky nacházíme difúzní hyperplázii zony fasciculata a atrofii zona glomerulosa (Pacák and Lazúrová, 2011). Nově byla u pacientů s familiárním hyperaldosteronismem III. typu nalezena i germinální mutace genu KCNJ5 (Choi et al., 2011).

### *6.1.4 Diagnostika*

Velmi senzitivním nástrojem využívaným ve screeningu je poměr aldosteron-renin (ARR - aldosterone/renin ratio) (Hiramatsu et al., 1981; Stowasser et al., 2001; Funder et al., 2008). Po zavedení tohoto poměru se zvýšila četnost diagnózy primárního hyperaldosteronismu a je častěji diagnostikován i u normokalemických hypertoniků

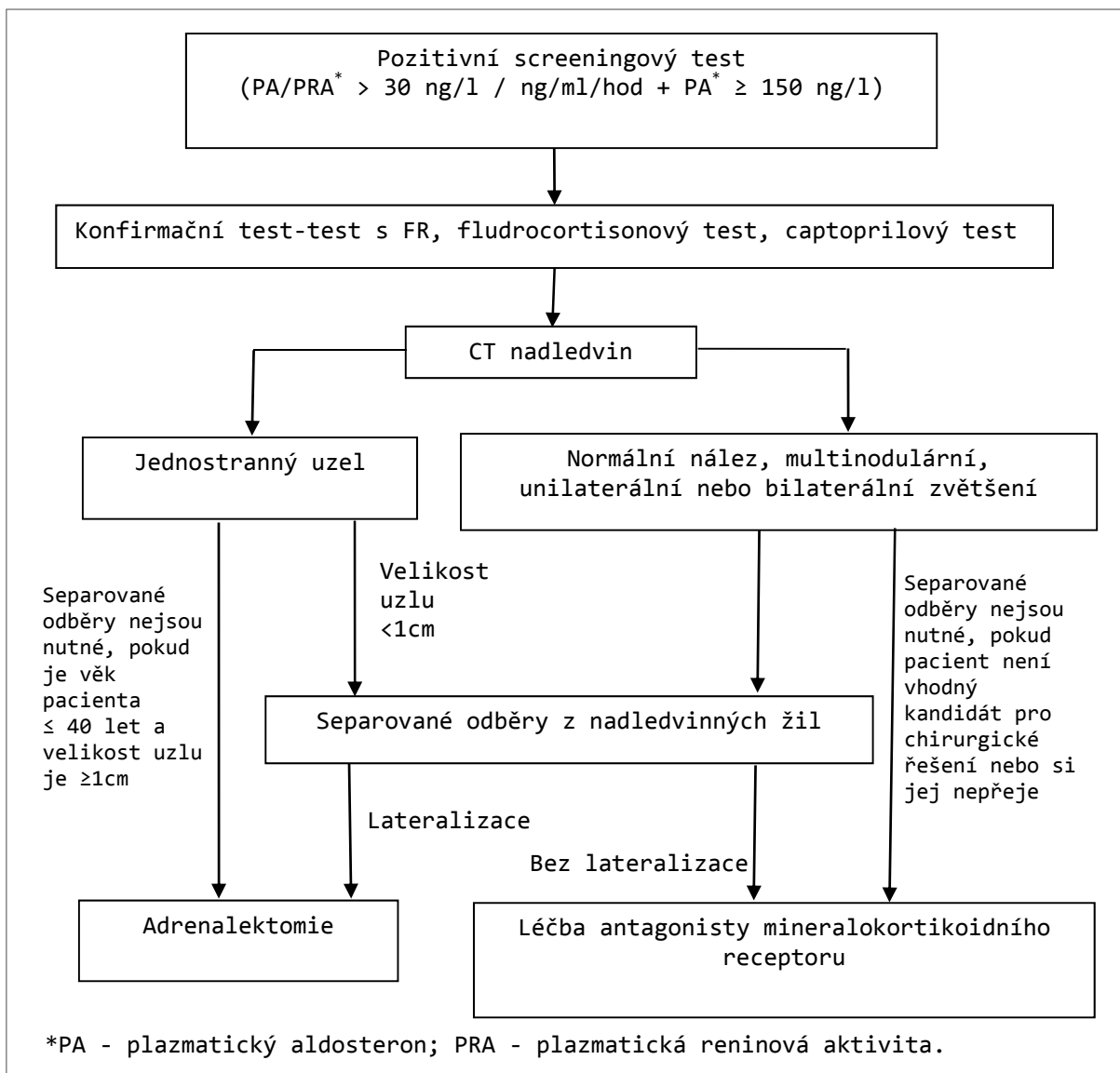
(Gordon et al., 2001; Stowasser et al., 2001). Za abnormální bývá považován dle různých autorů  $ARR > 30-50 \text{ ng/dl//ng/ml/hod}$  (Hirohara et al., 2001; Funder et al., 2008), zároveň by však plasmatická reninová aktivita měla být nižší než  $0,7 \text{ ng.ml}^{-1}.\text{h}^{-1}$  a hladina plasmatického aldosteronu by měla být vyšší nebo alespoň na horní hranici normy (Kaplan et al., 2010).

	PRA (ng/ml/h)	PRA (pmol/l/min)	DRC (mU/l)	DRC (ng/l)
P-aldosteron (ng/dl)	20	1,6	2,4	3,8
	<b>30</b>	2,5	3,7	<b>5,7</b>
	40	3,1	4,9	7,7
P-aldosteron (pmol/l)	750	60	91	144
	1000	80	122	192

TABULKA 2: CUT-OFF HODNOTY PRO ARR DLE POUŽITÉ METODY - PRA-PLASMATICKÁ RENINOVÁ AKTIVITA, DRC- PŘÍMÝ RENIN (PŘEVZATO Z FUNDER ET AL., 2008)

Vzhledem k tomu, že hladiny aldosteronu a reninu jsou ovlivnitelné medikací, hladinou draslíku, renálními funkcemi, věkem, denní dobou, polohou pacienta, dietou (He et al., 1998; Montori et al., 2001; Funder et al., 2008) je nutné dodržet standardizované postupy. Aldosteron a renin by se měly odebírat ráno min. 2 hodiny po opuštění lůžka, u pacientů na normální dietě bez restrikce soli a na dostatečné substituci eventuální hypokalémie. Vzhledem k tomu, že většina běžně používaných antihypertenzív ovlivňuje hladiny reninu a aldosteronu je nutné min. 14 dní před plánovaným vyšetřením (u spironolaktonu 1 měsíc) vysadit antihypertenzní terapii (beta-blokátory, diuretika, spironolakton, ACE inhibitory a sartany) a převést pacienta nejlépe na kombinaci non-dihydropyridinového blokátoru kalciového kanálu (verapamil) a alfa blokátoru (doxazosin) (Funder et al., 2008; Widimský et al., 2008). Diagnóza se potvrzuje provedením jednoho z konfirmačních testů (supresní test fyziologickým roztokem, fludrocortisonový test, captoprilový test). Nejčastěji se provádí supresní test fyziologickým roztokem. Principem testu je posouzení míry suprese hladiny aldosteronu po zátěži solí ve formě infuze 2 l fyziologického roztoku během 4hodin. U pacientů s primárním hyperaldosteronismem nedochází k supresi plasmatického aldosteronu pod 5 ng/dl (Funder et al., 2008). U některých pacientů

s bilaterální hyperplázií nadledvin může být méně výrazná suprese na hodnoty lišící se dle autora - v rozmezí 5-10 ng/dl (Holland et al., 1984). Po potvrzení diagnózy pomocí konfirmačního testu přistupujeme k morfologické diagnostice, k rozlišení dvou základních forem primárního hyperaldosteronismu (adenomu vs. bilaterální hyperplázie). Provádíme CT nadledvin, kde lze diagnostikovat unilaterální nebo bilaterální zvětšení nadledvin. Nejpřesnějším vyšetřením k posouzení lateralizace nadprodukce aldosteronu je katetrizace suprarenálních žil se separovanými odběry krve (stanovení aldosteronu a kortizolu) z nadledvinných žil a z periferie. Toto vyšetření je doporučeno provádět u všech pacientů s potvrzeným primárním hyperaldosteronismem, senzitivita vyšetření je 95% a specificita 100% a je nadřazené CT nálezu (Funder et al., 2008). Separované odběry z nadledvinových žil se nemusí dle některých doporučení provádět u mladších pacientů (< 40, resp. < 50 let) s jasným solitárním adenomem nadledviny dle CT a významnými hypokalémiemi (Mattsson and Young, 2006).



**OBRÁZEK 2: ALGORITMUS VYŠETŘOVÁNÍ U PRIMÁRNÍHO HYPERALDOSTERONISMU. UPRAVENO PODLE (MATTSSON AND YOUNG, 2006)**

### 6.1.5 Terapie primárního hyperaldosteronismu

U pacientů s unilaterální nadprodukcí aldosteronu na podkladě aldosteron produkujícího adenomu nebo unilaterální hyperplázie je indikována laparoskopická adrenalektomie. V případě, že pacient odmítá operaci nebo se jedná o bilaterální nadprodukcí aldosteronu na podkladě bilaterální hyperplázie nadledvin je doporučena farmakoterapie antagonistou mineralokortikoidních receptorů - spironolaktonem.

U pacientů s unilaterální nadprodukcí dochází po adrenalektomii v téměř 100% případů ke zmírnění závažnosti hypertenze a k vymizení hypokalémie. K úplnému

vymizení hypertenze dochází u asi 50% pacientů. Nejčastější příčinou přetrvávající hypertenze i po adrenalektomii je současně přítomná esenciální hypertenze.

V případě kontraindikace chirurgického výkonu u pacientů s adenomem a u pacientů s bilaterální hyperplázií nadledvin nebo s neklasifikovaným primárním hyperaldosteronismem (odmítnutí dalšího dovyšetření, nejednoznačný výsledek katetrizace suprarenálních žil) je namíste farmakoterapie antagonistou mineralokortikoidního receptoru - spironolaktonem, v případě nežádoucích účinků více selektivním eplerenonem (Funder et al., 2008). Při zahájení terapie spironolaktonem používáme dávky 100 až 150 mg denně, udržovací dávka se pohybuje mezi 25-75mg denně. V případě nedostatečné kontroly TK je nejvhodnější kombinace s thiazidovými diuretiky a méně často s kalciovými blokátory (Widimský, 2008). U eplerenonu se doporučuje zahájit terapii 25mg jednou nebo dvakrát denně (Funder et al., 2008). Slibnou možností terapie primárního hyperaldosteronismu je zatím jen v klinických studiích zkoušený lék - přímý inhibitor aldosteron syntázy (Amar et al., 2010; Calhoun et al., 2011).

Familiární hyperaldosteronismus I. typu léčíme buď nízkými dávkami dexamethasonu (0,5mg denně) nebo stejně úspěšně i nízkými dávkami spironolaktonu (Seeman et al., 1999).

## 7 \* *Metabolický syndrom*

Metabolický syndrom je soubor metabolických a kardiovaskulárních rizikových faktorů jako jsou arteriální hypertenze, abdominální obezita, dyslipidémie, glukózová intolerance a inzulínová rezistence, kdy se tyto rizikové faktory společně vyskytují častěji, než by odpovídalo náhodě (Redon et al., 2008). Celkové kardiovaskulární riziko je u metabolického syndromu vyšší než součet rizik jeho jednotlivých komponent (Mancia et al., 2007b). Plně rozvinutý metabolický syndrom je prozánětlivým, protrombogenním stavem vedoucím k endoteliální dysfunkci, glukózové intoleranci, hypertenzi a ateroskleróze (Kaplan et al., 2010).

Prevalence metabolického syndromu je vysoká, zejména ve vyspělých krajinách, a celosvětově postihuje 20-30% dospělé populace (Grundy, 2008) a popisuje se asi u 1/3 pacientů s arteriální hypertenzí (Redon et al., 2008). Prevalence metabolického syndromu je lehce vyšší u mužů než u žen a narůstá s věkem. Jeho výskyt je mnohem častější u pacientů s diabetes mellitus a arteriální hypertenzí než u běžné populace (Redon et al., 2008).

Metabolický syndrom je výsledkem interakce velkého počtu propojených mechanismů, které společně vedou ke zvýšenému kardiovaskulárnímu a renálnímu riziku a ke vzniku diabetu. Mechanismy podílející se na metabolickém syndromu jsou obezita, inzulínová rezistence a nezávislé faktory prozánětlivého charakteru. Působí společně s demografickými faktory, životním stylem, genetickými faktory a vlivem prostředí ve fetálním období (Redon et al., 2009). Poruchou funkce a struktury tukové tkáně, zejména viscerální, dochází ke zvýšenému uvolňování volných mastných kyselin, k sekreci leptinu a mediátorů zánětu, TNF  $\alpha$  a IL-6, které se spolupodílejí na rozvoji metabolického syndromu (Engström et al., 2003; Redon et al., 2008). Inzulínová rezistence je úzce spojena s aterogenní dyslipidémií a prozánětlivým stavem (Redon et al., 2009).

## 7.1 Definice metabolického syndromu

Definice metabolického syndromu existuje mnoho. Mezi nejnovější patří definice IDF z roku 2006 (Alberti et al., 2006) nebo harmonizovaná definice z roku 2009 (Alberti et al., 2009).

**Kritéria definice IDF z r. 2006 (Alberti et al., 2006):**

<b>Centrální obezita</b>	Obvod pasu: Ž > 88cm, M > 102cm nebo <b>BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup></b>
<i>A přítomnost 2 dalších faktorů:</i>	
<b>Triglyceridy</b>	> 1,7 mmol/l nebo terapie hyperlipidémie
<b>HDL cholesterol</b>	Ž < 1,29 mmol/l, M < 1,03 mmol/l nebo terapie hyperlipidémie
<b>TK</b>	STK > 130mmHg, DTK > 85mmHg nebo terapie hypertenze
<b>Hladina glykémie nalačno</b>	> 5,6 mmol/l nebo již diagnostikovaný DM a jeho terapie

**Kritéria harmonizované definice 2009 (Alberti et al., 2009):**

- na diagnózu metabolického syndromu je nutná přítomnost nejméně 3 s následujícími 5 symptomů:

<b>Centrální obezita</b>	Definice závislá na populaci a krajině
<b>Triglyceridy</b>	> 1,7 mmol/l nebo terapie hyperlipidémie
<b>HDL cholesterol</b>	Ž < 1,3 mmol/l, M < 1,0 mmol/l nebo terapie hyperlipidémie
<b>TK</b>	STK > 130mmHg, DTK > 85mmHg nebo terapie hypertenze
<b>Hladina glykémie nalačno</b>	> 5,6 mmol/l nebo již diagnostikovaný DM a jeho terapie

## 7.2 Esenciální hypertenze a metabolický syndrom

Na rozvoji hypertenze u metabolického syndromu se podílejí hlavně dvě hlavní komponenty metabolického syndromu a to obezita a inzulínová rezistence (Redon et al., 2008). V rozvoji hypertenze hraje roli 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 renin-angiotensin-aldosteron (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). Jedním z nejdůležitějších mechanismů, který vede k rozvoji hypertenze u obézních pacientů je zvýšená aktivita sympatického nervového systému (Mancia et al., 2007b).

Muskulární sympatická nervová aktivita je vyšší u normotenzních obézních pacientů než u hubených normotenzních pacientů. Zvýšením hmotnosti se také zvyšuje i sympatická nervová aktivita a její trvale zvýšenou aktivitou může docházet k rozvoji hypertenze. Hypertenze vzniká několika mechanismy, mezi které patří vyšší renální reabsorpce sodíku, systémová vasokonstrikce a remodelace cév (Lambert et al., 2007; Kaplan et al., 2010). Buňky tukové tkáně také produkují řadu biologicky aktivních látek – adipokinů, a několik z nich (leptin, angiotensinogen, rezistin, retinol vázající protein, inhibitor aktivátoru plasminogenu typu I, TNF  $\alpha$ , volné mastné kyseliny, pohlavní steroidy a růstový faktor) působí na zvyšování krevního tlaku. Prohypertenzní a proaterogenní cytokiny ohrožují zdraví cév několika mechanismy včetně proliferace hladkých svalových buněk cév, zánětem, oxidativním stresem a endoteliální dysfunkcí (Kaplan et al., 2010). U pacientů s viscerální obezitou se popisuje zvýšená hladina plasmatického aldosteronu, který pomocí aktivace mineralokortikoidních receptorů může zvyšovat krevní tlak, a také vyšší hladiny reninu, které mohou být způsobené zvýšenou stimulací sekrece reninu vyšší aktivitou sympatického nervového systému v ledvinách (Goodfriend and Calhoun, 2004; Redon et al., 2008; Kaplan et al., 2010).

U pacientů s hypertenzí a metabolickým syndromem se popisuje vyšší výskyt hypertrofie levé komory (Navarro et al., 2007), diastolické dysfunkce, aterosklerózy 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).



### 7.3 Primární hyperaldosteronismus a metabolický syndrom

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem mají v porovnání s pacienty s esenciální hypertenzí vyšší výskyt metabolického syndromu (Fallo et al., 2007; Ronconi et al., 2010) a pacienti s idiopatickým hyperaldosteronismem mají oproti pacientům s aldosteron produkujícím adenomem také vyšší výskyt metabolického syndromu a jeho komponent (Šomlóová et al., 2010).

Mechanismus odpovědný za vyšší výskyt metabolického syndromu u pacientů s idiopatickým hyperaldosteronismem není přesně znám. Je možno předpokládat faktory jako je věk nebo doba trvání hypertenze, dyslipidémie nebo diabetes mellitus, spolupodílet se může i hypokalémie. Bylo totiž prokázáno, že hypokalémie nezávisle na hladinách aldosteronu ovlivňuje hladiny glykémie a glukózovou toleranci (Lastra-Lastra et al., 2009; Zennaro et al., 2009). Draslík může regulovat funkci inzulinového receptoru a glukózou stimulovanou sekreci pankreatických beta-buněk (Henquin, 2000), pravděpodobně také působí i nízká hladina adiponectinu (Fallo et al., 2007). Významnější roli však nejspíše sehrává aldosteron a jeho komplexní metabolický efekt na organismus. Aldosteron může aktivací cytokinů ovlivňovat funkci inzulinových receptorů a tím způsobovat negativní metabolické efekty (Fallo et al., 2007; Krug and Ehrhart-Bornstein, 2008). Důležitou roli nejspíš sehrává i mineralokortikoidní receptor exprimovaný v tukové tkáni a jeho aktivace aldosteronem (Zennaro et al., 2009). Nelze však vyloučit i spolupodíl genetických faktorů, jak bylo nedávno publikováno (Choi et al., 2011; Azizan et al., 2012; Boulkroun et al., 2012; Taguchi et al., 2012). U části pacientů, zejména u mladších žen s aldosteron produkujícím adenomem, byla prokázána mutace genu KCNJ5 pro draslíkový kanál. Tato mutace zatím nebyla prokázána u pacientů s idiopatickým hyperaldosteronismem, proto se mutace genu KCNJ5 pro draslíkový kanál může podílet na rozdílném fenotypu pacientů s aldosteron produkujícím adenomem a idiopatickým hyperaldosteronismem.

## 8 \* *Tepenný systém*

Tepenné řečiště lze funkčně rozdělit na centrální tepny elastického typu, periferní tepny muskulárního typu, které se postupně větví z velkých tepen až na tepny drobného kalibru, a na rezistenční řečiště tvořené arterioly. Struktura cévní stěny je v jednotlivých oddílech tepenného řečiště rozdílná, morfologicky se liší především složením cévní médie. Centrální tepny (aorta, karotidy, koronární arterie) mají velké množství elastinu a méně kolagenu, přičemž celkový obsah vaziva převažuje nad hladkou svalovinou. Stěna periferních tepen je tvořena především hladkou svalovinou a oběma typy vazivových vláken - elastinem a kolagenem. Ve stěně arterioly nacházíme především velké množství hladké svaloviny. Ta spolu s jejich malým průměrem má za následek, že i malá změna tonu svaloviny způsobí velký vzestup periferní rezistence (Widimský et al., 2008).

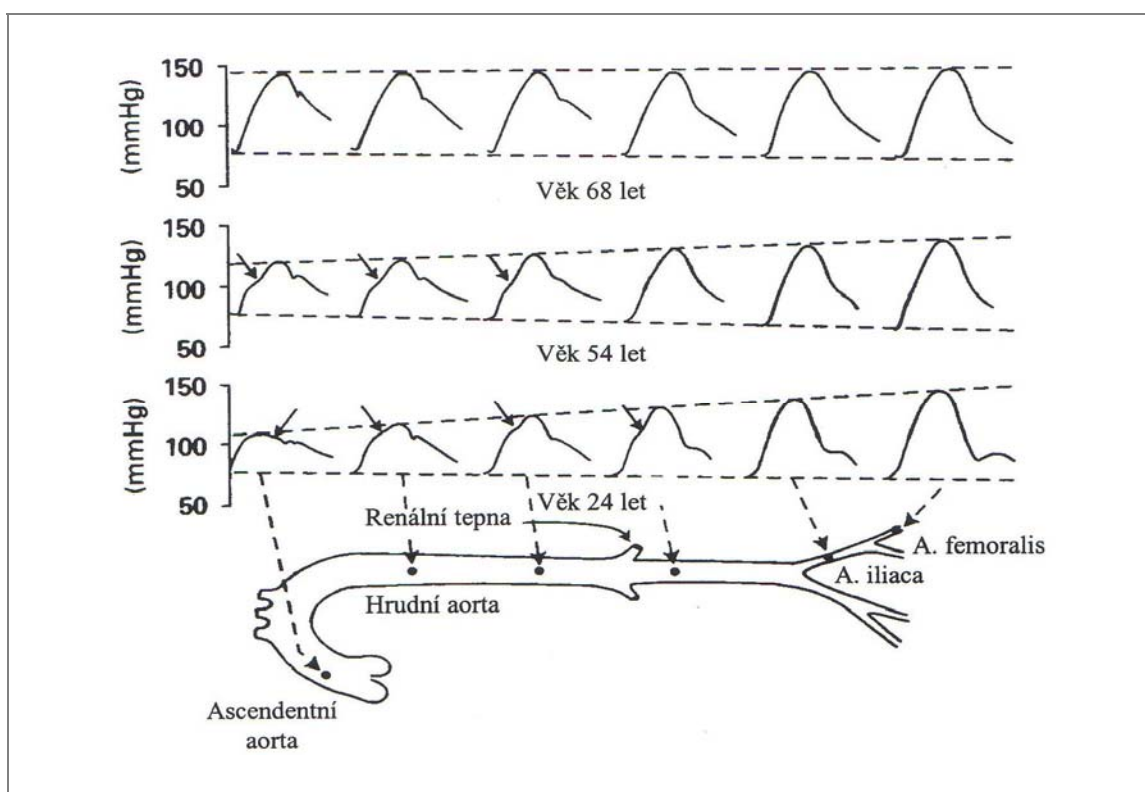
Arteriální systém má dvě základní funkce a to vedení krve a nárazníkovou funkci, která zmírňuje tlakové výkyvy mezi kontrakcemi levé komory a přeměňuje přerušovaný krevní proud v plynulý (O'Rourke, 1982; Widimský et al., 2008).

Vedení krve závisí na průsvitu tepen a hodnotíme jej pomocí středního krevního tlaku. Ten se za normálních okolností udržuje na stejné úrovni ve velkých tepnách a prudce klesá na úrovni rezistenčních cév, ve kterých narůstá cévní odpor. Porucha vedení, způsobená sníženým průsvitem tepny většinou aterosklerotickými změnami, se projeví periferně od postižené cévy nedostatečnou perfuzí tkáně nebo až infarktem tkáně. Nárazníková funkce má za úkol snížit výkyvy tlaku, které jsou vyvolané kontrakcemi levé komory, a přeměnit přerušovaný krevní proud v plynulý. Za normálních okolností se během systoly dostává do periferních tkání asi 40% tepového objemu, zbylá krev zůstává ve velkých tepnách a je vypuzována během diastoly. Při selhání nárazníkové funkce centrálních tepen dochází k nadměrnému zvýšení systolického TK v centrálním řečišti, čímž se zvyšuje afterload levé komory. Důsledky se projeví především proximálně od postiženého řečiště (Widimský et al., 2008).

Činností levé komory 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 levé komory a na vlastnostech centrálních elastických tepen, zatímco sekundární vlna je dána především rychlostí šíření tlakové vlny a místem odrazu (O'Rourke, 1995).

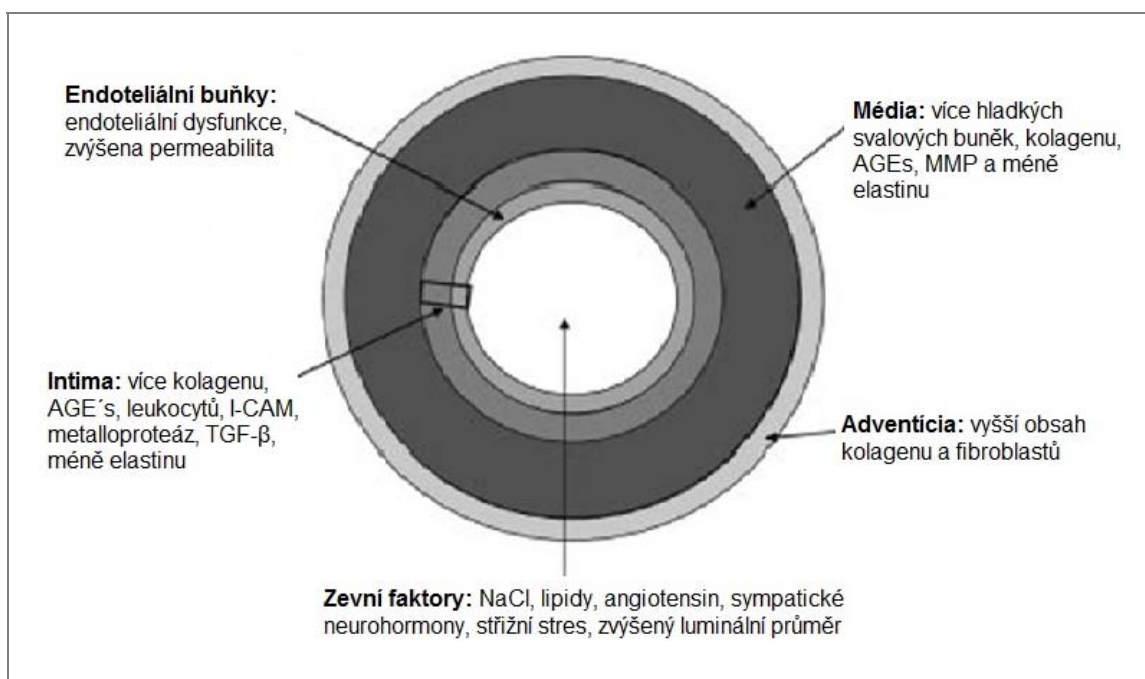
Střední krevní tlak se za normálních okolností udržuje na stejné úrovni ve velkých tepnách a prudce klesá na úrovni rezistenčních cév, kde narůstá cévní odpor. Na rozdíl od konstantního středního tlaku se pulzní tlak mění během postupu tlakové vlny tepenným řečištěm (Safar et al., 2007). Postupem tlakové vlny velkými cévami se amplituda zvětšuje, a to především zvyšováním systolického TK, v menší míře snižováním diastolického TK, dochází k tzv. amplifikaci. Amplifikaci pozorujeme především u mladých jedinců, u kterých může rozdíl mezi systolickým TK v aortě a periferním systolickým TK, např. na brachiální tepně, činit až 30 mmHg. S věkem se amplifikace TK zmenšuje, takže u osob ve věku nad 60 let může být systolický TK v centrálním a periferním řečišti shodný. Lze tvrdit, že amplifikace je důsledkem interakce mezi primární a odraženou tlakovou vlnou (Souček a Kára, 2002). Tvar arteriální tlakové vlny se mění v průběhu jejího putování z aorty do periferie viz Obrázek 3.



**OBRÁZEK 3:** SCHEMATICKE ZNÁZORNĚNÍ ŠÍŘENÍ TLAKOVÉ VLNY U RŮZNĚ STARÝCH JEDINCŮ. AMPLIFIKACE JE PATRNA U MLADÝCH JEDINCŮ, ZATÍMCO S POSTUPUJÍCÍM VĚKEM UBÝVÁ. (PŘEVZATO Z WIDIMSKÝ ET AL., 2008)

## 8.1 Cévní tuhost

Cévní tuhost vzniká komplexní interakcí mezi strukturálními a buněčnými elementy cévní stěny. Tyto cévní změny jsou ovlivněné hemodynamickými silami a zevními faktory jako jsou hormony, sůl a hladiny glukózy. Změny vedoucí ke zvýšení cévní tuhosti významně urychluje také hypertenze (Zieman et al., 2005). Stabilita a poddajnost cévní stěny je závislá také na dvou komponentách - 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) (Obrázek 4).



**OBRÁZEK 4: FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ CÉVNÍ TUHOST (DLE ZIEMAN ET AL., 2005)**

Tyto změny se projeví zdvojnásobením až ztrojnásobením intimo-mediální tloušťky mezi 20. a 90. rokem života a zbytněním hladké svaloviny cév (Virmani et al., 1991). Při histologickém vyšetření pak nacházíme v intimě cév abnormální endotelové buňky, zvýšené množství kolagenu, roztřepená a rozdělená elastinová vlákna, infiltrované hladké svalové buňky cév, makrofágy a mononukleáry, zvýšenou aktivitu matrixové metaloproteinázy, TGF- $\beta$ , intracelulárních adhezních molekul a cytokinů (Lakatta, 2003).

Rozlišujeme 3 typy cévní tuhosti (arterial stiffness): systémovou, segmentální a lokální. K vyjádření systémové cévní tuhosti se v minulosti používal pulzový tlak a tepový objem, avšak tato metoda není úplně přesná vzhledem k amplifikaci mezi centrálními a periferními arteriemi (Laurent et al., 2001). Současné metody využívají analýzu tlakové vlny (pulse wave analysis, PWA), kterou lze získat pomocí aplanačního tonometru, nejčastěji z arteria radialis (Davies and Struthers, 2003). Vlastnosti primární tlakové vlny jsou závislé na funkci levé komory a následně na vlastnostech centrálních elastických tepen, zatímco sekundární vlna je dána především rychlostí šíření tlakové vlny a místem odrazu. Odražená vlna interferuje s primární, v centrálním oběhu pak dochází opět k odrazu, vzniká terciární atd. Odraz tlakových vln je velmi komplexní a závisí na řadě faktorů, hlavními jsou: funkční zdatnost srdečního svalu, rigidita velkých tepen, funkční a strukturální stav periferního oběhu, vzdálenost míst odrazu a průměr 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).

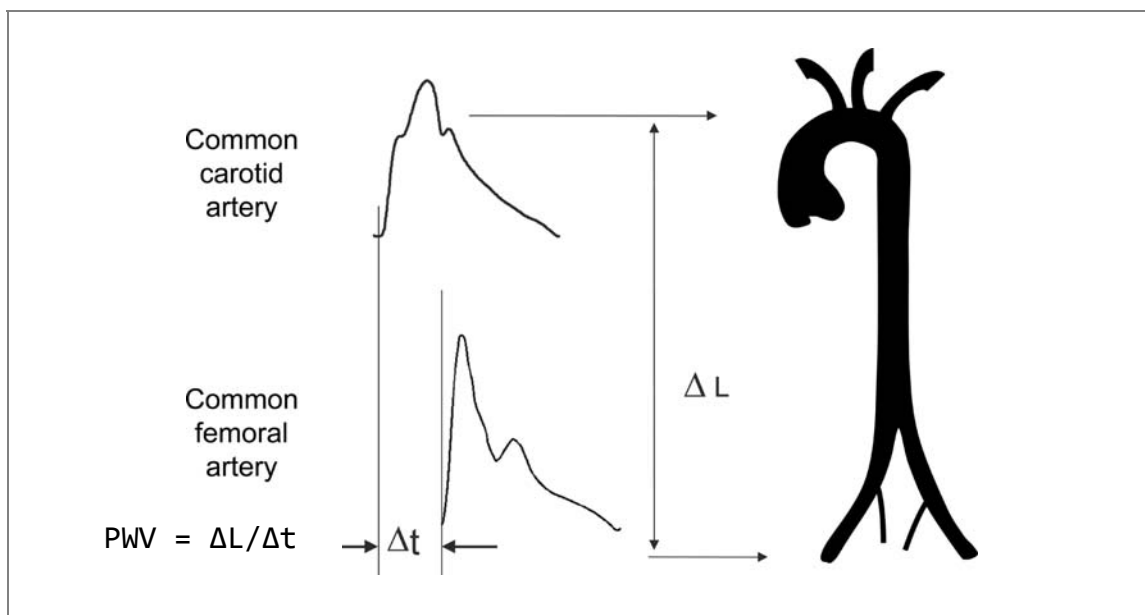
Regionální neboli segmentální tuhost cévní stěny můžeme nepřímo měřit v průběhu určitého segmentu pomocí rychlosti šíření pulzní vlny (pulse wave velocity, PWV). Tato pak charakterizuje míru rigidity příslušného úseku tepenného řečiště. Čím rychleji se tlaková vlna šíří, tím tužší je studovaná céva (Widimský et al., 2008). Měření se provádí sfygmograficky pomocí tlakových senzorů a zjištěná hodnota se uvádí v metrech za sekundu. Princip měření je popsán níže. Jedná se o parametr, který je závislý jak na struktuře, tak na funkci cévní stěny. Hlavní funkční determinantou je aktuální krevní tlak, neboť vysoký tlak více rozpíná cévní stěnu a vede ke zvýšení rigidity a rigidita je dána především stavem cévní médie (Widimský et al., 2008).

## 8.2 Neinvazivní měření vlastností velkých tepen

Vyšetření vlastností velkých tepen má významnou prognostickou hodnotu. Rychlost šíření pulzní vlny a augmentační index jsou nezávislými prediktory kardiovaskulární 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).

### 8.2.1 Rychlost šíření pulzní vlny (PWV)

Charakterizuje míru rigidity příslušného úseku tepenného řečiště. Čím rychleji se tlaková vlna šíří, tím tužší je studovaná céva (Widimský et al., 2008). Rychlost šíření pulzní vlny se zvyšuje od centrálních tepen do periferie, kde je vyšší cévní tuhost. V ascendentní aortě je PWV kolem 4-5m/s, v abdominální aortě 5-6m/s a ve femorálních artériích již 8-9m/s (Laurent et al., 2006). Měření PWV je považováno za nejjednodušší neinvazivní způsob určení cévní tuhosti. Zlatým standardem je měření karotido-femorální rychlosti šíření pulzní vlny. Nejčastěji se používá měření rychlosti „pata-pata“. Pulzní vlna se snímá transkutánně nejčastěji na pravé karotidě a pravé femorální tepně a měří se rozdíl času mezi patami těchto dvou tlakových vln. (viz Obrázek 5) 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. Vzdálenost, kterou vlny urazí, měříme na povrchu těla mezi dvěma záznamovými místy. Dle různých autorů se doporučuje používat vzdálenost mezi místem záznamu na karotidě a na femorální tepně, nebo odčítat vzdálenost mezi karotidou a jugulem od celkové vzdálenosti nebo odčítat vzdálenost mezi karotidou a jugulem od vzdálenosti mezi jugulem a femorální tepnou. Vzhledem k tomu, že sekvenční měření se provádí v krátkém časovém odstupu, tak změny izovolumické periody levé komory nebo variabilita srdeční frekvence nemají téměř žádný vliv na měření (Laurent et al., 2006).

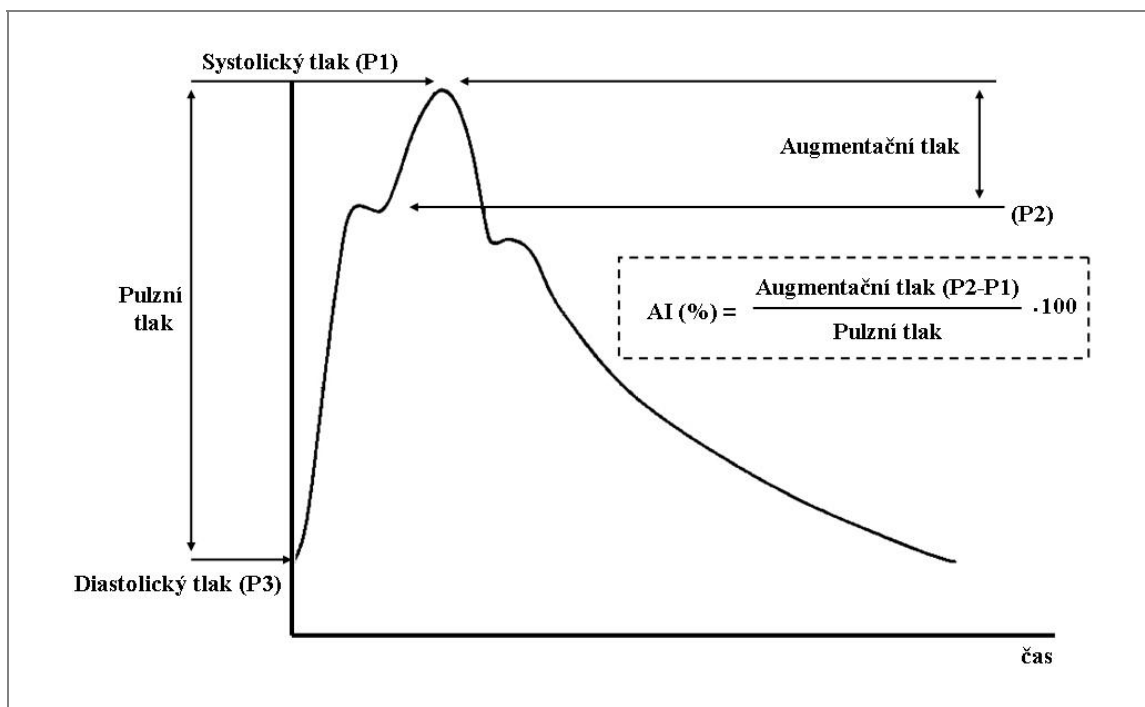


**OBRÁZEK 5: PRINCIP MĚŘENÍ KAROTIDO-FEMORÁLNÍHO ŠÍŘENÍ PULZNÍ VLNY.** ČASOVÁ VZDÁLENOST ( $\Delta T$ ) SE MĚŘÍ NA ZÁKLADĚ ROZDÍLU V POSUNU TLAKOVÝCH VLN MĚŘENÝCH NA KRČNÍ A STEHENNÍ TEPNĚ. MĚŘÍ SE NA ÚPLNÉM KONCI DIASTOLICKÉ FÁZE, TĚSNĚ PŘED VZESTUPNOU ČÁSTÍ KŘIVKY – TATO METODA SE OZNAČUJE JAKO „FOOT-TO-FOOT“.  $\Delta D$  ZNAMENÁ DÉLKU VYŠETŘOVANÉHO ÚSEKU.  $PWV = \Delta L/\Delta T$ . ZPRACOVÁNO DLE (LAURENT ET AL., 2006).

Tato metoda má svá omezení. Především vyšetření femorální tlakové vlny může být obtížné a nepřesné u obézních pacientů a pacientů s ICHDK. U pacientů s abdominální obezitou navíc může docházet k nepřesnému změření vzájemné vzdálenosti záznamových míst (Laurent et al., 2006).

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

Analýza pulzní vlny slouží k měření velikosti odražené tlakové vlny. Jak již bylo zmíněno dříve, pulzní vlna se skládá z dopředné vlny generované levou srdeční komorovou a z odražené vlny. Odražená vlna vzniká v periférii, především v místech větvení periferního řečiště. U elastických artérií, kde je nízká rychlost šíření pulzní vlny, se odražené vlny vracejí v době diastoly, zatímco v tužších tepnách, kde je vyšší rychlost šíření pulzní vlny, dochází k návratu v době systoly a tím zvyšují systolický tlak. Tento fenomén můžeme kvantifikovat jako augmentační index (viz Obrázek 6), který je rozdílem prvního a druhého systolického vrcholu a vyjadřuje se v procentech (Laurent et al., 2006).



**OBRÁZEK 6: CENTRÁLNÍ AUGMENTAČNÍ INDEX.** ZÁZNAM UKAZUJE NAVÝŠENÍ SYSTOLICKÉHO TLAKU DŮSLEDKEM ČASNÉHO NÁVRATU ODRAŽENÉ VLNY. 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)

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, tak je nutná matematická transformace k získání tvaru vlny v aortě (Widimský et al., 2008). U mladších jedinců může hodnota augmentačního indexu dosahovat záporných hodnot, ale s věkem dochází k postupnému růstu až k hodnotám 50% u starých osob či těžkých hypertoniků. Augmentační index ovlivňuje kromě vysoké rychlosti šíření pulzní vlny také změna v místě odrazu vln a dále diastolický 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 bývá augmentační index přepočítáván na arbitrárně stanovenou frekvenci 75 tepů/min.

### 8.3 Faktory ovlivňující cévní tuhost

Cévní tuhost narůstá s věkem, hodnotami krevního tlaku, 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 nikotinu (Levenson et al., 1987).

### 8.3.1 Věk

Bramwell a Hill v roce 1922 publikovali první detailní práci o změně PWV v závislosti na věku. PWV zaznamenávali mezi proximální aortou a radiální tepnou a popisují změnu PWV od 5,2 m/s ve věku 5 let až na 8,55 m/s ve věku 84 let, což představuje nárůst o víc než 64% (Bramwell and Hill, 1922). Studie Avolia a spol. (Avolio et al., 1985) na asijské populaci, kde je nízký výskyt aterosklerózy a nízká hladina cholesterolu v porovnání se západní populací, ukázala, že s rostoucím věkem dochází k zvýšení PWV. Skutečnost, že podobné změny v PWV s rostoucím věkem jsou pozorovány v různých populacích s různým výskytem aterosklerózy, ukazuje, že aterosklerotické změny cévní stěny nejsou tak důležitým faktorem zvýšení cévní tuhosti jako mediální degenerace v důsledku stárnutí. Změny v cévní tuhosti způsobené věkem byly patrné ve zvýšení rychlosti šíření pulzní vlny o 134% od narození až po 90 let věku. Jiná studie ukazuje, že aortální tuhost prudce klesá s věkem v prvním desetiletí života, dosahuje minima ve věku 10 let, a poté roste s věkem u obou pohlaví (Laogun and Gosling, 1982). Tento nárůst v centrální cévní tuhosti je nezávislý na středním TK nebo na přítomnosti jiných rizikových faktorů (Relf et al., 1986). Přesný patofyziologický mechanismus změn závislých na věku zatím není znám, ale bylo pozorováno nalamování a fragmentace elastinových vláken po opakované zátěži s následnou dilatací a ztuhnutím (Resnick et al., 1997; Benetos, 2002). Studie na myších ukazuje, že věkem podmíněná zvýšená cévní tuhost karotid je spojena s TGF- $\beta$ 1 stimulovaným nárůstem kolagenu I a III v adventicii způsobené změnou fibroblastů na více sekreční myofibroblastový fenotyp. Dále se na zvýšené cévní tuhosti podílí i redukce elastinových vláken v cévní medii (Fleenor et al., 2010). Stárnutí nepůsobí stejnou měrou na všechny tepny. Centrální elastické tepny tuhnu progresivně s věkem, zatímco tuhost muskulárních periferních artérií se věkem mění jen málo (Benetos, 2002).

Nárůst tuhosti tepen v závislosti na věku je stejná u obou pohlaví (van der Heijden-Spek et al., 2000). Studie ukazují, že aortální tuhost se zvyšuje o cca 0,1m/s ročně (Asmar et al., 1995). I přesto, že zvyšující se tuhost tepen věkem je přirozeným procesem souvisejícím se stárnutím, tak se potvrzuje, že starší osoby s vyšší cévní

tuhostí a vyšším systolickým a pulzním tlakem mají vyšší kardiovaskulární morbiditu i mortalitu (Benetos et al., 1997, 2000; Mitchell et al., 1997; Franklin et al., 1999; Laurent et al., 2001).

### *8.3.2 Arteriální hypertenze*

U pacientů s arteriální hypertenzí je nejvýznamnější strukturální změnou cévní stěny její hypertrofie. Hypertrofie medie je způsobena především zmnožením extracelulární matrix medie i adventicie, čímž dochází ke snížení compliance a roztažnosti nezávisle na hodnotách TK. Hypertenze působí také na cévní endotel a má vliv i na změnu produkce NO. Určitou roli hraje také systém renin-angiotensin-aldosteron. Ukazuje se totiž, že cévní tuhost u pacientů s arteriální hypertenzí je ovlivněna variantami genů pro receptor angiotensinu II a aldosteron syntázu. Všechny tyto změny jsou pozorovány zejména u centrálních artérií (Benetos, 2002). Významným rizikovým faktorem hypertrofie cévní média a nezávislým faktorem hypertrofie levé komory srdeční je příjem NaCl v potravě. Hypernatrémie se podílí na zvýšeném influxu Na<sup>+</sup> do buněk hladkého svalstva a následné stimulaci fibroprodukce v cévní stěně. Přesný mechanismus není znám. Tento nálezn potvrzují jak experimentální výzkumy na Dahlových sůl senzitivních potkanech (Jaekel and Simon, 2003), tak i populační studie u lidí (Avolio et al., 1985). Řada populačních studií jednoznačně prokazuje vyšší PWV u esenciálních hypertoniků ve srovnání se stejně starými normotenzními kontrolami (Avolio et al., 1985; Girerd et al., 1989; Asmar et al., 1995). Změny v PWV jsou detekovatelné u zdravých osob s rodinnou anamnézou hypertenze a také u počínající hypertenze, což vede k hypotézám, že esenciální hypertenze je primárně poruchou cévní stěny (Meaney et al., 1999; Celik et al., 2006).

Mezi změnami způsobenými stárnutím a hypertenzí jsou významné rozdíly. U pacientů s hypertenzí, především u mladších, zůstává tlaková amplituda vyšší při normální amplitudě dopředné tlakové vlny a zvýšeném odrazovém koeficientu způsobeného vazokonstrikcí arteriol. Na druhou stranu věkem se tlaková amplituda postupně ztrácí na podkladě rychlejšího tuhnutí centrálních, ale ne periferních artérií. Ve výsledku se zvyšuje amplituda dopředné tlakové vlny a snižuje se odrazový koeficient (Benetos, 2002).

### 8.3.3 Ateroskleróza

Většina kardiovaskulárních chorobných stavů vzniká na podkladě aterosklerózy. Aterosklerotický proces začíná v cévní stěně pravděpodobně jako jedna z komplikací endoteliální dysfunkce. Obvykle je ateroskleróza definována přítomností plátů, které obturují cévní lumen, avšak změny v cévní stěně velkých i malých artérií nacházíme i před formováním plátů (Safar et al., 2007). Endoteliální dysfunkce se objevuje již ve velmi časných stádiích aterosklerotického procesu, kdy dochází k narušené či nedostatečné produkci endotelových vasodilatačních substancí (Safar et al., 2007). Řada prací prokázala souvislost mezi cévní tuhostí a markery endoteliální dysfunkce (Mahmud and Feely, 2005a; McEniery et al., 2006; Wallace et al., 2007).

O tom, že ateroskleróza ovlivňuje cévní tuhost, svědčí například zvýšení cévní tuhosti u pacientů se zvětšenou intimo-mediální tloušťkou společné karotidy (Riley et al., 1997). I Zuerik a spol. (Zureik et al., 2002) potvrzují, že přítomnost aterosklerotických plátů karotid souvisí s rychlostí šíření pulzní vlny nezávisle na hlavních známých kardiovaskulárních rizikových faktorech. Mechanismus propojující arteriální tuhost a aterosklerózu není úplně jasný. Aterosklerotické změny cévní stěny zahrnují proliferaci hladkých svalových buněk, ukládání lipidů do cévní stěny a akumulaci kolagenu, elastinu a proteoglykanů v cévní stěně. Je také známo, že změna poměru kolagenu a elastinu vede ke změnám elasticity cévní stěny (Safar et al., 2007). Na zvířecích studiích byl pozorován přímý vztah mezi regresí/progresí aterosklerózy a zvýšením/snížením aortální distenzibility (Farrar et al., 1991).

### 8.3.4 Diabetes mellitus

Hladina glukózy v krvi úzce souvisí s cévní tuhostí. Čím vyšší jsou hladiny glykémie, tím tužší - méně poddajné a roztažitelné, jsou arterie (Benetos, 2002). U pacientů s diabetem 1. typu nacházíme difúzní zvýšení tuhosti arteriální stěny, a to dokonce i u pacientů, kteří jsou dosud bez klinických projevů vaskulárních komplikací. Zvýšení tuhosti velkých tepen a jejich hypertrofie jsou tedy prvními ukazateli vaskulárního poškození u těchto pacientů (Giannattasio et al., 1999). Vyšší cévní tuhost nacházíme i u pacientů s diabetes mellitus 2. typu, ale u těchto pacientů cévní tuhost koreluje s hladinami volných mastných kyselin a hladinami inzulínu (Benetos, 2002). Chronická hyperglykémie a hyperinzulinémie zvyšují lokální aktivitu renin-

angiotensin-aldosteronového systému (RAAS) a expresi angiotensinového receptoru typu I v cévní stěně a tím podporují rozvoj hypertrofie a fibrózy cévní stěny (Rizzoni et al., 2001; Jesmin et al., 2003).

Hyperinzulinémie má sama o sobě proliferativní efekt a spolu s porušenou glukózovou tolerancí podporují neenzymovou glykaci strukturálních proteinů a tím dochází k tvorbě pokročilých produktů glykace (AGE – advanced glycation end-products). AGE tvoří nevratné vazby mezi bílkovinami typu kolagenu a elastinu (Lee and Cerami, 1992; Bailey, 2001). Kolagen je pak tužší a méně náchylný k hydrolytickému štěpení. Dochází tak k hromadění abnormálních struktur molekuly kolagenu. U elastinu dochází neenzymovou glykací k redukci elastické matrix v stěně cév (Winlove et al., 1996; Verzijl et al., 2000). Produkty pokročilé glykace mají vliv i na endoteliální buňky, funkci oxidu dusnatého, stimulují stresovou signalizaci a zánětlivé reakce, zvyšují tvorbu prozánětlivých cytokinů, růstových faktorů, molekul cévní přilnavosti a tím přispívají ke zvýšené cévní tuhosti (Yan et al., 1994; Throckmorton et al., 1995). Studie Lehmana a spol. prokázala, že pacienti s diabetes mellitus 2. typu mají signifikantně vyšší tuhost aorty než kontrolní skupina (Lehmann et al., 1992a). Proto neinvazivní vyšetření tepen u pacientů s diabetem může pomoci při odhalení presymptomatického stupně postižení tepen.

### *8.3.5 Poruchy lipidového metabolismu*

Vztah mezi cévní tuhostí a poruchou metabolismu lipidů je rozporuplný. Na jedné straně řada studií prokazuje negativní působení hyperlipidémie, zejména zvýšených hladin LDL cholesterolu a nižších hladin HDL cholesterolu, na cévní tuhost (Lebrun et al., 2002; Wilkinson et al., 2002; Pirro et al., 2004; Wilkinson and Cockcroft, 2007; Riggio et al., 2010; Wang et al., 2011), na druhé straně však řada studií tento náález popírá (Saba et al., 1999; Alagona et al., 2003; Dart et al., 2004).

Na základě klinických a experimentálních studií bylo prokázáno, že vysoké hladiny cholesterolu zásadně mění endoteliální funkce a tím dochází k snížené relaxaci cév (Benetos, 2002). Dyslipidémie je asociována s oxidativním stresem a prozánětlivým stavem (Aviram, 2009). Je známo, že endoteliální dysfunkce, oxidativní stres a prozánětlivý stav vedou různými mechanismy ke zvýšení cévní tuhosti (Safar et al., 2007). Negativní působení cholesterolu na cévní tuhost podporují i studie, ve kterých dlouhodobé podávání statinu pacientům s hypercholesterolémií zvýšilo arteriální

poddajnost (Giannattasio et al., 1996; Raison et al., 2002; Efrati et al., 2007; Hongo et al., 2008). Na zvířecích modelech dochází při vysokých hladinách cholesterolu a experimentální ateroskleróze nejdříve k nečekanému zvýšení roztažnosti aorty a až v pozdějších stádiích ke snížené poddajnosti (Newman et al., 1971; Manning and Clarkson, 1972; Farrar et al., 1978). Toto částečně potvrzuje i Lehmannova studie s mladými pacienty s heterozygotní formou hypercholesterolemie. Pacienti s hypercholesterolémií měli oproti zdravým kontrolám signifikantně poddajnější aortu s významnou korelací mezi poddajností a celkovým cholesterolem, LDL cholesterolem a délkou trvání nemoci a negativní korelací mezi poddajností a HDL cholesterolem (Lehmann et al., 1992b). U starších pacientů dochází k opačnému efektu - mají méně poddajnou aortu a snížená poddajnost inverzně koreluje s hladinami LDL cholesterolu (Lehmann et al., 1992c). I studie Wanga a spol. potvrzuje vztah mezi dyslipidemií a cévní tuhostí. Na velkém souboru pacientů prokázali pozitivní asociaci LDL cholesterolu s aortální PWV a negativní vztah HDL cholesterolu k aortální PWV. Korelace mezi hladinami celkového cholesterolu a triglyceridů s cévní tuhostí nebyla prokázána (Wang et al., 2011).

### 8.3.6 *Obezita*

Zvýšení tělesného tuku, zejména centrálního, vykazuje negativní asociaci s cévní tuhostí ve všech věkových kategoriích. Rychlost šíření pulzní vlny je vyšší u pacientů s obezitou a nezávislým prediktivním faktorem zvýšené rychlosti šíření pulzní vlny je u těchto pacientů především BMI a množství viscerálního tuku (Wildman, 2003; Safar et al., 2007; Recio-Rodriguez et al., 2012). Některé studie navíc prokazují i korelaci s hmotností, obvodem pasu, obvodem boků a poměrem pas-boky (Safar et al., 2007; Ko et al., 2010). Snížení hmotnosti vede ke zlepšení cévní tuhosti (Safar et al., 2007; Rider et al., 2010). Mechanismus působení viscerální obezity na cévní tuhost není úplně jasný. Viscerální tukové buňky u obézních produkují zvýšené množství adipocytokinů, které se podílejí na inzulínové rezistenci, vzniku prozánětlivého stavu, dyslipidémii, které pak vedou k strukturálním a funkčním cévním změnám (Safar et al., 2007).

Jedna z posledních studií (Recio-Rodriguez et al., 2012) zabývající se vztahem obezity, cévní tuhosti a subklinické aterosklerózy potvrzuje negativní vztah mezi obezitou a cévní tuhostí. Z výsledků vyplývá, že každé zvětšení obvodu pasu o 1cm

zvýšuje rychlost šíření pulzní vlny o 0,03m/s a každé zvýšení BMI o 1kg/m<sup>2</sup> zvýší rychlost šíření pulzní vlny o 0,05m/s.

### *8.3.7 Kouření*

Studie o kouření a cévní tuhosti ukazují, že dlouhodobé kouření většinou způsobuje zvýšení cévní tuhosti (Safar et al., 2007; Yu-Jie et al., 2012) a zanechání kouření výrazně zlepšuje cévní tuhost (Takami and Saito, 2011; Yu-Jie et al., 2012). Zajímavý je i efekt akutního kouření, kdy po vykouření jedné cigarety dochází ve všech kategoriích - kuřáci, nekuřáci, normotenzní, hypertenzní, zdraví - k výraznému zvýšení centrální i periferní cévní tuhosti (Safar et al., 2007). Akutní zvýšení cévní tuhosti může vést až k ruptuře aterosklerotického plátu a s tím souvisejícím komplikacím.

## *8.4 Možnosti ovlivnění cévní tuhosti*

Aortální rigiditu lze ovlivnit farmakologicky i nefarmakologicky. Vzhledem k tomu, že základní determinantou ovlivňující cévní rigiditu je krevní tlak, tak platí, že léčba vedoucí ke snížení krevního tlaku má obvykle za následek snížení cévní tuhosti. Nemusí to však platit u všech antihypertenziv (viz Tabulka 3).

### *8.4.1 Vliv nefarmakologické léčby*

Na redukci cévní tuhosti se z nefarmakologických léčebných postupů podílí pravidelná fyzická aktivita (Edwards et al., 2004; Tabara et al., 2007; Laskey et al., 2012), redukce hmotnosti (Balkestein et al., 1999; Goldberg et al., 2009; Wolfson et al., 2010), snížení příjmu NaCl v potravě (Avolio et al., 1986; He et al., 2009), zvýšený příjem omega-3 mastných kyselin (Pase et al., 2011), umírněné pití alkoholu (Hougaku et al., 2005; Mattace-Raso et al., 2005) a zanechání kouření (Takami and Saito, 2011; Yu-Jie et al., 2012).

### 8.4.2 Vliv farmakologické léčby

Vliv jednotlivých skupin léků je shrnut v Tabulka 3:

Léková skupina	Generický název léku	PWV	AI
<b>Diuretika</b>	<i>Hydrochlorothiazid, Indapamid</i>	↔	↔
<b>Betablokátoři</b>	<i>Bisoprolol</i>	↓	N
	<i>Atenolol</i>	↓	↔ / ↑
	<i>Metoprolol</i>	↔	N
<b>Blokátory kalciového kanálu</b>	<i>Amlodipin</i>	↔	↓
	<i>Lacidipin, Nifedipin</i>	↓	↓
	<i>Verapamil</i>	↓	N
<b>Alfablokátory</b>	<i>Doxazosin</i>	↔	↓
<b>ACE inhibitory</b>	<i>Perindopril, Ramipril</i>	↓	↓
<b>AT1 blokátory</b>	<i>Losartan, Valsartan</i>	↓	↓
<b>Antagonisté aldosteronu</b>	<i>Spirolakton, Eplerenon</i>	↓	↓
<b>Vazodilatační léky</b>	<i>Nitráty</i>	↔	↓
	<i>Sildenafil</i>	↓	↓
<b>Statiny</b>	<i>Simvastatin</i>	↔	↓
	<i>Atorvastatin</i>	↔ / ↓	N
<b>PPAR <math>\gamma</math> ligandy</b>	<i>Rosiglitazon</i>	↓	↓

- signifikantní snížení; - bez efektu léčby; N – nebylo stanoveno

**TABULKA 3:** EFEKT VYBRANÝCH LÉKOVÝCH SKUPIN NA AORTÁLNÍ RIGIDITU MĚŘENOU POMOCÍ RYCHLOSTI ŠÍŘENÍ PULZNÍ VLNY (PWV) A AUGMENTAČNÍHO INDEXU (AI). VOLNĚ ZPRACOVÁNO DLE (MAHMUD, 2007; SAFAR ET AL., 2007)

## 8.5 Vlastnosti tepen u primárního hyperaldosteronismu

U primárního hyperaldosteronismu lze očekávat výraznější změny centrálního tepenného řečiště ve srovnání s esenciální hypertenzí. Důvodem není jen pouhá

přítomnost většinou těžké arteriální hypertenze, ale i natrium retenční efekt aldosteronu v kombinaci s jeho přímým fibroproliferacním působením. Aldosteronové receptory byly nalezeny i v aortě a bylo prokázáno, že aldosteron zvyšuje tvorbu cévního kolagenu a tím přispívá k fibrotickým změnám, dále vede k perivaskulární leukocytární infiltraci a fibroidní remodelaci hladkých svalových buněk nezávisle na hodnotách krevního tlaku (Rossi et al., 2002). Aldosteron v experimentálních modelech podporuje intramyokardiální fibrotické změny a ukládání intersticiálního a perivaskulárního kolagenu bez závislosti na hodnotách krevního tlaku na (Schmidt and Schmieder, 2003). Dále se popisuje zvýšení celkového kolagenu, N-terminálního propeptidu kolagenu I a zvýšení kolagenu III. typu u pacientů s primárním hyperaldosteronismem (Rizzoni et al., 2006; Stehr et al., 2010). Vliv aldosteronu na zvýšenou tuhost cévní stěny prokázala studie u hypertenzních jednostranně nefrektomovaných kryš (aldosterone-salt hypertensive rats), u kterých při dietě s vysokým obsahem soli spolu s podáváním aldosteronu docházelo k signifikantnímu vzestupu cévní tuhosti s akumulací fibronektinu v cévní stěně (Lacolley et al., 2002).

Mahmud a kol. publikovali studii s 24 esenciálními hypertoniky, ve které zjistili korelaci poměru aldosteron/renin s centrálními hemodynamickými parametry (centrální systolický tlak a pulzní tlak, augmentační index), nepotvrdili však korelaci s PWV. Pokles těchto parametrů včetně PWV byl signifikantní při následné terapii inhibitory aldosteronových receptorů - spironolaktonem, zatímco při diuretické terapii došlo pouze k poklesu brachiálního krevního tlaku při nezměněné PWV a augmentačním indexu (Mahmud and Feely, 2005b). Na základě těchto výsledků se jeví, že spironolakton ovlivňuje tuhost cévní stěny nezávisle na poklesu krevního tlaku. Antagonisti mineralokortikoidních receptorů redukuje extracelulární obrat matrixu a kardiální remodelaci (Brown, 2005).

Studie provedená naší hypertenzní skupinou na 36 pacientech s primárním hyperaldosteronismem ukázala zvýšené parametry cévní tuhosti, vyjádřené jako PWV, oproti 28 esenciálním hypertonikům při stejné výši krevního tlaku a srovnatelném věku. Tento rozdíl byl statisticky signifikantní i po adjustaci na všechny klinické proměnné včetně 24-hodinového monitorování arteriálního tlaku (Strauch et al., 2006). Nedávná studie poukazuje na nedostatek endoteliálních progenitorových buněk u primárního hyperaldosteronismu, který se také může podílet na zvýšené cévní tuhosti u těchto pacientů (Wu et al., 2011a).



## 9 \* Cíle práce

Hypertenze je hlavním rizikovým faktorem rozvoje kardiovaskulárních 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 a primárním hyperaldosteronismem a následně i mezi dvěma nejčastějšími formami primárního hyperaldosteronismu - aldosteron produkujícím adenomem a idiopatickým hyperaldosteronismem.

Dosavadní výsledky prací zabývajících se metabolickými rozdíly mezi primárním hyperaldosteronismem a esenciální hypertenzí jsou rozporuplné. Na jedné straně byla prokázána vyšší prevalence metabolického syndromu u pacientů s primárním hyperaldosteronismem v porovnání s pacienty s esenciální hypertenzí (Fallo et al., 2006, 2007; Ronconi et al., 2010), ale poslední studie od Matrozové a spol. (Matrozova et al., 2009) neprokázala žádné zásadní rozdíly v metabolických parametrech mezi těmito sledovanými skupinami. Kontroverzní jsou také poznatky o hypertrofii levé komory u pacientů s primárním hyperaldosteronismem (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 primárního hyperaldosteronismu existuje jen malé množství dat. McAreavey v roce 1983 poukázal na podobnost idiopatického hyperaldosteronismu s esenciální hypertenzí a na rozdíly ve srovnání s pacienty s aldosteron produkujícím adenomem (McAreavey et al., 1983). Později Young a Blumenfeld publikovali práce, které podporují výsledky Mc Areaveye. Zjistili, že pacienti s aldosteron produkujícím adenomem mají závažnější hypertenzi, častější výskyt hypokalémie, vyšší hladiny aldosteronu a jsou mladší než pacienti s idiopatickým hyperaldosteronismem (Young and Klee, 1988; Blumenfeld et al.,

1994). Pacienti s idiopatickou formou primárního hyperaldosteronismu jsou více ohroženi orgánovými komplikacemi než pacienti s aldosteron produkujícím adenomem.

V první části naší práce jsme se zaměřili na rozdílnou prevalenci metabolického syndromu a jeho komponent u pacientů s esenciální hypertenzí a primárním hyperaldosteronismem a na rozdíly mezi dvěma nejčastějšími formami primárního hyperaldosteronismu - idiopatickým hyperaldosteronismem a aldosteron produkujícím adenomem. Hlavní cíle naší práce byly následující:

- posouzení rozdílné prevalence metabolického syndromu a jeho jednotlivých komponent mezi pacienty s esenciální hypertenzí a primárním hyperaldosteronismem
- posouzení rozdílů mezi hlavními podtypy primárního hyperaldosteronismu - idiopatickým hyperaldosteronismem a aldosteron produkujícím adenomem.

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

- sledování potenciálních rozdílů ve vlastnostech velkých tepen pomocí rychlosti šíření pulzní vlny mezi jednotlivými podtypy primárního hyperaldosteronismu
- posouzení potenciálních rozdílů v prevalenci mikroalbuminurie jako známky hypertenzního poškození ledvin mezi hlavními podtypy primárního hyperaldosteronismu

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 rychlosti šíření pulzní vlny mezi a. femoralis a a. tibialis anterior/posterior u pacientů s primárním hyperaldosteronismem a esenciální hypertenzí

Čtvrtá část práce byla věnována remodelaci levé srdeční komory u pacientů s primárním hyperaldosteronismem, esenciální hypertenzí a nízkoreninovou hypertenzí. Hlavním cílem práce bylo:

- zhodnotit vliv zvýšeného intravaskulárního objemu na srdeční anatomii u pacientů se sůl-senzitivní formou hypertenze – u pacientů s primárním

## 9 \* Cíle práce

hyperaldosteronismem a nízkoreninovou hypertenzí v porovnání s pacienty s normoreninovou hypertenzí

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

## 10 \* Metodologie

### 10.1 Měření krevního tlaku

Hodnoty klinického krevního tlaku byly získány za použití validovaného oscilometrického tlakoměru (Dinamap, Critikon, Tampa, FL, USA). Krevní tlak byl měřen v poloze vsedě po 5 minutách klidu - ve třech 1-2 minutových intervalech a konečná hodnota krevního tlaku byla vypočtena jako průměr z druhého a třetího měření krevního tlaku. Byla použita manžeta odpovídající velikosti paže dle doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi.

24-hodinové ambulantní monitorování krevního tlaku bylo provedeno v průběhu hospitalizace pomocí oscilometrického tlakoměru Spacelab (Spacelabs 90207; SpaceLabs Medical, Redmond, WA, USA). Krevní tlak byl měřen dle doporučení ve 20-minutových intervalech v denní době a ve 30-minutových intervalech v noci.

### 10.2 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).

Tento přístroj umožňuje analýzu pulzní vlny jako metodu vyšetření systémové cévní tuhosti a měření rychlosti šíření pulzní vlny jako metodu vyšetření regionální cévní tuhosti.

#### *10.2.1 Vyšetřovací protokol*

Pacienti byli vyšetřováni za standardních podmínek dle doporučení Společnosti pro výzkum struktury a funkce arterií (Laurent et al., 2006):

- vyšetření probíhalo v dopoledních hodinách v tiché místnosti se stálou teplotou  $22\pm 1^{\circ}\text{C}$
- pacienti byli vyšetřováni nalačno, nejméně 10 hodin před vyšetřením nepožili alkoholické nápoje, 3 hodiny před vyšetřením nekouřili a nepili nápoje obsahující kofein
- vyšetření probíhalo vleže na lůžku po 15minutovém odpočinku
- analýzu pulzní vlny (PWA) jsme prováděli vyšetřením pravé a. radialis, vyšetření se 3x opakovalo a všechna měření musela mít hodnotu kvalitativního indexu vyšší než 90% a použil se průměr všech 3 vyšetření
- rychlost šíření centrální pulzní vlny (PWV) se měřila na pravé a. carotis communis a na pravé a. femoralis, měření probíhalo 3x a použil se průměr ze všech naměřených hodnot
- rychlost šíření periferní pulzní vlny (pPWV) se měřila na pravé a. femoralis a na pravé a. tibialis anterior/posterior, měření probíhalo 3x a použil se průměr ze všech naměřených hodnot
- vylučovacím kritériem byla hodnota BMI nad  $40\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$  nebo výrazná abdominální obezita, renální insuficience s kreatininem  $> 120\mu\text{mol/l}$ , koincidence s maligním onemocněním a známky generalizované aterosklerózy

### *10.2.2 Analýza pulzní vlny*

Záznam pulzní vlny se provádí pomocí aplanačního tonometru, který se přikládá na a. radialis. Přístroj musí být kalibrován na aktuální hodnoty brachiálního krevního tlaku. Protože je tvar získané vlny na radiální tepně odlišný od tvaru vlny v aortě, tak se musí výsledný záznam pomocí softwaru následně matematicky transformovat na aortální pulzní vlnu. Pomocí automatického softwaru získáme po propočtu hodnoty aortálních (centrálních) tlaků a hodnotu centrálního augmentačního indexu (viz **Obrázek 7**). Augmentační index je přepočítáván na arbitrárně stanovenou frekvenci 75 tepů/min.

**SphygmoCor®**  
Evaluation Report

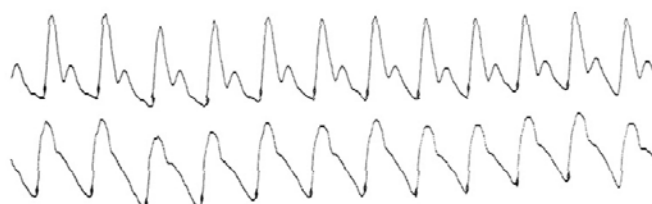


**PATIENT DATA**

Patient Name  
Patient ID  
Patient Code **HT** Address :  
Age, Sex **38 ( 1973), MALE**

**STUDY DATA**

**12 XII 2011, 9:47:05** Height, Weight (BMI) **182cm, 100kg (30,19 kg/m.)** Operator ID: **ZS**  
Medication: **Isoptin SR 240mg 1-0-1/2, Zoxon 4mg 0-0-1**  
Notes:

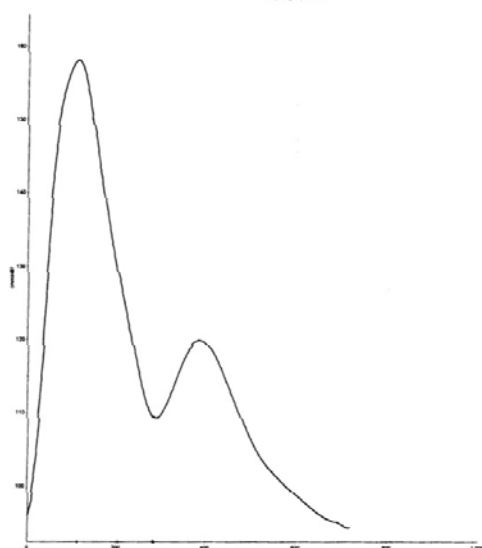


Radial

**QUALITY CONTROL**

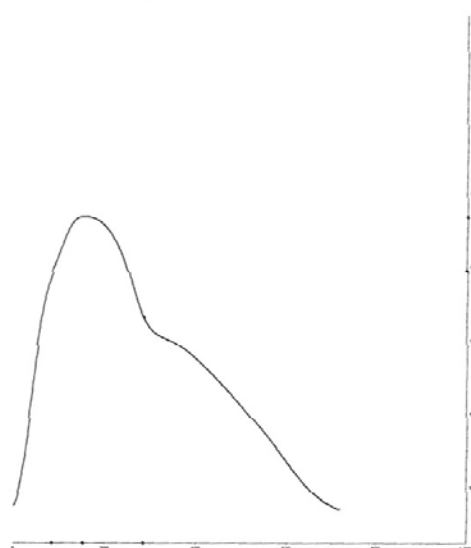
Pulse Height **124**  
Pulse Height Variation **4%**  
Diastolic Variation **4%**  
Pulse Length Variation **4%**  
dP/dt Max **1075**

Aortic



Peripheral T1, T2, Alx 112ms, 205ms, 53%

Sp	Sp
<b>158</b>	<b>137</b>
Dp	Dp
<b>96</b>	<b>97</b>
PP	PP
<b>62</b>	<b>40</b>
MP	MP
<b>117</b>	<b>117</b>



Aortic Alx (AG/PP) @HR75 23%

**CENTRAL HAEMODYNAMIC PARAMETERS**

Heart Rate, Period	<b>83 bpm, 719 ms</b>	P1 Height(P1 - Dp)	<b>32 mmHg</b>	Buckberg SEVR (Ad/As)	<b>132% (3999/3019)</b>
Ejection Duration (ED)	<b>284 ms, 40%</b>	Augmentation (AG)	<b>7 mmHg</b>	MP, (Systole, Diastole)	<b>127, 110 mmHg</b>
Aortic T1, T2, Tr	<b>86, 153, 176 ms</b>	Aug. Index (AG/PP, P2/P1)	<b>19%, 123%</b>	End Systolic Pressure	<b>123 mmHg</b>

AtCor Medical SCOR-2000 7.0 (00454) 120 DATA 14 IX 2012

**Obrázek 7: Záznam analýzy radiální arterie a automatického výpočtu aortální pulzní vlny včetně centrálních hemodynamických parametrů.**

### *10.2.3 Rychlost šíření pulzní vlny*

Princip vyšetření spočívá ve stanovení časového posunu mezi tepovou vlnou na a. carotis communis a na a. femoralis. Jednotlivé pulzové vlny jsou snímány transkutánně pomocí sondy aplanačního tonometru po dobu 20 vteřin. Měření se provádí nejdříve na a. carotis communis a následně na a. femoralis za současného monitorování EKG (viz **Obrázek 8**). 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. Použili jsme subtrakční metodu, kdy se od femoro-jugulární vzdálenosti odčítá vzdálenost karotido-jugulární.

Při měření periferní pulzní vlny se zaznamenával signál pulzní vlny na pravé a. femoralis a na pravé a. tibialis anterior nebo posterior opět sekvenčním měřením za současného monitorování EKG. Vzdálenost se měřila mezi 2 záznamovými místy. Výsledná hodnota je uváděna v metrech za sekundu.

**SphygmoCor®**  
Pulse Wave Velocity Report

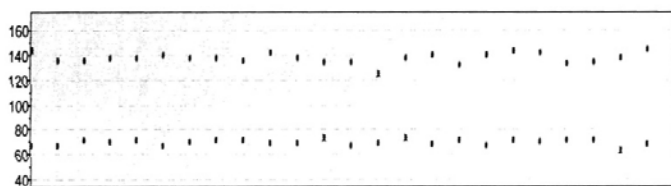


**PATIENT DATA**

Patient Name  
Patient ID Address :  
Patient Code HT  
Age, Sex 38 ( 1973), MALE

**STUDY DATA**

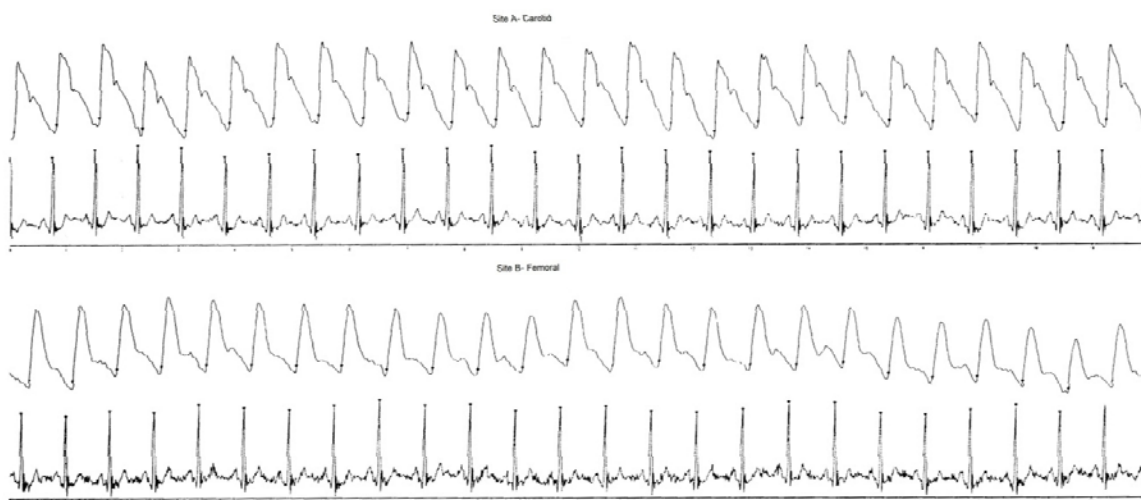
12 XII 2011, 9:50:20 Hgt, Wgt (BMI) 182cm, 100kg (30,19kg/m.) Operator ID: ZS  
Algorithm Pulse Height percent (10%) Distance: 450 mm Blood Pressure: 156/98 (-)  
Medication Isotpin SR 240mg 1-0-1/2, Zoxon 4mg 0-0-1  
Notes



**QUALITY CONTROL**

Site A aPH PHv PLv BLv  
Pressure 120 6 1 6  
ECG 121 4 1 4

Site B  
Pressure 98 8 1 11  
ECG 131 3 1 5



**PULSE WAVE VELOCITY CALCULATION**

Site A-B	MeanT(ms)	SD(ms)	N	HR(bpm)
ECG-CAR	69,4	1,9	22	78
ECG-FEM	137,7	3,3	22	76
CAR-FEM	68,2	3,8		

**Pulse Wave Velocity = 6,6 ± 0,4 (m/s)**

**OBRÁZEK 8: PROTOKOL Z VYŠETŘENÍ RYCHLOSTI ŠÍŘENÍ PULZNÍ VLNY. 20-VTEŘINOVÝ ZÁZNAM Z A. CAROTIS COMMUNIS A Z A. FEMORALIS COMMUNIS SYNCHRONIZOVANÝ S EKG. VÝSLEDNÁ HODNOTA RYCHLOSTI ŠÍŘENÍ PULZNÍ VLNY JE V PRAVÉM DOLNÍM ROHU.**



### 10.3 Echokardiografické vyšetření levé komory

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):  $hmotnost\ LK = 1,04 \times 0,8 \times (IVS + LVED + PWT)^3 - LVED^3 + 0.6$

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.

Parametry diastolické funkce LK byly získány dopplerovským stanovením transmitrálního průtoku a pomocí tkáňového dopplerovského zobrazení pohybu mediální části mitrálního anulu.

### 10.4 Separované odběry z nadledvinových žil

Senzitivita separovaných odběrů při katetrizaci nadledvinových žil (AVS) je 95% a jejich specifita je až 100%, proto jsou separované odběry považovány za zlatý standard pro rozlišení unilaterální a bilaterální nadprodukce aldosteronu (Funder et al., 2008). Toto vyšetření však vyžaduje velkou zkušenost a zručnost radiologa.

Separované odběry z nadledvinových žil se provádí pomocí katetrizace nadledvinových žil zkušeným radiologem dle různých protokolů. Na našem pracovišti se používá 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. Kritéria na určení lateralizace se liší podle používaného protokolu. Stranově se porovnávají poměry

hladin aldosteron/kortizol a za známku lateralizace se na našem pracovišti považuje poměr 3:1.

Detailní popis výběru pacientů, statistického zpracování a další metodologické podrobnosti jsou podrobně popsány v příložených publikacích v následující kapitole.

# 11 \* *Vlastní výsledky výzkumné práce*

## 11.1 Prevalence metabolického syndromu a jeho komponent u dvou nejčastějších forem primárního hyperaldosteronismu

**Cíl práce:** Tato práce byla zaměřena na výzkum prevalence metabolického syndromu a jeho komponent u dvou hlavních forem primárního hyperaldosteronismu, unilaterálního aldosteron produkujícího adenomu (APA) a idiopatického hyperaldosteronismu s bilaterální nadprodukcí aldosteronu (IHA).

**Metodika:** Analyzovali jsme klinická a laboratorní data 100 pacientů s primárním hyperaldosteronismem (50 pacientů s IHA a 50 pacientů s APA) a 90 pacientů s esenciální hypertenzí (EH). Diagnóza konkrétní formy primárního hyperaldosteronismu byla založena na výsledku separovaných odběrů z nadledvinových žil a/nebo na úspěšné chirurgické léčbě s histologickým potvrzením adenomu.

**Výsledky:** Metabolický profil pacientů s bilaterální formou primárního hyperaldosteronismu na podkladě IHA byl podobný pacientům s esenciální hypertenzí, ale lišil se od pacientů s jednostrannou formou primárního hyperaldosteronismu na podkladě APA. Prevalence metabolického syndromu (62% u IHA, 34% u APA, 56% u EH), hodnoty BMI ( $30 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup> u IHA,  $27 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup> u APA,  $29 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup> u EH) a hladiny triglyceridů ( $1,9 \pm 0,9$  mmol/l u IHA,  $1,4 \pm 0,8$  mmol/l u APA,  $2,01 \pm 1,39$  mmol/l u EH) byly významně vyšší u pacientů s IHA ve srovnání s pacienty s APA.

**Závěr:** Metabolický profil u pacientů s bilaterální formou primárního hyperaldosteronismu na podkladě idiopatického hyperaldosteronismu je podobný jako u pacientů s esenciální hypertenzí a liší se od pacientů s aldosteron produkujícím adenomem.

Článek byl publikován v Journal of Human Hypertension. Kompletní znění článku je přiloženo v anglickém jazyce.

ORIGINAL ARTICLE

# The prevalence of metabolic syndrome and its components in two main types of primary aldosteronism

Z Šomlóová<sup>1</sup>, J Widimský Jr<sup>1</sup>, J Rosa<sup>1</sup>, D Wichterle<sup>2</sup>, B Štrauch<sup>1</sup>, O Petrák<sup>1</sup>, T Zelinka<sup>1</sup>, J Vlková<sup>3</sup>, M Mašek<sup>3</sup>, J Dvořáková<sup>1</sup> and R Holaj<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Third Department of Internal Medicine—Center for Hypertension, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic; <sup>2</sup>Department of Cardiology and Angiology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic and <sup>3</sup>Department of Radiodiagnostics, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic

Metabolic syndrome (MS) is frequent clinical condition in patients with hypertension. Primary aldosteronism (PA) is a common form of secondary hypertension. This study was aimed at investigating the prevalence of the MS and its components in the two major forms of PA, in unilateral aldosterone-producing adenoma (APA) and bilateral aldosterone overproduction because of idiopathic hyperaldosteronism (IHA). The diagnosis of the particular form of PA was based on adrenal venous sampling and/or successful surgery confirmed by histopathological examination. We analyzed clinical and laboratory data from 100 patients with PA (50 patients with IHA and 50 patients with APA) and from 90 patients with essential hypertension (EH). Metabolic

profiles of patients with bilateral form of PA (because of IHA) were similar to EH, but differed from those in patients with unilateral form of PA (APA). The prevalence of the MS (62% in IHA, 34% in APA and 56% in EH), the body mass index value ( $30 \pm 4 \text{ kg m}^{-2}$  in IHA,  $27 \pm 5 \text{ kg m}^{-2}$  in APA and  $29 \pm 5 \text{ kg m}^{-2}$  in EH) and triglycerides levels ( $1.9 \pm 0.9 \text{ mmol l}^{-1}$  in IHA,  $1.4 \pm 0.8 \text{ mmol l}^{-1}$  in APA and  $2.01 \pm 1.39 \text{ mmol l}^{-1}$  in EH) were all significantly ( $P < 0.05$ ) higher in IHA compared with APA patients. Metabolic profile of patients with bilateral form of PA (because of IHA) is similar to EH in contrast to unilateral form of PA (APA).

Journal of Human Hypertension (2010) 24, 625–630; doi:10.1038/jhh.2010.65; published online 24 June 2010

**Keywords:** metabolic syndrome; primary aldosteronism; hyperlipidemia

## Introduction

The metabolic syndrome (MS) is a common clinical condition that can be found in approximately one-third of patients with essential hypertension (EH). Concurrent metabolic abnormalities in MS include abdominal obesity, dyslipidemia, glucose intolerance and insulin resistance.<sup>1</sup> Although the definition of MS varies and divergent mechanisms might be responsible for MS,<sup>2</sup> there is evidence that the overall cardiovascular risk accompanying MS may be greater than the sum of its identifiable components.<sup>3</sup>

Primary aldosteronism (PA) caused by an autonomous aldosterone overproduction is one of the

most common form of secondary hypertension. The major forms of PA include idiopathic aldosteronism (IHA) caused by bilateral adrenal hyperplasia and unilateral aldosterone-producing adenoma (APA). Other forms of PA are less common, and include unilateral hyperplasia and rare familial aldosteronism type I and II. According to multicentre PAPY study,<sup>4</sup> the prevalence of PA in a non-selected population of hypertensive patients is 11% and even higher (19%) in a preselected population of patients with moderate-to-severe hypertension.<sup>5</sup> Recent data show that patients with PA have a significantly higher rate of cardiovascular events than the matched patients with EH.<sup>6</sup> The excess of aldosterone might be associated with remodeling of the left ventricle and higher albumin excretion.<sup>7,8</sup> Indeed, as we have shown recently, patients with PA have an increased intima-media thickness of the carotid artery and higher aortic stiffness compared with EH.<sup>9,10</sup>

Aldosterone concentrations are elevated in obese and MS patients,<sup>11</sup> there is an increasing body of

Correspondence: Dr Z Šomlóová, Third Department of Medicine, General University Hospital and First Faculty of Medicine, Charles University, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN, U nemocnice 1, Praha 12808, Czech Republic.  
E-mail: zsomloova@seznam.cz

Received 4 February 2010; revised 15 April 2010; accepted 15 May 2010; published online 24 June 2010

evidence linking elevated plasma aldosterone levels to MS and its components. Clinical evidence also suggests that angiotensin II-stimulated secretion and/or stimulation of aldosterone by adipose tissue may be enhanced in obese subjects.<sup>11,12</sup> It was reported that prevalence of MS in patients with PA is higher compared with EH.<sup>13–15</sup> These results were, however, questioned by recent cross-sectional study of Matrozo *et al.*,<sup>16</sup> in which the investigators found no significant differences in metabolic abnormalities between patients with PA and EH.<sup>16</sup> Moreover, in this study, fasting plasma glucose and serum lipids in PA patients were not significantly altered by successful adrenalectomy.<sup>16</sup> However, the prevalence of MS in IHA as compared with APA patients was not analyzed in this study. The main objective of our study was therefore to compare the prevalence of MS and its major components in patients with two common forms of PA (IHA, APA) to patients with EH as a control group.

## Subjects and methods

### Study population

We retrospectively studied 190 hypertensive patients in three subgroups matched by age; in 50 patients with IHA, 50 patients with APA and in a control group of 90 patients with EH. Subjects were recruited from patients referred to our hypertension centre in order to exclude secondary hypertension between the years 2002 and 2009. Patients with renal failure were not included in to this study, and all the patients were on a normal sodium/potassium diet with no caloric restrictions.

### Clinical evaluation

Previous anti-hypertensive therapy was withdrawn in all patients at least 2 weeks (in case of spironolactone at least 4 weeks) before the investigation in our centre. To standardize the treatment and to eliminate the interference of anti-hypertensive drugs with the renin–angiotensin–aldosterone system, the anti-hypertension therapy for all patients was switched to an  $\alpha$ -blocker (doxazosin) and slow-releasing calcium channel blocker (verapamil).<sup>17</sup> Patients with hypokalaemia have continued with oral potassium supplementation. The suspicion of PA was based by the findings of aldosterone–renin ratio  $>40$  (ng per 100 ml)/(ng ml<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>), plasma renin activity  $<0.7$  ng ml<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> and plasma aldosterone  $>15$  ng per 100 ml when measured after 2-h upright position. The diagnosis of PA was confirmed by the lack of aldosterone suppression ( $<7$  ng per 100 ml) after an intravenous saline load (2 l of 0.9% saline infused over 4 h).<sup>17</sup> Differential diagnosis of PA forms (IHA and APA) was supported by a computed tomography scan and by a selective adrenal vein sampling (AVS). In addition, the

diagnosis of APA was confirmed when successful laparoscopic adrenalectomy was associated with normalization of plasma renin activity and plasma aldosterone levels, and by histological verification. The diagnosis of IHA was based on bilateral aldosterone overproduction assessed by AVS procedure. We used AVS criteria according to a previously published guidelines.<sup>17</sup> Success was defined as adrenal vein/inferior vena cava cortisol gradient  $>2$  and the lateralization was considered to be present when the aldosterone/cortisol ratio at one side was four times greater than that in contralateral vein.

### Laboratory methods

All hormonal tests were performed by radioimmunoanalysis using commercially available kits (Immunotech, Beckman Coulter Company, Prague, Czech Republic). All other biochemical parameters were analyzed using multianalyzers (Hitachi 717, Boehringer Mannheim, Germany) in the Institutional Central Laboratory. Adrenal venous sampling was performed without ACTH stimulation as recommended elsewhere.<sup>17</sup>

### Blood pressure measurement

Clinical blood pressure (BP) values were obtained using a validated oscillometric sphygmomanometer (Dinamap, Critikon, Tampa, FL, USA). Three measurements of BP were obtained in the sitting position after a 5-min rest period. Final office BP was calculated as average from the second and third BP readings. The 24-h ambulatory BP monitoring was performed during hospitalization using an oscillometric device (SpaceLabs 90207; SpaceLabs Medical, Redmond, WA, USA).

### Definition of MS

We used the International Diabetes Federation 2006 definition of the MS<sup>18</sup> and the new common definition for clinical diagnosis of the MS published in 2009.<sup>19</sup> Criteria for the International Diabetes Federation 2006 definition of the MS are as follows: presence of central obesity defined as waist circumference with ethnicity-specific values or body mass index (BMI)  $\geq 30$  kg m<sup>-2</sup>, plus any two of the following factors: (a) triglycerides  $\geq 1.7$  mmol l<sup>-1</sup>, or specific treatment for this lipid abnormality; (b) high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol  $<1.03$  mmol l<sup>-1</sup> in males and  $<1.29$  mmol l<sup>-1</sup> in females, or specific treatment for this lipid abnormality, (c) systolic BP  $\geq 130$  mmHg or diastolic BP  $\geq 85$  mmHg or treatment of previously diagnosed hypertension, (d) fasting plasma glucose  $\geq 5.6$  mmol l<sup>-1</sup> or previously diagnosed type 2 diabetes mellitus.<sup>18</sup> According to new criteria published in 2009 diagnosis of the MS is based on the presence of any three of the following five risk factors:

(1) elevated waist circumference (population- and country-specific definitions), (2) triglycerides  $\geq 1.7 \text{ mmol l}^{-1}$ , or drug treatment for elevated triglycerides, (3) HDL-cholesterol  $< 1.0 \text{ mmol l}^{-1}$  in males and  $< 1.3 \text{ mmol l}^{-1}$  in females, or drug treatment for reduced HDL-cholesterol, (4) systolic BP  $\geq 130 \text{ mmHg}$  and/or diastolic BP  $\geq 85 \text{ mmHg}$ , or anti-hypertensive drug treatment in a patient with a history of hypertension and (5) fasting glucose  $\geq 5.6 \text{ mmol l}^{-1}$ , or drug treatment of elevated glucose.<sup>19</sup>

#### Statistical methods

The differences in clinical and laboratory parameters were studied between individual subgroups of patients as well as between pool of all PA patients (regardless of PA form) and EH patients. The statistical analysis was performed by STATISTICA software version 8 (Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA). Data are expressed as means  $\pm$  s.d. and as proportions for continuous and categorical variables, respectively. One-way analysis of variance followed by Newman-Keuls *post hoc* test was used to

compare normally distributed variables between groups. Non-parametric variables were tested with Kruskal-Wallis analysis of variance test. Multivariate regression analysis was used to adjust for differences in baseline clinical variables. *P*-value  $< 0.05$  was considered significant.

## Results

The basic characteristics of the studied groups are shown in Table 1. We reported no differences in the duration of hypertension at the time of our investigation among the studied groups. Proportion of patients with MS (according to both definitions, the IDF definition from 2006 and the new common definition from 2009), was significantly higher in IHA compared with APA patients. When we calculated potential differences between men and women in IHA group, because of gender imbalance, only height, body weight and HDL-cholesterol levels were significantly different. All other measured parameters including BMI, cholesterol, triglycerides levels and the prevalence of MS were almost identical in IHA group regardless of the gender

**Table 1** Basic characteristics of the studied groups

Variable	Essential hypertension		Aldosterone-producing adenoma		Idiopathic aldosteronism	
	No.	Values	No.	Values	No.	Values
Sex, men %	90	51.1 <sup>†</sup>	50	42.00 <sup>§</sup>	50	72.00 <sup>†,§</sup>
Age at PA diagnosis, year	90	49.85 $\pm$ 11.7	50	49.46 $\pm$ 9.92	50	50.52 $\pm$ 6.73
Duration of hypertension, year	90	9.06 $\pm$ 9.51	50	10.96 $\pm$ 9.51	50	10.86 $\pm$ 7.24
BMI, kg m <sup>-2</sup>	90	28.74 $\pm$ 4.63	50	27.27 $\pm$ 4.73 <sup>§</sup>	50	30.16 $\pm$ 4.09 <sup>§</sup>
MS IDF, %	90	32.20 <sup>†</sup>	50	26.00 <sup>§</sup>	50	52.00 <sup>†,§</sup>
MS 2009, %	90	55.60 <sup>*</sup>	50	36.00 <sup>*,§</sup>	50	62.00 <sup>§</sup>
Hyperlipidemia, %	90	44.40 <sup>*</sup>	50	16.00 <sup>*,§</sup>	50	34.00 <sup>§</sup>
Use of statines, %	90	23.30	50	10.00	50	18.00
Diabetes mellitus, %	90	22.2	50	22.00	50	18.00
Antidiabetic therapy, %	90	8.9	50	18.00	50	12.00
Plasma aldosteron, ng l <sup>-1</sup>	80	220.08 $\pm$ 174.98 <sup>*,†</sup>	44	789.65 $\pm$ 472.93 <sup>*,§</sup>	48	494.58 $\pm$ 238.24 <sup>†,§</sup>
PRA, $\mu\text{g l}^{-1} \text{ h}^{-1}$	80	2.86 $\pm$ 3.34 <sup>*,†</sup>	44	0.49 $\pm$ 0.45 <sup>*</sup>	48	0.50 $\pm$ 0.28 <sup>†</sup>
Aldosterone renin ratio	80	13.36 $\pm$ 11.5 <sup>*,†</sup>	44	239.87 $\pm$ 202.84 <sup>*,§</sup>	48	143.57 $\pm$ 138.14 <sup>†,§</sup>
Systolic BP, mmHg	90	168.39 $\pm$ 30.23	50	165.62 $\pm$ 21.18	50	166.10 $\pm$ 24.62
Diastolic BP, mmHg	90	99.80 $\pm$ 19.97	50	101.52 $\pm$ 13.09	50	101.44 $\pm$ 15.75
Systolic BP in 24 h, mmHg	81	138.86 $\pm$ 21.4 <sup>†</sup>	42	145.36 $\pm$ 14.03	41	151.95 $\pm$ 17.89 <sup>†</sup>
Diastolic BP in 24 h, mmHg	81	84.62 $\pm$ 13.10 <sup>*,†</sup>	42	91.14 $\pm$ 9.63 <sup>*</sup>	41	95.63 $\pm$ 12.06 <sup>†</sup>
Serum sodium, mmol l <sup>-1</sup>	90	141.59 $\pm$ 2.95 <sup>*,†</sup>	50	143.56 $\pm$ 3.35 <sup>*</sup>	50	143.02 $\pm$ 3.38 <sup>†</sup>
Serum potassium, mmol l <sup>-1</sup>	90	4.11 $\pm$ 0.43 <sup>*,†</sup>	50	3.29 $\pm$ 0.44 <sup>*,§</sup>	50	3.51 $\pm$ 0.51 <sup>†,§</sup>
Serum creatinin, $\mu\text{mol l}^{-1}$	90	87.73 $\pm$ 21.58 <sup>*</sup>	50	76.56 $\pm$ 20.36 <sup>*,§</sup>	50	85.76 $\pm$ 19.78 <sup>§</sup>
Total cholesterol, mmol l <sup>-1</sup>	90	5.39 $\pm$ 1.15 <sup>*,†</sup>	50	4.79 $\pm$ 0.94 <sup>*</sup>	50	4.93 $\pm$ 0.96 <sup>†</sup>
HDL cholesterol, mmol l <sup>-1</sup>	89	1.36 $\pm$ 0.36 <sup>†</sup>	49	1.27 $\pm$ 0.41 <sup>§</sup>	46	1.12 $\pm$ 0.32 <sup>†,§</sup>
LDL cholesterol, mmol l <sup>-1</sup>	86	3.13 $\pm$ 0.83	48	2.95 $\pm$ 0.82	46	3.02 $\pm$ 0.75
Triglycerides, mmol l <sup>-1</sup>	90	2.01 $\pm$ 1.39 <sup>*</sup>	49	1.37 $\pm$ 0.81 <sup>*,§</sup>	50	1.90 $\pm$ 0.93 <sup>§</sup>
Glucose level, mmol l <sup>-1</sup>	89	5.29 $\pm$ 1.25	48	5.23 $\pm$ 1.38	49	5.36 $\pm$ 1.06
Microalbuminuria, mg l <sup>-1</sup>	10	11.20 $\pm$ 16.29	27	20.39 $\pm$ 20.07	17	27.99 $\pm$ 31.69

Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; BMI, body mass index; BP, blood pressure; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; MS, metabolic syndrome; PA, primary aldosteronism; PRA, plasma renin activity.

Data are expressed as means  $\pm$  s.d. unless otherwise indicated. One-way ANOVA followed by Newman-Keuls *post hoc* test and Kruskal-Wallis ANOVA test was used. *P*-value  $< 0.05$  was considered significant.

\**P*  $< 0.05$  essential hypertension versus aldosterone-producing adenoma.

†*P*  $< 0.05$  essential hypertension versus idiopathic aldosteronism.

§*P*  $< 0.05$  aldosterone-producing adenoma versus idiopathic aldosteronism.

(data not shown). According to multivariate model, the differences in the prevalence of the MS remained significant even after adjustment for gender imbalance in both groups ( $P=0.009$  and  $P=0.003$  for MS-IDF and MS-2009, respectively).

There were no differences in the prevalence of diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and use of antidiabetic drugs among the three groups. Proportion of patients with hyperlipidemia was higher in the IHA group but we found no significant intergroup differences in the use of antidyslipidemic treatment.

Patients with EH had lower 24-h BP levels compared with PA group, but no significant differences in office BP were noted.

Plasma aldosterone levels, aldosterone–renin ratio and serum potassium levels were, as expected, significantly different between studied groups. Serum sodium concentrations were higher in both forms of PA compared with EH, while serum potassium concentrations were significantly lower in PA. There was no correlation between serum potassium levels and glucose levels (for all tested variables  $R^2 < 0.03$ ). Serum creatinine concentrations were higher in EH compared with APA. Total cholesterol and HDL-cholesterol levels were higher in EH compared with other two groups. Patients with IHA had compared with APA higher triglycerides concentrations and lower levels of HDL-cholesterol. No differences in glucose levels and microalbuminuria among studied groups were noted.

As a result of the significant differences in the prevalence of the MS (both definition) between IHA and APA patients, we also tested if there are differences in the components of the MS between EH and PA taken altogether as a one group. We found significantly higher plasma cholesterol, low-density lipoprotein-cholesterol and triglycerides levels in EH compared with PA. In spite of these results, 38% of patients in the EH group used lipid-lowering drugs versus 20% in the PA group. PA patients had higher systolic and diastolic BP levels in comparison with EH (data not shown).

## Discussion

We have found metabolic differences between two main forms of PA, for example, IHA and APA. Patients with IHA had significantly higher levels of BMI, triglycerides and markedly lower values of plasma HDL levels compared with APA patients. In concordance with these findings, the prevalence of MS based on two definitions, was also significantly higher in IHA compared with APA. Higher prevalence of MS and metabolic differences was independent of between-group gender imbalance. Metabolic phenotype of IHA patients in our study was similar to EH patients, which is in concordance with the Medical Research Council investigators belief that IHA patients are close to low renin EH.<sup>20</sup>

The precise mechanisms responsible for higher prevalence of MS in IHA patients compared with APA are not clear and may involve several potential factors such as age or duration of hypertension, dyslipidemia or diabetes mellitus. No significant intergroup differences in age and duration of hypertension, diabetes mellitus or dyslipidemia were, however, noted in our study. Gender imbalance may also have a role, but differences in the prevalence of MS between IHA and APA remained statistically significant even after the adjustment for this factor.

Higher prevalence of MS in IHA patients compared with APA could be due to higher BMI and more frequent abnormalities in lipid profile in IHA patients. Indeed, we noted that more patients were using hypolipidemic drugs in the IHA group as compared with the APA group. Surprisingly, we have, however, did not find any correlation between lipid concentrations and plasma aldosterone values in neither of the two groups (for all tested variables  $R^2 < 0.06$ ).

Recent cross-sectional studies showed the association between aldosterone concentrations and MS and its components.<sup>21,22</sup> Plasma aldosterone levels are increased in obese hypertensive patients. In the large Italian PAPY study,<sup>23</sup> a positive correlation between BMI and plasma aldosterone independently of age, BP, gender and sodium intake was, however, found only in EH and not in PA patients. Our study support this observation—in agreement with the PAPY study<sup>23</sup> we also did not find significant correlation between BMI and plasma aldosterone levels. Actually, in our study, plasma levels of aldosterone were higher in patients with APA as compared with patients with IHA.

Hypokalemia is thought of as potentially influencing glucose levels and/or tolerance independently of aldosterone concentrations.<sup>24,25</sup> Potassium can regulate insulin receptor function and glucose-stimulated insulin secretion by  $\beta$ -cells.<sup>26</sup> A positive correlation between adiponectine with insulin-sensitizing properties and potassium was recently noted in PA and low renin hypertensive patients.<sup>27</sup> Prolonged hypokalemia in PA could thus contribute to low adiponectin levels and insulin resistance. In our study, however, significantly higher plasma potassium concentrations were observed in IHA compared with APA patients. Aldosterone and/or mineralocorticoid receptor activation with its complex metabolic effects might have a more profound effect on insulin sensitivity than does hypokalemia, which is in agreement with our previous clamp study in PA.<sup>28</sup> Indeed, in our study, lower potassium levels in APA were not transmitted into intergroup differences in the prevalence of glucose disorders and/or glucose levels between APA and IHA.

Previous observations suggested that mineralocorticoid excess may induce abnormalities in insulin secretion and action<sup>11</sup> and, consequently, higher

prevalence of hyperglycaemia or diabetes mellitus in patients with PA.<sup>11–13</sup> However, in a recent cross-sectional study no differences in fasting plasma glucose levels were noted in patients with PA and EH.<sup>16</sup> This is in agreement with our present study in which we also did not find any significant differences in the fasting plasma glucose levels and prevalence of diabetes mellitus between all groups including EH. Our results are compatible with our earlier findings that in patients with PA there are no differences in the prevalence of diabetes mellitus before and after adrenalectomy.<sup>29</sup>

Aldosterone can also affect insulin receptor function<sup>11,30</sup> with adverse metabolic consequences. Potential proadipogenic role of aldosterone with subsequent negative effect on insulin sensitivity through production of cytokines (adipocytokines)/fatty acids was reported.<sup>11,30</sup> Differences between the production of various cytokines/fatty acids between two main forms of aldosterone overproduction may thus also have a role. It has been shown that metabolic parameters in PA and EH are related to adiponectin gene variants.<sup>15</sup> We cannot therefore exclude the possibility that differences in adiponectin gene polymorphism between IHA and APA do not contribute to different metabolic phenotypes observed in our study.

Another possibility is that the mineralocorticoid receptor, expressed in adipose tissue, or its activation, may have an important role in the development of MS,<sup>25</sup> and variations in mineralocorticoid receptor and/or activation of mineralocorticoid receptor may also contribute to observed metabolic differences between two major forms of PA.

In the study from Fallo *et al.*<sup>13</sup> a higher prevalence of the MS in patients with PA compared with EH was reported, but this difference was due to higher plasma glucose levels in patients with PA, which could be related to a higher prevalence of diabetes mellitus.<sup>31</sup> In our study, there were no significant differences in the prevalence of diabetes mellitus, higher plasma glucose levels or use of antidiabetic drugs among all studied groups.

Our data differs from those of previous cross-sectional study of Matrozova *et al.*,<sup>16</sup> in which no significant differences in metabolic abnormalities in the different subtypes of PA and EH patients were noted. The classification of various forms of PA in the study of Matrozova (lateralized, nonlateralized, undetermined PA) does not, however, enable to clearly define the forms of PA according the guidelines<sup>17</sup> because AVS was not performed in all patients and no histopathological data were given in operated patients. Regardless of these findings, it is evident that MS in patients with EH and PA (IHA) is frequent and may contribute to high cardiovascular risk.<sup>6,32</sup>

Our study may be limited by its retrospective design because of relatively lower number of new patients with PA analyzed by AVS every year. This is caused by the fact, that approximately 30% of new

PA patients in our centre refuse potential surgical approach and therefore AVS is not performed.

In conclusion, our data indicate that PA with bilateral overproduction (IHA) has a higher occurrence of metabolic abnormalities, including MS, in comparison with APA. IHA is a common form of PA, which seems to be metabolically similar to EH. Higher prevalence of MS in IHA may thus result also in higher cardiometabolic risk.

---

#### What is known about topic

- Primary aldosteronism (PA) is a common form of secondary hypertension. There are only few data concerning potential clinical differences between two main types of PA. Previous cross-sectional study has reported no significant differences in metabolic abnormalities between subtypes of PA patients and patients with essential hypertension.<sup>16</sup> The classification of PA subtypes was not, however, in this study based on a complex investigation including adrenal venous sampling in all subjects with proven PA.
- Previous observations suggested that aldosterone excess may induce abnormalities in insulin secretion and action and, consequently, higher prevalence of metabolic syndrome, hyperglycaemia or diabetes mellitus in patients with PA.<sup>11–13</sup>

#### What this study adds

- This retrospective study of 100 patients with PA shows that PA with bilateral overproduction (idiopathic hyperaldosteronism) has higher occurrence of metabolic abnormalities including metabolic syndrome in comparison with aldosterone-producing adenoma.
- In this study, there were no significant differences in the fasting plasma glucose levels and prevalence of diabetes mellitus between observed groups.

---

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Acknowledgements

This work was supported by Research projects from Czech Ministry of Education, Youth and Sports No: 21620807 and 21620817.

## References

- 1 Redon J, Cifkova R, Laurent S, Nilsson P, Narkiewicz K, Erdine S *et al*. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. *J Hypertens* 2008; **26**(10): 1891–1900.
- 2 Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; **365**: 1415.
- 3 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G *et al*. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; **28**: 1462–1536.



- 4 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.
- 5 Strauch 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* 2003; **17**: 349–352.
- 6 Milliez P, Girend 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.
- 7 Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, Canali C, Graniero GR, Palatini P *et al*. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1996; **27**: 1039–1045.
- 8 Sechi LA, Novello M, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi GL *et al*. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA* 2006; **295**: 2638–2645.
- 9 Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrák O, Strauch B, Widimský Jr J. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *J Hypertens* 2007; **25**: 1451–1457.
- 10 Strauch B, Petrák O, Wichterle D, Zelinka T, Holaj R, Widimský Jr J. Increased arterial wall stiffness in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2006; **19**: 909–914.
- 11 Krug AW, Ehrhart-Bornstein M. Aldosterone and metabolic syndrome: is increased aldosterone in metabolic syndrome patients an additional risk factor? *Hypertension* 2008; **51**: 1252–1258.
- 12 Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med* 2009; **150**: 776–783.
- 13 Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della Mea P, Ermani M *et al*. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 454–459.
- 14 Fallo F, Federspil G, Veglio F, Mulatero P. The metabolic syndrome in primary aldosteronism. *Curr Hypertens Rep* 2007; **9**: 106–111.
- 15 Ronconi V, Turchi F, Rilli S, Di Mattia D, Agostinelli L, Boscaro M *et al*. Metabolic syndrome in primary aldosteronism and essential hypertension: relationship to adiponectin gene variants. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; **20**: 93–100.
- 16 Matrozoza J, Steichen O, Amar L, Zacharieva S, Jeunemaitre X, Plouin PF. Fasting plasma glucose and serum lipids in patients with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension* 2009; **53**: 605–610.
- 17 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.
- 18 Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; **23**: 469–480.
- 19 Alberti K, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA *et al*. Harmonizing the metabolic syndrome: a Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; **120**: 1640–1645.
- 20 McAreavey D, Murray G, Lever A, Robertson J. Similarity of idiopathic aldosteronism and essential hypertension. A statistical comparison. *Hypertension* 1983; **5**: 116–121.
- 21 Bochud M, Nussberger J, Bovet P, Maillard MR, Elston RC, Paccaud F *et al*. Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome. *Hypertension* 2006; **48**: 239–245.
- 22 Kidambi S, Kotchen JM, Grim CE, Raff H, Mao J, Singh RJ *et al*. Association of adrenal steroids with hypertension and the metabolic syndrome in Blacks. *Hypertension* 2007; **49**: 704–711.
- 23 Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Fabris B, Caridi G, Ferri C *et al*. Body mass index predicts plasma aldosterone concentrations in overweight-obese primary hypertensive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 2566–2571.
- 24 Lastra-Lastra G, Sowers JR, Restrepo-Erao K, Manrique-Acevedo C, Lastra-González G. Role of aldosterone and angiotensin II in insulin resistance: an update. *Clin Endocrinol* 2009; **71**: 1–6.
- 25 Zennaro M, Caprio M, Fève B. Mineralocorticoid receptors in the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2009; **20**: 444–451.
- 26 Henquin JC. Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose. *Diabetes* 2000; **49**: 1751–1760.
- 27 Fallo F, Della Mea P, Sonino N, Bertello C, Ermani M, Vettor R *et al*. Adiponectin and insulin sensitivity in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 2007; **20**: 855–861.
- 28 Sindelka G, Widimský J, Haas T, Prázný M, Hilgertová J, Skrha J. Insulin action in primary hyperaldosteronism before and after surgical or pharmacological treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; **108**: 21–25.
- 29 Widimský J, Strauch B, Sindelka G, Skrha J. Can primary hyperaldosteronism be considered as a specific form of diabetes mellitus? *Physiol Res* 2001; **50**: 603–607.
- 30 Fallo F, Federspil G, Veglio F, Mulatero P. The metabolic syndrome in primary aldosteronism. *Curr Diab Rep* 2008; **8**: 42–47.
- 31 Catena C, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi G, Novello M *et al*. Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 3457–3463.
- 32 Giacchetti G, Turchi F, Boscaro M, Ronconi V. Management of primary aldosteronism: its complications and their outcomes after treatment. *Curr Vasc Pharmacol* 2009; **7**: 244–249.

## 11.2 Mají hlavní formy primárního hyperaldosteronismu rozdílný fenotyp?

**Cíl práce:** Primární hyperaldosteronismus (PA) je nejčastější příčinou endokrinní hypertenze s vysokým výskytem kardiovaskulárních komplikací. V naší předchozí práci jsme potvrdili vyšší výskyt metabolických poruch u pacientů s idiopatickým hyperaldosteronismem (IHA) ve srovnání s pacienty s aldosteron produkujícím adenomem (APA). Cílem naší studie je vyhodnotit potenciální rozdíly ve výskytu subklinického orgánového poškození tepen (arteriální tuhost) a poškození ledvin (mikroalbuminurie) mezi dvěma hlavními typy PA.

**Metodika:** Diagnóza konkrétní formy PA byla založena na separovaných odběrech z nadledvinových žil a/nebo na základě histologického vyšetření. Analyzovali jsme klinické a laboratorní údaje 72 pacientů s PA (z toho 36 pacientů s IHA, 36 pacientů s APA). Arteriální tuhost byla vyjádřena pomocí karotido-femorální rychlosti šíření pulzní vlny (PWV) a poškození ledvin pomocí mikroalbuminurie (UAE).

**Výsledky:** Pacienti s IHA mají signifikantně ( $p < 0,03$ ) vyšší výskyt metabolického syndromu (17% u APA, 35% u IHA), vyšší hladiny triglyceridů ( $1,37 \pm 0,71$  mmol/l u APA,  $1,85 \pm 0,87$  mmol/l u IHA), nižší hladiny HDL cholesterolu ( $1,25 \pm 0,28$  mmol/l u APA,  $1,06 \pm 0,25$  mmol/l u IHA), vyšší PWV ( $7,91 \pm 1,61$  m/s u APA,  $8,99 \pm 1,77$  m/s u IHA) a vyšší UAE ( $12,93 \pm 2,21$  mg/l u APA,  $28,09 \pm 6,66$  mg/l u IHA).

**Závěr:** Zdá se, že pacienti s idiopatickým hyperaldosteronismem mají odlišný fenotyp ve srovnání s pacienty s aldosteron produkujícím adenomem.

Článek byl publikován v *Physiological Research*. Kompletní znění článku je přiloženo v anglickém jazyce.

## Have Main Types of Primary Aldosteronism Different Phenotype?

Z. ŠOMLÓOVÁ<sup>1</sup>, T. INDRA<sup>1</sup>, J. ROSA<sup>1</sup>, O. PETRÁK<sup>1</sup>, B. ŠTRAUCH<sup>1</sup>, T. ZELINKA<sup>1</sup>, R. HOLAJ<sup>1</sup>, J. WIDIMSKÝ JR.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Third Department of Internal Medicine – Center for Hypertension, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic

Received February 12, 2012

Accepted May 18, 2012

On-line June 6, 2012

### Summary

Primary aldosteronism (PA) is the most common cause of endocrine hypertension with a high frequency of cardiovascular complications. We found in our previous study higher occurrence of metabolic disturbances in patients with idiopathic hyperaldosteronism (IHA) compared to subjects with aldosterone-producing adenoma (APA). The aim of our present study is to evaluate potential differences in the frequency of end-organ damage (arterial stiffness and microalbuminuria) between two main types of PA. The diagnosis of the particular form of PA was based on adrenal venous sampling and/or histopathological examination. We analyzed clinical and laboratory data from 72 patients with PA (36 with IHA, 36 with APA). The arterial stiffness was expressed as the carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) and the renal damage as urinary albumin excretion levels (UAE). Patients with IHA had significantly ( $p < 0.03$ ) higher prevalence of metabolic syndrome (17 % in APA, 35 % in IHA), higher triglycerides ( $1.37 \pm 0.71$  mmol/l in APA,  $1.85 \pm 0.87$  mmol/l in IHA), lower HDL cholesterol ( $1.25 \pm 0.28$  mmol/l in APA,  $1.06 \pm 0.25$  mmol/l in IHA), higher PWV ( $7.91 \pm 1.61$  m/s in APA,  $8.99 \pm 1.77$  m/s in IHA) and higher UAE ( $12.93 \pm 2.21$  mg/l in APA,  $28.09 \pm 6.66$  mg/l in IHA). It seems that patients with IHA may have a slightly different phenotype compared to APA.

### Key words

Primary aldosteronism • Aldosterone producing adenoma • Idiopathic hyperaldosteronism • Pulse wave velocity • Metabolic profile

### Corresponding author

Z. Šomlůová, Third Department of Internal Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, U Nemocnice 2, Prague, Czech Republic. E-mail: zsomloova@seznam.cz

The prevalence of primary aldosteronism (PA) characterized by autonomous overproduction of aldosterone is in the non-selected hypertensive population around 11 % (Rossi *et al.* 2006a) and in a preselected population of patients with severe hypertension 19 % (Štrauch *et al.* 2003). The main forms of PA are idiopathic aldosteronism (IHA) caused by bilateral adrenal hyperplasia and unilateral aldosterone producing adenoma (APA). Other forms of PA are less common, and include unilateral hyperplasia and rare familial aldosteronism type I and II. Recent data show that patients with PA have a significantly higher rate of cardiovascular risk than patients with essential hypertension (EH) (Catena *et al.* 2008). There is a higher rate of left ventricular hypertrophy (Rossi *et al.* 1996), stroke, atrial fibrillation, myocardial infarction (Milliez *et al.* 2005), higher urinary albumin excretion (Rossi *et al.* 2006b), increased intima-media thickness of the common carotid artery (Holaj and Widimský 2008) and higher prevalence of metabolic syndrome (Fallo *et al.* 2006, 2008, Ronconi *et al.* 2010) in patients with PA. It was also reported that patients with PA have higher aortic wall stiffness measured by PWV compared to patients with EH (Strauch *et al.* 2006, Bernini *et al.* 2008). Specific treatment with adrenalectomy might reverse these changes (Strauch *et al.* 2008).

There are only few data regarding potential clinical differences between the two main types of primary aldosteronism. McAreavey published in 1983, that there is a similarity of idiopathic aldosteronism and essential hypertension and both these types of hypertension may differ from aldosterone producing

adenoma (McAreevey *et al.* 1983). Young and Blumenfeld later showed differences between the two types of primary aldosteronism; patients with APA have more severe hypertension, more frequent hypokalemia, higher plasma aldosterone levels and are younger than those with IHA (Young and Klee 1988, Blumenfeld *et al.* 1994). In our last study we found differences in the prevalence of the metabolic syndrome and in lipid levels between APA and IHA. Patients with IHA have a higher prevalence of metabolic syndrome, higher levels of triglycerides and higher prevalence of hyperlipidemia than patients with APA (Šomlóová *et al.* 2010). We hypothesized that patients with IHA may have compared to APA higher frequency of end-organ damage due to metabolic disturbances. It has been previously demonstrated that arterial stiffness increases with blood pressure levels, age, obesity, DM (Aoun *et al.* 2001, Mitchell *et al.* 2007), atherosclerosis (van Popele *et al.* 2001), end-stage renal disease (London *et al.* 1990) and lipid disorders (Wilkinson *et al.* 2002). Microalbuminuria levels may reflect metabolic and vascular abnormalities.

We retrospectively studied 72 patients with primary aldosteronism classified into IHA and APA according the guidelines (Funder *et al.* 2008). Patients were divided according to the subtypes in 2 subgroups – APA (32 pts.) and IHA (32 pts.) matched by age, sex and blood pressure levels. Subjects were recruited from patients referred to our Hypertension center in order to exclude secondary hypertension between the years 2004–2011. Patients with renal failure were not included into this study, and all the patients were on a normal sodium/potassium diet with no caloric restrictions. Previous anti-hypertensive therapy was withdrawn in all patients at least two weeks (in case of spironolactone at least 4 weeks) before the investigation. To standardize the treatment and to eliminate the interference of anti-hypertensive drugs with the renin-angiotensin-aldosterone system, the anti-hypertension therapy for all patients was switched to an alpha-blocker (doxazosin) and slow-releasing calcium channel blocker (verapamil). Patients with hypokalemia have continued with oral potassium supplementation. The suspicion of PA was based on the findings of aldosterone renin ratio (ARR)  $>30$  (ng/dl)/(ng/ml/h), plasma renin activity (PRA)  $<0.7$  ng/ml/h and plasma aldosterone  $>15$  ng/dl when measured after two-hour upright position. The diagnosis of PA was confirmed by the lack of aldosterone suppression ( $<7$  ng/dl) following an intravenous saline load (2 liters of 0.9 % saline infused over 4 hours).

Differential diagnosis of PA forms (IHA and APA) was supported by a computed tomography scan and by a selective adrenal venous sampling (AVS). Adrenal venous sampling was performed without ACTH stimulation as recommended elsewhere (Funder *et al.* 2008). We used AVS criteria according to previously published guidelines (Funder *et al.* 2008), selectivity was defined as adrenal vein/inferior vena cava cortisol gradient  $>2$  and the lateralization was considered to be present when the aldosterone/cortisol ratio at one side was at least 2-times greater than that in contralateral vein. In addition, the diagnosis of APA was confirmed when successful laparoscopic adrenalectomy was associated with normalization of plasma renin activity and plasma aldosterone levels, and by histological verification. All hormonal tests were performed by radioimmunoanalysis using commercially available kits (Immunotech, Beckman Coulter Company, Prague, Czech Republic). All other biochemical parameters were analyzed using multianalyzers (Hitachi 717, Boehringer Mannheim, Germany) in the Institutional Central Laboratory. Clinical blood pressure (BP) values were obtained using a validated oscillometric sphygmomanometer (Dinamap, Critikon, Tampa, FL, USA). Three measurements of blood pressure were obtained in the sitting position after a five minute rest period. Final office blood pressure was calculated as average from the second and third blood pressure readings. The 24-hour ambulatory blood pressure monitoring was performed during hospitalization using an oscillometric device (SpaceLabs 90207, SpaceLabs Medical, Redmond, WA, USA). PWV was measured with the applanation tonometer Sphygmocor (AtCor Medical, Australia). Subjects were studied after overnight fasting and after a 15 minute resting period, during which the patient was in a supine position in a quiet room. Aortic PWV was assessed by the time difference between pulse wave upstrokes consecutively measured at the right common carotid artery and right femoral artery, then aligned by the ECG-based trigger. The ‘percentage pulse height algorithm’ was used to locate the foot of the pulse waves. To define the metabolic syndrome (MS) we used the common definition for clinical diagnosis of the MS published in 2009 (Alberti *et al.* 2009). The statistical analysis was performed by STATISTICA software vers.10 (Statsoft Inc, Tulsa, OK, USA). Data are expressed depending on the normal/non-normal distribution (Shapiro-Wilks W-test) as means  $\pm$  standard deviations or means  $\pm$  standard errors of means. Between-group comparisons

were performed by two-tailed t-test for independent samples. The Kruskal-Wallis test was used for non-normally distributed variables. Pearson's correlation analysis and multiple regression analysis (stepwise forward method) were applied to assess the relationship among PWV/microalbuminuria and clinical/laboratory parameters (variables which significantly correlated in Pearson's correlation analysis entered multiple regression analysis). P-value <0.05 was considered significant.

The basic clinical characteristics of the studied groups are shown in Table 1. We reported no significant differences in age and duration of hypertension at the time of our investigation among the studied groups. As expected, BMI, triglycerides levels, the prevalence of the metabolic syndrome and hyperlipidemia was higher in patients with IHA. In addition, HDL cholesterol levels were lower in IHA. Aldosterone levels on the contrary were higher in patients with APA. There were no differences in the prevalence of glucose metabolism disorders and use of antidiabetic drugs among the groups. Microalbuminuria was significantly higher in patients

with IHA; however, there were no intergroup differences in creatinine levels, GFR estimated with the Cockcroft formula and in age, blood pressure levels and the prevalence of diabetes. Microalbuminuria correlated with triglycerides level and with 24-hour systolic blood pressure, but after multiple regression analysis none of them remained significant predictor factor for microalbuminuria. The differences in hemodynamic parameters and arterial stiffness are summarized in Table 2. Central PWV was significantly higher in patients with IHA compared to patients with APA, while clinical blood pressure measured during the examination was comparable between the two groups. There were also no significant differences in 24-hour blood pressure monitoring. After multiple regressions analysis 24-hour systolic blood pressure and diastolic blood pressure were the main predictors of PWV. The difference in PWV remained significant after adjustments for 24-hour systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (p=0.01 for PWV).

**Table 1.** Basic metabolic, biochemical and hormonal characteristics.

	n	APA	n	IHA	p
Sex (men %)	36	58.00	36	67.00	NS
Age, y	36	46.23 ± 11.41	36	48.93 ± 6.62	NS
Duration of hypertension, y	36	7.97 ± 6.51	36	10.93 ± 8.20	NS
Height, cm	36	174.50 ± 10.45	36	174.58 ± 7.66	NS
Weight, kg	36	85.76 ± 18.36	36	92.49 ± 13.33	NS
BMI, kg/m <sup>2</sup>	36	28.17 ± 4.63	36	30.32 ± 3.59	0.031
Metabolic syndrome, %	36	17.00	36	39.00	0.035
Hyperlipidemia, %	36	42.00	36	72.00	0.009
Glucose metabolism disorders, %	36	11.00	36	25.00	NS
Serum sodium, mmol/l	36	144.03 ± 2.95	36	143.19 ± 2.63	NS
Serum potassium, mmol/l	36	3.38 ± 0.51	36	3.63 ± 0.43	0.026
Serum creatinine, umol/l	36	78.33 ± 16.90	36	84.33 ± 20.07	NS
GFR, Cockcroft formula, ml/s	36	1.99 ± 0.53	36	2.01 ± 0.44	NS
Microalbuminuria, mg/l	18	12.93 ± 2.21	18	28.09 ± 6.66	0.038
Glucose level, mmol/l	34	4.83 ± 0.54	35	5.11 ± 0.83	NS
Total cholesterol, mmol/l	36	4.88 ± 0.96	35	4.83 ± 1.03	NS
Triglycerides, mmol/l	36	1.37 ± 0.71	35	1.85 ± 0.87	0.013
HDL cholesterol, mmol/l	36	1.25 ± 0.28	33	1.06 ± 0.25	0.003
LDL cholesterol, mmol/l	36	3.02 ± 0.84	33	2.87 ± 0.87	NS
Plasma aldosterone, ng/l	36	694.12 ± 76.67	36	453.12 ± 38.52	0.023
PRA, ug/l/h	35	0.43 ± 0.04	35	0.48 ± 0.04	NS
ARR	35	224.36 ± 38.45	35	126.11 ± 20.75	0.015

Abbreviations: APA – aldosterone producing adenoma, IHA – idiopathic hyperaldosteronism, BMI – body mass index, GFR – glomerular filtration rate, PRA – plasma renin activity, ARR – aldosterone-renin-ratio.

**Table 2.** Blood pressure levels and pulse wave velocity.

	n	APA	n	IHA	p
Systolic BP in 24 h, mm Hg	36	148.28 ± 12.79	33	148.24 ± 17.95	NS
Diastolic BP in 24 h, mm Hg	36	92.19 ± 8.40	33	90.63 ± 12.08	NS
HR in 24 h, min <sup>-1</sup>	36	68.75 ± 9.22	33	68.14 ± 8.21	NS
Systolic BP, mm Hg	36	157.94 ± 20.74	36	159.92 ± 20.08	NS
Diastolic BP, mm Hg	36	91.19 ± 12.17	36	91.28 ± 12.36	NS
HR, min <sup>-1</sup>	36	68.22 ± 12.73	36	65.08 ± 10.31	NS
Aortic augmentation index, %	34	25.94 ± 8.56	36	23.95 ± 8.97	NS
PWV, m/s	36	7.91 ± 1.61	36	8.99 ± 1.77	0.008

Abbreviations: APA – aldosterone producing adenoma, IHA – idiopathic hyperaldosteronism, BP – blood pressure, HR – heart rate, PWV – pulse wave velocity.

Our data indicate that between APA and IHA are not only metabolic differences but also differences in studied markers of end-organ damage. Patients with IHA have not only significantly higher prevalence of metabolic syndrome, hyperlipidemia, higher BMI, triglyceride levels, lower HDL cholesterol levels but also a significantly higher aortic stiffness measured by PWV and higher urinary albumin excretion compared to patients with APA. The precise mechanism responsible for metabolic and structural changes in patients with IHA is not clear and may involve several potential factors. Differences in arterial stiffness can be caused by dyslipidemia, higher BMI and local effect of aldosterone on the arterial wall. We found positive correlation between PWV and duration of hyperlipidemia, triglyceride levels and a negative correlation with HDL cholesterol levels; however, after a multiple regression analysis only 24-hour SBP remained a significant positive predictor factor of PWV. On the other hand arterial stiffness increases in obese patients and patients with lipid disorders (Mitchell *et al.* 2007). Proximal arterial compliance correlates with triglyceride levels, HDL cholesterol levels and with insulin levels (Neutel *et al.* 1992) and there might be a relationship between oxidative modification of LDL cholesterol and arterial distensibility (Toikka *et al.* 1999). The effect of aldosterone on the arterial wall may potentially also play a role in observed differences in PWV. Aldosterone overproduction has a negative effect on aortic stiffness (Strauch *et al.* 2006) and a successful treatment with adrenalectomy reverses this effect (Strauch *et al.* 2008). The mechanism of aldosterone-induced fibrosis of the vessel wall is still unclear, aldosterone may increase collagen I synthesis and the

number of endothelin receptors (Fullerton and Funder 1994, Robert *et al.* 1994). Aldosterone has also a rapid nongenomic effect on the vessel wall mediated via activation of intracellular mineralocorticoid receptors (MR) (Funder 2006). Through MR can aldosterone directly mediate effects in target organs independent of the regulatory roles of angiotensin II (Duprez 2007) and MR receptors could be localized in endothelial and vascular smooth muscle cells (Bauersachs and Fraccarollo 2006). Extra-adrenal synthesis of aldosterone in vascular wall and a localized paracrine effect may also play a role in vascular changes (Duprez 2007). However, we have not found any correlation between aldosterone levels and arterial stiffness, but the measured plasma aldosterone levels do not necessarily reflect the local effect of aldosterone on the arterial wall. Patients with PA have higher urinary albumin excretion compared to age and BP matched patients with EH (Catena *et al.* 2008). Several factors as endothelial dysfunction or glomerular damage may play a role (Rossi *et al.* 2006b). Albuminuria could be also due to the impairment of proximal tubular reabsorption caused by hypokalemic nephropathy (Ribstein *et al.* 2005). However, in the PAPY study, there were no differences in urinary albumin excretion between patients with normokalemic and hypokalemic PA (Rossi *et al.* 2006b). In our study there was a positive correlation between microalbuminuria and the triglycerides level and also with 24-hour systolic blood pressure, but after multiple regression analysis none of them remained significant predictor factor for microalbuminuria. We have not found any difference in urinary albumin excretion between normokalemic and hypokalemic patients.

In conclusion we have shown in our study that there might be not only metabolic differences between patients with APA and IHA but also differences in the frequency of end-organ damage. It thus seems that IHA may have slightly different phenotype compared to APA.

### Conflict of Interest

There is no conflict of interest.

### Acknowledgements

Supported by research grant PRVOUK-P35/LF1/5.

### References

- ALBERTI KGMM, ECKEL RH, GRUNDY SM, ZIMMET PZ, CLEEMAN JI, DONATO KA, FRUCHART J-C, JAMES WPT, LORIA CM, SMITH SC JR: Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* **120**: 1640-1645, 2009.
- 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.
- BAUERSACHS J, FRACCAROLLO D: Endothelial NO synthase target of aldosterone. *Hypertension* **48**: 27-28, 2006.
- 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.
- BLUMENFELD JD, SEALEY JE, SCHLUSSEL 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.
- CATENA C, COLUSSI G, NADALINI E, CHIUCH A, BAROSELLI S, LAPENNA R, SECHI LA: Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med* **168**: 80-85, 2008.
- DUPREZ DA: Aldosterone and the vasculature: mechanisms mediating resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* **9**: 13-18, 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.
- FALLO F, FEDERSPIL G, VEGLIO F, MULATERO P: The metabolic syndrome in primary aldosteronism. *Curr Diab Rep* **8**: 42-47, 2008.
- FULLERTON MJ, FUNDER JW: Aldosterone and cardiac fibrosis: in vitro studies. *Cardiovasc Res* **28**: 1863-1867, 1994.
- 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.
- FUNDER JW: Aldosterone and the cardiovascular system: genomic and nongenomic effects. *Endocrinology* **147**: 5564-5567, 2006.
- HOLAJ R, WIDIMSKÝ J JR: Increased carotid intima-media thickness in hypertensive patients with a high aldosterone/plasma renin activity ratio and elevated aldosterone plasma concentration. *J Hypertens* **26**: 1500-1501, 2008.
- 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.
- MCAREAVEY 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 PF, BLACHER J, SAFAR ME, MOURAD JJ: Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* **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.
- NEUTEL JM, SMITH DH, GRAETTINGER WF, WEBER MA: Dependency of arterial compliance on circulating neuroendocrine and metabolic factors in normal subjects. *Am J Cardiol* **69**: 1340-1344, 1992.
- 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.
- RIBSTEIN J, DU CAILAR G, FESLER P, MIMRAN A: Relative glomerular hyperfiltration in primary aldosteronism. *J Am Soc Nephrol* **16**: 1320-1325, 2005.
- ROBERT V, VAN THIEM N, CHEAV SL, MOUAS C, SWYNGHEDAUF B, DELCAYRE C: Increased cardiac types I and III collagen mRNAs in aldosterone-salt hypertension. *Hypertension* **24**: 30-36, 1994.
- 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.
- 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.
- ROSSI GP, BERNINI G, CALIUMI C, DESIDERI G, FABRIS B, FERRI C, GANZAROLI C, GIACCHETTI G, LETIZIA C, MACCARIO M: A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* **48**: 2293-2300, 2006a.
- 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, 2006b.
- 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.
- STRAUCH B, PETRÁK O, ZELINKA T, WICHTERLE D, HOLAJ R, KASALICKÝ M, SAFARÍK L, ROSA J, WIDIMSKÝ J JR: Adrenalectomy improves arterial stiffness in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* **21**: 1086-1092, 2008.
- ŠOMLÓOVÁ Z, WIDIMSKÝ J, ROSA J, WICHTERLE D, ŠTRAUCH B, PETRÁK O, ZELINKA T, VLKOVÁ J, MAŠEK M, DVOŘÁKOVÁ 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.
- 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.
- TOIKKA JO, NIEMI P, AHOTUPA M, NIINIKOSKI H, VIKKARI JS, RÖNNEMAA T, HARTIALA JJ, RAITAKARI OT: Large-artery elastic properties in young men: relationships to serum lipoproteins and oxidized low-density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **19**: 436-441, 1999.
- 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.
- YOUNG WF JR, KLEE GG: Primary aldosteronism. Diagnostic evaluation. *Endocrinol Metab Clin North Am* **17**: 367-395, 1988.



### 11.3 Periferní cévní tuhost u primárního hyperaldosteronismu

**Cíl práce:** Nadprodukce aldosteronu zvyšuje tuhost arteriální stěny akumulací různých typů kolagenních vláken a růstových faktorů. Naše předchozí studie ukázaly, že centrální (aortální) arteriální tuhost je zvýšena u pacientů s primárním hyperaldosteronismem (PA) nezávisle na přítomné hypertenzi, a že tyto změny mohou být reverzibilní po úspěšné adrenalectomii. K dispozici jsou pouze omezené údaje o potenciálním dopadu mineralokortikoidní nadprodukce na zhoršení periferní arteriální tuhosti. Tato studie je zaměřena na zkoumání účinku nadprodukce aldosteronu na periferní arteriální tuhost hodnocenou pomocí periferní (a. femoralis –a. tibialis) rychlosti šíření pulzní vlny (PWV) u pacientů s PA ve srovnání s pacienty s esenciální hypertenzí.

**Metodika:** vyšetřili jsme 49 pacientů s potvrzeným primárním hyperaldosteronismem a 49 pacientů s esenciální hypertenzí srovnatelného věku, krevního tlaku, body mass indexu, lipidového profilu a hladiny lačné glykémie. PWV byla měřena pomocí aplanačního tonometru Sphygmocor.

**Výsledky:** Periferní i centrální rychlost šíření pulzní vlny byly signifikantně vyšší u pacientů s primárním hyperaldosteronismem ve srovnání s pacienty s esenciální hypertenzí, zatímco hodnoty klinického krevního tlaku byly podobné. Plasmatická hladina aldosteronu byla hlavním prediktivním faktorem periferní rychlosti šíření pulzní vlny u pacientů s primárním hyperaldosteronismem.

**Závěr:** Naše data ukazují, že nadprodukce aldosteronu u pacientů s primárním hyperaldosteronismem 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.

Článek byl publikován v *Physiological Research*. Kompletní znění článku je přiloženo v anglickém jazyce.

## PERIPHERAL ARTERIAL STIFFNESS IN PRIMARY ALDOSTERONISM

Jan Rosa<sup>1,2</sup>, Zuzana Somloova<sup>1</sup>, Ondrej Petrak<sup>1</sup>, Branislav Strauch<sup>1</sup>, Tomas Indra<sup>1</sup>,  
Michal Senitko<sup>3</sup>, Tomas Zelinka<sup>1</sup>, Robert Holaj<sup>1</sup>, Jiri Widimsky jr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>3rd Department of Internal Medicine, General Faculty Hospital, First Medical  
Faculty, Charles University, Prague;

<sup>2</sup>3rd Department of Internal Medicine, University Hospital Kralovske Vinohrady, Third  
Medical Faculty, Charles University, Prague and

<sup>3</sup>Department of Medicine, University of Mississippi Medical Center, Jackson, USA.

**Correspondence to:** Jan Rosa, 3rd Department of Internal Medicine, General  
Faculty Hospital, U Nemocnice 2, 128 08 Prague, Czech Republic,  
tel.:+420224962945, fax:+420224963245, email: jan.rosa@lf1.cuni.cz

**Short title:** Peripheral pulse wave velocity in primary aldosteronism

## **SUMMARY**

Aldosterone overproduction increases arterial wall stiffness by accumulation of different types of collagen fibres and growth factors. Our previous studies showed that central (aortic) arterial stiffness is increased in primary aldosteronism (PA) independently of concomitant hypertension and that these changes might be reversible after successful adrenalectomy. There is limited data available on the potential impact of mineralocorticoid overproduction on the deterioration of peripheral arterial stiffness. The current study was thus aimed at investigating the effect of aldosterone overproduction on peripheral arterial stiffness assessed by peripheral (femoral-ankle) pulse wave velocity (PWV) in PA patients compared with essential hypertension (EH) patients.

Forty-nine patients with confirmed PA and 49 patients with EH were matched for age, blood pressure, body mass index, lipid profile, and fasting glucose. PWV was obtained using the Sphygmocor applanation tonometer.

Both peripheral and central PWV were significantly higher in PA patients compared to EH patients, while clinical blood pressures were similar. Plasma aldosterone level was the main predictor of peripheral PWV in PA.

Our data indicate aldosterone overproduction in PA does not preferentially affect central arterial system. Fibroproliferative effect of higher aldosterone levels lead to alteration of central-elastic as well as peripheral-muscular arteries with subsequent increase in its stiffness.

**KEYWORDS:** peripheral arterial stiffness, primary aldosteronism, peripheral pulse wave velocity

## INTRODUCTION

Primary aldosteronism (PA) is characterized by the autonomous overproduction of aldosterone by the adrenal glands generally caused by adrenocortical adenoma or bilateral adrenal hyperplasia. The prevalence of PA in patients with any stage of hypertension varies from 5 to 15% (Funder *et al.* 2008; Mulatero *et al.* 2011; Rossi 2010; Takeda *et al.* 2011). We have previously shown that PA is the most frequent form of secondary hypertension with a prevalence of 19% in moderate to severe hypertension (Strauch *et al.* 2003) among patients admitted to our hypertension unit.

Previous studies also indicated that patients with PA might be at higher cardiovascular risk than patients with essential hypertension (EH) (Catena *et al.* 2008). Increased left ventricular mass, significant impairment of diastolic dysfunction (Rossi *et al.* 1996), more frequent renal function impairment (Wu *et al.* 2011), increased intima-media thickness of common carotid arteries (Holaj *et al.* 2007), or impaired diurnal blood pressure variation (Zelinka *et al.* 2004) are all present more frequently in patients with PA than in EH.

Aldosterone overproduction leads to functional and structural changes of arterial system. Animal models demonstrate that aldosterone substantially contributes to the accumulation of different types of collagen fibres and growth factors in vascular smooth muscle cells. Aldosterone receptor antagonists (e.g. spironolactone) may prevent or be able to reverse these changes (Martin-Fernandez *et al.* 2011). However, there are limited studies examining aldosterone effect on vascular changes in humans (Joffe and Adler 2005; Mahmud and Feely 2005). Different effect of aldosterone overproduction might be present in different segments of arterial tree with changing vascular wall's composition.

The prognostic value of central arterial stiffness is well established (Mitchell *et al.* 2010) and aortic pulse wave velocity (PWV) predicts cardiovascular mortality and morbidity beyond classical risk factors (Vlachopoulos *et al.* 2010). However, there are currently limited studies dealing with the predictive value of peripheral arterial stiffness for cardiovascular morbidity and this relationship remains unclear (Bernini *et al.* 2008; Choi *et al.* 2010; Khandanpour *et al.* 2009; Tsuchikura *et al.* 2010).

Peripheral arterial stiffness investigation might be valuable in screening for and evaluating the severity of peripheral arterial disease (Khandanpour *et al.* 2009). On the other hand, the preferential increase in central arterial stiffness is found not only in coronary artery disease but in cerebrovascular disease and peripheral artery disease as well (Tsuchikura *et al.* 2010). Similarly, aging has a greater effect on the central than the peripheral arterial system (Choi *et al.* 2010).

Patients with PA had greater aortic wall stiffness by PWV compared to EH patients in our previous study (Strauch *et al.* 2006). Similar results were seen in the study by Bernini *et al.* (Bernini *et al.* 2008) and specific treatment with adrenalectomy might reverse these changes (Strauch *et al.* 2008). There is lack of data concerning the relationship between aldosterone overproduction and changes in peripheral, muscular arteries in humans. The current study was thus aimed at investigating the effect of aldosterone overproduction on peripheral arterial stiffness assessed by femoral-ankle PWV in PA patients in comparison to EH patients.

## **METHODS**

### **Study population**

A total of 49 patients with confirmed PA and 49 patients with EH were assessed. The examination of all subjects was performed after discontinuation of their usual antihypertensive therapy. Patients were switched to an alpha-blocker (doxazosine) and/or slow-release calcium channel blocker (verapamil) at least 14 days prior to admission to eliminate the interference of other antihypertensive drugs with the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS). Spironolactone was stopped 6 weeks before investigation. This wash out period is generally accepted in PA diagnosis algorithm (Funder *et al.* 2008). The screening for the diagnosis of PA was based on an elevated aldosterone-to-renin ratio (ARR)  $\geq 40$  ((ng/dl)/(ng/ml/h)) when plasma renin activity (PRA) and aldosterone levels were measured post 2 hours in the upright position also with suppressed PRA ( $\leq 0.7$  ng/ml/h) and elevated plasma aldosterone ( $\geq 15$  ng/dl). The diagnosis of PA was confirmed by the absence of plasma aldosterone suppression (plasma aldosterone  $\leq 7$  ng/dl) after saline infusion (2 liters 0.9% saline infused over 4 hours) (Funder *et al.* 2008; Mulatero *et al.* 2011).

The diagnosis of EH was made by exclusion of the most common forms of secondary hypertension (PA, pheochromocytoma, Cushing's syndrome, renal parenchymal disease and renovascular hypertension). PA was excluded according to normal ARR and aldosterone suppression presence after saline infusion.

### **Pulse wave velocity**

All subjects underwent PWV assessment with the applanation tonometer

Sphygmocor (AtCor Medical, Australia). Subjects were studied by a single examiner after overnight fasting and after a 15minute resting period, during which the patient was in a supine position in a quiet room. Central (aortic) PWV was assessed by the time difference between pulse wave upstrokes consecutively measured at the right common carotid artery and right femoral artery, then aligned by the ECG-based trigger. The 'percentage pulse height algorithm' was used to locate the foot of the pulse waves. To determine the distance between measured sites subtraction method was used (sternal notch to femoral site minus sternal notch to carotid site). Similarly, peripheral femoral-ankle PWV (pPWV) was assessed by the time difference between pulse wave upstrokes measured at the right femoral artery and right tibial anterior or posterior artery.

### **Blood pressure measurements**

Clinical blood pressure values were obtained using an oscillometric sphygmomanometer (Dinamap, Critikon, Tampa, FL, USA) according to European Society of Hypertension Guidelines just before PWV measurement (Mancia *et al.* 2007). Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) during hospitalization was performed using an oscillometric device (SpaceLabs 90207; SpaceLabs Medical, Redmond, WA, USA). This was not performed during the saline infusion load.**Laboratory tests**

All hormonal tests were performed by radioimmunoanalysis using commercially available kits (Immunotech, Beckman Coulter Company, Prague, Czech Republic). All other biochemical parameters were analyzed using multianalyzers (Hitachi 717, Boehringer Mannheim, Germany) in the Institutional Central Laboratory.

## **Statistical analysis**

Depending on the normal/non-normal distribution (Shapiro–Wilks W-test) of individual variables, the results are shown as means  $\pm$  standard deviations or medians (interquartile range). Between-group comparisons were performed by two-tailed t-test for independent samples. The Kruskal–Wallis test was used for non-normally distributed variables. Pearson’s correlation analysis and multiple regression analysis (stepwise forward method) were applied to assess the relationship among central PWV/pPWV and clinical/laboratory parameters (variables which significantly correlated in Pearson’s correlation analysis entered multiple regression analysis). For between-group central PWV/pPWV comparisons, a multivariate regression model was used to adjust for confounding indices. P-value  $<0.05$  was considered to be significant. The statistical analysis was performed by STATISTICA software version 8 (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

## **RESULTS**

The basic clinical characteristics of studied groups are shown in Table 1. There were no significant differences in age, duration of hypertension, body mass index, lipid profile, fasting glucose levels, or creatinine levels between PA and EH groups. As expected, plasma potassium and PRA levels were significantly lower in PA participants and similarly, plasma aldosterone, ARR, and sodium levels were higher. Microalbuminuria was significantly higher in PA patients, however, there were no differences in creatinine clearance corrected for body surface area or estimated glomerular filtration (according to Cockcroft-Gault formula). Both groups were comparable in dyslipidemia, diabetes mellitus type 2 occurrence, as well as in statins



and antidiabetic agents use. The differences in hemodynamic parameters and pulse wave indices are summarized in Table 2. Both peripheral (11.59 vs. 10.7 m/s,  $p < 0.005$ ) and central PWV (8.7 vs. 8.0 m/s,  $p = 0.023$ ) were significantly higher in PA when compared to EH patients, while clinical blood pressure was comparable (154/89 vs. 150/89 mmHg,  $p > 0.05$ ). The results are illustrated in Figure 1 and Table 2. Despite the fact, that PA patients had significantly higher 24 hour ambulatory BP than EH, this difference remained significant after adjustments for age, clinical and 24h mean blood pressure ( $p = 0.018$  for pPWV;  $p = 0.026$  for central PWV). After multiple regression analysis, aldosterone levels appeared to be the main predictor of pPWV, while age and clinical systolic BP were the main predictors of central PWV in PA. On the other hand, increased PRA with 24-hour diastolic BP and age with pulse pressure were the main predictors of pPWV and central PWV, respectively, in EH patients. Unlike EH patients, no relationship among 24hour blood pressure indices and central/peripheral PWV was found in PA patients after multiple regression analysis. Table 3 summarizes the results of multiple regression analysis. Using logistic regression analysis for PA, central and peripheral PWV seem to be most important determinants of PA. See Table 4 for results.

## **DISCUSSION**

The effect of aldosterone overproduction may contribute to increased aortic stiffness and to higher intima-media thickness of carotid arteries (Holaj *et al.* 2007; Strauch *et al.* 2006). Furthermore, increased aortic stiffness might be reversible after successful treatment with adrenalectomy (Strauch *et al.* 2008).

The results of this investigation demonstrated higher central and peripheral arterial stiffness in PA patients in comparison to EH patients. Fibroproliferative effects

of higher aldosterone levels might lead to alteration of central-elastic as well as peripheral-muscular arteries with subsequent increase in arterial stiffness. Total collagen and type III vascular collagen were found significantly higher in PA patients than in EH in small resistance arteries (Rizzoni *et al.* 2006). Similar changes might be expected in greater muscular and elastic arteries.

In vitro or animal studies proved fibroproliferative effects of aldosterone with accumulation of different types of collagen fibers and growth factors in vascular smooth muscle cell. However, there is lack of evidence of a direct relation between vascular stiffness and plasma aldosterone levels in humans and also no correlation between plasma aldosterone level and the morpho-functional parameters was found (Bernini *et al.* 2008; Joffe *et al.* 2005; Mahmud *et al.* 2005). Positive correlations were found between the ARR and parameters of pulse wave analysis (which represents systemic arterial stiffness) and its parameters, e.g. central blood pressure and augmentation index. These parameters are all related to cardiovascular diseases (CVD) to a similar extent as classic CVD risk factors. However PWV is considered to be a more precise marker of arterial stiffness (Mitchell *et al.* 2010), but there are no correlations between ARR and PWV (Mahmud *et al.* 2005). This might be explained by the hypothesis that aldosterone levels detected during the examination may not correspond to the chronic impact of aldosteronism prior to diagnosis of PA. Also, circulating aldosterone levels do not reflect local aldosterone effect on the vascular wall and plasma aldosterone levels may not reflect the local production of aldosterone in the vascular wall. In our study, multiple regression analysis showed, that plasma aldosterone level might be one of the most important predictors of peripheral PWV in PA. This fact and the finding of correlation of PRA after multiple regression analysis in EH suggest the importance of the role of RAAS in peripheral arterial stiffness.

However, no similar correlations were found in central PWV, neither in PA, nor in EH. Age and clinical blood pressure parameters seem to be the most important predictors of aortic PWV. These results suggest possible different effect and different mechanisms of action of aldosterone overproduction on central and peripheral arteries. There are several explanations, but the exact mechanisms are not clear. Some vascular changes might be the result of aldosterone induced higher blood pressure load, but it seems that changes are independent of actions that can be attributed to blood pressure rise (Schiffrin 2006; Williams 2005). The results might be explained by different effects of aldosterone on different parts of arterial tree with different composition of vessel wall. Either delayed (genomic) or rapid (nongenomic) mechanisms of action of aldosterone might be involved as well.

As expected, higher serum sodium and lower serum potassium levels were found in PA group as a result of aldosterone overproduction. Similarly, higher excretion of urinary potassium was found. There is evidence, that high salt intake might be associated with an increased arterial stiffness in humans and positive correlation of plasma sodium level with central PWV was found (Safar and Benetos 2003; Strauch *et al.* 2006). Changes in potassium balance may mediate some vascular effects of aldosterone, however aldosterone-mediated changes in potassium homeostasis do not appear to myocardial necrosis in experimental models (Martinez *et al.* 2002). Levels of urinary minerals excretion might be in relationship with central hemodynamics (Park *et al.* 2011). However, we found no correlation among plasma and urine minerals with PWV neither in PA, nor in EH group.

Significant differences in 24hour ABPM indices might attenuate our results, but the difference in central and peripheral PWV remained significant after adjustment for mean 24h BP. Furthermore, after multiple regression analysis, no relation among

24hour blood pressure indices and central and peripheral PWV was found in PA patients.

There are few other possible limitations of our study. No ultrasound or angiography was performed to exclude the presence of femoral atherosclerosis or stenosis in studied patients. However, only patients with no signs of peripheral arterial disease according to history and physical examination were included. Men and women are not represented equally in PA group. Thus, we tried to maintain the same distribution in EH group. Furthermore, the prevalence of menopause in women was similar in both groups, and no women with hormone replacement therapy were involved. In the time of investigation and at least two weeks prior to investigation (spironolactone was stopped six weeks before) patients were on comparable antihypertensive treatment. However, we could not be able to exclude the effect of former therapy on arterial stiffness, because structural vascular alteration modify in longer periods. Nevertheless, the number of antihypertensive drugs used before switching was slightly higher in PA groups, and the amount of patients with history of spironolactone use was comparable in both groups. Other possible limitation of our study is the relatively small amount of studied subjects. As we published recently (Somloova *et al.* 2010), different phenotype might be found in PA patients according to the subtype of PA (aldosterone producing adenoma / idiopathic bilateral hyperplasia), which was not distinguished in the current study. We would like to expand the number of subjects and continue to study certain subtypes of PA in the future and to evaluate the effects of treatment.

In conclusion, the present study demonstrates that aldosterone overproduction in PA does not preferentially affect the central arterial system. Both central and peripheral arterial stiffness were increased in PA compared to EH. Our data suggest

that RAAS might play role in peripheral PWV and plasma aldosterone seems to be important predictor of peripheral PWV in PA.

### **CONFLICT OF INTEREST**

The authors declare no conflict of interest.

### **ACKNOWLEDGEMENTS**

This study was supported by research projects of the Ministry of Education of Czech Republic, Nos. 21620817 and 21620807 and by Charles University research project UNCE204010.

### **REFERENCES**

- 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.
- CATENA C, COLUSSI G, NADALINI E, CHIUCH A, BAROSELLI S, LAPENNA R, SECHI LA: Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med* **168**: 80-85, 2008.
- FUNDER JW, CAREY RM, FARDELLA C, GOMEZ-SANCHEZ CE, MANTERO F, STOWASSER M, YOUNG WF, JR., 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.
- HOLAJ R, ZELINKA T, WICHTERLE D, PETRAK O, STRAUCH B, WIDIMSKY J, JR.: Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary

aldosteronism in comparison with essential hypertension. *J Hypertens* **25**: 1451-1457, 2007.

CHOI CU, KIM EJ, KIM SH, SHIN SY, CHOI UJ, KIM JW, LIM HE, RHA SW, PARK CG, SEO HS, OH DJ: Differing effects of aging on central and peripheral blood pressures and pulse wave velocity: a direct intraarterial study. *J Hypertens* **28**: 1252-1260, 2010.

JOFFE HV, ADLER GK: Effect of aldosterone and mineralocorticoid receptor blockade on vascular inflammation. *Heart Fail Rev* **10**: 31-37, 2005.

KHANDANPOUR N, ARMON MP, JENNINGS B, CLARK A, MEYER FJ: The association between ankle brachial pressure index and pulse wave velocity: clinical implication of pulse wave velocity. *Angiology* **60**: 732-738, 2009.

MAHMUD A, FEELY J: Aldosterone-to-renin ratio, arterial stiffness, and the response to aldosterone antagonism in essential hypertension. *Am J Hypertens* **18**: 50-55, 2005.

MANCIA G, DE BACKER G, DOMINICZAK A, CIFKOVA R, FAGARD R, GERMANO G, GRASSI G, HEAGERTY AM, KJELDSEN SE, LAURENT S, NARKIEWICZ K, RUILOPE L, RYNKIEWICZ A, SCHMIEDER RE, BOUDIER HA, ZANCHETTI A, VAHANIAN A, CAMM J, DE CATERINA R, DEAN V, DICKSTEIN K, FILIPPATOS G, FUNCK-BRENTANO C, HELLEMANS I, KRISTENSEN SD, MCGREGOR K, SECHTEM U, SILBER S, TENDERA M, WIDIMSKY P, ZAMORANO JL, ERDINE S, KIEWSKI W, AGABITI-ROSEI E, AMBROSIONI E, LINDHOLM LH, VIIGIMAA M, ADAMOPOULOS S, AGABITI-ROSEI E, AMBROSIONI E, BERTOMEU V, CLEMENT D, ERDINE S, FARSANG C, GAITA D, LIP G, MALLION JM, MANOLIS AJ, NILSSON PM, O'BRIEN E, PONIKOWSKI P, REDON J, RUSCHITZKA F, TAMARGO J, VAN ZWIETEN P, WAEBER B, WILLIAMS B: 2007 Guidelines for the

Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* **25**: 1105-1187, 2007.

MARTIN-FERNANDEZ B, DE LAS HERAS N, MIANA M, BALLESTEROS S, DELGADO C, SONG S, HINTZE T, CACHOFEIRO V, LAHERA V: Structural, functional, and molecular alterations produced by aldosterone plus salt in rat heart: association with enhanced serum and glucocorticoid-regulated kinase-1 expression. *J Cardiovasc Pharmacol* **57**: 114-121, 2011.

MARTINEZ DV, ROCHA R, MATSUMURA M, OESTREICHER E, OCHOA-MAYA M, ROUBSANTHISUK W, WILLIAMS GH, ADLER GK: Cardiac damage prevention by eplerenone: comparison with low sodium diet or potassium loading. *Hypertension* **39**: 614-618, 2002.

MITCHELL GF, HWANG SJ, 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.

MULATERO P, MONTICONE S, VEGLIO F: Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord* **12**: 3-9, 2011.

PARK S, PARK JB, LAKATTA EG: Association of central hemodynamics with estimated 24-h urinary sodium in patients with hypertension. *J Hypertens* **29**: 1502-1507, 2011.

RIZZONI D, PAIARDI S, RODELLA L, PORTERI E, DE CIUCEIS C, REZZANI R, BOARI GE, ZANI F, MICLINI M, TIBERIO GA, 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.

ROSSI GP: Prevalence and diagnosis of primary aldosteronism. *Curr Hypertens Rep* **12**: 342-348, 2010.

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, BENETOS A: Factors influencing arterial stiffness in systolic hypertension in the elderly: role of sodium and the renin-angiotensin system. *Am J Hypertens* **16**: 249-258, 2003.

SCHIFFRIN EL: Effects of aldosterone on the vasculature. *Hypertension* **47**: 312-318, 2006.

SOMLOOVA Z, WIDIMSKY J, JR., ROSA J, WICHTERLE D, STRAUCH B, PETRAK O, ZELINKA T, VLKOVA J, MASEK M, DVORAKOVA 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.

STRAUCH B, PETRAK O, WICHTERLE D, ZELINKA T, HOLAJ R, WIDIMSKY J, JR.: Increased arterial wall stiffness in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *Am J Hypertens* **19**: 909-914, 2006.

STRAUCH B, PETRAK O, ZELINKA T, WICHTERLE D, HOLAJ R, KASALICKY M, SAFARIK L, ROSA J, WIDIMSKY J, JR.: Adrenalectomy improves arterial stiffness in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* **21**: 1086-1092, 2008.

STRAUCH B, ZELINKA T, HAMPF M, BERNHARDT R, WIDIMSKY J, JR.: Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens* **17**: 349-352, 2003.

TAKEDA Y, KARASHIMA S, YONEDA T: Primary aldosteronism, diagnosis and treatment in Japan. *Rev Endocr Metab Disord* **12**: 21-25, 2011.



TSUCHIKURA S, SHOJI T, KIMOTO E, SHINOHARA K, HATSUDA S, KOYAMA H, EMOTO M, NISHIZAWA Y: Central versus peripheral arterial stiffness in association with coronary, cerebral and peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* **211**: 480-485, 2010.

VLACHOPOULOS C, AZNAOURIDIS K, STEFANADIS C: Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* **55**: 1318-1327, 2010.

WILLIAMS GH: Cardiovascular benefits of aldosterone receptor antagonists: what about potassium? *Hypertension* **46**: 265-266, 2005.

WU VC, YANG SY, LIN JW, CHENG BW, KUO CC, TSAI CT, CHU TS, HUANG KH, WANG SM, LIN YH, CHIANG CK, CHANG HW, LIN CY, LIN LY, CHIU JS, HU FC, CHUEH SC, HO YL, LIU KL, LIN SL, YEN RF, WU KD: Kidney impairment in primary aldosteronism. *Clin Chim Acta* **412**: 1319-1325, 2011.

ZELINKA T, STRAUCH B, PECEN L, WIDIMSKY J, JR.: Diurnal blood pressure variation in pheochromocytoma, primary aldosteronism and Cushing's syndrome. *J Hum Hypertens* **18**: 107-111, 2004.

**Table 1. Clinical characteristics of studied subjects**

	PA	EH	p-value
Sex (female/male)	49 ( 13 / 36 )	49 ( 16 / 33 )	- ( 0,512 )
Age [years]	51±10	50±12	0,555
Duration of hypertension [years]	8 (2-14)	6 (2-12)	0,551
Body mass index [kg.m <sup>-2</sup> ]	29.7±4.3	30.1±4.6	0.674
Plasma sodium [mmol/l]	143±2	141±3	<b>0.008</b>
Plasma potassium [mmol/l]	3.7±0.4	4.1±0.4	<b>&lt;0.001</b>
Creatinine [µmol/l]	79±15	80±17	0.814
Microalbuminuria [mg/l]	14 (8-35)	6 (4-10)	<b>&lt;0.001</b>
eGFR [ml/min]	2.1±0.5	2.1±0.6	0.621
CC [ml/s/1,73m <sup>2</sup> ]	2.2±0.6	2.1±1.3	0.625
24-h urine sodium excretion [mmol/24h]	175±96	173±87	0.497
24-h urine potassium excretion [mmol/24h]	58±26	84±32	<b>&lt;0.001</b>
Total plasma cholesterol [mmol/l]	4.9±0.9	4.8±1.1	0.690
LDL cholesterol [mmol/l]	3.0±0.8	2.9±0.9	0.459
HDL cholesterol [mmol/l]	1.2±0.3	1.2±0.3	0.626
Triacylglycerides [mmol/l]	1.3 (1.0-2.0)	1.4 (1.1-1.9)	0.710
Fasting plasma glucose [mmol/l]	5.2 (4.8-5.5)	5.1 (4.6-5.6)	0.434
Smokers, n (%)	22 (45)	15 (31)	-
Aldosterone [ng/dl]	37.8 (26.6-51.3)	13.2 (8.2-23.2)	<b>&lt;0.001</b>
PRA [ng/ml/h]	0,51 (0,42-0,64)	0,88 (0,64-1,27)	<b>&lt;0.001</b>
ARR [(ng/dl)/(ng/ml/h)]	74 (47-105)	18 (9-24)	<b>&lt;0.001</b>

PA - patients with primary hyperaldosteronism; EH - essential hypertension patients; eGFR - estimated glomerular filtration rate; CC - creatinine clearance corrected for body surface area; LDL - low density lipoprotein; HDL - high density lipoprotein; PRA - plasma renin activity; ARR - aldosterone-to-renin-ratio  
 Values are shown as means±SD or medians (interquartile range) or absolute numbers and percentages.  
 Variables are compared by unpaired t-test or Kruskal Wallis test where appropriate

**Table 2. Hemodynamic parameters**

	PA	EH	p-value
Clinical brachial SBP [mmHg]	154±18	150±16	0.317
Clinical brachial DBP [mmHg]	89±11	89±11	0.703
Brachial mean BP [mmHg]	111±13	110±11	0.481
Brachial pulse pressure [mmHg]	64±12	62±12	0.289
Heart rate [bpm]	68±10	68±12	0.837
24-h BP [mmHg]	146±15 / 88±10	139±13 / 84±11	<b>0.021</b> / 0.057
24-h heart rate [bpm]	68±8	69±10	0.633
Day BP [mmHg]	148±16 / 90±10	141±13 / 86±11	<b>0.033</b> / 0.060
Day heart rate [bpm]	71±8	72±10	0.659
Night BP [mmHg]	141±16 / 82±9	132±16 / 78±12	<b>0.009</b> / 0.054
Night heart rate [bpm]	61±8	61±9	0.851
Central Pulse wave velocity [m/s]	8,70±1,7	8,00±1,3	<b>0.023</b>
<i>adjustment for clinical, 24h mean BP and age</i>			<b>0.026</b>
Peripheral Pulse wave velocity [m/s]	11,59±1,4	10,70±1,3	<b>0.002</b>
<i>adjustment for clinical, 24h mean BP and age</i>			<b>0.018</b>

PA - patients with primary hyperaldosteronism; EH - essential hypertension patients; SBP - systolic blood pressure; DBP - diastolic blood pressure; BP - blood pressure

Values are shown as means±SD. Variables are compared by unpaired t-test. A multivariate regression model was used to adjust for between-group central and peripheral pulse wave velocity comparisons.

**Table 3. Multiple regression analysis results**

	$\beta$	p-value
<i>Multiple regression analysis using PWV as dependent variable for EH</i>		
Age [years]	0.623	<b>&lt;0.001</b>
Pulse pressure [mmHg]	0.308	<b>0.004</b>
<i>Multiple regression analysis using PWV as dependent variable for PA</i>		
Age [years]	0.677	<b>&lt;0.001</b>
Systolic blood pressure [mmHg]	0.455	<b>&lt;0.001</b>
<i>Multiple regression analysis using peripheral PWV as dependent variable for EH</i>		
PRA [ng/ml/h]	0.400	<b>0.006</b>
24-h diastolic blood pressure [mmHg]	0.286	<b>0.049</b>
<i>Multiple regression analysis using peripheral PWV as dependent variable for PA</i>		
Aldosterone [ng/dl]	0.321	<b>0.030</b>

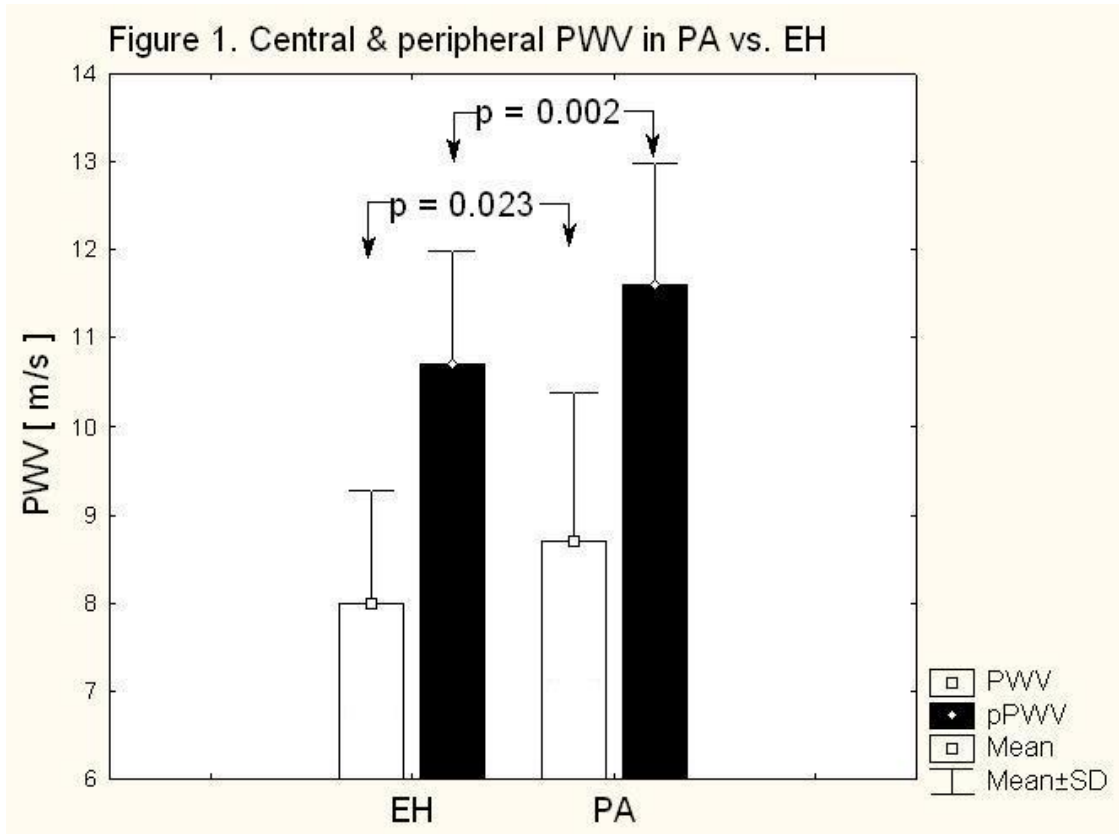
PWV - pulse wave velocity; PA - patients with primary hyperaldosteronism; EH - essential hypertension patients; PRA - plasma renin activity

$\beta$  = multiple regression analysis coefficient

**Table 4. Logistic regression analysis for PA as dependent variable and age, brachial mean BP, PWV, peripheral PWV as independent variable.**

	Odds ratio	p-value
Age [years]	0.965	0.227
Brachial mean BP [mmHg]	0.973	0.205
PWV [m/s]	1.641	<b>0.033</b>
peripheral PWV [m/s]	1.725	<b>0.005</b>

PA - primary aldosteronism; EH - essential hypertension; BP - blood pressure; PWV - pulse wave velocity



Comparison of central and peripheral pulse wave velocity in primary aldosteronism and essential hypertension

## 11.4 Remodelace levé srdeční komory u mužů se středně těžkou a těžkou volumově závislou hypertenzí

**Cíl práce:** Hodnotili jsme vliv zvýšeného intravaskulárního objemu na srdeční anatomii u sůl-senzitivních typů hypertenze prezentované primárním hyperaldosteronismem (PA) a nízkoreninovou esenciální hypertenzí (LREH).

**Metodika:** Echokardiografie byla provedena u 128 mužů se středně těžkou až těžkou nebo rezistentní hypertenzí: 44 pacientů mělo PA, 40 pacientů LREH a 44 pacientů v kontrolní skupině mělo normoreninovou esenciální hypertenzi (NREH). Skupiny byly srovnatelné v demografických charakteristikách, v hodnotách krevního tlaku, v délce trvání hypertenze a měly srovnatelnou předchozí antihypertenzní léčbu.

**Výsledky:** Pacienti s PA a LREH, ve srovnání s pacienty s NREH, měli větší jak end-systolický ( $37,6 \pm 5,4$  a  $35,6 \pm 4,5$  vs  $32,6 \pm 4,4$  mm,  $p < 0,001$  a  $p < 0,05$ ) tak i end-diastolický ( $56,1 \pm 4,5$  a  $54,0 \pm 4,8$  vs  $50,4 \pm 5,1$  mm;  $p < 0,001$  a  $p < 0,01$ ) průměr levé komory (LK). Neprokázali jsme žádné významné rozdíly v tloušťce stěn LK nebo v hmotnosti LK, i když vyšší procento pacientů s PA a LREH 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 krevního tlaku.

**Závěr:** Objemové přetížení oběhu bylo identifikováno jako významný faktor ovlivňující remodelaci LK u pacientů s primárním hyperaldosteronismem a nízkoreninovou hypertenzí, ať už v důsledku nadprodukce aldosteronu u pacientů s PA nebo na základě jiných patofyziologických mechanismů.

Článek byl publikován v Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. Kompletní znění článku je přiloženo v anglickém jazyce.

# Left ventricle remodeling in men with moderate to severe volume-dependent hypertension

Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System  
0(0) 1–9  
© The Author(s) 2012  
Reprints and permission:  
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/1470320312446240  
jra.sagepub.com



Tomáš Indra<sup>1,2</sup>, Robert Holaj<sup>1,2</sup>, Tomáš Zelinka<sup>1,2</sup>, Ondřej Petrák<sup>1,2</sup>,  
Branislav Štrauch<sup>1,2</sup>, Ján Rosa<sup>1,2</sup>, Zuzana Šomlóová<sup>1,2</sup>, Jan Malík<sup>1,2</sup>,  
Tomáš Janota<sup>1,2</sup>, Jaromír Hradec<sup>1,2</sup> and Jiří Widimský Jr<sup>1,2</sup>

## Abstract

We evaluated the influence of increased intravascular volume on the heart anatomy in salt-sensitive types of hypertension, represented by primary aldosteronism (PA) and low-renin essential hypertension (LREH). Echocardiography was performed in 128 males with moderate to severe or resistant hypertension: 44 patients had PA, 40 patients had LREH and 44 patients had normal-renin essential hypertension (NREH). Groups were comparable in demographic characteristics, blood pressure, duration of hypertension and previous antihypertensive treatment. Patients with PA and LREH, in comparison with NREH patients, showed both greater end-systolic ( $37.6 \pm 5.4$  and  $35.6 \pm 4.5$  vs  $32.6 \pm 4.4$  mm,  $p < 0.001$  and  $p < 0.05$ ) and end-diastolic ( $56.1 \pm 4.5$  and  $54.0 \pm 4.8$  vs  $50.4 \pm 5.1$  mm;  $p < 0.001$  and  $p < 0.01$ ) left ventricle (LV) diameter. There were no significant differences either in LV wall thicknesses or LV mass, although a higher percentage of patients with PA and LREH met the criteria of eccentric hypertrophy ( $p < 0.001$  and  $p < 0.05$  respectively). Aldosterone concentration was positively related to LV cavity dimensions, whether wall thicknesses were rather associated with blood pressure levels. In conclusion, plasma volume overload was identified as an important factor influencing LV remodeling in PA and LREH, whether due to excessive aldosterone levels in PA or other pathophysiological mechanisms.

## Keywords

Volume-dependent hypertension, primary aldosteronism, renin-angiotensin-aldosterone system, heart remodeling, echocardiography

## Introduction

Primary aldosteronism (PA) represents the most common reason for secondary hypertension, affecting 5–10% of all hypertensive patients<sup>1</sup> and up to 20% of patients with moderate to severe hypertension.<sup>2</sup> It is a syndrome characterized by autonomous aldosterone overproduction, suppressed plasmatic renin activity (PRA), and elevated blood pressure. Patients with PA have been demonstrated to have a higher risk of cardiovascular events, including heart attack and stroke.<sup>3,4</sup>

A high circulating level of aldosterone has been proven in experimental studies to stimulate myocardial fibrosis, leading to left ventricular remodeling and hypertrophy.<sup>5</sup> When compared with essential hypertension at the same blood pressure level, patients with PA have been considered to have greater left ventricular mass,<sup>6–8</sup> although the evidence remains controversial and is not supported by all authors.<sup>9,10</sup> However, it is possible that the heterogeneity of results among studies dealing with LV anatomy in patients with PA and essential hypertension (EH) might be related to

the different selection criteria and characteristics of the various cohorts.

Left ventricle (LV) remodeling in PA has been explained mainly by direct aldosterone effects on myocardial collagen deposition. Shigematsu et al.<sup>11</sup> found LV adaptations, including greater end-diastolic cavity dimensions and a more frequent eccentric type of hypertrophy in patients with PA. In the recent study of Gaddam et al.,<sup>12</sup> aldosterone excess was connected with increased ventricular volume, suggesting the influence of aldosterone-associated sodium-mediated intravascular volume expansion leading to intracardiac volume overload.

<sup>1</sup>3rd Department of Medicine, Charles University, Czech Republic

<sup>2</sup>General University Hospital, Prague, Czech Republic

## Corresponding author:

Tomáš Indra, 3rd Internal Department, General University Hospital,  
U Nemocnice 1, 128 08 Prague 2, Czech Republic.  
Email: tomas.indra@vfn.cz



In our study, we considered that EH is not always a consistent diagnosis but it is often classified according to plasma renin activity (PRA) which is, to a certain extent, determined by different physiopathological mechanisms in hypertension development. The lower the PRA the higher the level of plasma volume and this is reflected in a better antihypertensive response to diuretics in patients with low-renin hypertension.<sup>13</sup> We suggested, that chronic volume overload in these patients should lead to enlargement of the LV cavity, and probably also to eccentric hypertrophy. To support the hypothesis of plasma (and therefore cardiac) volume overload in PA patients, we compared LV geometry in patients with PA and patients with EH, after separating the low-renin form (LREH) as a different example of salt-sensitive, volume-dependent hypertension. Considering the differences in LV parameters between men and women (even after indexation for body surface or height) in previously described sex-related associations of serum aldosterone with LV wall thicknesses and relative wall thickness (RWT) exclusively in women,<sup>14</sup> and possible effects of the estrogen to aldosterone: renin ratio,<sup>15</sup> we focused only on male subjects to exclude the influence of sex on LV mass and diameter.

## Methods

### Subjects

Our study enrolled 128 men recruited from patients examined at our Centre for the diagnosis of moderate to severe, or resistant, arterial hypertension (according to the ESC (European Society of Cardiology) guidelines<sup>16</sup>) as they form the largest cohort sent by general practitioners or ambulatory specialists to exclude a possible secondary aetiology.

After discontinuation of chronic antihypertensive treatment at least two weeks before admission, all the subjects were switched to  $\alpha$ -blockers combined with slow-release verapamil to compensate for hypertension and to minimize interactions between medication and laboratory hormonal examination. Absolute treatment withdrawal was not possible for ethical and safety reasons due to the severity of hypertension in the patients who were involved. Hypokalemic patients were adequately treated with oral potassium supplements before running hormonal tests. Sodium urine excretion was measured to exclude a potential influence of differences in dietary salt intake.

Patients with high aldosterone-to-renin ratio ( $ARR \geq 30$  (ng/100 ml)/(ng/ml per hr) measured after two hours of upright position) and elevated plasma aldosterone ( $\geq 150$  ng/l) were considered highly suspicious for PA. The diagnosis of PA was then checked by an intravenous saline load test, where post-infusion plasma aldosterone levels over 80 ng/l confirmed PA. PA was considered highly unlikely in post-infusion plasma aldosterone levels under 50 ng/l. Patients in the 'grey zone' (indeterminate levels 50–80 ng/l) were excluded from our study.<sup>17–20</sup> Thus, we diagnosed 44 men

with PA (14 had aldosterone-producing adenoma, 19 patients had idiopathic aldosteronism and in 11 patients the form of PA remained unclassified either because of refusal of further investigation or unsuccessful adrenal venous sampling).

The diagnosis of EH was determined after careful exclusion of secondary aetiology including mainly PA, Cushing's syndrome, pheochromocytoma, renal parenchymal or renovascular hypertension. Patients with EH were classified, according to PRA measured in an upright position, into a low-renin group (40 patients) and a normal-renin group (44 patients) where  $PRA = 0.8$  ng/ml per hr was set as a borderline between both groups, according to an assay used in our laboratory.<sup>21</sup> Subjects were excluded from the study if they had: mild hypertension; secondary hypertension of different aetiology than PA (pheochromocytoma, Cushing's syndrome, renovascular, renoparenchymal hypertension); chronic diseases potentially influencing heart anatomy (heart failure, valvular heart disease, known coronary artery disease, atrial fibrillation); a history of cardiovascular events (heart attack, stroke); or previous treatment with spironolactone. Each participant provided written informed consent and the study was approved by the local ethical board.

### Blood pressure monitoring

We performed office blood pressure measurement in a sitting position with a standard mercury sphygmomanometer, following ESH (European Society of Hypertension) recommendations. All subjects also underwent 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) using a SpaceLabs device (SpaceLabs 90207; SpaceLabs, Richmond, Washington, USA), which was set to measure blood pressure every 20 min during the day period (from 6 a.m. to 10 p.m.) and every 30 min during the night (from 10 p.m. to 6 a.m.).

### Echocardiography

M-mode, two-dimensional and Doppler echocardiograms were recorded according to a standard protocol, using the device Philips SONOS 5500 (Phillips Medical Systems, Andover, Massachusetts, USA). With the patient lying down in the left lateral decubitus position, the LV end-diastolic (LVED) and LV end-systolic dimension (LVES), interventricular septum (IVS), and posterior wall thickness (PWT) were measured from parasternal long axis (PLAX) projection using M-mode echocardiography, according to the recommendations of the American Society of Echocardiography.<sup>22</sup> Relative wall thickness (RWT) was calculated as  $2 \times (PWT/LVED)$ . We estimated LV mass, using the formula from Lang et al.<sup>23</sup> as follows:

$$LV \text{ mass} = 1.04 \times 0.8 \times (IVS + LVED + PWT)^3 - LVED^3 + 0.6$$

LV mass was normalized to body surface area and because of higher average values of body mass index (BMI) also to the

**Table 1.** Clinical characteristics and laboratory data of the study population.

Parameter	PA (n=44)	LREH (n=40)	NREH (n=44)	p-value
Age (years)	55 ± 8	56 ± 9	51 ± 12	NS
Weight (kg)	95 ± 13	94 ± 13	93 ± 17	NS
Height (cm)	177 ± 6	177 ± 5	178 ± 7	NS
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	30.3 ± 3.9	29.7 ± 3.4	29.6 ± 4.9	NS
Body surface area (m <sup>2</sup> )	2.11 ± 0.14	2.11 ± 0.15	2.10 ± 0.20	NS
Duration of hypertension (years)	11 ± 8	12 ± 9	10 ± 9	NS
Office systolic blood pressure (mm Hg)	163 ± 22	166 ± 24	166 ± 27	NS
Office diastolic blood pressure (mm Hg)	97 ± 14	97 ± 13	98 ± 19	NS
Mean 24-hour systolic blood pressure (mm Hg)	149 ± 13	143 ± 14	142 ± 19	NS
Mean 24-hour diastolic blood pressure (mm Hg)	88 ± 8	85 ± 11	86 ± 13	NS
Mean 24-hour heart rate (bpm)	68 ± 7	67 ± 8	70 ± 9	NS
Plasma potassium (mmol/l)	3.6 ± 0.4**###	4.0 ± 0.3	4.2 ± 0.5	<0.001
Plasma sodium (mmol/l)	144 ± 2**	142 ± 3	140 ± 3#	<0.001
Urine sodium (mmol/24 hr)	170 ± 107	155 ± 85	178 ± 84	NS
Plasma aldosterone-upright (ng/l)	382 (300–514)**###	107 (57–177)**	160 (93–347)	<0.001
Plasma renin activity (ng/ml per hr)	0.54 (0.37–0.71)**	0.52 (0.33–0.70)**	2.23 (1.15–3.47)	<0.001
Aldosterone to plasma renin activity ratio - upright (ng/100 ml)/(ng/ml per hr)	77 (43–114)**###	23 (12–43)	6 (4–13)	<0.001

LREH: low-renin essential hypertension; NREH: normal-renin essential hypertension; PA: primary aldosteronism. Variables are shown as mean ± SD, or median (interquartile range). \* $p < 0.05$  vs NREH, \*\* $p < 0.001$  vs NREH, #  $p < 0.05$  vs LREH, ###  $p < 0.001$  vs LREH.

height<sup>2.7</sup> index. Left ventricular hypertrophy was determined as left ventricle mass index (LVMI)  $\geq 53$  g/m<sup>2.7</sup> ( $\geq 125$  g/m<sup>2</sup> – which is a cut off value of LVMI normalized to body surface area).<sup>24</sup> LV hypertrophy was further evaluated as either concentric in patients with RWT  $\geq 0.42$  or eccentric in the rest of the hypertrophy cases. Concentric remodeling was defined as RWT  $\geq 0.42$  in the absence of LV hypertrophy.<sup>23</sup>

Parameters of LV diastolic function were obtained, using transmitral flow evaluation by Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging of medial mitral annulus movement.

### Statistical analysis

Data were analyzed using Statistica software (StatSoft, Tulsa, Oklahoma, USA). Results are expressed as mean ± SD, or (in the case of hormonal examination results) as median with interquartile range. Differences between all three groups were tested by one-way analysis of variance (ANOVA), followed by Scheffe's post hoc test. The  $\chi^2$  test was used for categorical data. The relationship between continuous variables was assessed by Pearson's correlation analysis. All tests were considered statistically significant at the level of  $p < 0.05$ .

### Results

General characteristics of the studied groups are shown in Table 1. There were no significant differences in age, body weight and height, body mass index, or estimated duration

of hypertension. After switching to  $\alpha$ -blocker and slow release verapamil, both office and mean blood pressure during 24-hour ABPM remained comparable in all three groups. Considering the laboratory results, patients with PA showed lower plasma potassium levels and higher plasma sodium levels, while urinary sodium excretion as a marker of dietary salt intake was comparable among all groups. By definition, plasma aldosterone and aldosterone to plasma renin activity ratio (ARR) were higher in patients with PA, whereas subjects with PA and LREH had lower PRA than those with NREH.

Table 2 compares chronic antihypertensive treatment in our study population. The total number of antihypertensive medicaments in chronic therapy was similar in all three groups as well as the distribution of particular groups of antihypertensives.

Echocardiography findings are contained in Table 3. Patients with PA and LREH had, in comparison with NREH, significantly greater LV internal dimensions, both diastolic (LVED: 56.1 ± 4.5 mm, 54.0 ± 4.8 mm vs 50.4 ± 5.1 mm,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$ ) and systolic (LVES: 37.6 ± 5.4 mm, 35.6 ± 4.5 mm vs 32.6 ± 4.4 mm,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.02$ ). More interestingly, the differences in these diameters remained significant even after being normalized for height<sup>2.7</sup> and body surface area.

Greater internal diameter of the LV also resulted in lower RWT in patients with volume-dependent types of hypertension (0.39 ± 0.06 in PA and LREH vs 0.45 ± 0.10 in NREH,  $p < 0.01$ ). As no differences in PWT and IVS thickness were observed, reduced RWT in volume-dependent hypertension is caused predominantly by greater LVED.

**Table 2.** Chronic antihypertensive treatment.

Antihypertensives	PA	LREH	NREH	p-value
Diuretics (%)	55	63	57	0.46
Calcium channel blockers (%)	82	78	73	0.31
$\beta$ -blockers (%)	55	68	59	0.22
ACE inhibitors (%)	48	65	52	0.12
Angiotensin receptor blockers (%)	39	28	36	0.29
Central agonists (%)	43	35	48	0.23
$\alpha$ -blockers (%)	34	35	36	0.84
No. of antihypertensive drugs	3.5 $\pm$ 1.7	3.7 $\pm$ 1.6	3.7 $\pm$ 1.5	0.85

Variables are shown as means  $\pm$  SD. ACE: angiotensin converting enzyme; LREH: low-renin essential hypertension; NREH: normal-renin essential hypertension; PA: primary aldosteronism.

**Table 3.** Echocardiographic findings.

Parameter	PA	LREH	NREH	p-value
Interventricular septum thickness (mm)	11.3 $\pm$ 1.8	11.4 $\pm$ 1.7	11.7 $\pm$ 2.2	NS
LV end-diastolic dimension (mm)	56.1 $\pm$ 4.5***	54.0 $\pm$ 4.8**	50.4 $\pm$ 5.1	<0.01
LV end-diastolic dimension index (mm/m <sup>2</sup> )	26.6 $\pm$ 2.1***	25.7 $\pm$ 2.2**	24.1 $\pm$ 2.2	<0.01
LV end-diastolic dimension index (mm/m <sup>2.7</sup> )	12.1 $\pm$ 1.3***	11.5 $\pm$ 1.1*	10.7 $\pm$ 1.4	0.02
LV end-systolic dimension (mm)	37.6 $\pm$ 5.4***	35.6 $\pm$ 4.5*	32.6 $\pm$ 4.4	0.02
LV end-systolic dimension index (mm/m <sup>2.7</sup> )	8.1 $\pm$ 1.2***	7.6 $\pm$ 1.0*	7.0 $\pm$ 1.2	0.04
Posterior wall thickness (mm)	10.8 $\pm$ 1.4	10.5 $\pm$ 1.7	11.2 $\pm$ 2.1	NS
LV mass (g)	256 $\pm$ 66	233 $\pm$ 65	224 $\pm$ 74	NS
LV mass index / BSA (g/m <sup>2</sup> )	119 $\pm$ 29	112 $\pm$ 27	105 $\pm$ 35	NS
LV mass index / height <sup>2.7</sup> (g/m <sup>2.7</sup> )	55.3 $\pm$ 14.4	49.7 $\pm$ 12.9	48.0 $\pm$ 16.5	NS
Relative wall thickness	0.39 $\pm$ 0.06**	0.39 $\pm$ 0.06**	0.45 $\pm$ 0.10	0.003
Left atrium diameter (mm)	44.4 $\pm$ 5.6	43.8 $\pm$ 6.2	42.2 $\pm$ 6.1	NS
LV ejection fraction (%)	61 $\pm$ 9	62 $\pm$ 7	64 $\pm$ 7	NS
E : A	0.93 $\pm$ 0.33	0.97 $\pm$ 0.35	1.06 $\pm$ 0.46	NS
E' : A'	0.67 $\pm$ 0.32	0.67 $\pm$ 0.22	0.72 $\pm$ 0.21	NS
E : E'	13.0 $\pm$ 4.4	11.8 $\pm$ 3.4	10.2 $\pm$ 3.4	NS

LREH: low-renin essential hypertension; LV: left ventricle; BSA: body surface area; NREH: normal-renin essential hypertension; PA: primary aldosteronism. Variables are shown as means  $\pm$  SD. \* $p$ <0.05 vs NREH; \*\* $p$ <0.01 vs NREH; \*\*\* $p$ <0.001 vs NREH.

We did not find any significant differences in LV mass or LV mass indexes, described previously in several studies, although a trend to greater LV mass could be seen in PA patients. As Figure 1 shows, the total prevalence of LV hypertrophy was also similar in all three groups, however, an eccentric type of hypertrophy was significantly more frequent in men with volume-dependent hypertension (39% in PA, 20% in LREH vs 5% in NREH;  $p$ <0.001,  $p$ <0.05), whether NREH patients tended more likely to concentric hypertrophy (30% in NREH vs 11% in PA,  $p$ <0.05) or concentric remodeling.

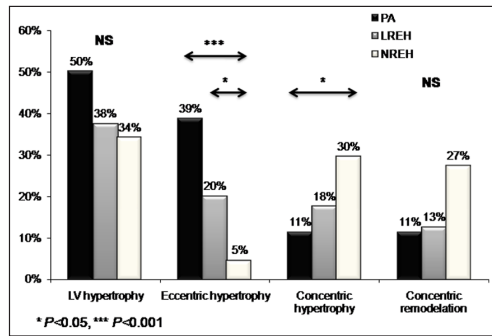
We did not find significant differences in both systolic and diastolic LV function either, however, the parameters of diastolic filling were slightly worse in PA.

Table 4 shows the results of correlation analysis between parameters of LV and clinical and laboratory characteristics of the subjects in our study. LV internal diameters,

both systolic and diastolic, were significantly positively associated with plasma aldosterone levels, plasma sodium, mean 24-hour diastolic blood pressure and inversely related to kalemia. Mean 24-hour blood pressure seemed to be the most important determinant of LV wall thickness and also LVMI, which was further positively correlated to plasma aldosterone and number of antihypertensives used.

## Discussion

Our present study shows increased LV cavity diameters in volume-dependent types of arterial hypertension, represented by PA and LREH, in comparison with EH with normal renin levels. We did not find differences in wall thicknesses among our groups, and furthermore, only an insignificantly higher LV mass in PA was observed, despite being of larger LV diameter. These findings were expressed



**Figure 1.** Different LV patterns in PA, LREH and NREH. LREH: low-renin essential hypertension; LV: left ventricle; NREH: normal-renin essential hypertension; PA: primary aldosteronism. \**p*<0.05, \*\*\**p*<0.001.

in different LV geometry, although the total prevalence of LV hypertrophy was similar in all three groups, patients with volume-dependent subtypes of hypertension met the criteria of the eccentric hypertrophy more frequently, and vice versa, concentric geometry was observed in NREH patients.

Previous study focused on similar groups of patients revealed similarities in ECG pattern with QT interval prolongation in PA and LREH compared to NREH.<sup>25</sup> In contrast with our results, PA patients had greater LV mass, but also higher blood pressure levels than those with NREH, moreover they were not well matched for antihypertensive therapy. Unfortunately, LV cavity dimensions in this study were not published and the authors did not consider the conception of LV geometry changes in volume-dependent arterial hypertension.

Increased ventricular end-diastolic volumes measured by magnetic resonance imaging (MRI) in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism were found by Gaddam et al.<sup>12</sup> No differences in LV mass were observed, although MRI as a potentially more accurate method was used. However, due to the sophisticated investigation, a rather limited number of patients could undergo the examination. In addition, the patients were grouped

only by plasma aldosterone level and PRA without an estimation of exact diagnosis. Nevertheless, the authors further enhanced the evidence of intracardial volume overload, caused in this case by aldosterone-induced sodium and water retention, by proving increased brain natriuretic factor (BNP) levels in patients with high aldosterone status<sup>26</sup> although this result was not confirmed by the findings of our study team.<sup>27</sup> Very recently, Pimenta et al., in a small case-control study with 21 patients, showed greater LV diameters in PA and found dietary salt intake as an independent predictor of increased LV wall thickness and LV mass.<sup>28</sup>

**LV mass in PA**

Our current study did not prove significant differences in LV mass between PA and both LREH and NREH. According to generally accepted opinion, the effect of increased plasma aldosterone should be reflected in excessive LV mass. Weber et al.,<sup>5</sup> based on studies on rats with elevated aldosterone levels, have proposed that aldosterone can induce extracellular matrix and collagen deposition in the myocardium and potentially cause myocardial fibrosis, increased LV mass, and theoretically even LV contractility alterations or diastolic dysfunction. Other experimental studies on rats have proven the association between aldosterone excess and myocardial fibrosis in the presence of high dietary salt intake.<sup>29</sup> However, in humans, myocardial fibrosis theory can be proven only indirectly by changes in the densitometric properties of the LV<sup>30</sup> as direct confirmation would require myocardial biopsies and this is not acceptable for ethical reasons. Nevertheless, in concordance with animal models, most of the previous clinical studies have confirmed more severe LV hypertrophy in patients with high aldosterone status,<sup>4,6-8</sup> although aldosterone-induced hypertrophy was not proven by all of the authors.<sup>9,10</sup> With the largest cohort of PA patients, Muiesan et al.<sup>6</sup> found that high aldosterone levels could contribute to the increase of LV mass in excess of the amount needed to compensate for hemodynamic load and therefore developed more LV hypertrophy. However, the duration of

**Table 4.** Pearson's correlation coefficients between parameters of the left ventricle and clinical and laboratory characteristics.

	IVS	LVED	LVEDI	PWT	LVES	LVESI	LVMI	RWT
Plasma aldosterone	0.05	0.19*	0.04	0.08	0.26*	0.15	0.20*	-0.04
Plasma sodium	0.05	0.23*	0.25*	0.02	0.30*	0.30*	0.19	-0.11
Plasma potassium	-0.22*	-0.25*	-0.19*	-0.20*	-0.26*	-0.21*	-0.32*	-0.03
Mean 24-hour systolic BP	0.48*	0.08	0.13	0.46*	0.14	0.18	0.44*	0.34*
Mean 24-hour diastolic BP	0.39*	0.18*	0.17	0.41*	0.21*	0.21*	0.44*	0.23*
No. of antihypertensives	0.27*	0.07	0.11	0.28*	0.09	0.13	0.28*	0.22*

BP: blood pressure; IVS: interventricular septum thickness; LVED: left ventricle end-diastolic dimension; LVEDI: left ventricle end-diastolic dimension index (mm/m<sup>2.7</sup>); LVES: left ventricle end-systolic dimension; LVESI: left ventricle end-systolic dimension index (mm/m<sup>2.7</sup>); LVMI: left ventricle mass index /height<sup>2.7</sup>; PWT: posterior wall thickness; RWT: relative wall thickness. \**p*<0.05.

hypertension, which could affect the results, was not mentioned and previous antihypertensive therapy remained unclear. Similar limitations can be seen in other studies describing LV geometry in PA patients as well, whether unspecified previous antihypertensive therapy,<sup>7,9,10</sup> absence of discontinuation of antihypertensive medication before the investigation,<sup>8</sup> or using only casual blood pressure measurement.<sup>7,9,10</sup> In addition, inconsistencies of results in these studies might be related to different characteristics of the selected population. We believe that different ratios of male and female subjects in the previous studies might contribute to diverse outcomes, taking into consideration the differences in LV parameters between both sexes, even after indexation for body surface or height.<sup>24</sup>

In our study, we tried to avoid all of the limitations mentioned above. Though we focused only on male subjects, carefully matched for most of relevant characteristics, we found that high aldosterone status was not connected with extensive LV hypertrophy and LV mass was not significantly increased in PA. A possible explanation could be the greater regression of more severe LV hypertrophy in PA induced by chronic antihypertensive treatment, although the usage and representation of particular antihypertensive drugs did not differ. Our results also indicate that the reason for slightly increased LV mass in PA is not wall thickening but rather enlargement of the LV diameter itself. Correlation analysis further supported this presumption, as plasma aldosterone levels were associated with both LV mass and internal dimensions but not with wall thickness which was dependent mainly on blood pressure levels and number of antihypertensive used. The effect of previous antihypertensive treatment could also be the main reason for non-difference in LV function, as diastolic dysfunction in PA was especially described as showing greater deterioration than in EH by some authors.<sup>7</sup>

### Concentric or eccentric geometry in PA?

Despite comparable LV mass and similar total LV hypertrophy prevalence, our groups proportionally differed in the presence of particular subtypes of LV hypertrophy, derived from divergent geometry of the LV. In both volume-dependent forms of hypertension, eccentric hypertrophy was present more frequently than in NREH, while more NREH patients met the criteria of concentric hypertrophy. Although this finding corresponds with assumed pathophysiological mechanisms, and the role of volume expansion appears to be obvious, many reports contradict this presumption. Our results are consistent with the former findings of Shigematsu et al.<sup>11</sup> Also Muscholl et al.<sup>31</sup> and Iwashima et al.<sup>32</sup> focusing on patients with treated EH, proposed that higher plasma aldosterone concentration resulted rather in eccentric changes in LV geometry in these patients. By contrast, the study published by Rossi et al.<sup>33</sup> showed that PA was actually associated with more

concentric LV remodeling and, moreover, a similar trend could be seen in non-hypertensive untreated subjects with familial hyperaldosteronism type I.<sup>34</sup> Kozakova et al.<sup>35</sup> suggested that the trend toward concentric geometry in hyperaldosteronism could be due to increased myocardial fibrosis, as discussed above. However, the number of patients included in all of these studies was relatively low. Very recently, in a large study of Edelmann et al.,<sup>36</sup> higher aldosterone was actually related to concentric hypertrophy. In addition, aldosterone levels were associated with wall thicknesses and LV mass exclusively in women, however, across the entire cohort irrespective of sex, correlation with LV cavity dimensions appeared as well. On the other hand that study focused on a considerably different population as arterial hypertension was not a prerequisite, moreover the groups were stratified only according to serum aldosterone concentration without a knowledge of the exact diagnosis. The gender-related differences in the relation of serum aldosterone to LV mass and relative wall thickness with predominant expression in women were even observed previously by Vasan et al.<sup>14</sup> with similar limitations. Table 5 shows a list of several previous studies focused on LV anatomy in PA with their conclusions and potential limitations.<sup>6, 8–11, 33–35, 37, 38</sup>

Patients with PA have been considered to have an increased cardiovascular (CV) risk in comparison to essential hypertensives.<sup>3–4</sup> In our study, patients with PA seem to have a lower cardiovascular risk due to less frequent concentric geometry, as this pattern was connected with worse cardiovascular outcome according to the results of some studies.<sup>39</sup> On the other hand, a large study by de Simone et al.<sup>40</sup> showed that CV risk was associated with LVMI, while the knowledge of LV geometry patterns did not improve the accuracy of cardiovascular outcome prediction. In our patients with moderate to severe, or resistant hypertension, LVMI was found roughly comparable to that between PA and EH, however the effect of chronic antihypertensive treatment on hypertrophy regression could not be excluded.

The process of remodeling in patients with volume-dependent hypertension was also studied previously in large vessels by Holaj et al.<sup>41</sup> After dividing EH patients into subgroups according to PRA, almost no differences in IMT (intima media thickness) between LREH and NREH were found.<sup>42</sup> Unfortunately, internal diameters of carotid arteries were not estimated, thus leaving the influence of increased plasmatic volume on large arteries unclear. The effect of aldosterone on blood vessels is an interesting topic for further studies, as it has been shown that although the increase in fluid volume required to cause a major increase in blood pressure may be surprisingly small, the blood flow autoregulation mechanism causes a secondary increase in total peripheral resistance, and thus, also systemic vascular resistance may be increased at the chronic phase of volume-induced hypertension.<sup>43</sup>

**Table 5.** Previous studies focused on left ventricle (LV) hypertrophy and geometry in primary aldosteronism (PA).

Study	Patients with PA (n, % males)	Systolic blood pressure (mm Hg)	Duration of hypertension (years*)	Chronic medication	LV mass PA > EH	LV geometry in PA
Yoshihara et al. <sup>10</sup>	10 (30%)	164 ± 21 <sup>a</sup>	6 ± 5	unknown	NO	NS
Shigematsu et al. <sup>11</sup>	23 (43%)	169 ± 20 <sup>a</sup>	7 ± 5	unknown	YES	Eccentric hypertrophy
Rizzoni et al. <sup>37</sup>	14 (29%)	169 ± 28 <sup>a</sup>	unknown	known	NO	NS
Goldkorn et al. <sup>9</sup>	35 (?)	168 ± 25 <sup>a</sup>	unknown	unknown	NO	NS
Kozakova et al. <sup>35</sup>	14 (64%)	163 ± 4 <sup>a</sup>	4 ± 3	known	YES	Concentric remodeling
Matsumura et al. <sup>8</sup>	25 (52%)	149 ± 3 <sup>b</sup>	8 ± 1	known	YES	Eccentric and concentric Hypertrophy
Catena et al. <sup>38</sup>	54 (70%)	167 ± 16 <sup>a</sup>	10 ± 7	known	YES	NS
Muiesan et al. <sup>6</sup>	125 (57%)	139 ± 17 <sup>b</sup>	unknown	known	YES	NS
Stowasser et al. <sup>34</sup>	8 (38%)	120 ± 10 <sup>b</sup>	normotensive	none	NO	Concentric remodeling

ABPM: ambulatory blood pressure monitoring; EH: essential hypertension; PA: primary aldosteronism; NS: nonsignificant changes vs essential hypertension. <sup>a</sup>office blood pressure, <sup>b</sup>24-hour ABPM systolic blood pressure. \*rounded-off.

### Limitations of the study

We realize that our study has several limitations arising mainly from the methods used. First, LV mass estimation by M-mode is less accurate compared to new methods of quantification of LV mass based on endocardial and epicardial surface detection with real time three dimensional echocardiography,<sup>44</sup> and to 3D imaging methods such as MRI.<sup>45</sup> Above all, individual measurement variance could influence wall thicknesses estimation where even one millimetre inaccuracy means about 10% error. On the other hand, the results concerning LV cavity dimensions were definitely affected much less by inaccuracy. Moreover, these inaccuracies were well-balanced by a relatively greater number of patients involved in our study. Second, LV adaptation changes including LV hypertrophy were undoubtedly influenced by chronic antihypertensive therapy, as was discussed above. This limitation is, for obvious reasons, impossible to avoid. Third, both aldosterone and renin plasmatic levels are not constant, but vary during the day as they are influenced by many factors including the patient's position. Therefore, one single measurement does not reflect absolute hormonal production and average values from several measurements would probably be more appropriate. Fourth, our data were acquired from a selected population including only men with moderate to severe, or resistant, hypertension and thus the results may not be valid for the whole hypertensive population. However, this selection was essential because of the presence of gender-related differences in LV parameters and hormonal interactions, as discussed above.

### Conclusions

In conclusion, heart remodeling in PA and LREH leads to greater LV internal diameters and also to more frequent eccentric hypertrophy than in NREH. This finding corresponds with assumed pathophysiological mechanisms, as similar LV geometry changes suggest important effects of plasma overload in both of these volume-dependent states. Moreover, LV cavity dimensions were related to plasma aldosterone concentration. In our population of men with moderate to severe, or resistant, hypertension, we did not find significant differences in wall thicknesses or LV mass between PA and EH. However, our results indicate, that the reason for slightly increased LV mass in PA could be enlargement of the LV diameter itself rather than the wall thickening. Although we could not exclude the influence of chronic antihypertensive therapy, this study challenges the traditional view of myocardial fibrosis as a predominant factor of cardiac damage in primary aldosteronism.

### Acknowledgments

We thank Jana Dořáková and Eva Kábrtová for laboratory assistance and Zdeněk Telička for co-operation in creating the patient database.

### Funding

This study was supported by the Czech Ministry of Education, Youth and Sports (Research Projects Nos. 21620807 and 21620817) and by Research grant PRVOUK-P35/LF1/5.

### Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

### References

- Rossi GP, Bernini G, Caliumi 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.
- Štrauch B, Zelinka T, Hampf M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 349–352.
- Milliez P, Girerd X, Plouin P-F, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1243–1248.
- Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med* 2008; 168: 80–85.
- Weber K and Brilla C. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849–1865.
- Muiesan ML, Salvetti M, Painsi A, et al. Inappropriate left ventricular mass in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2008; 52: 529–534.
- Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, et al. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1996; 27: 1039–1045.
- Matsumura K, Fujii K, Oniki H, et al. Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy in hypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19: 13–18.
- Goldkorn R, Yurenev A, Blumenfeld J, Fishman D and Devereux RB. Echocardiographic comparison of left ventricular structure and function in hypertensive patients with primary aldosteronism and essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 340–345.
- Yoshihara F, Nishikimi T, Yoshitomi Y, et al. Left ventricular structural and functional characteristics in patients with renovascular hypertension, primary aldosteronism and essential hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 9: 523–528.
- Shigematsu Y, Hamada M, Okayama H, et al. Left ventricular hypertrophy precedes other target-organ damage in primary aldosteronism. *Hypertension* 1997; 29: 723–727.
- Gaddam K, Corros C, Pimenta E, et al. Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism. *Hypertension* 2010; 55: 1137–1142.
- Egan BM, Basile JN, Rehman SU, et al. Plasma renin test-guided drug treatment algorithm for correcting patients with treated but uncontrolled hypertension: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2009; 22: 792–801.
- Vasan RS, Evans JC, Benjamin EJ, et al. Relations of serum aldosterone to cardiac structure. *Hypertension* 2004; 43: 957–962.
- Newton-Cheh C, Guo C-Y, Gona P, et al. Clinical and genetic correlates of aldosterone-to-renin ratio and relations to blood pressure in a community sample. *Hypertension* 2007; 49: 846–856.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007; 28: 1462–1536.
- Funder JW, Carey RM, Fardella C, 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.
- Holland O, Brown H, Kuhnert L, et al. Further evaluation of saline infusion for the diagnosis of primary aldosteronism. *Hypertension* 1984; 6: 717–723.
- Giacchetti G, Ronconi V, Lucarelli G, et al. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *J Hypertens* 2006; 24: 737–745.
- Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, et al. Comparison of the captopril and the saline infusion test for excluding aldosterone-producing adenoma. *Hypertension* 2007; 50: 424–431.
- Mulatero P, Verhovez A, Morello F, et al. Diagnosis and treatment of low-renin hypertension. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 324–334.
- Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, et al. The Committee on M-Mode Standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurement. *Circulation* 1978; 58: 1072–1083.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. 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* 2005; 18: 1440–1463.
- Gosse P, Jullien V, Jarnier P, et al. Echocardiographic definition of left ventricular hypertrophy in the hypertensive: which method of indexation of left ventricular mass? *J Hum Hypertens* 1999; 13: 505–509.
- Maule S, Mulatero P, Milan A, et al. QT interval in patients with primary aldosteronism and low-renin essential hypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 2459–2464.
- Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1159–1164.
- Jakubik P, Janota T, Widimsky J Jr, et al. Impact of essential hypertension and primary aldosteronism on plasma brain natriuretic peptide concentration. *Blood Press* 2006; 15: 302–307.
- Pimenta E, Gordon RD, Ahmed AH, et al. Cardiac dimensions are largely determined by dietary salt in patients with primary aldosteronism: results of a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 2813–2820.
- Makhanova N, Hagaman J, Kim H-S, et al. Salt-sensitive blood pressure in mice with increased expression of aldosterone synthase. *Hypertension* 2008; 51: 134–140.
- Rossi GP, Di Bello V, Ganzaroli C, et al. Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 40: 23–27.
- Muscholl MW, Schunkert H, Muders F, et al. Neurohormonal activity and left ventricular geometry in patients with essential arterial hypertension. *Am Heart J* 1998; 135: 58–66.
- Iwashima Y, Horio T, Kuroda S, et al. Influence of plasma aldosterone on left ventricular geometry and diastolic function

- in treated essential hypertension. *Hypertens Res* 2002; 25: 49–56.
33. Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E, et al. Remodeling of the left ventricle in primary aldosteronism due to conn's adenoma. *Circulation* 1997; 95: 1471–1478.
  34. Stowasser M, Sharman J, Leano R, et al. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5070–5076.
  35. Kozakova M, Buralli S, Palombo C, et al. Myocardial ultrasonic backscatter in hypertension: relation to aldosterone and endothelin. *Hypertension* 2003; 41: 230–236.
  36. Edelmann F, Tomaschitz A, Wachter R, et al. Serum aldosterone and its relationship to left ventricular structure and geometry in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* 2012; 33(2): 203–212.
  37. Rizzoni D, Muiesan ML, Porteri E, et al. Relations between cardiac and vascular structure in patients with primary and secondary hypertension. *J Ameri Coll Cardiol* 1998; 32: 985–992.
  38. Catena C, Colussi G, Lapenna R, et al. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2007; 50: 911–918.
  39. Pierdomenico SD, Di Nicola M, Pierdomenico AM, et al. Cardiovascular risk in subjects with left ventricular concentric remodeling at baseline examination: a meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2011; 25(10): 585–591.
  40. de Simone G, Izzo R, Chinali M, et al. Does information on systolic and diastolic function improve prediction of a cardiovascular event by left ventricular hypertrophy in arterial hypertension? *Hypertension* 2010; 56: 99–104.
  41. Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, et al. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1451–1457. Erratum in: *J Hypertens* 2007; 25: 1749.
  42. Holaj R and Widimský J Jr. Increased carotid intima-media thickness in hypertensive patients with a high aldosterone/plasma renin activity ratio and elevated aldosterone plasma concentration. *J Hypertens* 2008; 26: 1500–1501.
  43. Guyton AC. Kidneys and fluids in pressure regulation. Small volume but large pressure changes. *Hypertension* 1992; 19: 12–18.
  44. Pouleur A-C, le Polain de Waroux J-B, Pasquet A, et al. Assessment of left ventricular mass and volumes by three-dimensional echocardiography in patients with or without wall motion abnormalities: comparison against cine magnetic resonance imaging. *Heart* 2008; 94: 1050–1057.
  45. Myerson SG, Montgomery HE, World MJ, et al. Left ventricular mass: reliability of m-mode and 2-dimensional echocardiographic formulas. *Hypertension* 2002; 40: 673–678.



## 11.5 Vaskulární poruchy u primárního hyperaldosteronismu: klinická evidence

Primární hyperaldosteronismus je častou formou arteriální hypertenze s vysokou prevalencí kardiovaskulárních komplikací. U pacientů s primárním hyperaldosteronismem, mohou komplexní mechanismy vést k funkčním a/nebo strukturálním abnormalitám cévní stěny. Klinické důkazy naznačují, že u pacientů s primárním hyperaldosteronismem dochází k aktivaci imunitních buněk, zvýšenému oxidativnímu stresu, poškození funkce endotelu a cévní remodelaci. U pacientů s primárním hyperaldosteronismem byla u rezistentních tepen prokázána aktivace fibroproliferace. Pacienti s primárním hyperaldosteronismem se srovnatelnými hodnotami krevního tlaku v porovnání s pacienty s esenciální hypertenzí mají větší intimo-mediální tloušťku a vyšší tuhost tepen měřenou pomocí rychlosti šíření pulzní vlny. Tyto funkční a morfologické změny mohou být modifikovány zvýšeným příjmem sodíku. Remodelace cév u pacientů s primárním hyperaldosteronismem může ukazovat na horší odpověď na specifickou léčbu s nižší pravděpodobností vyléčení nebo normalizace krevního tlaku. Včasná diagnóza PA před rozvojem poruch cévní stěny je proto velmi důležitá.

Článek byl publikován v *Kidney & Blood Pressure Research*. Kompletní znění článku je přiloženo v anglickém jazyce.

# Vascular Disturbances in Primary Aldosteronism: Clinical Evidence

J. Widimsky Jr. B. Strauch O. Petrák J. Rosa Z. Somloova T. Zelinka R. Holaj

Center for Hypertension, 3rd Department of Internal Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

## Key Words

Primary aldosteronism · Blood vessels · Abnormalities

## Abstract

Primary aldosteronism (PA) is a common form of arterial hypertension with a high prevalence of cardiovascular complications. In patients with PA, complex mechanisms may lead to functional and/or structural abnormalities of the blood vessel wall. Clinical evidence indicates that patients with PA may have immune cell activation, increased oxidative stress, impaired endothelial function and vascular remodeling. Activation of fibroproliferation has been found in resistant arteries of patients with PA. Subjects with PA compared to essential hypertensives with similar blood pressure levels have increased intima-media thickness and arterial stiffness as measured by pulse wave velocity. These functional and morphological changes can be modified by an increased sodium intake. Vascular remodeling in PA may indicate a poor response to specific therapy with lower probability of cure and/or normalization of blood pressure. Early diagnosis of PA before blood vessel wall disturbances develop is of utmost importance.

Copyright © 2012 S. Karger AG, Basel

## Introduction

Primary aldosteronism (PA) is an endocrine/secondary form of hypertension defined by an autonomous aldosterone overproduction usually caused by adrenocortical adenoma or bilateral adrenal hyperplasia. PA is of relatively high prevalence in populations of hypertensive patients [1–3]. The likelihood of a diagnosis of PA in clinical practice, however, may differ depending on the studied population and/or severity of hypertension [4]. While in mild hypertension PA may be relatively rare [4], it has been reported to be common in patients with severe/resistant hypertension with a prevalence of 11–20% [5–7]. Increased frequency of PA may be attributed to the detection of normokalemic cases of PA due to the use of the aldosterone-to-renin ratio (ARR) as a screening tool [1, 3, 4, 8].

A retrospective study by Milliez et al. [9] showed that subjects with PA are at higher cardiovascular risk than patients with essential hypertension (EH). Patients with PA exhibited a higher occurrence of stroke, myocardial infarction, left ventricular hypertrophy and atrial fibrillation [9]. A prospective Italian study with follow-up at 7.4 years demonstrated that cardiovascular complications (myocardial infarction or reversible ischemia, stroke or transient ischemic attack, sustained arrhythmias) are more prevalent in patients with PA than in EH

## KARGER

Fax +41 61 306 12 34  
E-Mail [karger@karger.ch](mailto:karger@karger.ch)  
[www.karger.com](http://www.karger.com)

© 2012 S. Karger AG, Basel  
1420–4096/12/0356–0529\$38.00/0

Accessible online at:  
[www.karger.com/kbr](http://www.karger.com/kbr)

Jiri Widimsky Jr.  
Center for Hypertension, 3rd Department of Internal Medicine  
General Faculty Hospital, U Nemocnice 1  
CZ–128 08 Prague (Czech Republic)  
Tel. +420 224 962 960, E-Mail [jwidi@lf1.cuni.cz](mailto:jwidi@lf1.cuni.cz)

**Table 1.** Major clinical evidence of vascular disturbances in PA

---

Increased oxidative stress
Endothelial dysfunction
Increased vascular collagen (total and type III) in small resistance arteries
Increased tunica media to lumen ratio in small resistant arteries
Increased intima-media thickness of carotid arteries
Increased arterial stiffness

---

[10]. The difference in the rate of cardiovascular events was reversed in this study by specific treatment in the form of either adrenalectomy or mineralocorticoid receptor antagonists [10]. Data from the large German Conn's registry indicated a high rate of comorbidities in patients with PA [11], with higher prevalence of cardiovascular events in the hypokalemic than normokalemic cases [11]. High rates of cardiovascular complications in PA were also noted in other studies [12, 13]. An increasing body of evidence has been gathered about long-term effects of aldosterone overproduction on the cardiovascular [14–17] and renal systems [18].

This short review focuses on clinical evidence of alteration in vascular function and/or morphology in patients with PA and their possible reversal by specific treatment.

#### **Clinical Evidence for Vascular Damage in PA**

Major clinical evidence of vascular disturbances in PA is summarized in table 1

Patients with PA have increased oxidative stress, as reflected by the elevation of malondialdehyde levels, compared to essential hypertensives matched by age and blood pressure [19]. Progressive endothelial inflammation appears to be closely related to increased oxidative stress [19] with potential endothelial dysfunction. In fact, a previous study by Taddei et al. [20] showed impaired endothelial-dependent vasodilatation in patients with PA and renovascular hypertension. A recent study found the deficiency of endothelial progenitor cells in PA, which may contribute to increased arterial stiffness and vascular damage [21]. Activation of aldosterone in PA may also lead to perivascular leukocyte infiltration and fibrinoid remodeling of vascular smooth muscle cells. These vascular inflammatory effects seem to be independent on blood pressure elevation [22].

Patients with PA, in comparison to patients with EH of comparable blood pressure levels and age, have in-

creased levels of aminoterminal propeptide type I procollagen as a marker of collagen synthesis and turnover [19]. These results suggest the activation of fibroproliferation in PA. This notion was confirmed in study by Rizzoni et al. [23], who focused on the measurement of collagen content and tunica media thickness of small subcutaneous resistance arteries from biopsies in patients with PA, EH and normotensive controls. Small resistance arteries from gluteal subcutaneous fat tissue were dissected and mounted on an isometric myograph, and the tunica media-to-internal lumen ratio was measured. Total collagen and type III vascular collagen were significantly higher in PA than EH despite comparable blood pressure levels, age and BMI [23]. The tunica media-to-internal lumen ratio was significantly increased in PA and EH compared with normotensive controls [23]. Based on these results, it seems that marked fibrosis is present in small resistance arteries of patients with PA.

A previous study by Holaj et al. [24] focused on the evaluation of potential differences in carotid intima-media thickness (IMT) between PA and EH patients matched for age and blood pressure. Normotensive patients served as controls. IMT was measured by a high-resolution B-mode ultrasound probe at the level of common carotid artery and carotid bifurcation. The patients with PA had significantly higher IMT in the common carotid artery than EH patients and controls [24]. The differences between both hypertensive groups remained statistically significant after adjustment for age and 24-hour systolic blood pressure. The differences of the IMT in the carotid bifurcation were, however, significant only between PA and controls and not between PA and EH subjects. This discrepancy is not clear and may reflect the differences in the density/affinity of aldosterone receptors in different regions of carotid arteries and/or differences in local physical forces [24]. Higher carotid IMT in PA was also found by Bernini et al. [25], who examined carotid IMT diameter in patients with PA, EH and controls [25] and in addition measured the corrected integrated backscatter signal in the carotid arteries as a marker of fibrous tissue content. IMT of patients with PA was greater than in EH and controls [25]. Similar results were found for the corrected integrated backscatter signal in the carotid arteries, which was significantly higher in PA than EH and controls [25].

Rossi et al. [26] evaluated the small artery structure of resistance arteries isolated from perirenal or subcutaneous adipose tissue of patients with PA treated by laparoscopic adrenalectomy. Subjects with a higher media/lumen ratio and higher media thickness had a poor re-

sponse to surgery. Media/lumen ratio of resistance arteries and duration of hypertension were significant predictors of the outcome of adrenalectomy in patients with PA [26].

Pulse wave velocity (PWV) is considered to be a reliable marker of arterial stiffness. A study by Strauch et al. [27] aimed at comparing arterial stiffness between patients with PA, EH and normotensive controls using applanation tonometry with SphygmoCor®. Carotid-femoral PWV and central aortic augmentation index (AI) derived from the radial artery pulse wave were determined. PA patients had significantly higher PWV as a marker of arterial stiffness than EH or controls, and this difference was independent of all clinical characteristics, including office blood pressure and 24-hour ambulatory blood pressure [27]. Surprisingly, no differences in AI were noted between the two hypertensive groups. AI is a complex index describing mainly wave reflections occurring at the branching of the arterioles. Therefore, AI seems to be more influenced by different confounding factors than PWV. PWV may predominantly reflect changes in the central parts of the arterial tree [27]. Higher arterial stiffness in PA was found also by Bernini et al. [25], who investigated femoral and radial PWV in patients with PA, EH and controls. PA subjects exhibited significantly higher femoral and radial PWV and AI than EH or controls. Tsioufis et al. [28] also noted higher mean value for PWV in patients with a recent diagnosis of PA than in EH. The differences did not reach statistical significance, perhaps due to the smaller group of subjects and/or early stage of the disease. Increased central aortic stiffness measured by PWV was also noted in a general population of hypertensive patients with higher aldosterone-to-renin ratio [29]. Patients with an aldosterone-to-renin ratio of at least 20 (ng/dl per ng/(ml·h)) and plasma aldosterone  $\geq 12$  ng/dl had a significantly higher PWV than subjects with lower aldosterone-to-renin ratio and plasma aldosterone [29]. These results indicate that PA/hypertension with inappropriate aldosterone activation is associated with higher arterial stiffness. High sodium intake in PA patients may also contribute to increased arterial stiffness [30]. In addition, sodium intake seems to modulate the effect of aldosterone synthase polymorphism (CYP11B2 C-344T) on arterial stiffness [30]. Contrary to sodium, potassium might exert vascular protective effects. Despite expected differences in plasma potassium concentrations, no convincing impact of this variable on PWV was found in the study by Strauch et al. [27].

Vascular damage in PA patients may be also exaggerated by very high blood pressure levels. In fact, a previous

study with 24-hour blood pressure monitoring showed that patients with PA had more severe hypertension and impaired diurnal variation compared with EH [31].

Aldosterone concentrations are higher in obese subjects and patients with metabolic syndrome [32]. Fat tissue produces a lipid soluble factor that can stimulate aldosterone production from zona glomerulosa [33]. It has been shown that PA patients have a higher prevalence of metabolic syndrome compared to essential hypertensives of comparable age [34]. Although these results were not confirmed by all authors [35], potential metabolic disturbances in lipid and glucose control may mediate or contribute to vascular damage in PA.

There are only limited data on the potential differences in the occurrence and/or severity of (cardio)vascular damage between the two main types of PA, e.g. aldosterone-producing adenoma and idiopathic aldosteronism. A previous study by Somlóová et al. [36] suggested metabolic differences between aldosterone-producing adenoma and idiopathic aldosteronism. It is impossible, however, from the available data to evaluate the impact of differences in the severity of aldosterone production in PA on vascular changes.

Vascular remodeling and damage in PA subjects thus potentially translates into the higher rate of clinical cardiovascular complications. This notion was confirmed by the retrospective study of Milliez et al. [9]. Catena et al. [10] also found a higher prevalence of cardiovascular events in PA compared to EH. Patients with PA exhibited a higher rate of myocardial infarction/reversible ischemia and stroke/transient ischemic attack. Prevalence of peripheral arterial disease was, however, not different between PA and EH, perhaps reflecting the very low frequency of this disease in the population studied [10]. Data from the large German Conn's registry showed a very high rate of peripheral vascular disease and of cerebrovascular and cardiac complications in PA patients [11].

### **Can Specific Therapy of PA Reverse Vascular Changes?**

Specific treatment of PA with mineralocorticoid receptor antagonists resulted in normalization of oxidative stress as reflected by reduction of malondialdehyde levels [19].

Therapy of PA in the form of unilateral laparoscopic adrenalectomy or administration of mineralocorticoid receptor antagonists (spironolactone or eplerenone) is well established [4, 37]. Cure of the disease with normal-

ization of blood pressure after adrenalectomy is seen in only approximately one third of subjects [38, 39]. Normalization of hypertension following spironolactone monotherapy is even more rare and has been described in only a quarter of the patients [40]. Additional antihypertensive therapy in PA patients is usually needed [4, 38–40], which may further complicate the interpretation of the benefit of specific therapy in PA.

There is little data available on the effect of specific therapy in PA on vascular changes and/or cardiovascular complications.

A previous study by Strauch et al. [41] was aimed at evaluating the effect of specific therapy of PA on arterial stiffness. Patients with confirmed PA were investigated by SphygmoCor applanation tonometry at the time of the diagnosis and then approximately 1 year after treatment [41]. Office blood pressure as well as 24-hour blood pressure decreased significantly after adrenalectomy, and medical treatment was inferior to surgery in terms of blood pressure decrease. The PWV significantly decreased after surgery. We, however, found no changes in arterial stiffness (PWV, AI) indices in patients treated with spironolactone. A possible explanation of this discrepancy is that conservative treatment strategy was not sufficient to decrease blood pressure properly. It may be caused by the relatively low dose of spironolactone used due to frequent dose-dependent side effects [41].

The less pronounced effect of conservative treatment with spironolactone on PWV may be also potentially related to incomplete blockade of aldosterone actions by available mineralocorticoid receptor antagonists. Conservative treatment of PA by spironolactone/eplerenone, however, is considered a valid alternative to surgical therapy in prevention of cardiovascular and renal complications in patients with PA [10, 37]. The duration of hypertension before the diagnosis of PA was comparable in surgically and conservatively treated subjects [27, 41], and thus should not play any major role in observed differences in arterial stiffness. Therefore, it seems that surgi-

cal but not conservative treatment of PA leads to the decrease of arterial stiffness.

A prospective study by Catena et al. [10] found no differences in the occurrence of myocardial infarction, stroke or revascularization procedures between EH and PA during 7.4 years of follow-up [10]. In the course of this study, patients with PA were treated by adrenalectomy (25 cases) or a spironolactone-based regimen (25 subjects). No differences were noted in the frequency of combined cardiovascular endpoints between the two therapeutic modalities in PA [10].

## Conclusions

PA is a frequent form of arterial hypertension with a high prevalence of cardiovascular complications. Complex mechanisms including endothelial damage, increased oxidative stress, activation of inflammation and fibroproliferation may lead to functional and/or structural blood vessel wall abnormalities in PA. The occurrence of these vascular changes seems to be higher in patients with PA than in EH, independent of blood pressure levels. Aldosterone may thus act as an independent risk factor for vascular damage. Clinical evidence indicates that patients with PA have higher vascular collagen concentrations in resistance arteries than in EH. Increased IMT and arterial stiffness has been repeatedly observed in PA subjects, especially in large arteries. Specific therapy of PA may lead to partial reversal of blood vessel wall abnormalities. Early detection of PA in clinical practice with evaluation of vascular structure abnormalities and specific treatment is needed to prevent target organ damage in PA.

## Acknowledgements

This study was supported with the following grants: MSM 0021620807 and MSM 0021620817 from the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic and grant P35/LF1/5.

## References

- ▶ 1 Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC: High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994;21:315–318.
- 2 Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF Jr: Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1045–1050.
- ▶ 3 Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabrik B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Manelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palubo C, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F: A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2293–2300.
- ▶ 4 Funder JW, Carey RM, Fardella C, 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.

- 5 Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P: Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002; 40:892–896.
- 6 Douma S, Petidis K, Doumas 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* 2008;371:1921–1926.
- 7 Strauch B, Zelinka T, Hampl M, Bernhardt R, Widimský J: Prevalence of primary hyperaldosteronism in the Central Europe region. *J Hum Hypertension* 2003;17:349–352.
- 8 Rayner BL, Opie LH, Davidson JS: The aldosterone/renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *S Afr Med J* 2000;90:394–400.
- 9 Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad J: Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1243–1248.
- 10 Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, Sechi LA: Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med* 2008;168:80–85.
- 11 Born-Frontsberg E, Reincke M, Rump LC, Hahner S, Diederich S, Lorenz R, Allolio B, Seufert J, Schirpenbach C, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Endres S, Quinkler M, Participants of the German Conn's Registry: Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1125–1130.
- 12 Nishimura M, et al: Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 1999;33:261–266.
- 13 Takeda R, Matsubara T, Miyamori I, Hatakeyama H, Morise T: Vascular complications in patients with aldosterone producing adenoma in Japan: comparative study with essential hypertension. The Research Committee of Disorders of Adrenal Hormones in Japan. *J Endocrinol Invest* 1995;18:370–373.
- 14 Quinkler M, Born-Frontsberg E, Fourkiotis VG: Comorbidities in primary aldosteronism. *Horm Metab Res* 2010;42:429–434.
- 15 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.
- 16 Shigematsu Y, Hamada M, Okayama H, Hara Y, Hayashi Y, Kodama K, et al: Left ventricular hypertrophy precedes other target-organ damage in primary aldosteronism. *Hypertension* 1997;29:723–727.
- 17 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.
- 18 Rossi GP, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mannelli M, Matterello MJ, Montemurro D, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Pessina AC, Mantero F, PAPY Study Participants: Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension* 2006;48:232–238.
- 19 Stehr CB, Hellado R, Ocaranza, Carvajal CA, Mosso L, Becerra E, Solis M, Garcia L, Lavandero S, Jalil J, Fardella CE: Increased levels of oxidative stress, subclinical inflammation, and myocardial fibrosis markers in primary aldosteronism patients. *J Hypertens* 2010;28:2120–2126.
- 20 Taddei S, Virdis A, Mattei P, Salvetti A: Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension* 1993;21:929–933.
- 21 Wu VC, Lo SC, Chen YL, Huang PH, Tsai CT, Liang CJ, Kuo CC, Kuo YS, Lee BC, Wu EL, Lin YH, Sun YY, Lin SL, Chen JW, Lin SJ, Wu KD, TAIPAI Study Group: Endothelial progenitor cells in primary aldosteronism: a biomarker of severity for aldosterone vasculopathy and prognosis. *J Clin Endoc Met* 2011;96:3175–3183.
- 22 Rossi GP, DiBello V, Ganzarolli C, et al: Excess of aldosterone is associated with alterations of myocardial textures in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002;40:523–526.
- 23 Rizzoni D, Paiardi S, Rodella L, Porteri E, De Ciuceis C, Rezzani R, Boari GE, Zani F, Miclini M, Tiberio GA, 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* 2006;91:2638–2642.
- 24 Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrák O, Strauch B, Widimský J Jr: Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1451–1457.
- 25 Bernini G, Galetta F, Franzoni F, Bardini M, Taurino C, Bernardini M, et al: Arterial stiffness, intima-media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens* 2008;26:2399–2405.
- 26 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;51:1366–1371.
- 27 Strauch B, Petrák O, Wichterle D, Zelinka T, Holaj R, Widimský J Jr: Increased arterial wall stiffness in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2006;19:909–914.
- 28 Tsioufis C, Tsiachris D, Dimitriadis K, Stougiannos P, Missouvolos P, Kakkavas A, Stefanadis C, Kallikazaros I: Myocardial and aortic stiffening in the early course of primary aldosteronism. *Clin Cardiol* 2008;31:431–436.
- 29 Park S, Kim JB, Shim CY, Ko YG, Choi D, Jang Y, Chung N: The influence of serum aldosterone and the aldosterone/renin ratio on pulse wave velocity in hypertensive patients. *J Hypertens* 2007;25:1279–1283.
- 30 Wojciechowska W, Staessen JA, Stolarz K, Nawrot T, Filipovsky J, Ticha M, Bianchi G, Cwynar M, Grodzicki T, Kuznetsova T, Struiker/Boudier HA, Svoboda V, Thijs L, Van Bortel JM, Kawecka-Jaszcz K: Association of peripheral and central arterial wave reflection with CYP11B2–344C allele and sodium excretion. *J Hypertens* 2004;22:2311–2319.
- 31 Zelinka T, Strauch B, Pecan L, Widimský J Jr: Diurnal blood pressure variation in pheochromocytoma, primary aldosteronism and Cushing's syndrome. *J Hum Hypertens* 2004;18:107–111.
- 32 Krug AW, Ehrhart-Bornstein M: Aldosterone and metabolic syndrome: is increased aldosterone in metabolic syndrome patients an additional risk factor? *Hypertension* 2008;51:1252–1258.
- 33 Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR: Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;52:401–409.
- 34 Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della Mea P, Ermami M, et al: Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:454–459.
- 35 Matrozova J, Steichen O, Amar L, Zacharieva S, Jeunemaitre X, Plouin PF: Fasting plasma glucose and serum lipids in patients with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension* 2009;53:605–610.
- 36 Somlóová Z, Widimský J Jr, Rosa J, Wichterle D, Šrauch B, Petrák O, Zelinka T, Vlková J, Mašek M, Dvořáková J, Holaj R: The prevalence of metabolic syndrome and its components in two main types of primary aldosteronism. *J Hum Hypertens* 2010;24:625–630.
- 37 Catena C, Colussi G, Di Fabio A, Valeri M, Marzano L, Uzzau A, Sechi LA: Mineralocorticoid antagonists treatment versus surgery in primary aldosteronism. *Horm Metab Res* 2010;42:440–445.
- 38 Gomez-Sanchez CE, Rossi GP, Fallo F, Mannelli M: Progress in primary aldosteronism: present challenges and perspectives. *Horm Metab Res* 2010;42:374–381.
- 39 Letavernier E, Peyrard S, Amar L, Zinzindohoué F, Fiquet B, Plouin PF: Blood pressure outcome of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism with or without unilateral adenoma. *J Hypertens* 2008; 26:1816–1823.
- 40 Lim PO, Jung RT, MacDonald TM: Raised aldosterone to renin ratio predicts antihypertensive efficacy of spironolactone: a prospective cohort follow-up study. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:756–760.
- 41 Strauch B, Petrák O, Zelinka T, Wichterle D, Holaj R, Kasalický M, Safarik L, Rosa J, Widimský J Jr: Adrenalectomy improves arterial stiffness in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 2008;21:1086–1092.

## 12 \* *Diskuze a závěr*

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

Z metabolických parametrů jsme se zaměřili zejména na výskyt metabolického syndromu a jeho komponent u primárního hyperaldosteronismu, u jeho nejčastějších forem a u esenciální hypertenze. Naše data ukázala, že idiopatická forma primárního hyperaldosteronismu má vyšší výskyt metabolických abnormalit. Prokázali jsme vyšší prevalenci metabolického syndromu, vyšší hladiny triglyceridů a nižší hladiny HDL cholesterolu ve srovnání s aldosteron-produkujícím adenomem a esenciální hypertenzí. Tyto metabolické rozdíly mohou mít za následek zvýšené kardiometabolické riziko u pacientů s idiopatickým hyperaldosteronismem.

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. Poškození tepen jsme hodnotili pomocí rychlosti šíření pulzní vlny. U centrálních tepen jsme měřili karotido-femorální rychlost šíření pulzní vlny a u periferních tepen femoro-kotníkovou rychlost šíření pulzní vlny. Z pozorování vyplývá, že pacienti s primárním hyperaldosteronismem mají vyšší tuhost nejen centrálních elastických, ale i periferních muskulárních tepen. Hlavním prediktivním faktorem postižení periferních tepen jsou hladiny aldosteronu. U pacientů s primárním hyperaldosteronismem dále dochází k různému postižení tepen podle podtypu primárního hyperaldosteronismu. Pacienti s idiopatickým hyperaldosteronismem, kteří mají horší metabolický profil než pacienti s aldosteron produkujícím adenomem, mají i vyšší tuhost centrálních tepen. U těchto pacientů jsme prokázali také vyšší výskyt mikroalbuminurie jako ukazatele poškození ledvin.

Aldosteron v experimentálních studiích stimuluje fibrotickou přestavbu myokardu a tím vede k remodelaci a hypertrofii levé komory. Aldosteron působí i na

cirkulující objem. V části naší práce jsme se proto zaměřili i na změnu anatomických poměrů levé srdeční komory u pacientů s volumovým přetížením a to jak u pacientů s primárním hyperaldosteronismem, tak u pacientů s nízkoreninovou esenciální hypertenzí. U těchto pacientů jsme prokázali větší end-systolický i end-diastolický průměr levé komory a vyšší procento pacientů splňovalo kritéria pro excentrickou hypertrofii levé komory. Nejvýznamnějším faktorem ovlivňujícím remodelaci levé komory u pacientů s primárním hyperaldosteronismem je objemové přetížení oběhu v důsledku nadprodukce aldosteronu.

Uvedené výsledky mají svůj význam i pro klinickou praxi. Ukazují na vyšší riziko kardiovaskulárních a metabolických komplikací u pacientů s primárním hyperaldosteronismem a hlubší pochopení patofyziologických změn vedoucích k rozvoji orgánových a metabolických komplikací 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.



## 13 \* Summary

Our work was focused on the study of metabolic changes and organ complications in patients with primary aldosteronism compared with patients with essential hypertension. We focused mainly on the differences between the two main types of primary aldosteronism - between idiopathic aldosteronism due to bilateral aldosterone overproduction by macro/microhyperplasia and between unilateral aldosterone-producing adenoma.

From the metabolic parameters, we focused mainly on the incidence of the metabolic syndrome and its components in primary aldosteronism, at its most common forms and essential hypertension. Our data showed that the idiopathic form of primary aldosteronism has a higher incidence of metabolic abnormalities. We have demonstrated a higher prevalence of metabolic syndrome, higher levels of triglycerides and lower HDL cholesterol compared with aldosterone-producing adenoma and essential hypertension. These metabolic differences may result in increased cardiometabolic risk in patients with idiopathic aldosteronism. In structural changes we have focused on the differences in the most common organ complications of arterial hypertension – arterial stiffness both central and peripheral, damage to the kidney and left ventricular enlargement. Arterial stiffness was assessed using pulse wave velocity. For the central arteries, we measured carotid-femoral pulse wave velocity and for the peripheral arteries femoral-ankle pulse wave velocity. We observed that patients with primary aldosteronism have higher arterial stiffness of both central- elastic as well as peripheral muscular arteries. The main predictor of peripheral arterial stiffness is the level of plasma aldosterone. In patients with primary aldosteronism we see different type of arterial impairment according to different subtypes of primary hyperaldosteronism. Patients with idiopathic hyperaldosteronism, which have worse metabolic profile than patients with aldosterone-producing adenoma, have a higher stiffness of central arteries. In these patients also a higher incidence of microalbuminuria as an indicator of kidney damage is present. Aldosterone in experimental studies stimulates fibrotic rebuilding of the myocard and thus leads to remodeling and left ventricular hypertrophy. Aldosterone also acts on the circulating volume. In a part of this study we focused on the changes in left ventricular

anatomy in patients with volume overload both in patients with primary aldosteronism and in patients with low-renin essential hypertension. In these patients we demonstrated greater end-systolic and end-diastolic diameter of the left ventricle and a higher percentage of patients met criteria for eccentric left ventricular hypertrophy. The most important factor influencing left ventricular remodeling in patients with primary aldosteronism is volume overload due to overproduction of aldosterone.

These results are relevant for clinical practice. Suggest an increased risk of cardiovascular and metabolic complications in patients with primary aldosteronism and a deeper understanding of the pathophysiological changes leading to the development of organ and metabolic complications may help us better therapeutically affect these processes. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with aldosterone-producing adenoma can be influenced by early therapeutic intervention, since it is a potentially curable disease.

It is necessary in patients with moderate and severe arterial hypertension to think about eventually secondary etiology of hypertension, which requires specific treatment and thereby prevent the development of early cardiometabolic complications.

## 14 \* *Vlastní publikace autora*

### *Publikace s IF, které jsou podkladem disertační práce:*

**Somlóová Z, Widimský J, Rosa J, Wichterle D, Strauch B, Petrák O, Zelinka T, Vlková J, Masek M, Dvorská 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)

### *Publikace bez IF, které jsou podkladem disertační práce:*

**Šomlóová Z, Rosa J, Petrák O, Strauch B, Zelinka T, Holaj R, Widimský J Jr.** Diagnostika sekundární hypertenze v ambulantní praxi, *Vnitr 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

### *Publikace s IF, které nejsou podkladem disertační práce:*

**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)

*Abstrakta v časopisech s IF:*

**Petrak O, Strauch B, Rosa J, Zelinka T, Somloova Z, Widimsky J.** Aldosterone-renin ratio is determinant of arterial stiffness in large cohort of patients with severe essential hypertension: pp.10.410. *Journal of Hypertension* 28: 1, 2010. (IF 4.021)

**Rosa J, Raska I, Petrak O, Strauch B, Somloova Z, Zelinka T, Holaj R, Widimsky J.** Does surgical therapy improve higher arterial stiffness in primary hyperparathyroidism?: pp.18.175. *Journal of Hypertension* 28: 1, 2010. (IF 4.021)

**Somloova Z, Widimsky J, Rosa J, Wichterle D, Strauch B, Petrak O, Zelinka T, Vlkova J, Masek M, Dvorakova J, Holaj R.** Metabolic differences between main types of primary aldosteronism: pp.18.188. *Journal of Hypertension* 28: 1, 2010. (IF 4.021)

**Strauch B, Petrak O, Rosa J, Zelinka T, Somloova Z, Kurcova J, Chytil L, Holaj R, Widimsky J.** Non-compliance to therapy as a frequent cause of resistant hypertension – how common and how to detect it?: pp.33.309. *Journal of Hypertension* 28: 1, 2010. (IF 4.021)

*Ocenění:*

**Somlóová Z, Widimský J, Rosa J, Wichterle D, Strauch B, Petrák O, Zelinka T, Vlková J, Masek M, Dvořáková 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

# 15 \* Použitá literatura

**Alagona C, Soro A, Westerbacka J, Ylitalo K, Salonen JT, Salonen R, Yki-Järvinen H, Taskinen M-R.** Low HDL cholesterol concentration is associated with increased intima-media thickness independent of arterial stiffness in healthy subjects from families with low HDL cholesterol. *Eur. J. Clin. Invest.* 33: 457–463, 2003.

**Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart J-C, James WPT, Loria CM, Smith SC.** Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120: 1640–1645, 2009.

**Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J.** Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet. Med* 23: 469–480, 2006.

**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.

**Amar L, Azizi M, Menard J, Peyrard S, Watson C, Plouin P-F.** Aldosterone synthase inhibition with LCI699: a proof-of-concept study in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 56: 831–838, 2010.

**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.

**Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, Glaser TM, Handelin BL, Housman DE, Evans RM.** Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science* 237: 268–275, 1987.

**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.

**Aviram M.** Hyperlipidaemia and cardiovascular disease: inflammation and oxidative stress in diabetic patients. *Curr. Opin. Lipidol.* 20: 258–259, 2009.

**Avolio AP, Clyde KM, Beard TC, Cooke HM, Ho KK, O'Rourke MF.** Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. *Arteriosclerosis* 6: 166–169, 1986.

**Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, O'Rourke MF.** Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of

hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 71: 202–210, 1985.

**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.

**Bailey AJ.** Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. *Mech. Ageing Dev.* 122: 735–755, 2001.

**Balkestein EJ, van Aggel-Leijssen DP, van Baak MA, Struijker-Boudier HA, Van Bortel LM.** The effect of weight loss with or without exercise training on large artery compliance in healthy obese men. *J. Hypertens.* 17: 1831–1835, 1999.

**Baxter JD, Funder JW, Apriletti JW, Webb P.** Towards selectively modulating mineralocorticoid receptor function: lessons from other systems. *Mol. Cell. Endocrinol.* 217: 151–165, 2004.

**Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetière P, Guize L.** Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 30: 1410–1415, 1997.

**Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, Ducimetière P, Guize L.** A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J. Am. Coll. Cardiol.* 35: 673–680, 2000.

**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.

**Bidani AK, Griffin KA.** Pathophysiology of hypertensive renal damage: implications for therapy. *Hypertension* 44: 595–601, 2004.

**Biglieri EG, Schambelan M, Slaton PE, Stockigt JR.** The intercurrent hypertension of primary aldosteronism. *Circ. Res.* 27: 195–202, 1970.

**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, Schluskel 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.

**Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE.** Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 96: 1432–1437, 1997.

**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, Zinnamosca 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.

**Bramwell JC, Hill AV.** The Velocity of the Pulse Wave in Man. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 93: 298–306, 1922.

**Bravo EL.** Primary aldosteronism. Issues in diagnosis and management. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 23: 271–283, 1994.

**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.

**Calhoun DA, White WB, Krum H, Guo W, Bermann G, Trapani A, Lefkowitz MP, Menard J.** Effects of a Novel Aldosterone Synthase Inhibitor for Treatment of Primary Hypertension: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Phase 2 Trial. *Circulation* 124: 1945–1955, 2011.

**Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Turhan H, Cagdas Yuksel U, Kilic S, Kutsi Kabul H, Genc C.** Impaired aortic elastic properties in young patients with prehypertension. *Blood Press Monit* 11: 251–255, 2006.

**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<sup>+</sup> channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* 331: 768–772, 2011.

**Cirillo M, Lanti MP, Menotti A, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A, De Santo NG.** Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate. *Arch. Intern. Med.* 168: 617–624, 2008.

**CONN JW.** Primary aldosteronism. *J. Lab. Clin. Med.* 45: 661–664, 1955.

**Dart AM, Gatzka CD, Cameron JD, Kingwell BA, Liang Y-L, Berry KL, Reid CM, Jennings GL.** Large artery stiffness is not related to plasma cholesterol in older subjects with hypertension. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24: 962–968, 2004.

**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.

**Davis WW, Newsome HH Jr, Wright LD Jr, Hammond WG, Easton J, Bartter FC.** Bilateral adrenal hyperplasia as a cause of primary aldosteronism with hypertension, hypokalemia and suppressed renin activity. *Am. J. Med.* 42: 642–647, 1967.

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

**Dluhy RG, Lifton RP.** Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84: 4341–4344, 1999.

**Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM.** Stroke. *Lancet* 371: 1612–1623, 2008.

**Douma S, Petidis K, Doumas 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.

**Edwards DG, Schofield RS, Magyari PM, Nichols WW, Braith RW.** Effect of exercise training on central aortic pressure wave reflection in coronary artery disease. *Am. J. Hypertens.* 17: 540–543, 2004.

**Efrati S, Averbukh M, Dishy V, Faygenzo M, Friedensohn L, Golik A.** The effect of simvastatin, ezetimibe and their combination on the lipid profile, arterial stiffness and inflammatory markers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 63: 113–121, 2007.



**Engström G, Hedblad B, Stavenow L, Lind P, Janzon L, Lindgärde F.** Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with future weight gain. *Diabetes* 52: 2097–2101, 2003.

**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, Pilon C, Williams TA, Sonino N, Morra Di Cella S, Veglio F, De Iasio R, Montanari P, Mulatero P.** Coexistence of different phenotypes in a family with glucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Hum Hypertens* 18: 47–51, 2004.

**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.

**Farrar DJ, Bond MG, Riley WA, Sawyer JK.** Anatomic correlates of aortic pulse wave velocity and carotid artery elasticity during atherosclerosis progression and regression in monkeys. *Circulation* 83: 1754–1763, 1991.

**Farrar DJ, Green HD, Bond MG, Wagner WD, Gobbeé RA.** Aortic pulse wave velocity, elasticity, and composition in a nonhuman primate model of atherosclerosis. *Circ. Res.* 43: 52–62, 1978.

**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.

**Fleenor BS, Marshall KD, Durrant JR, Lesniewski LA, Seals DR.** Arterial stiffening with ageing is associated with transforming growth factor-1-related changes in adventitial collagen: reversal by aerobic exercise. *The Journal of Physiology* 588: 3971–3982, 2010.

**Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D.** Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation* 100: 354–360, 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.

**Ganguly A.** Primary aldosteronism. *N. Engl. J. Med.* 339: 1828–1834, 1998.

**Giannattasio C, Failla M, Piperno A, Grappiolo A, Gamba P, Paleari F, Mancia G.** Early impairment of large artery structure and function in type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 42: 987–994, 1999.

**Giannattasio C, Mangoni AA, Failla M, Carugo S, Stella ML, Stefanoni P, Grassi G, Vergani C, Mancia G.** Impaired radial artery compliance in normotensive subjects with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 124: 249–260, 1996.

**Girerd X, Chanudet X, Larroque P, Clement R, Laloux B, Safar M.** Early arterial modifications in young patients with borderline hypertension. *J Hypertens Suppl* 7: S45–47, 1989.

**Goldberg Y, Boaz M, Matas Z, Goldberg I, Shargorodsky M.** Weight loss induced by nutritional and exercise intervention decreases arterial stiffness in obese subjects. *Clin Nutr* 28: 21–25, 2009.

**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.

**Goodfriend TL, Calhoun DA.** Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension* 43: 518–524, 2004.

**Gordon RD, Stowasser M, Rutherford JC.** Primary aldosteronism: are we diagnosing and operating on too few patients? *World J Surg* 25: 941–947, 2001.

**Gorelick PB.** Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy: an invited review. *Stroke* 33: 862–875, 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.

**He FJ, MacGregor GA.** Salt, blood pressure and cardiovascular disease. *Curr. Opin. Cardiol.* 22: 298–305, 2007.

**He FJ, Marciniak M, Visagie E, Markandu ND, Anand V, Dalton RN, MacGregor GA.** Effect of modest salt reduction on blood pressure, urinary albumin, and pulse wave velocity in white, black, and Asian mild hypertensives. *Hypertension* 54: 482–488, 2009.

**He FJ, Markandu ND, Sagnella GA, MacGregor GA.** Importance of the renin system in determining blood pressure fall with salt restriction in black and white hypertensives. *Hypertension* 32: 820–824, 1998.

**van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP, Boudier HA, van Bortel LM.** Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension* 35: 637–642, 2000.

**Henquin JC.** Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose. *Diabetes* 49: 1751–1760, 2000.

**Henskens LHG, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, de Leeuw PW, Lodder J.** Brain microbleeds are associated with ambulatory blood pressure levels in a hypertensive population. *Hypertension* 51: 62–68, 2008.

**Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, Nagata H, Izumiyama T.** A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch. Intern. Med.* 141: 1589–1593, 1981.

**Hirohara D, Nomura K, Okamoto T, Ujihara M, Takano K.** Performance of the basal aldosterone to renin ratio and of the renin stimulation test by furosemide and upright posture in screening for aldosterone-producing adenoma in low renin hypertensives. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 4292–4298, 2001.

**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.

**Holland OB, Brown H, Kuhnert L, Fairchild C, Risk M, Gomez-Sanchez CE.** Further evaluation of saline infusion for the diagnosis of primary aldosteronism. *Hypertension* 6: 717–723, 1984.

**Holloway CD, MacKenzie SM, Fraser R, Miller S, Barr M, Wilkinson D, Forbes GH, Friel E, Connell JMC, Davies E.** Effects of genetic variation in the aldosterone synthase (CYP11B2) gene on enzyme function. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 70: 363–371, 2009.

**Hongo M, Tsutsui H, Mawatari E, Hidaka H, Kumazaki S, Yazaki Y, Takahashi M, Kinoshita O, Ikeda U.** Fluvastatin improves arterial stiffness in patients with coronary artery disease and hyperlipidemia: a 5-year follow-up study. *Circ. J.* 72: 722–728, 2008.

**Hougaku H, Fleg JL, Lakatta EG, Scuteri A, Earley CJ, Najjar S, Deb S, Metter EJ.** Effect of light-to-moderate alcohol consumption on age-associated arterial stiffening. *Am. J. Cardiol.* 95: 1006–1010, 2005.

**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.

**Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, Au R, Kase CS, Kelly-Hayes M, Wolf PA.** Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke* 35: 1264–1268, 2004.

**Jaeckel M, Simon G.** Altered structure and reduced distensibility of arteries in Dahl salt-sensitive rats. *J. Hypertens.* 21: 311–319, 2003.

**Jesmin S, Sakuma I, Hattori Y, Kitabatake A.** Role of angiotensin II in altered expression of molecules responsible for coronary matrix remodeling in insulin-resistant diabetic rats. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23: 2021–2026, 2003.

**Johnson CP, Baugh R, Wilson CA, Burns J.** Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma. *J. Clin. Pathol.* 54: 139–145, 2001.

**Kannel WB, Wolf PA, Verter J, McNamara PM.** Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke: the Framingham Study. 1970. *JAMA* 276: 1269–1278, 1996.

**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.

**Ko MJ, Kim MK, Shin J, Choi BY.** Relations of Pulse Wave Velocity to Waist Circumference Independent of Hip Circumference. *Epidemiology and Health* 32, 2010.

**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.
- Kupper N, Willemsen G, Riese H, Posthuma D, Boomsma DI, de Geus EJC.** Heritability of daytime ambulatory blood pressure in an extended twin design. *Hypertension* 45: 80–85, 2005.
- Lacolley P, Labat C, Pujol A, Delcayre C, Benetos A, Safar M.** Increased carotid wall elastic modulus and fibronectin in aldosterone-salt-treated rats: effects of eplerenone. *Circulation* 106: 2848–2853, 2002.
- Lakatta EG.** Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 107: 490–497, 2003.
- 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.
- Laogun AA, Gosling RG.** In vivo arterial compliance in man. *Clin Phys Physiol Meas* 3: 201–212, 1982.
- Laskey W, Siddiqi S, Wells C, Lueker R.** Improvement in arterial stiffness following cardiac rehabilitation. *International journal of cardiology* (July 13, 2012). doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.104.
- 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.

**Lawes CMM, Vander Hoorn S, Rodgers A.** Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 371: 1513–1518, 2008.

**Lebrun CEI, van der Schouw YT, Bak AAA, de Jong FH, Pols HAP, Grobbee DE, Lamberts SWJ, Bots ML.** Arterial stiffness in postmenopausal women: determinants of pulse wave velocity. *J. Hypertens.* 20: 2165–2172, 2002.

**Lee AT, Cerami A.** Role of glycation in aging. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 663: 63–70, 1992.

**Lehmann ED, Gosling RG, Sönksen PH.** Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet. Med.* 9: 114–119, 1992a.

**Lehmann ED, Watts GF, Fatemi-Langroudi B, Gosling RG.** Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Clin. Sci.* 83: 717–721, 1992b.

**Lehmann ED, Watts GF, Gosling RG.** Aortic distensibility and hypercholesterolaemia. *Lancet* 340: 1171–1172, 1992c.

**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.

**Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R.** Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360: 1903–1913, 2002.

**Litchfield WR, Coolidge C, Silva P, Lifton RP, Fallo F, Williams GH, Dluhy RG.** Impaired potassium-stimulated aldosterone production: a possible explanation for normokalemic glucocorticoid-remediable aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82: 1507–1510, 1997.

**LITYNSKI M.** [Hypertension caused by tumors of the adrenal cortex]. *Pol Tyg Lek (Wars)* 8: 204–208, 1953.

**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.

**Mahmud A, Feely J.** Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 46: 1118–1122, 2005a.

**Mahmud A, Feely J.** Aldosterone-to-renin ratio, arterial stiffness, and the response to aldosterone antagonism in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 18: 50–55, 2005b.

**Mahmud A.** Reducing arterial stiffness and wave reflection – Quest for the Holy Grail? *Artery Research* 1: 13–19, 2007.

**Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, et al.** 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J* 28: 1462–1536, 2007a.

**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.

**Manning PJ, Clarkson TB.** Development, distribution, and lipid content of diet-induced atherosclerotic lesions of rhesus monkeys. *Exp. Mol. Pathol.* 17: 38–54, 1972.

**Matrozkova 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.

**Mattace-Raso FUS, van der Cammen TJM, van den Elzen APM, Schalekamp MADH, Asmar R, Reneman RS, Hoeks APG, Hofman A, Witteman JCM.** Moderate alcohol consumption is associated with reduced arterial stiffness in older adults: the Rotterdam study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 60: 1479–1483, 2005.

**Mattsson C, Young WF Jr.** Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol* 2: 198–208; quiz, 1 p following 230, 2006.

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

**McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, McDonnell B, Yasmin, Newby DE, Cockcroft JR, Wilkinson IB.** Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension* 48: 602–608, 2006.

**Meaney E, Samaniego V, Alva F, Valdovinos RA, Marrufo R, Vela A, Allen T, Misra A, Madsen R.** Increased arterial stiffness in children with a parental history of hypertension. *Pediatr Cardiol* 20: 203–205, 1999.

**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.

**Mitchell GF, Moyé LA, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, Flaker GC, Pfeffer MA.** Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. Survival and Ventricular Enlargement. *Circulation* 96: 4254–4260, 1997.

**Montori VM, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E, Turner ST.** Validity of the aldosterone-renin ratio used to screen for primary aldosteronism. *Mayo Clin. Proc.* 76: 877–882, 2001.

**Muiesan 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.

**Muto S.** Action of aldosterone on renal collecting tubule cells. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 4: 31–40, 1995.

**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.

**Newman DL, Gosling RG, Bowden NL.** Changes in aortic distensibility and area ratio with the development of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 14: 231–240, 1971.

**O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr.** Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N. Engl. J. Med.* 340: 14–22, 1999.

**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.

**Opocher G, Rocco S, Carpené G, Vettoretti A, Cimolato M, Mantero F.** Usefulness of atrial natriuretic peptide assay in primary aldosteronism. *Am. J. Hypertens.* 5: 811–816, 1992.

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

**Pase MP, Grima NA, Sarris J.** The effects of dietary and nutrient interventions on arterial stiffness: a systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.* 93: 446–454, 2011.

**Pirro M, Schillaci G, Savarese G, Gemelli F, Vaudo G, Siepi D, Bagaglia F, Mannarino E.** Low-grade systemic inflammation impairs arterial stiffness in newly diagnosed hypercholesterolaemia. *Eur. J. Clin. Invest.* 34: 335–341, 2004.

**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.

**Prati P, Tositto A, Vanuzzo D, Bader G, Casaroli M, Canciani L, Castellani S, Touboul P-J.** Carotid intima media thickness and plaques can predict the occurrence of ischemic cerebrovascular events. *Stroke* 39: 2470–2476, 2008.

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

**Raison J, Rudnichi A, Safar ME.** Effects of atorvastatin on aortic pulse wave velocity in patients with hypertension and hypercholesterolaemia: a preliminary study. *J Hum Hypertens* 16: 705–710, 2002.

**Recio-Rodriguez JI, Gomez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Rodriguez-Sanchez E, Garcia-Ortiz L, Vg VG.** Abdominal obesity vs general obesity for identifying arterial stiffness, subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetics and hypertensive. *BMC Cardiovascular Disorders* 12: 3, 2012.

**Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ.** Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 289: 194–202, 2003.

**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. [http://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/2008/10000/The\\_metabolic\\_syndrom\\_e\\_in\\_hypertension\\_\\_European.1.aspx](http://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/2008/10000/The_metabolic_syndrom_e_in_hypertension__European.1.aspx).

**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.

**Redon J, Pascual JM.** Development of microalbuminuria in essential hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 8: 171–177, 2006.

**Reincke M, Rump LC, Quinkler M, Hahner S, Diederich S, Lorenz R, Seufert J, Schirpenbach C, 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.

**Relf IR, Lo CS, Myers KA, Wahlqvist ML.** Risk factors for changes in aorto-iliac arterial compliance in healthy men. *Arteriosclerosis* 6: 105–108, 1986.

**Resnick LM, Militianu D, Cunnings AJ, Pipe JG, Evelhoch JL, Soulen RL.** Direct magnetic resonance determination of aortic distensibility in essential hypertension: relation to age, abdominal visceral fat, and in situ intracellular free magnesium. *Hypertension* 30: 654–659, 1997.

**Rider OJ, Tayal U, Francis JM, Ali MK, Robinson MR, Byrne JP, Clarke K, Neubauer S.** The Effect of Obesity and Weight Loss on Aortic Pulse Wave Velocity as Assessed by Magnetic Resonance Imaging. *Obesity* 18: 2311–2316, 2010.

**Rigaud AS, Seux ML, Staessen JA, Birkenhäger WH, Forette F.** Cerebral complications of hypertension. *J Hum Hypertens* 14: 605–616, 2000.

**Riggio S, Mandraffino G, Sardo MA, Iudicello R, Camarda N, Imbalzano E, Alibrandi A, Saitta C, Carerj S, Arrigo T, Saitta A.** Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. *Eur. J. Clin. Invest.* 40: 250–257, 2010.

**Riley WA, Evans GW, Sharrett AR, Burke GL, Barnes RW.** Variation of common carotid artery elasticity with intimal-medial thickness: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities. Ultrasound Med Biol* 23: 157–164, 1997.

**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.

**Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML, Valentini U, Cimino A, Girelli A, Rodella L, Bianchi R, Sleiman I, Rosei EA.** Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 103: 1238–1244, 2001.

**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, Chiesura-Corona M, De Toni R, Gallina M, Feltrin GP, Pessina AC.** Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 1083–1090, 2001.

**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.

**Saba PS, Roman MJ, Longhini C, Scorzoni D, Pini R, Devereux RB, Ganau A.** Carotid intimal-medial thickness and stiffness are not affected by hypercholesterolemia in uncomplicated essential hypertension. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 19: 2788–2794, 1999.

**Safar M, Frohlich ED, S. Karger (Firm).** Atherosclerosis, large arteries and cardiovascular risk [Online]. Karger. <http://site.ebrary.com/id/10170522> [16 Sep. 2012].

**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.

**Schmidt BMW, Schmieder RE.** Aldosterone-induced cardiac damage: focus on blood pressure independent effects. *Am. J. Hypertens* 16: 80–86, 2003.

**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.

**Seeman T, Widimský J, Hampf M, Bernhardt R.** Abolished nocturnal blood pressure fall in a boy with glucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Hum Hypertens* 13: 823–828, 1999.

**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.

**Shionoiri H, Hirawa N, Ueda S, Himeno H, Gotoh E, Noguchi K, Fukamizu A, Seo MS, Murakami K.** Renin gene expression in the adrenal and kidney of patients with primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 74: 103–107, 1992.

**Sierra C, Coca A.** Silent Cerebral Damage in Hypertension. *Current Hypertension Reviews* 3: 83–88, 2007.

**Simon G, Nordgren D, Connelly S, Shultz PJ.** Screening for abdominal aortic aneurysms in a hypertensive patient population. *Arch. Intern. Med.* 156: 2081–2084, 1996.

**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.

**So A, Duffy DL, Gordon RD, Jeske YWA, Lin-Su K, New MI, Stowasser M.** Familial hyperaldosteronism type II is linked to the chromosome 7p22 region but also shows predicted heterogeneity. *J. Hypertens.* 23: 1477–1484, 2005.

**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.

**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.

**Stokes JB.** Understanding how aldosterone increases sodium transport. *Am. J. Kidney Dis.* 36: 866–870, 2000.

**Stowasser M, Gordon RD, Rutherford JC, Nikwan NZ, Daunt N, Slater GJ.** Diagnosis and management of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2: 156–169, 2001.

**Stowasser M, Gordon RD.** Primary aldosteronism. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 17: 591–605, 2003.

**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.

**Tabara Y, Yuasa T, Oshiumi A, Kobayashi T, Miyawaki Y, Miki T, Kohara K.** Effect of acute and long-term aerobic exercise on arterial stiffness in the elderly. *Hypertens. Res.* 30: 895–902, 2007.

**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.

**Takami T, Saito Y.** Effects of smoking cessation on central blood pressure and arterial stiffness. *Vasc Health Risk Manag* 7: 633–638, 2011.

**Takeda Y, Karashima S, Yoneda T.** Primary aldosteronism, diagnosis and treatment in Japan. *Rev Endocr Metab Disord* 12: 21–25, 2011.

**Teplan V.** *Praktická nefrologie.* Praha: Grada, 2006.

**Throckmorton DC, Brogden AP, Min B, Rasmussen H, Kashgarian M.** PDGF and TGF-beta mediate collagen production by mesangial cells exposed to advanced glycosylation end products. *Kidney Int.* 48: 111–117, 1995.

**Tracy RE, White S.** A method for quantifying adrenocortical nodular hyperplasia at autopsy: some use of the method in illuminating hypertension and atherosclerosis. *Ann Diagn Pathol* 6: 20–29, 2002.

**Ulick S, Chan CK, Gill JR Jr, Gutkin M, Letcher L, Mantero F, New MI.** Defective fasciculata zone function as the mechanism of glucocorticoid-remediable aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 71: 1151–1157, 1990.

**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.

**Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D.** Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 345: 1291–1297, 2001.

**Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ.** Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 6: 611–619, 2007.

**Verzija N, DeGroot J, Thorpe SR, Bank RA, Shaw JN, Lyons TJ, Bijlsma JW, Lafeber FP, Baynes JW, TeKoppele JM.** Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J. Biol. Chem.* 275: 39027–39031, 2000.

**Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ, Robinowitz M, Herderick EE, Cornhill JF, Guo SY, Liu TH, Ou DY, O'Rourke M.** Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities. *Am. J. Pathol.* 139: 1119–1129, 1991.

**Walker BR.** Defective enzyme-mediated receptor protection: novel mechanisms in the pathophysiology of hypertension. *Clin. Sci.* 85: 257–263, 1993.

**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.

**Wallace SML, Yasmin, McEniery CM, Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Cockcroft JR, Wilkinson IB.** Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction. *Hypertension* 50: 228–233, 2007.

**Wang F, Ye P, Luo L, Xiao W, Qi L, Bian S, Wu H, Sheng L, Xiao T, Xu R.** Association of serum lipids with arterial stiffness in a population-based study in Beijing. *European Journal of Clinical Investigation* 41: 929–936, 2011.

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

**Widimský J Jr, Cífková R, Spinar J, Filipovský J, Grundmann M, Horký K, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Soucek M, Vítovec J, Widimský J Sr.** [Recommended diagnostic and therapeutic approach in arterial hypertension--2007 version. Recommendations of the Czech Hypertension Society]. *Vnitř Lek* 54: 101–110, 112, 114–118, 2008.

**Widimský J.** *Sekundární hypertenze*. Vyd. 1. Praha: Triton, 2003.

**Widimský J.** *Hypertenze*. 3., rozs. a preprac. vyd. Praha: Triton, 2008.

**Wildman RP.** Measures of Obesity Are Associated With Vascular Stiffness in Young and Older Adults. *Hypertension* 42: 468–473, 2003.

**Wilkinson I, Cockcroft JR.** Cholesterol, lipids and arterial stiffness. *Adv Cardiol* 44: 261–277, 2007.

**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.

**Williams ED, Boddy K, Brown JJ, Cumming AM, Davies DL, Harvey IR, Haywood JK, Lever AF, Robertson JI.** Body elemental composition, with particular reference to total and exchangeable sodium and potassium and total chlorine, in untreated and treated primary hyperaldosteronism. *J. Hypertens.* 2: 171–176, 1984.

**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.

**Winlove CP, Parker KH, Avery NC, Bailey AJ.** Interactions of elastin and aorta with sugars in vitro and their effects on biochemical and physical properties. *Diabetologia* 39: 1131–1139, 1996.

**Wolfson N, Garish D, Goldberg Y, Boaz M, Matas Z, Shargorodsky M.** Effect of weight loss maintenance on arterial compliance and metabolic and inflammatory parameters: a three-year follow-up study. *Ann. Nutr. Metab.* 57: 204–210, 2010.

**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, Tsai C-T, Chu T-S, 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.

**Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, Zhang J, Brett J, Zou YS, Pinsky D, Stern D.** Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J. Biol. Chem.* 269: 9889–9897, 1994.

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

**Yokota N, Bruneau BG, Kuroski de Bold ML, de Bold AJ.** Atrial natriuretic factor significantly contributes to the mineralocorticoid escape phenomenon. Evidence for a guanylate cyclase-mediated pathway. *J. Clin. Invest.* 94: 1938–1946, 1994.

**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.

**Yu-Jie W, Hui-Liang L, Bing L, Lu Z, Zhi-Geng J.** Impact of Smoking and Smoking Cessation on Arterial Stiffness in Healthy Participants. *Angiology* (May 30, 2012). doi: 10.1177/0003319712447888.

**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.

**Zureik M, Temmar M, Adamopoulos C, Bureau J-M, Courbon D, Thomas F, Bean K, Touboul P-J, Ducimetière P, Benetos A.** Carotid plaques, but not common carotid intima-media thickness, are independently associated with aortic stiffness. *J. Hypertens.* 20: 85–93, 2002.



# 16 \* Přílohy

## 16.1 Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 16.11.2012

MUDr. Zuzana Šomlóová

**Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta****Kateřinská 32, Praha 2****Prohlášení zájemce o nahlédnutí****do závěrečné práce absolventa studijního programu****uskutečňovaného na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze**

Jsem si vědom/a, že závěrečná práce je autorským dílem a že informace získané nahlédnutím do zpřístupněné závěrečné práce nemohou být použity k výtěžným účelům, ani nemohou být vydávány za studijní, vědeckou nebo jinou tvůrčí činnost jiné osoby než autora.

Byl/a jsem seznámen/a se skutečností, že si mohu pořizovat výpisy, opisy nebo kopie závěrečné práce, jsem však povinen/a s nimi nakládat jako s autorským dílem a zachovávat pravidla uvedená v předchozím odstavci.

<b>Příjmení, jméno (hůlkovým písmem)</b>	<b>Číslo dokladu totožnosti vypůjčitele (např. OP, cestovní pas)</b>	<b>Signatura závěrečné práce</b>	<b>Datum</b>	<b>Podpis</b>

## **16.2 Identifikační záznam**

ŠOMLÓOVÁ, Zuzana. *Metabolické a strukturální rozdíly u primárního hyperaldosteronismu a esenciální hypertenze [Metabolic and structural differences in primary aldosteronism and essential hypertension]*. Praha, 2012. 139 s., 2 přílohy. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika endokrinologie a metabolismu VFN a 1LFUK. Školitel Widimský, Jiří jr.