

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

Studijní program: Biomedicína  
Studijní obor: Fyziologie a patofyziologie člověka



**MUDr. Tomáš Indra**

*Remodelace levé komory srdeční u pacientů s primárním  
hyperaldosteronismem a esenciální hypertenzí*

*Left ventricle remodeling in patients with primary aldosteronism and essential  
hypertension*

Disertační práce

Školitel: Doc. MUDr. Robert Holaj, CSc., MBA

Praha, 2016

# Obsah

---

Abstrakt.....	4
1. Úvod.....	6
2. Esenciální hypertenze.....	7
2.1 Patogeneze esenciální hypertenze.....	7
2.1.1 Genetické vlivy.....	8
2.1.2 Faktory zevního prostředí.....	8
2.1.3 Sympatický nervový systém a neurální mechanismy.....	9
2.1.4 Renální mechanismy.....	11
2.1.5 Vaskulární mechanismy.....	14
2.1.6 Hormonální mechanismy: Systém renin – angotenzin – aldosteron.....	16
2.1.6.1 Plazmatická reninová aktivita a arteriální hypertenze.....	18
2.1.6.2 Nízkoreninová esenciální hypertenze.....	20
2.2 Organové komplikace arteriální hypertenze.....	21
2.2.1 Srdce.....	21
2.2.2 Velké a malé tepny.....	22
2.2.3 Cerebrovaskulární komplikace.....	22
2.2.4 Ledviny.....	23
3. Sekundární hypertenze.....	25
3.1 Primární hyperaldosteronismus.....	25
3.1.1 Patofyziologie primárního hyperaldosteronismu.....	26
3.1.1.1 Regulace sekrece aldosteronu.....	26
3.1.1.2 Patofyziologické důsledky nadprodukce aldosteronu.....	28
3.1.2 Etiologie primárního hyperaldosteronismu.....	31
3.1.2.1 Familiární formy primárního hyperaldosteronismu.....	31
3.1.3 Diagnostika.....	32
3.1.4 Terapie.....	34
4. Poškození cílových orgánů u esenciální hypertenze a primárního hyperaldosteronismu...37	
4.1 Postižení srdce.....	37
4.1.1 Hypertrofie levé komory srdeční.....	37
4.1.2 Koncentrická a excentrická hypertrofie LK.....	39

4.1.3	Specifika postižení srdce při primárním hyperaldosteronismu.....	41
4.1.4	Vliv specifické léčby primárního hyperaldosteronismu na regresi hypertrofie LK.....	43
4.1.5	Výskyt kardiovaskulárních příhod.....	44
4.2	Tepenný systém.....	46
4.3	Ledviny.....	47
5.	Hypotézy a cíle práce.....	49
6.	Metodologie.....	51
6.1	Výběr pacientů a stanovení diagnózy.....	51
6.2	Měření krevního tlaku.....	52
6.3	Echokardiografické vyšetření.....	52
7.	Vlastní výsledky výzkumné práce.....	54
7.1	Remodelace levé komory srdeční u mužů se středně těžkou a těžkou volumodependentní hypertenzí.....	54
7.2	Dlouhodobý efekt adrenalectomie a léčby spironolaktonem na kontrolu krevního tlaku a regresi hypertrofie levé komory srdeční u pacientů s primárním hyperaldosteronismem.....	64
8.	Souhrn výsledků.....	74
9.	Závěr / Summary.....	76
10.	Vlastní publikace autora.....	80
11.	Použitá literatura.....	82
12.	Přílohy.....	102
12.1	Prohlášení.....	102
12.2	Identifikační záznam.....	104

# Poděkování

---

Tato práce vznikla v rámci postgraduálního doktorského studijního programu v biomedicíně na III. interní klinice Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

Děkuji především svému školiteli, doc. MUDr. Robertu Holajovi, CSc., MBA za odborné vedení studia a všestrannou podporu a pomoc. Děkuji také celé skupině Centra pro arteriální hypertenzi Všeobecné fakultní nemocnice, jmenovitě prof. MUDr. Jiřímu Widimskému, CSc., doc. Tomáši Zelinkovi, CSc., MUDr. Branislavu Štrauchovi, PhD., MUDr. Ondřeji Petrákovi, PhD., MUDr. Janu Rosovi, PhD. a MUDr. Zuzaně Šomlóové, PhD. za spolupráci a cenné připomínky a rady v průběhu přípravy této disertační práce. Poděkování za podporu patří rovněž přednostovi III. interní kliniky VFN a 1. LF UK prof. MUDr. Štěpánovi Svačinovi, DrSc., MBA a všem dalším kolegům ze III. interní kliniky, kteří mi pomáhali v odborné přípravě.

# Abstrakt

---

Postižení srdce při hypertenzi je jedním z nejzávažnějších důsledků působení vysokého krevního tlaku. Morfologické a funkční změny srdce nejsou způsobeny jen efektem samotného tlakového přetížení, ale na jejich vzniku se podílejí další, hemodynamické i neurohumorální vlivy. V naší práci jsme se zaměřili na srovnání echokardiograficky detekovatelných morfologických a funkčních změn levé komory v důsledku esenciální hypertenze a hypertenze asociované s primárním hyperaldosteronismem (PHA) jako nejčastější příčinou sekundární, endokrinně podmíněné hypertenze.

V první části práce jsme se zkoumali rozdíly v geometrii levé komory u mužů s PHA a esenciální hypertenzí po vyčlenění její nízkoreninové formy, u které jsme rovněž jako u PHA předpokládali efekt zvýšeného plazmatického objemu na remodelaci komory. U mužů s nízkoreninovými formami hypertenze jsme pozorovali větší endsystolický i enddiastolický rozměr levé komory, nižší relativní tloušťku stěn a častější výskyt excentrické hypertrofie ve srovnání s muži s normoreninovou esenciální hypertenzí. Zatímco rozměry dutiny LK pozitivně korelovaly s hladinou aldosteronu, tloušťka stěn levé komory byla asociována zejména s tíží hypertenze vyjádřené průměrnými krevními tlaky a počtem užívaných antihypertenziv. Změny v geometrii levé komory by mohly být vysvětleny právě jejím dlouhodobým objemovým přetěžováním u nízkoreninových forem hypertenze.

Druhá část práce byla zaměřena na dlouhodobý vliv různých možností specifické léčby PHA, tedy adenektomie a konzervativní terapii spironolaktonem, na kontrolu arteriální hypertenze a reverzní remodelaci myokardu. Přestože oba léčebné přístupy dlouhodobě zlepšily kontrolu krevního tlaku, adenektomie se zdála být efektivnější ve snížení hmotnosti levé komory srdeční, protože dokázala zvrátit jak hypertrofii jejích stěn, tak dilataci její dutiny.

Výsledky naší práce dále přispívají k hlubšímu pochopení patofyziologických změn vedoucích k rozvoji orgánových komplikací PHA.

**Klíčová slova:** hypertenze, primární hyperaldosteronismus, systém renin – angiotensin – aldosteron, hypertrofie levé komory srdeční, echokardiografie

# Abstract

---

Myocardial damage is one of the most serious consequences of arterial hypertension. Changes in the heart structure and function develop not only due to pressure overload itself, but many other hemodynamic and neurohumoral factors contribute to their formation. Our work has compared echocardiographic structural and functional changes of the left ventricle, caused by essential hypertension and hypertension associated with primary aldosteronism (PA) as the most common reason for secondary hypertension.

The first part of our work focused on the differences in left ventricle geometry in men with PA and essential hypertension after separating its low-renin form (where, similarly to PA, the plasma volume expansion was considered to have the dominant effect on left ventricle remodeling). In men with low-renin forms of hypertension including PA, we observed greater both endsystolic and enddiastolic diameter of the left ventricle, lower relative wall thickness and more frequent eccentric type of hypertrophy when compared to essential hypertensives with normal renin levels. Whereas left ventricle cavity diameters were positively correlated to aldosterone levels, wall thicknesses were associated mainly with hypertension severity expressed as an average 24-hour blood pressure and number of antihypertensives. Changes in the left ventricle geometry could be explained by long-term volume overload in low-renin forms of hypertension.

The second part was aimed to long-term effects of different possibilities of PA treatment, i.e. adrenalectomy and conservative treatment with spironolactone, on blood pressure control and reverse myocardial remodeling. Despite both therapeutic approaches improved blood pressure control, adrenalectomy seemed to be more effective in left ventricle mass reduction, because it successfully reversed both hypertrophy of the left ventricle walls and dilation of the cavity.

The results of our work contribute to better understanding of physiopathological changes leading to the development of organ damage in PA.

**Key words:** hypertension, primary aldosteronism, renin – angiotensin – aldosterone system, left ventricle hypertrophy, echocardiography

# 1. Úvod

---

Kardiovaskulární onemocnění jsou celosvětově nejčastější příčinou úmrtí a arteriální hypertenze je jedním z nejdůležitějších rizikových faktorů rozvoje těchto onemocnění (Kaplan 2010), zahrnujících ischemickou chorobu srdeční, srdeční selhání, cévní mozkové příhody, ischemickou chorobu dolních končetin a renální selhání.

Postižení srdce při hypertenzi je jedním z nejdůležitějších důsledků působení vysokého krevního tlaku. Morfologické a funkční změny na srdci nejsou dle řady prací způsobeny jen efektem samotného tlakového přetížení, ale na jejich vzniku se podílejí další, hemodynamické i neurohumorální vlivy. Sledování změn v kardiovaskulárním systému u pacientů s nejčastější formou sekundární hypertenze, primárním hyperaldosteronismem, a jejich regrese po různých léčebných opatřeních ve srovnání s esenciálními hypertenzí, je ideální příležitostí k posouzení podílu vlivu zvýšeného krevního tlaku a dalších hemodynamických i neurohumorálních faktorů na rozvoj subklinického orgánového postižení u pacientů s různými formami arteriální hypertenze.

V naší práci jsme se zaměřili na srovnání echokardiograficky detekovatelných morfologických a funkčních změn levé komory v důsledku hypertenze asociované s primárním hyperaldosteronismem a esenciální hypertenzí. Porovnali jsme rovněž efekt různých způsobů specifické léčby primárního hyperaldosteronismu, tedy farmakoterapii blokátorem mineralokortikoidních receptorů spironolaktonem a chirurgickou léčbu (tedy adrenalectomií) vedoucí k trvalé normalizaci hladin aldosteronu. Cílem této práce bylo rovněž nastínit některé patofyziologické mechanismy vedoucí k poškození kardiovaskulárního systému u nemocných s různými formami hypertenze.

## 2. Esenciální hypertenze

---

### 2.1 Patogeneze esenciální hypertenze

Jako esenciální označujeme hypertenzi, u které není identifikovatelná primární vyvolávající příčina vzestupu krevního tlaku. Tento typ se vyskytuje asi u 90 % všech hypertoniků. Patogeneze esenciální hypertenze je komplexní a při jejím vzniku se uplatňuje celá řada mechanismů. Podkladem jsou geneticky podmíněné odchylky endogenních regulačních systémů, výsledný fenotyp je pak ovlivňován podmínkami vnějšího prostředí. Byla identifikována celá řada exogenních i endogenních faktorů, uplatňujících se při rozvoji arteriální hypertenze: zvýšená aktivita sympatického nervového systému (také daná důsledkem psychosociálních faktorů a stresu); dlouhodobý vysoký příjem soli a nízký příjem draslíku a vápníku; změny transportu iontů na celulární úrovni, nadprodukce vazokonstrikčně působících látek a hormonů ovlivňujících retenci sodíku; zvýšená nebo neadekvátní sekrece reninu s následnou nadprodukcí angiotensinu II a aldosteronu; nedostatek vazodilatačně působících látek, jako jsou oxid dusnatý, prostacykliny a natriuretické faktory; odchylky kallikrein – kininového systému ovlivňující cévní tonus a exkreci soli ledvinami. Dále se uplatňuje endoteliální dysfunkce, oxidativní stres, obezita, inzulinorezistence a diabetes mellitus. Všechny tyto odchylky mají dále vliv na inotropní stav myokardu a srdeční výdej, změny v malých rezistenčních cévách včetně odchylek v renální mikrocirkulaci, vaskulární remodelaci a sníženou compliance cévní stěny (Carretero and Oparil, 2000; Widimsky, 2008b).

Přestože lze se vznikem a rozvojem arteriální hypertenze spojit celou řadu faktorů, primární vliv mají zřejmě renální mechanismy (Guyton, 1992). Ostatní mechanismy buď zesilují (například sympatický nervový systém, vaskulární remodelace) nebo tlumí (natriuretické faktory, kallikrein – kininový systém) presorický efekt renální retence vody a soli. Mimo ovlivnění samotného krevního tlaku však tyto mechanismy modulují také rozvoj poškození cílových orgánů.



### **2.1.1. Genetické vlivy**

Mutace v genech velkého účinku, které způsobují monogenně podmíněné formy arteriální hypertenze s mendelovskou dědičností, jsou vzácné, jejich studium však může objasnit patofyziologické mechanismy uplatňující se v rozvoji obvyklejších forem arteriální hypertenze. Bylo již identifikováno více než 10 takovýchto genů, jejichž mutace ovlivňují zejména renální exkreci sodíku (Bartterův syndrom, Gitelmanův syndrom, Liddleův syndrom). To vedlo k myšlence dominantního vlivu renálních mechanismů i v patogenezi esenciální hypertenze.

Ve velké většině případů je však vznik arteriální hypertenze dán interakcí mezi genetickým pozadím (geny malého účinku, polygenní typ dědičnosti) a vlivy vnějšího prostředí. Techniky genomové vazebné analýzy umožnily pátrání po kandidátních genech uplatňujících se v rozvoji esenciální hypertenze. Použitím těchto technik byla identifikována statisticky signifikantní vazba výše krevního tlaku na několik chromosomálních regionů včetně oblastí spojených s familiární kombinovanou dyslipidemií. Bylo objeveno mnoho genových mutací a polymorfismů s malým efektem na krevní tlak v obecné populaci, jejichž kombinace spolu s vlivem vnějšího prostředí však může vést k rozvoji primární hypertenze. Nejslibnější se zdají být studie polymorfismu genů pro angiotenzinogen, angiotenzinový receptor typu AT1, adducin, inzulinový receptor a genů pro NO syntázu. Například u amerických černochoů je vyšší frekvence alely T235 genu pro angiotenzinogen (tzv. „gen otroků“) spojena s častějším výskytem sůl – senzitivní hypertenze (Widimsky, 2008).

### **2.1.2. Faktory zevního prostředí**

Z faktorů zevního prostředí se v patogenezi esenciální hypertenze uplatňují vysoký příjem soli, nedostatečný příjem draslíku, hořčíku a vápníku, vysoký kalorický příjem s rozvojem obezity a dlouhodobý stres (Widimsky, 2008).

V populacích s nízkým příjmem sodíku (cca pod 3g soli za den) bývá průměrný tlak nízký a s věkem nedochází k jeho obvyklému zvyšování. Naproti tomu u populací s vysokým příjmem sodíku (cca nad 6g soli denně) byla prokázána korelace věkem podmíněného vzestupu krevního tlaku s výší denního příjmu soli. Pravděpodobně je tedy nutná určitá hranice příjmu sodíku, aby se uplatnil jeho efekt na zvýšení krevního tlaku. Tato hranice je

individuální a roli zde hrají i genetické vlivy (například sůl – senzitivní hypertenze u amerických černochoů s vysokou prevalencí T-alely pro angiotenzinogen). Senzitivitu na sůl ovlivňují také další faktory, jako např. obezita, věk, aktivita systému renin – angiotenzin a sympatiku, diabetes mellitus a renální insuficience. Mimo zvýšený příjem natria se uplatňuje i snížená schopnost jeho exkrece ledvinami buď z primárně renálních příčin, nebo důsledkem zvýšené renální tubulární reabsorpce efektem endogenních působků (např. aldosteronu) (Izzo and Black, 2003; Weinberger, 1996).

Zvýšený přívod draslíku snižuje jak systolický, tak i diastolický tlak a má protektivní vliv zvláště na výskyt cévních mozkových příhod (Whelton et al., 1997). Tento efekt je výraznější u hypertoniků a osob s vysokým příjmem sodíku. V observačních studiích byl nižší krevní tlak pozorován i u osob s vyšším příjmem kalcia a magnesia (Izzo and Black, 2003).

S vysokým výskytem hypertenze je spojen rovněž nadměrný kalorický příjem a zejména abdominální typ obezity s kumulací tuku v dutině břišní a retroperitoneu. Tento typ obezity je často spojen se syndromem inzulinové rezistence, hyperinzulinemií, poruchou metabolismu glukózy a dyslipidemií (tzv. metabolický syndrom) (Reaven et al., 1996). Z patofyziologických mechanismů vzniku hypertenze u obézních jedinců se uplatňuje inzulinorezistence, zvýšený přívod a vyšší senzitivita na sodík a zvýšení aktivity sympatoadrenálního systému. Uvažuje se také vliv leptinu, hormonu produkovaného adipocyty, prostřednictvím ovlivnění sympatoadrenální aktivity (Haynes et al., 1997).

V rozvoji arteriální hypertenze má podstatný vliv rovněž chronický stres. Krátkodobé vystavení stresu vede k přechodnému zvýšení krevního tlaku. Intenzita a trvání akutní stresové reakce jsou individuální. Nadměrná tlaková reakce na stres často předchází trvalé fixaci zvýšeného krevního tlaku. Opakované a chronické stresové stavy se mohou u predisponovaných osob podílet na rozvoji a klinické manifestaci arteriální hypertenze (Izzo and Black, 2003).

### **2.1.3. Sympatický nervový systém a neurální mechanismy**

V neurálním řízení krevního tlaku se uplatňuje řada centrálních a reflexních mechanismů.

Sympatický nervový systém reguluje zejména akutní změny krevního tlaku a srdeční frekvence. Zvýšení sympatické aktivity se ve zvýšení krevního tlaku uplatní vazokonstrikcí,

podporou retence sodíku ledvinami, modulací iontového transportu, trofickým účinkem na cévní stěnu s následným vlivem na strukturální změny cév a myokardu včetně hypertrofie levé srdeční komory.

Počáteční stadia hypertenze mohou být zahájena adrenergně řízenými vzestupy srdečního výdeje (hyperdynamickou cirkulací) a hypertenze dále udržována současnou vazokonstrikcí, vaskulární remodelací a změnami v autoregulačních mechanismech, které přetrvávají i po „normalizaci“ srdečního výdeje (Julius et al., 1991). Zejména u mladých jedinců bývá esenciální hypertenze asociována se zvýšenou tepovou frekvencí, zvýšeným srdečním výdejem, plazmatickými i močovými hladinami noradrenalinu, aktivitou postgangliových periferních sympatických nervů a zvýšeným tonem v periferní cirkulaci řízeným alfa adrenergními receptory (Martin and Victor, 2011). Hyperaktivita sympatiku se objevuje v časných stádiích esenciální hypertenze, ale také u některých dalších forem, včetně hypertenze asociované s obezitou, syndromem spánkové apnoe či chronickou renální insuficiencí. V těchto případech může být zvýšená aktivita sympatiku dána deaktivací inhibičních nervových drah (baroreceptory), aktivací drah excitačních (chemoreceptory karotických tělísek, renální aferentace), nebo cirkulujícím angiotensinem II, který aktivuje skupiny excitačních neuronů v mozkovém kmeni. Excitační a inhibiční dráhy jsou vedeny přes *nucleus tractus solitarii* k neuronům rostrální ventrolaterální prodloužené míchy, kde se nachází centrum sympatického nervového systému. Odtud vedou pregangliová vlákna k synapsím ve dření nadledvin (s následným uvolněním adrenalinu) a do paravertebrálních sympatických ganglií. Postgangliová vlákna, uvolňující noradrenalin, pak dále inervují srdce, cévní systém a ledviny (Kaplan et al., 2015).

Mezi hlavní inhibiční reflexní mechanismy se řadí jednak vysokotlaké arteriální baroreceptory v karotickém sinu a oblouku aorty, jednak nízkotlaké kardiopulmonální baroreceptory v srdci a velkých žilách. Aktivace těchto baroreceptorů (vysokým krevním tlakem či zvýšeným plicním tlakem srdce) vyvolají reflexní zvýšení parasympatické (a inhibiči sympatické) eferentní aktivity, vedoucí ke snížení tepové frekvence a k periferní vazodilataci (Guyenet, 2006). U pacientů s hypertenzí jsou baroreceptory nastaveny na vyšší hodnoty krevního tlaku. Baroreflexní řízení funkce sinusového uzlu bývá alterováno již u lehké hypertenze, zatímco řízení systémové vaskulární rezistence zůstává dlouho zachováno a jeho abnormality bývají pozorovány až v případě poruchy diastolické funkce levé komory srdeční (Grassi et al., 2009).

Nejdůležitější excitační reflexní mechanismy vycházejí z chemoreceptorů karotických tělísek, z ledvin a kosterních svalů. Aktivace karotických tělísek hypoxií vede k aktivaci sympatiku a tyto opakované vzestupy jsou patogenetickým podkladem rozvoje arteriální hypertenze u pacientů se syndromem spánkové apnoe.

Ledviny jsou bohatě inervovány senzoryckými aferentními vlákny vedoucími do *nucleus tractus solitarii*, jejichž excitací dojde k reflexní sympatické aktivaci. K aktivaci těchto drah může dojít například metabolity vznikajícími při ischemii (adenosin), které se mohou tak podílet na patogenezi renovaskulární hypertenze; či uremickými metabolity (urea) s podílem na vzniku hypertenze u pacientů s chronickou renální insuficiencí (Converse et al., 1992).

Rovněž kosterní svalovina je inervována aferentními senzoryckými nervovými vlákny, která signalizují mechanické a chemické změny během kontrakce. V průběhu svalové kontrakce tak dochází k reflexnímu zvýšení krevního tlaku a zvýšení srdečního výdeje nutného k adekvátní perfúzi svalů. Vystupňování tohoto reflexu může být příčinou neadekvátní hypertenzní reakce během zátěže (Vongpatanasin et al., 2011).

Jak již bylo řečeno, sympatický nervový systém reguluje zejména krátkodobé změny krevního tlaku. Soustavná aktivace sympatiku se však podílí i na zvýšení krevního tlaku v dlouhodobém měřítku. Aktivace renálního sympatiku zvyšuje retenci sodíku (DiBona, 2005), zároveň účinek noradrenalinu na  $\alpha$ -1 receptorech představuje trofický stimulus pro myocyty srdce a cévního systému a podílí se na rozvoji jejich hypertrofie.

#### **2.1.4. Renální mechanismy**

Sodík je hlavním extracelulárním kationtem, hlavní determinantou objemu extracelulární tekutiny, a tím také preloadu a srdečního výdeje. Zvýšený srdeční výdej může arteriální hypertenzi iniciovat, ale k jejímu udržování je třeba také vazokonstrikce periferních cév či zvýšená tuhost velkých tepen. Jsou popisovány dvě teorie volumodependentních mechanismů účinku sodíku na arteriální hypertenzi – teorie autoregulace a endogenních ouabain-like inhibitorů. Podle teorie autoregulace je renální retence sodíku iniciální fází všech hypertenzních stavů. Zvýšený plazmatický objem zvyšuje srdeční preload a tím v důsledku Frankova-Starlingova mechanismu i srdeční výdej a perfúzi periferních tkání. Tkáňová perfúze převyšuje metabolické nároky a dochází ke konstrikci rezistenčních arterií. Tímto mechanismem se sníží tkáňová hyperperfúze za cenu zvýšeného vaskulárního tonu a krevního

tlaku. V důsledku zvýšeného afterloadu se následně normalizuje srdeční výdej. Termín autoregulace vyjadřuje to, že vasokonstriční odpověď vaskulárního řečiště je dána vlastnostmi hladkých svalů cévní stěny a nevyžaduje hormonální či nervové zprostředkování (Borst and Borst-De Geus, 1963; Guyton, 1992).

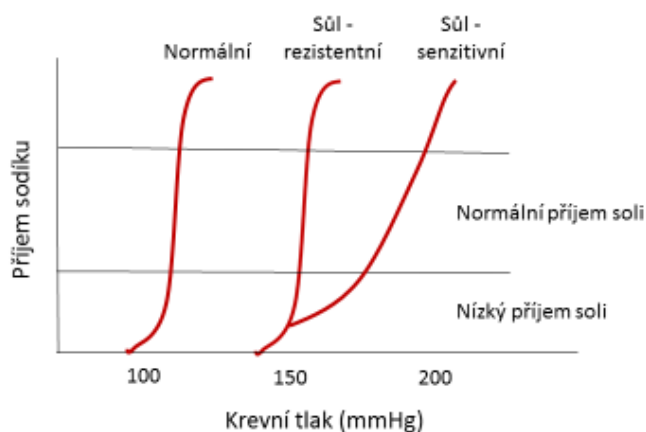
Podle teorie endogenních ouabain-like inhibitorů může renální retence soli stimulovat buňky *zona glomerulosa* nadledvin k produkci glykosidů, které inhibují Na/K - ATPázu v buňkách hladkého svalstva cévní stěny a srdečního svalu. Zvýšený tok sodíkových iontů do buňky aktivuje Na/Ca pumpu, tím dochází ke zvýšení koncentrace  $Ca^{2+}$  v cytosolu, zesílení vazokonstrikce a srdeční kontraktility, ale také rozvoji srdeční i vaskulární hypertrofie (Iwamoto, 2007).

V posledních letech bylo také objeveno několik mechanismů účinku sodíku na hypertenzi, které jsou nezávislé na zvýšeném vaskulárním volumu:

- Malé zvýšení sérové koncentrace sodíku může zvýšit centrálním mechanismem aktivitu sympatického systému (de Wardener et al., 2004). Zvýšená koncentrace sodíku v mozkomíšní tekutině je registrována sodíkovými kanály v subfornikálních orgánech (Orlov and Mongin, 2007)
- Extracelulární sodík stimuluje renální uvolnění NF- $\kappa$ B a dalších prozánětlivých cytokinů, což v ledvinách způsobuje chronický zánětlivý stav (Rodriguez-Iturbe et al., 2007)
- Extracelulární sodík stimuluje produkci TGF- $\beta$ . Tento profibroticky působící cytokin se podílí na vaskulární remodelaci a vzniku hypertenze (Zacchigna et al., 2006)
- Extracelulární sodík zvyšuje expresi receptorů pro angiotensin II 1. typu v ledvinách (Gu et al., 1998)
- V přítomnosti vysokého příjmu soli se aldosteron stává srdečním, vaskulárním a renálním toxinem vedoucím k rozvoji zánětu a fibrózy, což nebylo pozorováno v případě restrikce příjmu soli (Pimenta and Calhoun, 2006)

K udržení sodíkové a vodní homeostázy ledviny za normálních okolností reabsorbují více než 99% filtrovaného sodíku. 60% je reabsorbováno  $Na^+/H^+$  pumpou v proximálním tubulu, 30% Na/K/2Cl transportérem v ascendentním raménku Henleovy kličky, 7% Na/Cl kontransportem v distálním stočeném tubulu a zbývající 2% v kortikálním sběrném kanálku epiteliálním sodíkovým kanálem. U normotenzních jedinců při zvýšení krevního tlaku vzrůstá exkrece sodíku a vody ledvinami (mechanismem tlakové natriurézy), čímž dojde ke

zmenšení vaskulárního objemu a poklesu krevního tlaku. Relativně malá změna perfúzního tlaku ledvin vede ke snížení reabsorbce sodíku, zejména ve dření ledvin, v ascendentním raménku Henleovy kličky (Cowley, 2008). U pacientů s arteriální hypertenzí dochází k resetování tohoto mechanismu, takže vodní bilance zůstává zachována, ale za cenu vysokého krevního tlaku. Na změně nastavení mechanismu tlakové natriurézy se podílejí zejména změny v tubulárním transportu sodíku při nezměněné glomerulární filtraci (Cowley, 2008). Obrázek č. 1 ukazuje, že v závislosti na typu renálního inzultu může být křivka závislosti krevního tlaku na příjmu soli posunuta doprava, či se mění její sklon (Hall et al., 1996). Tato změna pak odráží různou senzitivitu hypertenze k příjmu soli, kdy sůl-rezistentní hypertenze je charakterizována paralelním posunem křivky doprava, zatímco u sůl-senzitivní hypertenze dochází současně ke změně sklonu křivky.



**Obrázek 1.:** Resetování tlakové natriurézy u hypertenze (upraveno z Hall et al., 1996)

Dřeň ledvin je velmi náchylná k ischemickým inzultům. Extrakce kyslíku ledvinami je již za normálních podmínek prakticky maximální a udržuje bazální aktivitu energeticky náročných sodíkových transportérů. Se zvýšením krevního tlaku musí k pokrytí nárůstu energetické potřeby dojít také ke zvýšení průtoku krve v ledvinách. Poruchy průtoku krve dření ledvin tedy způsobí i poruchy mechanismů tlakové natriurézy (Cowley, 2008).

Systém renin-angiotensin-aldosteron je hlavním mechanismem regulujícím renální přesuny sodíku. Stimulace AT1 receptorů v ledvinách vede k vasokonstrikci v jejich dření a zvyšuje reabsorpci sodíku. Angiotenzin II tak způsobuje posun křivky tlakové natriurézy doprava

(Hall et al., 1996). Zatímco AT1 receptory vedou k retenci sodíku, AT2 receptory podporují natriurézu mechanismem uvolnění NO (Carey and Padia, 2013). Angiotenzin II za normálních okolností spouští koordinovanou kalcíem zprostředkovanou odpověď v pericytech sestupných *vasa recta* (vedoucí k vazokonstrikci), ale působí také v epitelálních buňkách ascendentního raménka Henleovy kličky, kde způsobuje uvolnění NO, který difunduje do *vasa recta* a vede k jejich vasodilataci (Dickhout et al., 2002). Nepoměr mezi vazokonstrikčními a vasodilatačními faktory může vést k medulární ischemii, poruše mechanismu tlakové natriurézy a solí indukované hypertenzi.

Na retenci sodíku ledvinami mediované AT1 receptorem se podílejí další dva mechanismy. Prvním je intrarenální dopaminergní systém. Dopamin je syntetizován z L-DOPA buňkami proximálního tubulu a svým účinkem na D1 receptory podporuje natriurézu. Druhým je endothelin, který v ledvinách svým účinkem na ET-B receptor způsobuje vazodilataci a natriurézu, zatímco jeho vazokonstrikční a prohypertenzní účinek je dán efektem na ET-A receptoru (Kohan, 2013). Vysoký přísun soli zvyšuje expresi endothelinu v ledvinách, zvyšuje krevní průtok dření ledvin cestou prostaglandinů a NO (Schneider et al., 2008) a inhibuje antinatriuretický efekt vazopresinu.

V rozvoji sůl-senzitivní hypertenze byly identifikovány i některé další extrarenální mechanismy, jako dysfunkce natriuretických peptidů (Dries et al., 2005), inzulín (Rodriguez-Iturbe et al., 2007), aktivace renálního sympatického systému (DiBona, 2005).

## **2.1.5 Vaskulární mechanismy**

Strukturální a funkční změny v rezistenční cévním řečišti i ve velkých tepnách hrají zásadní roli ve vzniku i rozvoji hypertenze (Montezano and Touyz, 2014). Ve většině případů arteriální hypertenze je zvýšený odpor periferního cévního řečiště při normálním srdečním výdeji. Krevní tlak je podle Poiseuilleova zákona přímo úměrný srdečnímu výdeji, ale nepřímo úměrný čtvrté mocnině průměru cévy. Malá změna velikosti cévního průměru proto vyvolá velké změny krevního tlaku.

Pro správnou funkci tepenného řečiště je kritická funkčnost endoteliální výstelky. Endoteliální dysfunkce jako hlavní příčina rozvoje arteriální hypertenze, ale také dalších kardiovaskulárních onemocnění, je charakterizována nerovnováhou mezi endoteliálními vasodilatačními (NO, EDHF) a vazokonstrikčně, prozánětlivě, protrombogenně a prorůstově

působícími faktory (endothelin, thromboxan, TGF- $\beta$ ). U hypertenze dochází k rozvoji vaskulárního zánětu, který hraje klíčovou roli v rozvoji hypertenze i jejích komplikací (Harrison et al.).

Endotel krevních cév obsahuje enzym NO – syntázu, která je aktivována bradykininem, acetylcholinem či laminárním shear stresem. NO – syntáza konvertuje L – arginin na inertní citrullin a NO, který difunduje do buněk hladkého svalu cévní stěny a aktivuje G – kinázovou kaskádu, což vede k vazodilataci. Jedním z mechanismů endoteliální dysfunkce u hypertenze je produkce radikálů (superoxidového a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), které interagují s NO a snižují tím jeho biologickou dostupnost (Paravicini and Touyz, 2008). Oxidativní stres aktivuje signální molekuly, které podporují buněčný růst, rozvoj zánětu, fibrózu a cévní remodelaci. Zdrojem superoxidu jsou čtyři hlavní enzymatické systémy: NADPH oxidáza (která je exprimována všemi typy vaskulárních buněk a je aktivována angiotensinem II a dalšími faktory) (Montezano and Touyz, 2014); NO – syntáza (produkující superoxid jen při deficitu L – argininu či kofaktoru tetrahydrobiopterinu) (Mueller et al., 2005); xanthin – oxidáza (produkující kyselinu močovou) (Feig et al., 2013) a mitochondriální řetězec.

Endoteliální dysfunkce, neurohormonální aktivace, vaskulární zánět a zvýšený krevní tlak vedou postupem času k remodelaci krevních cév, dochází k relativnímu zesílení medie cévní stěny v poměru k průměru lumen, a to v malých i velkých tepnách.

Remodelace malých arterií je iniciována jejich vazokonstrikcí, která normalizuje napětí cévní stěny a nedochází k trofické odpovědi (Duprez, 2006). Buňky hladkého svalstva tak obklopují menší lumen, ale nedochází k zesílení medie, vzrůstá pouze poměr medie k průměru lumen. Tento proces se nazývá eutrofická remodelace. Snížením průřezu periferního cévního řečiště zvyšuje eutrofická remodelace systémovou cévní rezistenci, hlavní hemodynamickou determinantu diastolické hypertenze. Dominantní úlohu v tomto typu remodelace hraje RAAS (Duprez, 2006). Angiotenzin II svým účinkem způsobuje zvýšení oxidativního stresu, aktivaci receptorových thyrosin kináz a působí proti protektivnímu účinku receptorů PPAR $\gamma$ .

Naproti tomu je pro remodelaci velkých tepen charakteristická exprese genů, vedoucí k hypertrofii cévní medie stejně jako zvýšení poměru tloušťky medie k lumen (Duprez, 2006). Tato hypertrofická remodelace není dána jen hypertrofií hladkých svalových buněk, ale díky aktivaci TGF- $\beta$  také akumulací proteinů extracelulární matrix, jako je kolagen či fibronektin. Výsledné zvýšení tuhosti velkých tepen je podkladem vzniku izolované systolické hypertenze.

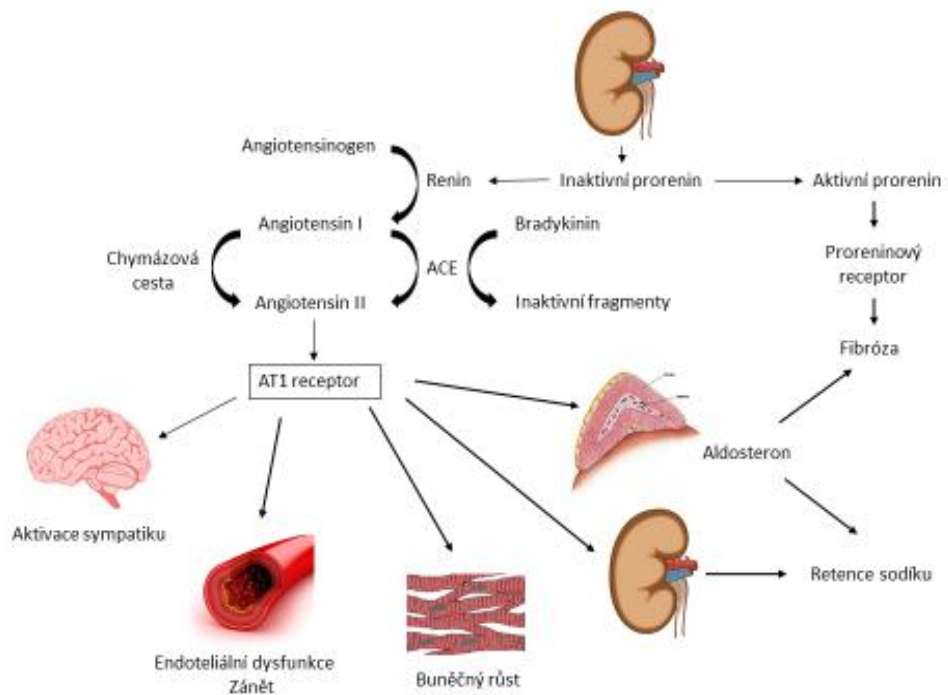


K mediátorům tohoto typu remodelace patří zvýšený shear stress, sympatický nervový systém a angiotensinem II indukovaný oxidativní stres (Kaplan et al., 2015).

### **2.1.6 Hormonální mechanismy: Systém renin – angotenzin – aldosteron (RAAS)**

Aktivace RAAS je jedním z nejdůležitějších mechanismů podílejících se na retenci sodíku ledvinami, rozvoji endoteliální dysfunkce, vaskulárního zánětu a remodelace a konečně také rozvoji hypertenze (Montezano and Touyz, 2014).

Renin je proteáza syntetizovaná juxtaglomerulárními buňkami v ledvinách. Štěpí angiotenzinogen (produkovaný játry) na angiotenzin I, který je dále pomocí ACE (angiotenzin konvertujícího enzymu) konvertován na angiotenzin II. Největší koncentrace ACE je v plicích, je ale také přítomen v srdci a krevních cévách (tkáňový ACE). Alternativní cestu konverze angiotenzinu I na angiotenzin II představuje chymáza, serinová proteáza přítomná v srdci a systémových cévách. Působení angiotenzinu II na AT1 receptoru (spřaženému s G – proteinem) aktivuje četné buněčné procesy podílející se na rozvoji hypertenze i jejích orgánových komplikací, včetně vazokonstrikce, zesílení oxidativního stresu, vaskulárního zánětu, vaskulární a srdeční remodelace a produkce aldosteronu nadledvinami. Aldosteron, angiotenzin II, a také renin a prorenin aktivují množství signálních cest, poškozujících kardiovaskulární systém (viz Obr. 2). U jiných metabolitů angiotenzinu I (angiotenzin 1-7) byly popsány naopak protektivní účinky v rámci hypertenze (Kaplan et al., 2015).



**Obrázek 2.:** Systém renin - angiotenzin - aldosteron (upraveno z Kaplan et al., 2015)

Angiotensin II je hlavním účinným peptidem RAAS. Jsou známy 2 typy receptorů pro angiotensin II, jedná se o receptory spřažené s G-proteinem. AT1 receptory jsou hojně exprimovány v srdci, cévách, ledvinách, nadledvinách, játrech a mozku a jejich aktivace vede k většině známých hypertenzních účinků angiotensinu II. Stimulací AT1 receptorů dochází rovněž k již zmíněné aktivaci cévní NADPH oxidázy a vzestupu oxidativního stresu. Zvýšená aktivace signálních cest spouštěných AT1 receptorem se rovněž uvádí jako vysvětlení pro současný výskyt hypertenze a inzulínové rezistence. Druhý typ receptorů, AT2, se u dospělých jedinců nachází jen ve dřeni nadledvin, děloze, ovariích, vaskulárním endotelu a určitých oblastech mozku. U potkanů bylo prokázáno, že stimulace AT2 receptorů působí protichůdně oproti účinkům vyvolaným aktivací AT1, dochází k vazodilataci cestou bradykininu a NO. Úloha AT2 receptorů u lidí však zůstává nejasná (Kaplan et al., 2015).

Aktivace RAAS představuje účinný krátkodobý regulační mechanismus působící proti hypovolemické hypotenzi. Účinkem aldosteronu na cytosolové mineralokortikoidní receptory v epitelových buňkách sběrných kanálků ledvin dochází k přesunu sodíkových kanálů z cytosolu na povrch epiteliální membrány, tím se zvýší reabsorpce sodíku a dochází ke zvýšení plazmatického objemu. V přítomnosti vysokého příjmu soli a hypertenze by systém

RAAS měl být kompletně suprimován, jakákoli aktivita RAAS je v tomto případě neadekvátní (Victor, 2007). U normotenzních jedinců vzrůstá riziko rozvoje hypertenze se zvyšující se hladinou aldosteronu i v rozmezí jeho normální plazmatické koncentrace (Vasan et al., 2004).

Mineralokortikoidní receptory jsou bohatě zastoupeny i ve tkáních mimo ledviny, v důsledku působení aldosteronu tedy dochází k poškození kardiovaskulárního systému i extrarenálními mechanismy (Briet and Schiffrin, 2013). Aldosteron zesiluje angiotensinem II navozený vaskulární zánět a remodelaci cév (Kasal et al., 2012). Stimulací mineralokortikoidních receptorů v srdci a ledvinách cirkulujícím aldosteronem dochází u hypertoniků k rozvoji kardiální a renální fibrózy (Kusche-Vihrog et al., 2014). Interakcí s receptory v cirkumventrikulárních orgánech mozku aldosteron přispívá ke zvýšení aktivity sympatiku. Zdá se však, že aldosteron tyto změny způsobuje pouze v případě vysokého příjmu soli (Korte et al., 2014; Williams et al., 2005), což je nově vysvětlováno „feed-forward“ aktivací epiteliálních sodíkových kanálů vysokou koncentrací sodíku (Korte et al., 2014).

Prorenin byl dlouho považován za neaktivní prekurzor reninu, jehož jedinou funkcí je štěpit angiotensinogen. V poslední době se však ukazuje, že také prorenin a renin mohou přímo poškozovat kardiovaskulární systém a ledviny (Laragh, 2001). V případě vazby proreninu na nedávno objevený (pro)reninový receptor v srdci a ledvinách dochází k otevření aminokyselinového řetězce překrývajícího vazebné místo pro angiotenzinogen (tento řetězec je při klasické aktivaci proreninu enzymaticky odštěpen) a tento neenzymatický proces plně aktivuje renin (Danser, 2006). Výsledkem aktivace je zvýšená produkce TGF $\beta$ , depozice kolagenu a fibróza (Huang et al., 2006).

### ***2.1.6.1. Plazmatická reninová aktivita a arteriální hypertenze***

Stanovení plazmatické reninové aktivity (PRA) představuje klinický index aktivace RAAS. Může být ovlivněna mnoha faktory (Tab. 1). Prakticky všichni pacienti s primárním hyperaldosteronismem mají suprimovanou PRA, naopak pacienti s renovaskulární hypertenzí jsou typičtí vysokými hodnotami, u pacientů s esenciální hypertenzí se hodnota PRA může pohybovat v širokém rozmezí.

Samotné zvýšení krevního tlaku, a to zejména u sůl senzitivní hypertenze se zvýšením plazmatického volumu, by mělo vést ke kompletní zpětnovazebné supresi PRA. U většiny pacientů s esenciální hypertenzí však k této supresi nedochází. Vysvětlení tohoto jevu bylo navrženo několik. Sealy et al. (Sealey et al., 1988) předpokládali mechanismus heterogenity nefronů, s excesivní produkcí reninu v subpopulaci ischemických nefronů. Esler et al. (Esler et al., 1977) zvažovali vysoký podíl neurogeních mechanismů s vysokou aktivací sympatického nervového systému u pacientů s vysokoreninovou hypertenzí. Hollenberg a Williams (Williams et al., 1992) navrhli koncept nonmodulace – poruchy zpětnovazebné regulace RAAS v ledvinách a nadledvinách.

<b>Snížená PRA</b>	<b>Zvýšená PRA</b>
<p>Expanze plazmatického objemu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zvýšený příjem soli</li> <li>Primární retence soli <ul style="list-style-type: none"> <li>Lidlovův syndrom</li> <li>Gordonův syndrom</li> </ul> </li> <li>Nadbytek mineralokortikoidů</li> </ul> <p>Primární hyperaldosteronismus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cushingův syndrom</li> <li>Kongenitální adrenální hyperplázie</li> <li>Nadbytek 18-hydroxysteroidů</li> <li>Inhibice 11<math>\beta</math>-OH-steroiddehydrogenázy (lékořice)</li> </ul> <p>Inhibice sympatického systému</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Autonomní dysfunkce</li> <li>Léčba betablokatory</li> <li>Léčba centrálně působícími antihypertenzivy</li> </ul> <p>Hyperkalemie</p> <p>Snížená koncentrace substrátů reninu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Léčba androgeny</li> </ul> <p>Úbytek renální tkáně</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hyporeninový hypoaldosteronismus</li> <li>Chronická onemocnění ledvin (volumodependentní)</li> <li>Anefrie</li> <li>Vyšší věk</li> </ul> <p>Neznámé</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nízkoreninová esenciální hypertenze</li> <li>Černá rasa</li> </ul>	<p>Snížený plazmatický objem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Restrikce sodíku</li> <li>Ztráty tekutin <ul style="list-style-type: none"> <li>Navozené diuretiky</li> <li>Gastrointestinální ztráty</li> <li>Krvácení</li> </ul> </li> </ul> <p>Snížený efektivní plazmatický objem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vzpřímená pozice</li> <li>Cirhóza s ascitem</li> <li>Nefrotický syndrom</li> </ul> <p>Snížený renální perfuzní tlak</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Renovaskulární hypertenze</li> <li>Akcelerovaná – maligní hypertenze</li> <li>Chronická onemocnění ledvin (renin dependentní)</li> <li>Juxtaglomerulární hyperplazie</li> </ul> <p>Aktivace sympatiku</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Terapie přímými vazodilatátory</li> <li>Feochromocytom</li> <li>Stres, fyzická zátěž, hypoglykemie</li> <li>Hyperthyreóza</li> <li>Sympatomimetika (kofein)</li> </ul> <p>Hypokalemie</p> <p>Zvýšená koncentrace substrátů reninu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Těhotenství</li> </ul> <p>Terapie estrogeny</p> <p>Autonomní hypersekrece reninu tumory</p> <p>Snížená zpětnovazebná inhibice</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nízké hladiny angiotenzinu II (léčba ACEi)</li> </ul> <p>Neznámé</p> <p>Vysokoreninová esenciální hypertenze</p>

**Tabulka 1:** Klinické stavy ovlivňující PRA (upraveno z Kaplan, 2015)

### 2.1.6.2 Nízkoreninová esenciální hypertenze

Jedním z předpokládaných mechanismů vzniku nízkoreninové hypertenze je expanze plazmatického volumu, ať již v přítomnosti či nepřítomnosti nadbytku mineralokortikoidů. Velká část prací však u těchto pacientů nedokázala prokázat zvýšený plazmatický objem (Sagnella, 2001) ani zvýšenou koncentraci mineralokortikoidů (Pratt et al., 1999).

Podle práce Laragha a Sealeyho (Laragh and Sealey, 2003) může různá plazmatická reninová aktivita ukazovat na relativní podíl dvou hlavních hemodynamických determinant, tedy expanze plazmatického objemu a vazokonstrikce, v patogenezi hypertenze (viz Obr. 3), kdy u pacientů s vysokou PRA se v rozvoji hypertenze uplatňuje především angiotensinem II vyvolaná vazokonstrikce arteriol, zatímco dominantním mechanismem u nízkoreninové hypertenze je zvýšení plazmatického objemu.

PRA			PLAZM. NATRIUM
VYSOKÁ	↑ V A Z O K O N S T R I K C E	Unilaterální renovaskulární HT Vysokoreninová esenciální HT Feochromocytom	NÍZKÉ
STŘEDNÍ		Normoreninová esenciální HT Bilaterální renovaskulární HT	NORMÁLNÍ
NÍZKÁ		Nízkoreninová esenciální HT Primární hyperaldosteronismus	↓ P L A Z M · V O L U M

**Obrázek 3.:** Uplatnění hemodynamických determinant hypertenze při různé PRA (upraveno podle Vikrant, S. Ind Ac Clin Med 2001; 2: 141-161)

V souladu s touto teorií byl v některých klinických pracích u pacientů s nízkoreninovou hypertenzí pozorován vyšší pokles krevního tlaku po diureticích než u pacientů s normoreninovou hypertenzí (Laragh, 1973; Vaughan et al., 1973), jiné práce však tuto souvislost neprokázaly (Ferguson et al., 1977; Holland et al., 1979). Recentnější krátkodobé

studie ale rovněž ukazují, že nízká PRA predikuje větší iniciální pokles krevního tlaku po thiazidových diureticích, zatímco vysoká PRA po ACE inhibitorech či sartanech; rozdíl v efektu je však relativně malý (Canzanello et al., 2008; Suonsyrja et al., 2008; Turner et al., 2001).

## **2.2 Orgánové komplikace arteriální hypertenze**

### **2.2.1 Srdce**

Arteriální hypertenze představuje jeden z hlavních rizikových faktorů kardiovaskulární morbidity a mortality. Zvyšuje více než dvojnásobně riziko ischemické choroby srdeční a náhlé srdeční smrti a více než ztrojnásobuje riziko rozvoje srdečního selhání (Kannel, 1996). Pacienti s arteriální hypertenzí často vykazují abnormality srdeční struktury a funkce, zahrnující hypertrofii levé komory srdeční, její systolickou a diastolickou dysfunkci až do rozvoje manifestního srdečního selhání. Mechanismy vzniku a důsledky hypertrofické odpovědi myokardu na arteriální hypertenzi jsou podrobně popsány v samostatné kapitole (4.1).

Hypertrofie LK také souvisí s rozvojem ischemické choroby srdeční. Významným způsobem snižuje zásobení myokardu kyslíkem několika způsoby. Koronární průtoková rezerva je u hypertonického srdce snížena v důsledku omezené vazodilatace i při normálním koronarografickém nálezu. Přítomné cévní změny vedou k zúžení arteriálního lumen ve prospěch tloušťky cévní stěny, dochází k rozvoji hypertenzní koronární mikroangiopatie. Na snížení koronární rezervy se dále podílí i prodloužení difuzní dráhy pro kyslík při hypertrofii svalových vláken. Klinickými důsledky jsou pak ischemie myokardu, srdeční selhání, maligní komorové arytmie a náhlá smrt (Widimsky, 2008). Hypertonicí prodělají častěji než normotenzní populace němou ischemii myokardu a mají horší prognózu (Kaplan et al., 2015).

U pacientů s arteriální hypertenzí byl také pozorován vyšší výskyt arytmií. Arteriální hypertenze je jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů výskytu nonvalvulární fibrilace síní (Widimsky, 2008). Riziko fibrilace síní se u hypertoniků zvyšuje s věkem, tíží hypertenze a velikostí levé srdeční síně, snižuje se naopak správnou terapií arteriální hypertenze k cílovým hodnotám kolem 120/80mmHg (Kaplan et al., 2015). Hypertrofický myokard levé komory a zmnožení extracelulární pojivové tkáně s myokardiální fibrózou může být díky

změnám v rychlostech vedení vzruchu také zdrojem maligních komorových arytmií (Widimsky, 2008).

### **2.2.2 Velké a malé tepny**

Působením vysokého krevního tlaku dochází k remodelaci velkých i malých tepen a tím k rozvoji možných komplikací nedostatečně léčené arteriální hypertenze. Mechanismy vedoucí k vaskulární remodelaci jsou podrobněji popsány v kapitole 4.2.

Arteriální hypertenze patří mezi jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů vzniku a progresu aneurysmatu břišní aorty. Zatímco u pacientů s lehkou hypertenzí je prevalence tohoto onemocnění nízká, u pacientů s těžkou hypertenzí stoupá až k 11% (Simon et al., 1996). Komplikací neléčené či nedostatečně léčené hypertenze může být i disekce aorty. U pacientů s arteriální hypertenzí se častěji popisuje disekce v distálním úseku aorty, na které se mimo samotné hypertenze podílí i akcelerovaná ateroskleróza (Kaplan et al., 2015).

U hypertoniků dochází také k remodelaci karotického řečiště, kde zvýšení tloušťky intimomediálního komplexu dobře predikuje zvýšené riziko nejen cévních mozkových příhod, ale také ischemické choroby srdeční a je dobrým prognostickým znakem k posouzení hypertenzního postižení tepen (O'Leary et al., 1999; Prati et al., 2008).

### **2.2.3. Cerebrovaskulární komplikace**

Cévní mozkové příhody jsou třetí nejčastější příčinou úmrtí v rozvinutých zemích. Jsou také nejčastější příčinou vzniku a rozvoje kognitivního deficitu a vaskulární demence (Ivan et al., 2004). Arteriální hypertenze se řadí mezi nejdůležitější rizikové faktory cévních mozkových příhod a následné vaskulární demence (Kannel, 1996; Rigaud et al., 2000; Sierra and Coca, 2007), podílí se rovněž na změnách v mikrovaskulární cirkulaci, díky kterým dochází k poškozování bílé hmoty mozku a lakunárním infarktům (Sierra and Coca, 2007).

Arteriální hypertenze zapříčiňuje asi 50% cévních mozkových příhod (Gorelick, 2002). Pacienti s arteriální hypertenzí mají 3-4krát vyšší riziko vzniku cévní mozkové příhody ve srovnání s normotenzními jedinci a toto riziko se proporcionálně zvyšuje se zvyšujícími se

hodnotami krevního tlaku. Izolovaná systolická hypertenze je dokonce významnějším rizikovým faktorem cévních mozkových příhod než věk (Rigaud et al., 2000).

Téměř 80% cévních mozkových příhod u hypertoniků je ischemických, 15% hemoragických a v 5% se popisuje subarachnoideální krvácení (Donnan et al., 2008). Tiché mozkové infarkty prokázané pomocí nukleární magnetické rezonance mají u hypertoniků prevalenci až 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 než tlak diastolický.

U velmi vysokých hodnot krevního tlaku může docházet k rozvoji hypertenzní encefalopatie. Mozkové tepny mají za normálních okolností schopnost značné myogenní autoregulace vaskulárního tonu, která zabezpečuje konstantní průtok a prokrvení mozku. Při hodnotách krevního tlaku nad 250mmHg je však možnost autoregulační ochrany vyčerpána, dochází k segmentální dilataci cév, poškození cerebrovaskulární bariéry a rozvoji edému mozku. Při dlouhotrvajícím vysokém tlaku dochází k parciální adaptaci. Asi 15% cévních mozkových příhod vzniká v prvním měsíci po vysazení antihypertenzní medikace v důsledku akutního zvýšení krevního tlaku (Widimsky, 2008).

#### **2.2.4. Ledviny**

V důsledku arteriální hypertenze dochází ke specifickému poškozování intrarenálních arterií. Zmnožením kolagenu hypertrofuje lamina media a následně dochází k zúžení arteriálního lumen, čímž stoupá vaskulární rezistence. Typické je i zmnožení hyalinu, který v pokročilých stádiích nahrazuje složky fyziologicky strukturované arteriální stěny. U části pacientů dochází k rozvoji fokálně segmentální glomerulosklerózy. Při progredujícím renálním poškození se k morfologickým změnám glomerulů přidávají také tubulointerstickiální změny. Tyto změny jsou inicializovány působením vazoaktivních substancí (angiotenzinu II, endotelinu), lokálních imunologických mechanismů, autokrinním a parakrinním uvolněním cytokinů, chemokinů a růstových faktorů infiltrací interstickiálního prostoru zánětlivými buňkami, následnou aktivací a proliferací fibroblastů vedoucí až k fibróze interstickia a atrofii tubulů (Teplan, 2006).

Hypertenzní poškození ledvin se projevuje snížením glomerulární filtrace, rozvojem proteinurie či progresí chronického renálního selhání (Kaplan et al., 2015). Časným projevem hypertenzního poškození ledvin je mikroalbuminurie (Cirillo et al., 2008). U hypertoniků dochází ke zvýšenému transglomerulárnímu průniku albuminu několika mechanismy



zahrnujícími hyperfiltrací, abnormality glomerulární bazální membrány, dysfunkci endotelu a přítomnost nefrosklerózy (Redon and Pascual, 2006). Mikroalbuminurie je časným, významným a nezávislým prediktivním faktorem kardiovaskulárního rizika u hypertoniků (Bohm et al., 2007), a toto riziko se dále zvyšuje se snižující se glomerulární filtrací (Farbom et al., 2008).

Arteriální hypertenze vede k chronickému renálnímu selhání i následkem ztráty autoregulační schopnosti ledvin, která za fyziologických podmínek brání přenosu zvýšeného krevního tlaku na glomeruly (Bidani and Griffin, 2004). Léčbou a snížením krevního tlaku můžeme zpomalit či zastavit progresi renálního selhání a také snížit výskyt kardiovaskulárních příhod (Ibsen et al., 2008).

## 3. Sekundární hypertenze

---

V případě sekundární hypertenze je zvýšení krevního tlaku důsledkem jiného, přesně definovaného patologického stavu. Vyskytuje se u 5 – 10% pacientů s hypertenzí. Mezi nejčastější příčiny sekundární hypertenze patří:

- **endokrinopatie:** primární hyperaldosteronismus při nadprodukci aldosteronu, feochromocytom s nadprodukcí katecholaminů, Cushingův syndrom při nadprodukci kortizolu, u některých pacientů rovněž primární hyperparathyreóza, akromegalie, hyperthyreóza, vzácně hyperreninismus či hypertenzní formy adrenogenitálního syndromu;
- **renální a renovaskulární:** onemocnění ledvinového parenchymu, resp. stenóza renální tepny
- **hypertenze vyvolaná podáváním léků:** glukokortikoidy, kontraceptiva, NSA, imunosupresiva
- **hypertenze v těhotenství**
- **hypertenze při koarktaci aorty**
- **syndrom spánkové apnoe**

Význam správné diagnostiky sekundární hypertenze spočívá v možnosti její specifické terapie, a to nejen medikamentózní, ale v řadě případů i invazivní či chirurgické, s nadějí na kompletní vyléčení hypertenze.

### 3.1 Primární hyperaldosteronismus

Primární hyperaldosteronismus (PHA) je nejčastější příčinou endokrinně podmíněné hypertenze. Poprvé byl popsán J. W. Connem již v roce 1954, v témže roce, kdy byl objeven nový steroidní hormon s mineralokortikoidním účinkem, pojmenovaný aldosteron. PHA je charakterizován neadekvátní produkcí aldosteronu kůrou nadledvin, nezávislou na systému renin-angiotensin, a také potlačenou sekrecí reninu. Vysoké koncentrace aldosteronu vedou k retenci sodíku a vody a naopak ke ztrátám draslíku močí, což vede k typickým příznakům tohoto onemocnění, tedy arteriální hypertenzi a tendenci k hypokalémii. Zdaleka ne vždy je však hypokalémie vyjádřena, ve skutečnosti se vyskytuje jen u 9-37% pacientů s primárním hyperaldosteronismem (Mulatero et al., 2004). Tento fakt byl zřejmě příčinou nízkého

záchytu tohoto onemocnění v minulosti, kdy právě jen přítomnost hypokalémie byla důvodem k podrobnějšímu vyšetřování. Poslední práce ukazují, že prevalence PHA mezi nemocnými s arteriální hypertenzí je pravděpodobně daleko vyšší než dříve odhadované 1% (Mulatero et al., 2004; Plouin et al., 2004). Ve velké prospektivní studii PAPY (Primary Aldosteronism Prevalence in Hypertensives) (Rossi et al., 2006) byla prevalence tohoto onemocnění v neselektované populaci hypertoniků až 11,2%. Ukazuje se také, že prevalence PHA stoupá s rostoucí tíží hypertenze a zejména v případě těžké hypertenze se jedná až o 19% pacientů (Štrauch et al., 2003). Ke zvýšení frekvence záchytu zřejmě nejvíce přispěla přesnější diagnostika tohoto onemocnění v důsledku více využívaného testu poměru aldosteron / renin (Gordon, 2004). Onemocnění se nejčastěji vyskytuje u pacientů mezi 30. a 50. rokem, častěji u žen než u mužů.

### **3.1.1 Patofyziologie primárního hyperaldosteronismu**

#### ***3.1.1.1 Regulace sekrece aldosteronu***

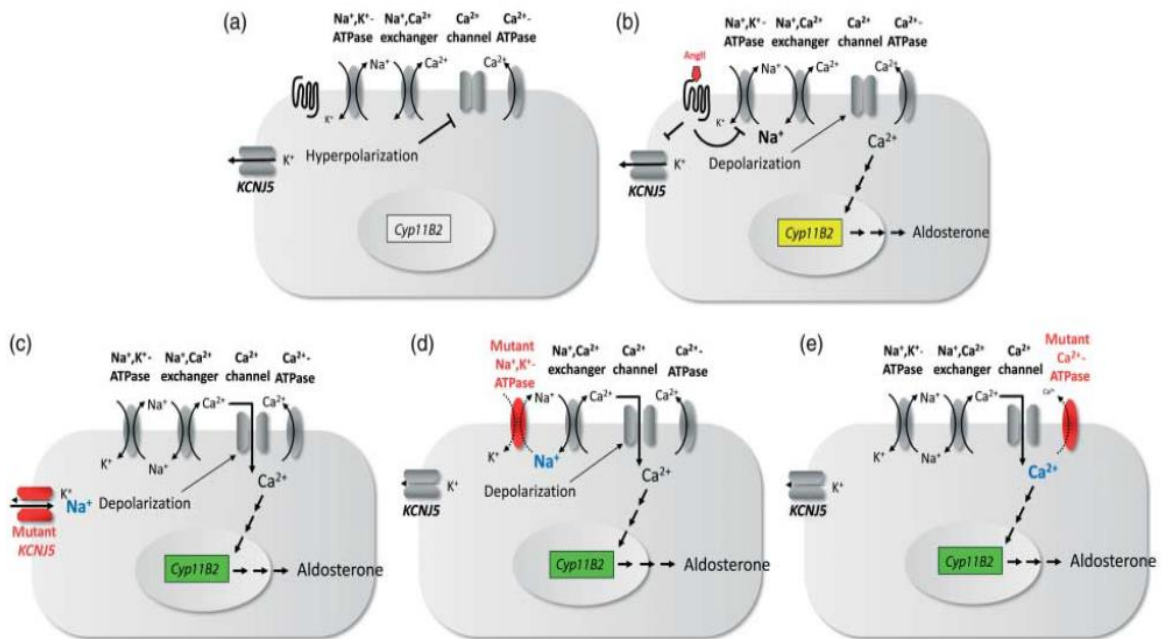
Množství aldosteronu, které je schopna *zona glomerulosa* kůry nadledvin skladovat, je omezené a k udržení vodní a elektrolytové homeostázy je tedy nutná správná regulace jeho syntézy z cholesterolu. V regulačních mechanismech produkce a uvolňování aldosteronu se za fyziologických podmínek uplatňuje jak aktivace transkripce, tak posttranskripční modifikace steroidogenních enzymů. Pro syntézu aldosteronu je však limitující zejména konverze 11 - deoxykortikosteronu na aldosteron pomocí aldosteron – syntázy. Exprese genu CYP11B2, který kóduje aldosteron – syntázu, je regulována zejména angiotensinem II a extracelulární koncentrací draslíku. Již velmi malá změna extracelulární koncentrace kalia spouští signalizační kaskádu, která je zahájena influxem kalcia do buňky skrz kalciové kanály typu T a L. Intracelulární koncentrace kalcia se zvyšuje také působením angiotensinu II, uvolněním z intracelulárních zásob. Kalcium po navázání na protein kalmodulin aktivuje kalcium/kalmodulin dependentní proteinkinázy I a IV, které dále aktivují množství transkripčních faktorů (např. NURR1, NGFIB, ATF1). Tyto transkripční faktory se vážou na promotorová místa genu CYP11B2 a aktivují transkripci a syntézu aldosteron – syntázy (Beuschlein, 2013).

V roce 2008 byla popsána nová, vzácná autosomálně dominantně dědičná forma PHA s bilaterální masivní hyperplazií nadledvin a špatnou odpovědí na antagonisty mineralokortikoidních receptorů, označená jako familiární hyperaldosteronismus typu III.

Jako příčina tohoto onemocnění byla recentně identifikována bodová mutace v genu *KCNJ5* kódující jeden z podtypů draslíkových kanálů v buňkách *zona glomerulosa* (Choi et al., 2011). Co je však důležitější, mutace v genu *KCNJ5* byly následně v multicentrických studiích nalezeny až u 40% sporadických aldosteron produkujících adenomů (Mulatero et al., 2013) a předpokládá se, že jiné mutace v tomto genu by se mohly podílet i na vzniku bilaterální hyperplazie.

Hlavními fyziologickými regulátory syntézy aldosteronu jsou tedy angiotenzin II a sérová koncentrace draselných iontů ( $K^+$ ), které ruší vysokou vodivost pro  $K^+$  a tím depolarizují za klidových podmínek hyperpolarizovanou membránu buněk *zona glomerulosa*. Touto depolarizací dochází k otevření voltážově řízených vápníkových kanálů a zvýšení intracelulární koncentrace  $Ca^{2+}$ , která následně stimuluje syntézu aldosteronu. Zmíněná bodová mutace v genu *KCNJ5*, který kóduje jeden z podtypů draslíkového kanálu (GIRK4 – G-protein-activated inward rectifier  $K^+$  channel 4) mění selektivitu tohoto kanálu, v důsledku čehož dochází k influxu  $Na^+$  iontů, depolarizaci a následnému otevření vápníkových kanálů a trvalé syntéze aldosteronu (Mulatero et al., 2013).

U pacientů s aldosteron produkujícím adenomem byly již identifikovány somatické mutace i v dalších genech. Mutace v genu *ATP1A1* kódující  $\alpha$  – podjednotku  $Na^+$ ,  $K^+$  - ATPázy snižuje fyziologickou aktivitu tohoto enzymu. Tím opět dochází k depolarizaci membrány buněk *zona glomerulosa* a trvalé produkci aldosteronu. Naproti tomu mutace v genu *ATP2B3*, který kóduje  $Ca^{2+}$  - ATPázu (PMCA3 – plasma membrane calcium-transporting ATPase 3) vede k depolarizaci membrány cestou zvýšení intracelulárního kalcia díky poruše jeho recyklace (viz obr. 4).



**Obrázek 4.:** Fyziologická regulace sekrece aldosteronu a genetické mutace vedoucí k autonomní nadprodukci aldosteronu (Beuschlein, 2013)

- Hyperpolarizovaný stav buněk zona glomerulosa za klidových podmínek
- Fyziologická regulace angiotenzinem II
- Důsledek mutace genu *KCNJ5*
- Důsledek mutace genu *ATP1A1*
- Důsledek mutace genu *ATP2B3*

Vysvětlení viz text. Zdroj: Beuschlein, F. Regulation of aldosterone secretion: From physiology to disease. *European Journal of Endocrinology* (2013) 168; R85-R93 (Beuschlein, 2013)

### 3.1.1.2 Patofyziologické důsledky nadprodukce aldosteronu

Většina známých fyziologických i patofyziologických účinků aldosteronu se uskutečňuje prostřednictvím jeho vazby na mineralokortikoidní receptory (Fuller and Young, 2005), které se vyskytují nejvíce v buňkách distálního tubulu, ale můžeme je nalézt i v buňkách sběrných kanálků a v epiteliálních buňkách slinných žláz a tlustého střeva i dalších tkáních. Mineralokortikoidní receptory jsou v neaktivním stavu lokalizovány v cytoplasmě. Po navázání aldosteronu a vytvoření ligand – receptorového komplexu dochází k jeho konformační změně a translokaci do jádra buňky. Zde vazbou na promotory reguluje genovou transkripci (Arriza et al., 1987). Aldosteron se snadno váže na mineralokortikoidní receptory i v přítomnosti mnohem vyšších koncentrací glukokortikoidů (řádově 100 násobných), které mají k těmto receptorům stejnou afinitu. Specificitu vazby aldosteronu zajišťuje enzym 11-β-

hydroxysteroiddehydrogenáza, která mění kortikosteron na kortizon, který se na mineralokortikoidní receptor neváže (Farman and Rafestin-Oblin, 2001).

Aldosteron aktivací mineralokortikoidních receptorů stimuluje reabsorpci  $\text{Na}^+$  prostřednictvím zvýšení exprese thiazid – senzitivního  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  kotransportéru v apikální membráně buněk distálního tubulu, amilorid – senzitivního epiteliálního  $\text{Na}^+$  kanálu (ENaC) ve sběrných kanálcích; a chloridy – reabsorbujícího proteinu (pendrinu) v kortikální části sběrných kanálků (Blazer-Yost et al., 1998; Kim et al., 1998; Verlander et al., 2003). Současný účinek aldosteronu na ENaC a pendrin má synergistický efekt na regulaci krevního tlaku a plazmatického objemu (Soleimani et al., 2012). Výsledkem je zvýšená reabsorpce  $\text{Na}^+$  a expanze plazmatického objemu (Muto, 1995). Natrium je v ledvinách vyměňováno za kalium a protony vodíku, což vede ke zvýšené kaliuréze a acidifikaci moči. Proximální i distální reabsorpce bikarbonátu vede k metabolické alkalóze, jejíž tíže se odvíjí od stupně hypokalémie. Natrémie u pacientů s primárním hyperaldosteronismem nebývá obvykle vysoká, neboť se uplatňuje tzv. „escape fenomén“ sodíku do moči (Opocher et al., 1992), nejspíše v důsledku aktivace natriuretických peptidů a zvýšeného renálního perfúzního tlaku.

Hypokalémie se vyskytuje buď v důsledku absolutní deplece při ztrátách kalia močí, nebo změnou distribuce draselných iontů mezi intracelulárním a extracelulárním prostorem (Young and Jackson, 1982). V kůře ledvin aldosteron konstantně stimuluje reabsorpci sodíku a sekreci draslíku, nicméně přes zvýšenou sekreci draslíku v kortikální části ledvin se celková renální exkrece obvykle nemění (Rabinowitz, 1996; Young and Jackson, 1982). V kůře ledvin sice aldosteron zvyšuje expresi draslíkových kanálů, které draslík vylučují, nicméně také stimuluje  $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$  - ATPázy v kůře i dřeni ledvin, které naopak draslík reabsorbují (Greenlee et al., 2011). Hlavním mechanismem vzniku hypokalémie u pacientů s primárním hyperaldosteronismem by tak mohla být stimulace ubikvitních  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  - ATPáz podporujících transmembránový přesun draslíku z extracelulárního do intracelulárního kompartmentu (Bia and DeFronzo, 1981; Rabinowitz, 1996; Young and Jackson, 1982).

Aldosteron se uplatňuje v regulaci krevního tlaku několika mechanismy zahrnujícími účinky na ledviny, kardiovaskulární systém, centrální nervový systém a endokrinní systém. Tento komplexní efekt vysvětluje obvykle přítomnou obtížně kontrolovatelnou, rezistentní hypertenzi. Samotná aldosteronem indukovaná retence sodíku a expanze plazmatického volumu však není jediným mechanismem zvýšení krevního tlaku. Například studie u pacientů

s terminálním renálním selháním ukázaly, že aldosteron může způsobit těžkou hypertenzi i zcela nezávisle na renální reabsorpci soli (Kazory and Weiner, 2007).

Až donedávna byla úloha aldosteronu v regulaci krevního tlaku a poškození kardiovaskulárního systému připisována převážně odchylkám v renální regulaci metabolismu sodíku a jako jediný mechanismus bylo popisováno ovlivnění genové transkripce přes nitrobuněčné mineralokortikoidní receptory. V posledních letech se však ukazuje, že aldosteron má další důležité extrarenální účinky na kardiovaskulární systém, včetně ovlivnění kontraktility hladkých svalů cév, fibrózu myokardu, srdeční inotropie a má také významný vliv na regulační mechanismy buněčného růstu a smrti (Feldman and Gros, 2013). Kromě tradičního efektu ovlivnění genové transkripce přes mineralokortikoidní receptor byly prokázány další signální cesty zahrnující aktivaci membránových receptorů spřažených s druhým poslem včetně regulace metabolismu cAMP, intracelulární koncentrace kalcia, tyrosinkináz a mitogeny aktivovaných proteinkináz (Funder, 2005). U některých z tzv. rychlých, neboli nongenomických účinků aldosteronu byla nalezena spojitost s aktivací cytoplazmatických mineralokortikoidních receptorů asociovaných s plazmatickou membránou (Grossmann et al., 2005), jiné jsou však zprostředkovány cestou membránových receptorů bez účasti mineralokortikoidních receptorů (Wendler et al., 2010). Jedním z takovýchto receptorů zodpovědných za nongenomické efekty aldosteronu byl prokázán například GPR30, estrogenový receptor spřažený s G – proteinem (Filardo and Thomas, 2012). GPR30 je exprimován jak v endoteliálních, tak hladkých svalových buňkách cévní stěny (Gros et al., 2013). Jeho aktivace ovlivňuje vazorelaxaci dependentní na endotelu (Lindsey et al., 2011), stimuluje proliferaci a inhibuje apoptózu (Gros et al., 2013). GPR30 dependentní modulace angiotensinem zprostředkované vazokonstrikce byla již také prokázána v mikrovaskulárním koronárním řečišti u lidí (Batenburg et al., 2012), také aldosteronem ovlivněná regulace srdečních vagového tonu se ukazuje být závislá na cestě tohoto receptoru (Brailoiu et al., 2013). Aldosteron nongenomovou cestou zvyšuje jak bazální tonus cévní stěny, tak i vaskulární reaktivitu na cirkulující vazokonstriktoře, jako je adrenalin, noradrenalin, angiotensin II a vazopresin (Berecek et al., 1980; Finch and Haeusler, 1974). Zároveň snižuje průtokově závislou vasodilataci, pravděpodobně snížením produkce oxidu dusnatého ovlivněním exprese endoteliální NO – syntázy (Nishizaka et al., 2004; Taddei et al., 1993). Aldosteron také zvyšuje produkci endotelinu (Gumz et al., 2003) a vede k rozvoji perivaskulární fibrózy.

Zdá se také, že alespoň částečný vliv na zvýšení krevního tlaku mají účinky aldosteronu v centrálním nervovém systému, jehož buňky jsou také schopné aldosteron syntetizovat a obsahují i mineralokortikoidní receptory (Gomez-Sanchez and Gomez-Sanchez, 2003; Herman, 1993). Studie na potkanech například ukázala, že přímá aplikace aldosteronu do komorového systému CNS pomocí intraventrikulárního katetru vedla ke zvýšení krevního tlaku i při použití dávek, které při periferní aplikaci hypertenzi nezpůsobily (Kageyama and Bravo, 1988). Přímá produkce aldosteronu v CNS má tedy alespoň částečný vliv na rozvoj sůl – senzitivní hypertenze (Huang et al., 2009). Bylo také ukázáno, že intraventrikulární aplikace antagonistů mineralokortikoidních receptorů tento účinek blokovala a dokázala zvrátit rozvoj sůl – senzitivní hypertenze (Gomez-Sanchez et al., 1992). Některá data naznačují, že cirkulující aldosteron zvyšuje krevní tlak cestou aktivace mineralokortikoidních receptorů v CNS (Gomez-Sanchez, 1986). Mechanismus zatím není zcela jasný, zvažuje se vliv na zvýšení sympatické nervové aktivity (Huang et al., 2005; Kontak et al., 2010).

### **3.1.2 Etiologie primárního hyperaldosteronismu**

Nejčastějšími příčinami PHA jsou bilaterální hyperplazie nadledvin (tzv. idiopatický hyperaldosteronismus, tvoří asi 50-60%) a unilaterální aldosteron produkující adenom (Connův syndrom, cca 35-40%). Méně často se vyskytuje unilaterální hyperplazie (cca 5-8%), vzácné jsou karcinomy kůry nadledviny a familiární formy PHA (1-5%). U idiopatického hyperaldosteronismu není příčina vzniku známa, byla předpokládána zvýšená citlivost *zona glomerulosa* na hypotetický faktor stimulující produkci aldosteronu (Funder et al., 2008). Podrobněji jsou známy mechanismy vzniku u familiárních forem, kde byly dosud popsány 3 typy.

#### ***3.1.2.1 Familiární formy primárního hyperaldosteronismu***

**Familiární hyperaldosteronismus I. typu** (také dexametazon supresibilní typ) je onemocnění s autosomálně dominantním typem dědičnosti, charakterizované těžkou hypertenzí s časným nástupem, obvykle bilaterální hyperplazií nadledvin a značnou produkcí hybridních steroidů 18 - hydroxykortizolu a 18 - oxokortizolu (Sutherland et al., 1966). Příčinou tohoto onemocnění na molekulární úrovni je splynutí regulační části genu pro 11 $\beta$  – hydroxylázu (CYP11B1), zodpovědného za závěrečné kroky biosyntézy kortizolu v *zona fasciculata* nadledvin, s kódující částí genu pro aldosteron – syntázu (CYP11B2) na 8.



chromozomu. Vzniklý chimérický gen je potom příčinou ektopické nadprodukce aldosteronu v *zona fasciculata*, která je však regulována ACTH, a tudíž je dobře ovlivnitelná supresí této osy pomocí malé dávky glukokortikoidů (Lifton et al., 1992).

**Familiární hyperaldosteronismus II. typu** vykazuje rovněž autosomálně dominantní typ dědičnosti s výskytem jak bilaterální adrenální hyperplazie, tak aldosteron produkujících adenomů. Hypertenze není ovlivnitelná podáním glukokortikoidů. Tento typ není klinicky ani biochemicky rozlišitelný od sporadických forem a diagnostikuje se na základě přítomnosti onemocnění u dvou nebo více příbuzných (Mulatero et al., 2011). Molekulární podstata tohoto onemocnění není přesně známa, ačkoli v některých rodinách se prokázala asociace s chromozomálním regionem 7p22. U jiných rodin se však mutace žádného kandidátního genu v tomto lokusu nepotvrdila (So et al., 2005).

**Familiární hyperaldosteronismus III. typu** byl poprvé popsán v roce 2008 u otce a dvou dcer s velmi časným nástupem těžké arteriální hypertenze a rezistencí na léčbu (Geller et al., 2008). Pacienti mají vysoké hladiny aldosteronu, hybridních steroidů 18 - hydroxykortizolu a 18 - oxokortizolu a produkce aldosteronu rovněž není potlačitelná glukokortikoidy. Byla identifikována mutace v genu *KCNJ5*, zodpovědná za toto onemocnění (Choi et al., 2011). Bodová mutace v tomto genu, který kóduje jeden z podtypů draslíkového kanálu v buňkách *zona glomerulosa* (*GIRK4*), mění selektivitu tohoto kanálu, v důsledku čehož dochází k influxu  $\text{Na}^+$  iontů, depolarizaci a následnému otevření vápníkových kanálů. Zvýšení intracelulární koncentrace kalcia pak vede trvalé syntéze aldosteronu (viz kapitola 3.1.1.1).

### 3.1.3 Diagnostika

Četnost záchytu diagnózy PHA, zejména u normokalemických hypertoniků, se výrazně zvýšila po zavedení poměru aldosteron / renin (ARR – aldosterone to renin ratio) jako screeningové metody (Hiramatsu K and et al., 1981). Je otázkou, u kterých pacientů by se toto vyšetření mělo provádět. Podle současných doporučení Endocrine Society (Funder et al., 2008) by se screening měl týkat jen pacientů s vyšší pravděpodobností výskytu PHA, tedy pacientů s hypertenzí 2. a 3. stupně, farmakorezistentní hypertenzí, hypertenzí spojenou se spontánní či diuretiky navozenou hypokalémií, incidentalomem nadledviny, u hypertenze se začátkem v mladém věku nebo s časnými komplikacemi (cévní mozková příhoda ve věku pod 40 let) a rovněž u hypertenzních příbuzných pacientů s PHA (Funder et al., 2008). Někteří

autoři se však přiklánějí i k plošnému screeningu všech hypertoniků s vědomím vyššího výskytu kardiovaskulárních příhod u tohoto potencionálně léčitelného onemocnění, proti tomu však stojí zejména ekonomické důvody.

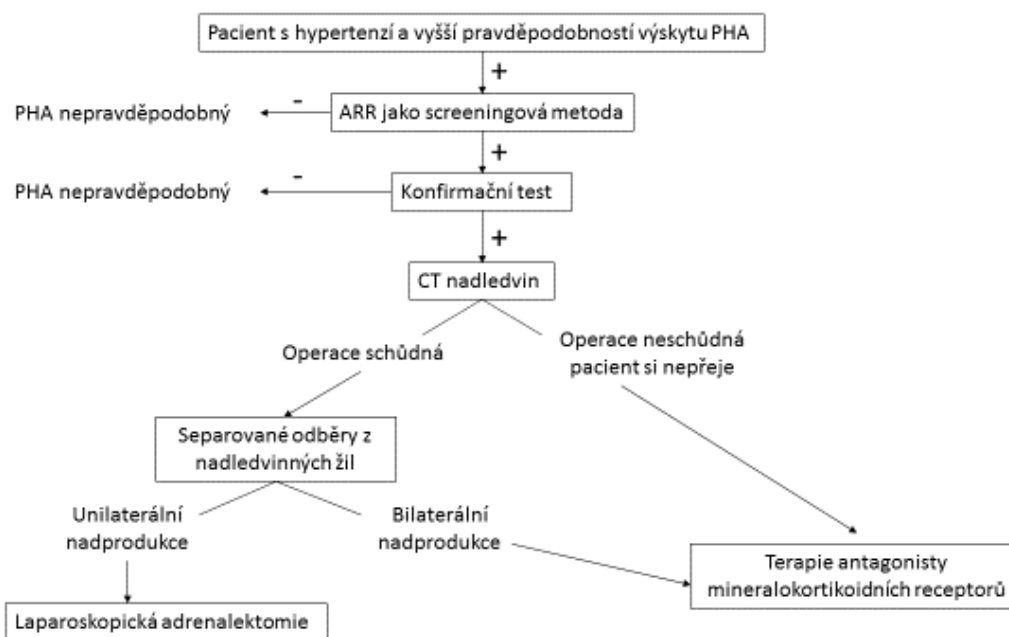
Za zvýšený bývá považován dle různých autorů  $ARR > 30-50$  (ng/dl)/(ng/ml/h) v případě stanovení reninu jako plazmatické reninové aktivity (Hirohara et al., 2001), respektive hodnota  $ARR > 5,7$  (ng/dl)/(ng/l) v případě měření přímého reninu (Funder et al., 2008). Zároveň by však měla být hladina aldosteronu vyšší nebo alespoň na horní hranici normy.

Před stanovením těchto hormonů je nutné vysadit antihypertenzní terapii, která může ovlivňovat jejich hladiny (beta-blokátory, diuretika, spironolakton a ACE inhibitory), minimálně 14 dní před plánovaným vyšetřením (u spironolaktonu alespoň 1 měsíc). Ke kontrole hypertenze v tomto období lze použít verapamil s pomalým uvolňováním, eventuálně v kombinaci s alfablokátory (doxazosinem), které hormony osy renin-angiotensin-aldosteron prakticky neovlivňují.

Screeningové testování pomocí ARR je vysoce senzitivní, nezřídka však dává falešně pozitivní výsledek. Z tohoto důvodu je třeba provádět konfirmační testy k definitivnímu potvrzení diagnózy. V našich podmínkách je nejčastěji používán test s fyziologickým roztokem, jehož principem je posouzení míry suprese hladiny aldosteronu po zátěži solí ve formě infuze 2 l fyziologického roztoku během 4 hodin. V případě autonomní nadprodukce u PHA nedochází k supresi plazmatického aldosteronu. PHA je pravděpodobný u hodnot nad 10ng/dl, plazmatická koncentrace aldosteronu po infúzi pod 5 ng/dl naopak pro PHA nesvědčí. Hodnoty mezi 5-10ng/dl tvoří „šedou zónu“ (Funder et al., 2008). Jako konfirmační se rovněž používá test s perorální solnou náloží, či supresní test s fludrokortisonem nebo kaptoprilem.

K rozlišení dvou nejčastějších forem PHA (aldosteron produkujícího adenomu a bilaterální hyperplazie) může napomoci posturální test se stanovením plazmatického aldosteronu a plazmatické reninové aktivity vleže po celonočním klidovém režimu a po 2 hodinách stoje či chůze. U idiopatického hyperaldosteronismu a přibližně u 20% adenomů dochází k vzestupu plazmatického aldosteronu ve stoje (sekrece je závislá na angiotenzinu II). Naopak asi u 80% adenomů je syntéza aldosteronu regulována pomocí ACTH, a tak po stimulaci k elevaci aldosteronu nedochází (Ganguly, 1998).

V případě laboratorního potvrzení diagnózy PHA přistupujeme k morfoloické diagnostice. Provádíme CT nadledvin, které představuje iniciální metodu k určení subtypu (adenom, unilaterální nebo bilaterální zvětšení nadledvin), mělo by rovněž vyloučit velké masy podezřelé z malignity. Nejpřesnějším vyšetřením k posouzení lateralizace nadprodukce aldosteronu jsou separované odběry krve z nadledvinných žil. Toto vyšetření je doporučeno provádět u pacientů s PHA, kteří jsou únosní k eventuální celkové anestezii a operaci.



**Obrázek 5.:** Diagnostické schéma PHA (upraveno z Funder et al., 2008)

### 3.1.4 Terapie

U pacientů, kteří jsou únosní k celkové anestezii, by měla být nejprve pomocí separovaných odběrů z nadledvinných žil prokázána unilaterální nadprodukce aldosteronu (Funder et al., 2008). V takovém případě, a samozřejmě za předpokladu souhlasu pacienta s chirurgickým řešením, je indikována jednostranná adrenalectomie, v dnešní době nejčastěji laparoskopickou cestou. Laparoskopická adrenalectomie je dosud nejefektivnější metodou léčby, v publikovaných pracích dokázala vyléčit primární hyperaldosteronismus v 33-72% (Lumachi et al., 2005; Sawka et al., 2001). Tento velký rozptyl je dán nespíše tím, že v některých centrech byla adrenalectomie indikována jen na základě zobrazovacích metod a

nikoli separovaných odběrů z nadledvinných žil a v případě nepoznané bilaterální nadprodukce tak nevedla k odstranění hyperaldosteronismu. Na druhou stranu, i v případech, kdy se nepodaří arteriální hypertenzi zcela vyléčit, dochází obvykle alespoň ke snížení počtu užívaných antihypertenziv a zlepšení kontroly hypertenze (Rossi et al., 2008). Mezi faktory, které mohou do jisté míry předpovědět efekt adrenalektomie, patří zejména věk (Obara et al., 1992), doba trvání hypertenze a přítomnost remodelace cévní stěny (Rossi et al., 2008). Terapeutický neúspěch provedené adrenalektomie může být zapříčiněn chybnou či nepřesnou diagnostikou, rozvojem bilaterální nadprodukce aldosteronu či koincidencí primárního hyperaldosteronismu s esenciální hypertenzí, která vzhledem ke stoupající prevalenci esenciální hypertenze s věkem není především u starších pacientů nijak vzácná.

Při kontraindikaci chirurgického výkonu či v případě, že nebyla prokázána unilaterální nadprodukce aldosteronu, je namístě konzervativní terapie antagonisty mineralokortikoidních receptorů – spironolaktonem či eplerenonem. Spironolakton i eplerenon snižují krevní tlak a normalizují kalémii. Častým vedlejším účinkem terapie spironolaktonem bývá u mužů gynekomastie, a to v závislosti na denní dávce a délce podávání. Dlouhodobé podávání spironolaktonu vedlo podle některých studií k rozvoji gynekomastie až u 28% mužů (Mulatero et al., 2007). V těchto případech by měl být pacient převeden na terapii eplerenonem. U nižších dávek (50mg a méně denně) je jen zřídka nutné spironolakton vysadit. Doklady o účinnosti eplerenonu se v literatuře objevují teprve v posledních letech. Převládají nálezy, že ve srovnání se spironolaktonem vyžaduje léčba eplerenonem vyšší dávky léku k dosažení stejného efektu na snížení krevního tlaku (Karashima et al., 2015). V kontextu s tím jsou trochu překvapující velmi povzbudivé výsledky recentní studie porovnáující účinky eplerenonu s adrenalektomií na cévní stěnu u 22 nemocných s primárním hyperaldosteronismem. Ve skupině 14 nemocných léčených jen 50 až 100 mg eplerenonu denně už po 6 měsících léčby kromě významného snížení TK a úpravy kalémie byla zaznamenána také významná regrese tloušťky intimomediálního komplexu (Matsuda et al., 2015). Přímého srovnání účinku kalium šetřících diuretik se zřejmě nikdy nedočkáme, a proto musíme tyto informace získávat ze systematických přehledů a metaanalýz. V jedné takové metaanalýze (Roush et al., 2016) byla relativní antihypertenzní potence nejvyšší u spironolaktonu, nižší u amiloridu a nejnižší u eplerenonu, přičemž ekvipotentní dávka eplerenonu ku spironolaktonu činila 4,5 : 1 (tedy např. 125 mg eplerenonu odpovídá účinností 25 mg spironolaktonu), amiloridu ku spironolaktonu 3,3 : 1 a eplerenonu ku amiloridu 1,4 : 1. Jako cílová dávka je však stále doporučováno 50 mg eplerenonu jednou denně. V případě

nedostatečné kontroly krevního tlaku při monoterapii blokátorem mineralokortikoidních receptorů je nejvhodnější kombinace s thiazidovými diuretiky, kalciovými blokátory a eventuálně alfablokátory.

## 4. Poškození cílových orgánů u primárního hyperaldosteronismu a esenciální hypertenze

---

Primární hyperaldosteronismus byl dlouho považován za relativně benigní formu hypertenze spojenou s nízkým výskytem orgánových komplikací (Conn et al., 1964). To bylo všeobecně připisováno supresi osy renin - angiotenzin, ke které dochází v důsledku zvýšení cirkulujícího volumu navozeného vyššími plazmatickými hladinami aldosteronu (Laragh, 1973). Nicméně, několik experimentálních studií publikovaných v posledních letech prokázalo, že dlouhodobé působení zvýšených koncentrací aldosteronu může vést ke kardiovaskulárnímu (Rocha and Funder, 2002) a ledvinnému (Greene et al., 1996; Hollenberg, 2004) strukturálnímu poškození, a to nezávisle na výšce krevního tlaku. U nemocných s PHA byly pozorovány známky kardiovaskulárního poškození jako endoteliální dysfunkce, ale i strukturální změny v cévách, hypertrofie levé komory srdeční a porucha její diastolické funkce (Rossi et al., 2005). Nepřímý důkaz o poškození tkání navozeném aldosteronem byl získán z klinických studií probíhajících u nemocných se srdečním selháním, kteří byli léčeni antagonisty receptorů pro aldosteron a u nichž bylo pozorováno v průběhu léčby významné snížení mortality (Pitt et al., 2003; Pitt et al., 1999).

### 4.1 Postižení srdce

#### 4.1.1 Hypertrofie levé komory srdeční

Mezi změny na srdci při hypertenzi patří především hypertrofie levé komory. Časnější změnou než rozvoj hypertrofie se ukázala v některých pracích porucha její diastolické funkce (Agabiti-Rosei and Muiesan, 1993; Fouad et al., 1984). Dilatace levé komory a rozvoj její systolické dysfunkce patří mezi pozdní projevy hypertonického postižení srdce (Kannel, 1989). Bylo prokázáno, že hypertrofie levé komory i porucha její diastolické funkce jsou nezávislými prediktory kardiovaskulárních příhod (Fouad et al., 1984; Verdecchia et al., 1995).

Tyto změny jistě alespoň částečně souvisejí s tlakovým přetížením LK v důsledku samotné hypertenze. Tlakové přetížení vede k hyperplazii myocytů, které za normálních okolností

v levé komoře představují asi 75% objemu tkáně (Cooper, 1987; Cooper et al., 1986). V minulosti sice byly publikovány studie popisující korelaci mezi krevním tlakem a echokardiograficky nebo post mortem stanovenou hmotností levé komory (Denolle et al., 1993; Devereux et al., 1983), ale většina prací tuto korelaci nepotvrdila (Rossi et al., 1996b; Rowlands et al.). Diskrepance mezi výší krevního tlaku a hypertrofií LK byla patrná i v experimentech na zvířatech (Kuwayama et al., 1982). Musí se tedy uplatňovat i další faktory ovlivňující rozvoj morfologických i funkčních změn srdce. Z hemodynamických vlivů to může být objemová zátěž, v důsledku které dochází ke zvětšování objemu levé komory. Dilatace komory vede podle Laplaceova zákona ke zvyšování napětí stěn, na které komora reaguje jejich zesílením. K volumové zátěži přispívá i nadměrný přísun soli a byla také popsána závislost mezi příjmem soli a tloušťkou stěn levé komory a indexem její hmotnosti (Schmieder et al., 1988). Existují ale také doklady o nehemodynamických neurohumorálních faktorech hrajících důležitou roli v rozvoji hypertrofie LK (Morgan and Baker, 1991). Experimentální práce našly vztah mezi hladinou reninu a hypertrofií LK (Lindpaintner and Ganten, 1991). Zvýšená koncentrace cirkulujícího aldosteronu vede podle experimentálních i klinických prací ke zmnožení kolagenu a rozvoji myokardiální fibrózy (Tarazi et al., 1973; Weber and Brilla, 1991). Bez zvýšeného působení angiotensinu II a aldosteronu by nemělo docházet ke zvýšení obsahu vaziva v myokardu (Weber and Brilla, 1991). Naopak ke zvýšení podílu nemyocytární tkáně může docházet i bez tlakového zatížení (Brilla et al., 1990). Myokardiální fibróza může po léčbě blokátorem angiotenzin konvertujícího enzymu podle experimentálních dat rychle regresovat, rychleji než eventuální hypertrofie levé komory (Brilla et al., 1993). Podobně může myokardiální fibróza regresovat i po léčbě blokátorem receptorů pro aldosteron.

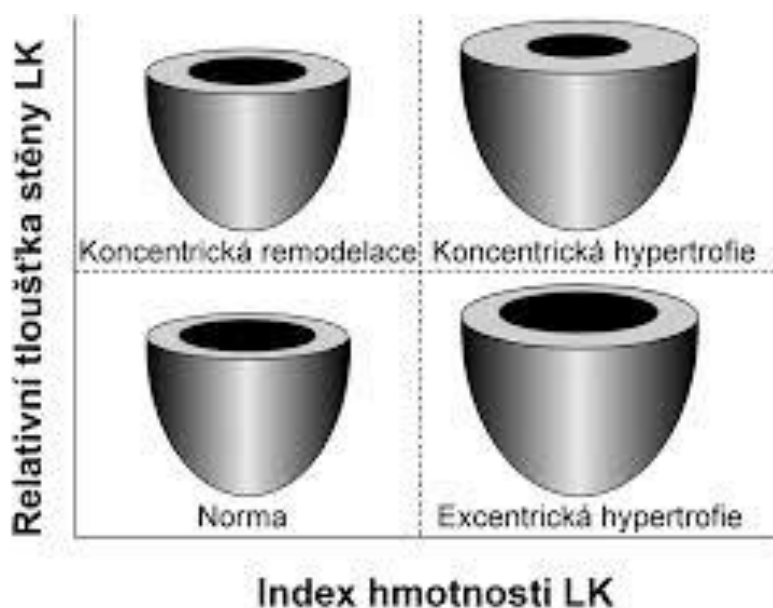
Hypertrofie levé komory srdeční se vyskytuje asi u 30% neselektovaných hypertoniků, ale až u 90% pacientů s těžkou arteriální hypertenzí (Schmieder and Messerli, 2000). Ačkoli hypertrofie LK může časově i předcházet vzniku hypertenze (Frohlich et al., 1971), progresse od hypertenze do hypertrofie LK je důležitým patofyziologickým krokem k srdečnímu selhání. Patologické abnormality přítomné u pacientů s hypertrofií LK zahrnují jednak hypertrofii samotných kardiomyocytů (Anversa et al., 1990), dále změny v extracelulární matrix s rozvojem fibrózy (Campbell et al., 1993) mimojiné v důsledku potlačení aktivity kolagenáz vlivem angiotensinu II a aldosteronu, a také odlišnosti v intrakardiálních koronárních cévách včetně hypertrofie cévní médie a perivaskulární fibrózy (Schwartzkopff et al., 1992). Mezi patofyziologické mechanismy těchto změn se neřadí jen samotný mechanický stres v důsledku zvýšeného krevního tlaku, uplatňuje se rovněž řada neurohormonů, cytokinů

a růstových faktorů (Lip et al., 2000). Nárůst hmotnosti LK v odpovědi na arteriální hypertenzi však vykazuje značnou interindividuální variabilitu. Například příslušníci černé rasy mají tendenci k vyšší hmotnosti LK a rozvoji diastolické dysfunkce ve srovnání s bílou rasou (Kizer et al., 2004). Známý je například vliv polymorfismu genu pro angiotensin-II-receptor, systému renin-angiotensin-aldosteron, zvýšená sympatická nervová aktivita, přívod soli, inzulínová rezistence a obezita (Kaplan et al., 2015). Multivariační analýzy známých rizikových faktorů včetně systolického krevního tlaku ve velkých kohortových studiích dokázaly vysvětlit jen přibližně 50% variability hmotnosti LK (Devereux et al., 1997), což ukazuje na přítomnost dalších, dosud neznámých rizikových faktorů. Vzhledem ke vlivu dědičných predispozic známých z populačních studií (Post et al., 1997), studií sourozenců (Arnett et al., 2001) a také longitudinální studii na dvojčatech (Kapuku et al., 2008) se nyní pozornost zaměřuje na genetické faktory ovlivňující hmotnost LK. V současnosti probíhají asociační studie kandidátních genů (Rame et al., 2007) i genomové studie (Petretto et al., 2008), jejich výsledky však zatím nemají klinické dopady.

#### **4.1.2 Koncentrická a excentrická hypertrofie LK**

Hmotnost LK se může zvyšovat zesílením jejích stěn, dilatací dutiny LK, nebo jejich kombinací. Zatímco ke ztluštění stěn dochází obvykle v důsledku tlakového přetížení myokardu (analogicky jako například u hypertrofie LK v důsledku stenózy aortální chlopně), dilatace LK je obvyklá u přetížení objemového (analogicky jako u mitrální insuficience). Ke klasifikaci těchto dvou mechanismů se využívá stanovení poměru tloušťky zadní stěny LK k jejímu enddiastolickému rozměru (relative wall thickness – RWT). Pokud je při hypertrofii levé komory tento poměr zvýšen (tj. RWT přesahuje hodnotu 0,42), klasifikujeme tuto hypertrofii jako koncentrickou, v opačném případě označujeme hypertrofii LK jako excentrickou. Jako tzv. koncentrická remodelace je pak popisován stav, kdy je zvýšena RWT, ale hmotnost LK zůstává ve fyziologickém rozmezí (viz obr. 6).





**Obrázek 6.:** Koncentrická a excentrická hypertrofie levé komory (z Linhart A. Echokardiografie pro praxi. Praha: Audioscan, 2002, 245s.)

Není zatím zcela jasné, proč se u některých pacientů s arteriální hypertenzí rozvine hypertrofie koncentrická a u jiných excentrická. Nepochybně se uplatňují rozdílné poměry vlivu objemového a tlakového přetížení a rozvoj kontraktilní dysfunkce LK (Ganau et al., 1990; Ganau et al., 1992), rozdílná příčina, tíže a trvání arteriální hypertenze (Ross, 1997). U pacientů s koncentrickou hypertrofií LK byl prokázán vyšší systolický krevní tlak a vyšší celková cévní rezistence než u pacientů s excentrickou hypertrofií (Ganau et al., 1992), přičemž průměrný krevní tlak při 24 hodinovém monitorování koreloval s hypertrofií LK lépe než jednotlivá klinická měření. U izolované systolické hypertenze byla u mužů pozorována spíše koncentrická hypertrofie, zatímco u žen převažovala spíše hypertrofie excentrická (Krumholz et al., 1993). Vyšší věk byl také častěji spojen s koncentrickým typem hypertenze (Chahal et al., 2010). Různé typy hypertrofické odpovědi mohou být ovlivněny i dalšími faktory, jako je ischemická choroba srdeční, diabetes mellitus nebo obezita. Ani zde však situace není jednoznačná, v některých studiích diabetes mellitus predisponoval ke koncentrické odpovědi (Chahal et al., 2010; Palmieri et al., 2001) a obezita spíše k hypertrofii excentrické (de Simone et al., 1994; Gottdiener et al., 1994), zatímco jiní autoři udávají výsledky opačné (Avelar et al., 2007; Markus et al., 2010).

Důležitým faktorem rozvoje koncentrické nebo excentrické hypertrofie LK se ukazuje být stav aktivace hormonálních působků. U pacientů s arteriální hypertenzí nalézáme velkou variabilitu plazmatické reninové aktivity, která může do jisté míry odrážet podíl dvou základních mechanismů vzniku a udržování arteriální hypertenze, tedy zvýšení plazmatického objemu a vazokonstrikci. Řada autorů spojuje nízkoreninovou hypertenzi s excentrickou, a naopak vysokoreninovou hypertenzi s koncentrickou hypertrofií LK (Davila et al., 2008; du Cailar et al., 2000). Také různé hladiny angiotensinu II a aldosteronu byly v menších studiích asociovány s rozdílnou geometrií levé komory (Muscholl et al., 1998; Olsen et al., 2002). Na druhou stranu, analýza Framingham Offspring Study nedávno ukázala, že zvýšený poměr aldosteronu k reninu byl asociován jak s koncentrickou, tak excentrickou hypertrofií (Velagaleti et al., 2008).

Na rozvoji rozdílné geometrie LK jako odpovědi myokardu na arteriální hypertenzi se velmi pravděpodobně podílejí genetické faktory (Vasan et al., 2009). Například studie na potkanech se suprarenální konstrikcí aorty ukázala, že po 20 týdnech se asi u poloviny rozvinula koncentrická, kdežto u druhé poloviny excentrická hypertrofie komory (Norton et al., 2002). Tato data naznačují, že pravděpodobně rozdílné genetické pozadí může modifikovat hypertrofickou odpověď po vzniku arteriální hypertenze.

#### **4.1.3 Specifika postižení srdce při primárním hyperaldosteronismu**

V případě primárního hyperaldosteronismu se mimo přítomnosti většinou poměrně těžké hypertenze uplatňují rovněž vysoké koncentrace cirkulujícího aldosteronu vedoucí mimo jiné k volumexpanzi a objemovému přetížení srdce, zatímco plazmatické hladiny reninu a angiotenzinu II jsou nízké. Určitou roli u primárního hyperaldosteronismu může hrát fibroproliferativní efekt aldosteronu. Experimentální studie na zvířecích modelech prokázaly, že aldosteron je schopen navodit mechanismy nezávislémi na výši krevního tlaku zánětlivé změny perivaskulární tkáně (Rocha et al., 2002), hypertrofii a fibrózu myokardu (Weber and Brilla, 1991) i aorty (Neves et al., 2005), zejména za přítomnosti diety s vysokým obsahem soli. I když přesné mechanismy tohoto účinku nejsou ještě dokonale objasněny, v poslední době se mluví zejména o úloze zvýšeného oxidačního stresu v důsledku aktivace mineralokortikoidních receptorů (Funder, 2007; Marney and Brown, 2007). Aldosteron stimuluje růst buněk a hypertrofii myocytů, což může vést, jak bylo pozorováno u PHA ve srovnání s nemocnými s esenciální hypertenzí, ke zvýšení hmotnosti levé komory srdeční

(Catena et al., 2008; Muiesan et al., 2008; Rossi et al., 1997; Shigematsu et al., 1997), ale také ke zvýšení poměru tloušťky média k průměru cévy u nízkorezistentních tepen (Rizzoni et al., 1996). Dále vyvolává hluboké změny v extracelulární matrix, vedoucí k ukládání kolagenu (Rizzoni et al., 2006) a tím ke zvýšení tuhosti cév (Štrauch et al., 2006), rozšíření intimomediálního komplexu v karotidách (Holaj et al., 2007) a k fibróze myokardu (Lijnen and Petrov, 2000; Rossi et al., 2002). U nemocných s PHA byly také v souvislosti s hypertrofií levé komory a myokardiální fibrózou pozorovány horší parametry plnění levé komory, indikující její diastolickou dysfunkci (Rossi et al., 2002). Při progresi myokardiální fibrózy se může zhoršovat i systolická funkce (Weber and Brilla, 1991). Také v důsledku chronické hypokalémie by se teoreticky měla kontraktilita myokardu snižovat a vznikat tzv. kardiomyopatický syndrom. Klinické zkušenosti tomu však většinou neodpovídají (O'Regan et al., 1985). Zvýšený preload při aldosteronem navozené volumexpanzi by ale naopak mohl vést i k lepší kontraktilitě LK než u hypertoniků, u kterých se v důsledku jiné etiologie hypertenze hypervolémie neuplatňuje.

Zajímavé informace poskytla radioizotopová vyšetření srdce ukazující u pacientů s primárním hyperaldosteronismem disperzní výpadky myokardiální perfúze u pacientů s aldosteron produkujícím adenomem. Tyto změny byly po provedení adrenalektomie plně reverzibilní a to dokonce již v době, kdy ještě přetrvávala hypertrofie LK, což mohlo být spojeno se zmnožením nemyocytární tkáně (Abe et al., 1994; Beevers et al., 1976; Napoli et al., 1999).

S ohledem na výše popsané mechanismy lze tedy u pacientů s primárním hyperaldosteronismem očekávat výraznější dilataci komor, větší nárůst jejich hmotnosti i zřetelnější zhoršování diastolické funkce než u nemocných s esenciální hypertenzí.

Zdaleka ne všechny observační studie však prokázaly u nemocných s PHA pokročilejší morfologické změny ve srovnání s nemocnými se stejně klinicky závažnou esenciální hypertenzí. Byla publikována řada prací, kde se echokardiograficky stanovená hmotnost levé komory u obou skupin nemocných významně nelišila (Goldkorn et al., 2002; Rizzoni et al., 1998; Yoshihara et al., 1996).

Z výsledků uvedených prací nelze zcela jednoznačně usuzovat, co je rozhodujícím faktorem pro navození pokročilejších změn u nemocných s PHA. Data s určitostí nesvědčí ani pro průměrný věk nemocných, ani kontrolu hypertenze vyjádřenou mnohdy jen hodnotou jednorázově kazuálně změřeného krevního tlaku, ani pro plazmatické koncentrace aldosteronu vyplavovaného patologicky změněnou tkání nadledvin. Důležitá může být kombinace všech těchto vyjmenovaných faktorů, ale stejně tak může mít rozhodující vliv délka trvání onemocnění nebo podávaná antihipertenzní léčba. Ta bohužel ve většině citovaných prací

nebyla uvedena. Klinická významnost experimentálně ověřených mechanismů oběhového zatížení a nehemodynamických faktorů není také zcela jasná. Jejich studium je obtížné pro kombinaci různých vlivů.

#### **4.1.4 Vliv specifické léčby primárního hyperaldosteronismu na regresi hypertrofie LK**

Sledování pacientů s PHA ukázalo signifikantní pokles hmotnosti levé komory po adrenalectomii i léčbě antagonisty aldosteronu (Catena et al., 2007a). Při srovnání změn po kauzální terapii byla popsána výraznější regrese hypertrofie levé komory po adrenalectomii pro aldosteron produkující adenom než po angioplastice pro renovaskulární hypertenzi (Denolle et al., 1993; Yoshitomi et al., 1996). Efekt spironolaktonu, antagonisty mineralokortikoidních receptorů, na průběh regrese hypertrofie LK byl studován méně. Po terapii spironolaktonem, eventuálně v kombinaci s dalšími antihypertenzními léky, byla v menších studiích popisována menší regrese hypertrofie levé komory než po adrenalectomii, i když bylo dosaženo stejného poklesu krevního tlaku (Rossi et al., 1996a). V experimentální studii ale spironolakton v malých dávkách, které nezabránilo rozvoji hypertrofie levé komory, zabránil zmnožení vaziva (Brilla et al., 1993). Experimentální nálezy tedy spíše podpořily představu o významné úloze aldosteronu při remodelaci levé komory.

Stále je však nedostatek dat srovnávajících efekt obou léčebných přístupů, tedy adrenalectomie a konzervativní léčby spironolaktonem. Výsledky první takovéto studie ukázaly, že jak adrenalectomie, tak spironolakton, vedly v dlouhodobém sledování ke snížení hmotnosti LK, ačkoli v případě adrenalectomie se tento efekt projevil rychleji (Catena et al., 2007a). V obou skupinách bylo snížení hmotnosti LK způsobeno především ztenčením jejích stěn. Na druhou stranu, následující studie naopak ukázala, že ke snížení hmotnosti LK docházelo spíše zmenšením dutiny LK bez výraznějšího efektu na tloušťku stěn (Rossi et al., 2013). Přesný mechanismus regrese změn geometrie LK v důsledku specifické léčby tedy rovněž není znám.

#### 4.1.5 Výskyt kardiovaskulárních příhod

PHA byl dlouho považován za relativně benigní onemocnění, které nevede ve zvýšené míře ke kardiovaskulárním komplikacím. V původní práci Conna (Conn et al., 1964) byly popsány kardiovaskulární komplikace pouze u 3 ze 145 sledovaných pacientů. Až Milliez et al. (Milliez et al., 2005) publikovali longitudinální, retrospektivní studii většího souboru nemocných s PHA na podkladě obou jeho nejčastějších forem, tedy aldosteron produkujícího adenomu (APA) a idiopatického hyperaldosteronismu (IHA), ve srovnání s nemocnými se stejně těžkou esenciální hypertenzí. U pacientů s PHA se kromě hypertrofie levé komory srdeční signifikantně častěji vyskytovala i fibrilace síní (7,3% vs. 0,6%), infarkt myokardu (4,0% vs. 0,6%) a cévní mozková příhoda (12,9% vs. 3,4%). Práce Cateny et al. (Catena et al., 2008) taktéž ukázala vyšší riziko kardiovaskulárních příhod u nemocných s PHA ve srovnání s esenciálními hypertoniky, zejména infarktu či přechodné ischemie myokardu, cévní mozkové příhody i srdečních arytmií, přestože se skupiny nelišily ve výšce krevního tlaku ani v době trvání hypertenze. Ani v jedné z obou zmíněných prací nebyl prokázán rozdíl mezi pacienty s APA a IHA. Další důkazy přinesla recentní francouzská studie (Steichen et al., 2010), která kromě častějšího poškození koronárních tepen (5,6% vs 1,0%) a fibrilace síní (2,0% vs. 0,3%) rozšiřuje spektrum vyšší kardiovaskulární rizikovosti i o srdeční selhání (7,4% vs. 3,6%).

Výsledky těchto studií jsou ve shodě i s nedávno publikovanou analýzou dosud největšího souboru pacientů s PHA, jejichž data byla získána z německého registru (German Conn's Registry) (Born-Frontsberg et al., 2009). Ve skupině 553 pacientů s PHA se onemocnění koronárních cév vyskytovalo s prevalencí 16,3%, fibrilace síní v 7,1% a komorové arytmie v 5,2%. Nedostatkem této práce je absence kontrolní skupiny, nicméně frekvence výskytu kardiovaskulárních komplikací se zdá být jednoznačně vyšší než hodnoty uváděné v dosud publikovaných pracích u srovnatelně rizikových esenciálních hypertoniků.

Neustále se rozrůstající soubor důkazů tedy svědčí pro častější výskyt kardiovaskulárních komplikací u nemocných s PHA, zejména co se týče fibrilace síní, ischemické choroby srdeční a cévních mozkových příhod. K poměrně vysokému riziku vzniku fibrilace síní u PHA může do jisté míry přispívat průvodní hypokalémie, přesto její úloha v patofyziologickém procesu nemusí být klíčová. Experimentální modely městnavého srdečního selhání ukázaly, že příčinou arytmií může být myokardiální fibróza. Často dříve postihuje levou síň, což může být vyvoláno spíše cestou působení systému renin-angiotenzin-

aldosteron, nežli jejím mechanickým rozpětím (Boixel et al., 2003). Studie RALES (Randomized ALdactone Evaluation Study) prokázala, že u nemocných se srdečním selháním, kterým k jejich obvyklé chronické léčbě byl přidán spironolakton, došlo ke snížení kardiovaskulární mortality i náhlé srdeční smrti, což mohlo být částečně způsobeno právě snížením výskytu arytmiických příhod (Pitt et al., 1999; Ramires et al., 2000; Zannad et al., 2000). Nadprodukce aldosteronu může být tudíž rizikovým faktorem pro vznik poruch srdečního rytmu jak cestou hypertrofie levé komory, tak i cestou myokardiální fibrózy.

Zvýšený výskyt fibrilace síní u nemocných s PHA lze vysvětlit myokardiální fibrózou, stěží však lze stejným mechanismem vysvětlit pozorované zvýšené riziko infarktu myokardu. Hypoteticky by se zde mohla uplatňovat excesivní hypertrofie levé komory, a tudíž zvýšená potřeba kyslíku myokardem. Stejně tak je však nutno vzít v potaz aldosteronem navozenou endoteliální dysfunkci, jeho prozánětlivý účinek v cévní stěně (Rocha and Funder, 2002) i vliv na remodelaci tepen (Rizzoni et al., 2006). Recentní studie dále ukázaly, že chronická nadprodukce aldosteronu zvyšuje jak v experimentu, tak u nemocných s PHA tuhost aorty a velkých cév nezávisle na výši krevního tlaku (Štrauch et al., 2006). Pozitivní korelace mezi plazmatickou koncentrací aldosteronu a tuhostí cévní stěny byla navíc zjištěna jak u nemocných s arteriální hypertenzí (Blacher et al., 1997), tak se srdečním selháním (Duprez et al., 1998). Zvýšení tuhosti cév je uznávaným silným a nezávislým rizikovým faktorem infarktu myokardu (Blacher et al., 1999). Podobné mechanismy by mohly být také příčinou častějšího cerebrovaskulárního postižení, kde vliv aldosteronu na karotické tepny byl prokázán například ve zvýšení intimomediální tloušťky u PHA ve srovnání s esenciální hypertenzí (Holaj et al., 2007). Je otázkou, do jaké míry se na kardiovaskulární rizikovosti nemocných s PHA podílejí i metabolické účinky aldosteronu. U těchto pacientů byl totiž pozorován častější výskyt metabolického syndromu (Fallo et al., 2006), dávaný do souvislosti s vyššími hladinami cirkulujícího rezistinu (Iacobellis et al., 2010). Na druhou stranu, v práci Cateny et al. (Catena et al., 2006) se závažnější inzulinová rezistence vyskytovala u esenciální hypertenze, ačkoliv adrenalektomie i léčba antagonisty mineralokortikoidních receptorů vedla ke zlepšení inzulinové senzitivity u nemocných s PHA. Vliv aldosteronem navozené inzulinové rezistence na zvýšení kardiovaskulární morbidity proto zatím zůstává nejasný.

## 4.2 Tepenný systém

U pacientů s primárním hyperaldosteronismem dochází k výraznějším změnám centrálního tepenného řečiště ve srovnání s esenciální hypertenzí. Mimo přímé působení většinou těžší formy hypertenze se zde uplatňuje i natriumretenční efekt aldosteronu v kombinaci s jeho přímým fibroproliferativním působením. Mineralokortikoidní receptory byly nalezeny i v aortě a bylo prokázáno, že aldosteron zvýšením tvorby kolagenu přispívá k fibrotickým změnám cévní stěny, navíc v důsledku jeho působení dochází k perivaskulární leukocytární infiltraci a fibroidní remodelaci hladkých svalových buněk, a to nezávisle na hodnotách krevního tlaku (Rocha et al., 2002). V experimentálních modelech aldosteron podporoval ukládání intersticiálního a perivaskulárního kolagenu nezávisle na krevním tlaku (Schmidt and Schmieder, 2003). Dále bylo u pacientů s primárním hyperaldosteronismem popsáno zvýšení celkového kolagenu, N – terminálního propeptidu kolagenu I a zvýšený podíl kolagenu III (Rizzoni et al., 2006; Stehr et al., 2010). Vliv aldosteronu na tuhost cévní stěny ukázaly i studie u hypertenzních unilaterálně nefrektomovaných kryš, u kterých při dietě s vysokým příjmem soli spolu s podáváním aldosteronu docházelo k signifikantnímu zvýšení cévní tuhosti a akumulaci fibronektinu v cévní stěně (Lacolley et al., 2002).

U pacientů s esenciální hypertenzí byla zjištěna korelace poměru aldosteron: renin s centrálními hemodynamickými parametry zahrnujícími centrální systolický a pulzní tlak a augmentační index; korelace s rychlostí pulzní vlny však prokázána nebyla. Při následné terapii spironolaktonem došlo k poklesu zmíněných hemodynamických parametrů včetně rychlosti pulzní vlny, zatímco terapie diuretiky vedla pouze k poklesu brachiálního krevního tlaku při nezměněné rychlosti pulzní vlny a augmentačním indexu (Mahmud and Feely, 2005). Na základě těchto výsledků se jeví, že antagonisté mineralokortikoidních receptorů ovlivňují tuhost cévní stěny nezávisle na poklesu krevního tlaku tím, že redukují extracelulární obrat matrix cévní stěny (Brown, 2005).

Výsledky studií z našeho pracoviště ukazují, že pacienti s primárním hyperaldosteronismem mají při podobných hodnotách klinického krevního tlaku signifikantně vyšší periferní i centrální rychlost šíření pulzní vlny ve srovnání s pacienty s esenciální hypertenzí (Rosa et al.; Štrauch et al., 2006) a nadprodukce aldosteronu s jeho fibroproliferativním účinkem tak nepříznivě ovlivňuje tuhost jak periferních (muskulárních), tak centrálních (elastických) tepen.

U pacientů s primárním hyperaldosteronismem bylo rovněž popsáno výraznější postižení karotického řečiště vyjádřené zvýšením tloušťky intimomedálního komplexu (IMT). Naše data ukazují, že tyto změny jsou v dlouhodobém měřítku reverzibilní a dlouhodobou specifickou léčbou spironolaktonem lze dosáhnout podobného snížení IMT jako po adrenalectomii v případě Connova syndromu (Holaj et al., 2015).

### 4.3 Ledviny

Přestože již v roce 1977 popsal Danforth (Danforth Jr. et al., 1977) závažné změny v biopsiích renální tkáně pacientů s primárním hyperaldosteronismem, úloha chronicky zvýšených hladin aldosteronu v rozvoji ledvinného poškození u těchto nemocných byla dlouho nejasná. Výsledky jednotlivých studií navíc nejsou příliš konzistentní. Zatímco práce Nishimury (Nishimura et al., 1999) prokázala renální insuficienci u 7% z 58 pacientů s PHA, v retrospektivní analýze German Conn's Registry byla zvýšená koncentrace sérového kreatininu přítomna ve značně vyšším procentu (29%) (Reincke et al., 2009), přičemž nezávislým prediktorem postižení byla kromě věku především vysoká hladina aldosteronu a hypokalémie.

Několik studií se zabývalo zejména mikroalbuminurií jako markerem časného poškození ledvin. Také zde panují v pozorované prevalenci mikroalbuminurie výrazné rozdíly, vysvětlitelné nejspíše různou závažností a dobou trvání hypertenze (Danforth Jr. et al., 1977; Nishimura et al., 1999). Halimi et al. prokázali u dosud neléčených pacientů s APA vyšší exkreci albuminu močí ve srovnání se stejně těžkou esenciální hypertenzí, taktéž dosud neléčenou (Halimi and Mimran, 1995). Obdobný výsledek měla i analýza italské studie PAPY (Primary Aldosteronism Prevalence in Italy), kde se výraznější mikroalbuminurie ve srovnání s esenciální hypertenzí vyskytovala nejen u pacientů s APA, ale také s IHA (Rossi et al., 2006). Další důležité poznatky přinesly prospektivní studie, které se zaměřily na vliv specifické terapie na regresi mikroalbuminurie. Ribstein et al. (Ribstein et al., 2005) prokázali signifikantní pokles exkrece albuminu, ale také glomerulární filtrace a efektivního průtoku plazmy ledvinami 6 měsíců po adrenalectomii u nemocných s APA. V této studii došlo také u adekvátně léčených esenciálních hypertoniků k redukci albuminurie, nikoli však glomerulární filtrace nebo efektivního průtoku plazmy. Podobně Sechi et al. (Sechi et al., 2006), po devítiletém sledování pacientů s PHA po adrenalectomii nebo terapii spironolaktonem,



ukázali, že pokles mikroalbuminurie do fyziologických hodnot u těchto nemocných byl signifikantně častější než u esenciálních hypertoniků, a tento efekt byl nezávislý na výšce krevního tlaku. Obě tyto studie naznačují vliv aldosteronem navozené, reverzibilní relativní glomerulární hyperfiltrace u PHA. Také již zmíněná analýza German Conn's Registry (Reincke et al., 2009) potvrdila, že glomerulární filtrace klesá brzy po zahájení specifické terapie PHA, a poté zůstává relativně stabilní. Změny intrarenální hemodynamiky byly prokázány i pomocí Dopplerovské ultrasonografie, která u PHA ukázala sníženou rezistenci renálních cév ve srovnání s esenciální hypertenzí a její normalizaci po 1 roce léčby (Sechi et al., 2009).

Z výsledků výše zmíněných studií se tedy zdá, že u PHA dochází k alespoň částečně reverzibilním, spíše funkčním změnám, charakterizovaným expanzí plazmatického volumu, zvýšeným perfúzním tlakem v ledvinách a supresí plazmatické reninové aktivity, vedoucí ke snížené renální vaskulární rezistenci, glomerulární hyperfiltraci, a tudíž i větším ztrátám albuminu močí. Na druhou stranu, u podstatné části pacientů s primárním hyperaldosteronismem přetrvává mikroalbuminurie i při specifické terapii, což ukazuje na současný výskyt strukturálních změn. Studie Cateny et al. (Catena et al., 2007b) ukázala, že prediktorem závažnějšího renálního postižení a horších výsledků po léčbě je nejen déle trvající a těžší hypertenze, ale také neúplná suprese a vyšší hladiny plazmatického reninu před zahájením specifické terapie. Tyto situace autoři vysvětlují vlivem chronické hypertenze a profibrotického působení aldosteronu na poškození intrarenálních cév s následnou glomerulární hypoperfúzí a „escape fenoménem“ reninu (Sechi et al., 2010).

Je také nutno podotknout, že pro důležitou roli aldosteronu v rozvoji renálního poškození svědčí i pozitivní vliv specifické blokády mineralokortikoidních receptorů na zmírnění proteinurie nejen u pacientů s PHA, ale také s diabetickou nefropatií (Epstein et al., 2006) a chronickým renálním onemocněním (Bianchi et al., 2005).

## 5. Hypotézy a cíle práce

---

Experimentální práce prokázaly, že aldosteron je schopen navodit hypertrofii a hyperplázii cévní svaloviny. Aldosteron stimuluje růst buněk a remodelaci cév, což, jak bylo pozorováno v observačních studiích, může vést ke zvýšení hmotnosti levé komory srdeční nebo ke zvýšení poměru média k průměru cévy u nízkorezistentních tepen ve srovnání s nemocnými s esenciální hypertenzí. Nicméně aldosteron také vyvolává hluboké změny v extracelulární matrix, vedoucí k ukládání kolagenu, a tím ke zvýšení tuhosti cév a fibróze myokardu. Přesné patofyziologické mechanismy, které k těmto změnám vedou, však dosud nejsou detailně známy.

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem mají tedy pokročilejší subklinické postižení kardiovaskulárního systému ve srovnání s nemocnými se stejně těžkou esenciální hypertenzí. Toto orgánové postižení je alespoň částečně reverzibilní při použití specifické terapie (adrenalektomie nebo konzervativní léčby antagonisty mineralokortikoidních receptorů). Tato práce se soustřeďuje na rozdíly ve změnách struktury levé komory srdeční u pacientů s primárním hyperaldosteronismem ve srovnání s esenciální hypertenzí a také na dlouhodobý efekt specifické léčby PHA na regresi těchto změn.

Naší hypotézou je, že aldosteronem navozené zvýšení plazmatického objemu je jedním z možných mechanismů remodelace levé komory u pacientů s primárním hyperaldosteronismem a projeví se u nich díky zvýšení preloadu především ve zvětšení dutiny levé komory srdeční. Díky existenci tohoto mechanismu by způsob remodelace levé komory byl do určité míry podobný remodelaci u pacientů s nízkoreninovou esenciální hypertenzí, která je také některými autory považována za volumodependentní. Tyto změny by poté měly být alespoň částečně reverzibilní při specifické léčbě primárního hyperaldosteronismu, tedy adrenalektomií nebo konzervativní terapií blokátory mineralokortikoidních receptorů.

První část naší práce byla zaměřena na studium morfologických a funkčních změn levé komory srdeční u mužů s nově diagnostikovaným primárním hyperaldosteronismem ve srovnání s esenciální arteriální hypertenzí. Pouze mužská část populace byla volena z důvodů známých pohlavních rozdílů v hmotnosti levé komory a také obtížné korelace kolísavých hladin aldosteronu a ARR u žen v důsledku ovlivnění pohlavními hormony. U sledovaných pacientů bylo provedeno kompletní echokardiografické vyšetření. Stanovili jsme velikost jednotlivých srdečních oddílů a hmotnost levé komory srdeční, dále jsme hodnotili parametry

její systolické a diastolické funkce. Současně jsme zkoumali i relevantní laboratorní parametry. Hlavní cíle naší práce byly následující:

- ukázat, jak se liší remodelace levé komory srdeční u pacientů s esenciální hypertenzí a s PHA, kde se mimo samotného zvýšení krevního tlaku uplatňují i vysoké hladiny aldosteronu
- identifikovat faktory a mechanismy, které u těchto nemocných k orgánovému poškození přispívají, se zaměřením na vliv aldosteronem navozené expanze plazmatického volumu a objemového přetěžování LK. K tomuto účelu jsme také vyčlenili z esenciální hypertenze její nízkoreninovou formu, která je některými autory rovněž považována za sůl- a volumodependentní a díky tomuto mechanismu by tedy remodelace LK měla být u těchto pacientů do jisté míry podobná jako u PHA.

Druhá část práce byla zaměřena na vliv specifické terapie (tzn. adrenalectomie nebo konzervativní léčby blokátorem mineralokortikoidních receptorů spironolaktonem) na kontrolu arteriální hypertenze a regresi morfologických a funkčních změn levé komory srdeční u pacientů s primárním hyperaldosteronismem v dlouhodobém měřítku.

Cíle druhé části byly především:

- zjistit, zda specifická léčba PHA vede během dlouhodobého sledování k poklesu krevního tlaku a regresi hypertrofie, respektive hmotnosti levé komory srdeční
- porovnat dlouhodobou efektivitu adrenalectomie a spironolaktonu v léčbě hypertenze
- porovnat dlouhodobou efektivitu obou léčebných přístupů v regresi změn struktury a funkce levé komory srdeční

## 6. Metodologie

---

### 6.1 Výběr pacientů a stanovení diagnózy

Všichni pacienti zahrnutí v našich studiích byly vyšetřeni v Centru pro hypertenzi Všeobecné fakultní nemocnice V Praze. Jednalo se o pacienty se středně těžkou a těžkou, popřípadě farmakorezistentní hypertenzí, kteří byli odesláni k vyloučení sekundární etiologie hypertenze. Před laboratorním vyšetřením byla u všech změněna antihypertenzní léčba na kombinaci doxazosinu a verapamilu a byla jim korigována případná hypokalémie za účelem co nejmenšího ovlivnění osy renin- angiotensin- aldosteron. Diagnóza primárního hyperaldosteronismu byla považována za vysoce suspektní v případě zvýšeného poměru aldosteronu k PRA (ARR)  $\geq 30$  (ng/100ml)/(ng/ml za hod), měřeno po 2 hodinách ve vzpřímené poloze) a zvýšené hladiny aldosteronu ( $\geq 150$ ng/l). Jako konfirmační byl použit test s infuzí fyziologického roztoku, kdy za definitivní potvrzení diagnózy PHA byla považována postinfuzní koncentrace aldosteronu nad 80ng/l, naopak při hodnotách pod 50ng/l byl PHA považován za vyloučený. Ze studie byli vyloučeni pacienti v „šedé zóně“ (50-80ng/l). V případě potvrzení diagnózy PHA poté ke stanovení etiologie pacienti podstoupili CT nadledvin a separované odběry z nadledvinových žil, kdy za známku lateralizace byl považován stranový poměr aldosteron: kortizol větší než 3:1.

Esenciální hypertenze byla diagnostikována per exclusionem po pečlivém vyloučení možné sekundární etiologie (PHA při nízkém ARR nebo nízkých postinfuzních hladinách aldosteronu, feochromocytomu při nezvýšených plazmatických metanefrinech, hyperkortizolismu na základě negativního dexametazonového testu, renovaskulární hypertenze při negativním nálezu při dopplerovské ultrasonografii nebo CT angiografii, renoparenchymové hypertenze při normálních hodnotách renálních funkcí včetně clearance kreatininu). Podle plazmatické reninové aktivity (PRA) získané z odběru po 2 hodinách ve vzpřímené pozici byla pak esenciální hypertenze klasifikována jako normoreninová (PRA  $\geq 0.8$  ng/ml), nebo nízkoreninová (PRA  $< 0.8$  ng/ml).

## 6.2 Měření krevního tlaku

Hodnoty klinického krevního tlaku byly získány podle doporučení European Society of Hypertension (Mancia et al., 2013). Krevní tlak byl měřen v poloze vsedě po minimálně 5 minutách v klidu. Měření bylo provedeno třikrát v 1-2 minutovém intervalu a použitá hodnota krevního tlaku byla vypočtena jako průměr druhého a třetího měření. Byla použita manžeta odpovídající velikosti dle obvodu paže.

Všichni pacienti v průběhu diagnostické hospitalizace prodělali rovněž 24 hodinové monitorování krevního tlaku za použití přístrojů SpaceLab (SpaceLabs 90207; SpaceLabs Medical, Richmond, Washington, USA). Krevní tlak byl těmito přístroji automaticky měřen ve 20- minutových intervalech v denní době a ve 30- minutových intervalech v noci.

## 6.3 Echokardiografické vyšetření

U všech pacientů byl pořízen M- mode, dvourozměrný a dopplerovský záznam dle standardního protokolu dle doporučení American Society of Echocardiography (Lang et al., 2006). Byly použity přístroje Phillips SONOS 5500 (Phillips Medical Systems, Andover, Massachusetts, USA) a GE Medical System VIVID 7 Dimension (GE Vingmed, Ultrasound AS, Norsko). Z parasternální projekce na dlouhou osu (PLAX) byl použitím M- mode změřen enddiastolický (LVED) a endsystolický (LVES) rozměr levé komory srdeční, tloušťka mezikomorového septa (IVS) a zadní stěny (PWT). Relativní tloušťku stěn jsme vypočítali jako  $2x (PWT/LVED)$ , hmotnost levé komory byla vypočítána podle následujícího vzorce:

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

Výsledná hmotnost LK byla indexována jednak na tělesný povrch a také na tělesnou výšku umocněnou hodnotou 2,7. Za hypertrofii LK byla považována indexovaná hmotnost LK  $\geq 125 \text{ g/m}^2$  u mužů a  $\geq 115 \text{ g/m}^2$  u žen v případě normalizace na tělesný povrch, v případě normalizace na tělesnou výšku byla jako cutoff pro hypertrofii stanovena indexovaná hmotnost LK  $\geq 53 \text{ g/m}^{2.7}$ . Hypertrofie LK byla dále hodnocena jako koncentrická v případě  $\text{RWT} \geq 0.42$ , v opačném případě jsme hypertrofii LK hodnotili jako excentrickou.

Parametry diastolické funkce LK byly získány dopplerovským zhodnocením transmitrálního průtoku a pomocí tkáňového dopplerovského záznamu pohybu mediální a laterální části mitrálního anulu.

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

## 7. Vlastní výsledky výzkumné práce

---

### 7.1 Remodelace levé komory srdeční u mužů se středně těžkou a těžkou volumodependentní hypertenzí

**Cíl práce:** Nadprodukce aldosteronu u nemocných s primárním hyperaldosteronismem (PHA) vede k remodelaci levé komory (LK) způsobené nejen vyšší tlakovou zátěží, ale také zvýšeným intravaskulárním objemem ve srovnání s pacienty s esenciální hypertenzí. Vzhledem k známým pohlavním rozdílům v parametrech LK jsme se zaměřili pouze na rozdíly v geometrii LK u mužů s PHA a esenciální hypertenzí, po vyčlenění pacientů s nízkoreninovou hypertenzí (LREH), tedy formou hypertenze vedle PHA také považované za volumodependentní.

**Metodika:** U 44 mužů s PHA, 40 s LREH a 44 s normoreninovou esenciální hypertenzí (NREH) bylo provedeno echokardiografické vyšetření. Jednotlivé skupiny se nelišily v relevantních charakteristikách (věk, pohlaví, výška, váha, hodnoty krevního tlaku, trvání hypertenze, předchozí antihipertenzní léčba).

**Výsledky:** U mužů s PHA a LREH jsme pozorovali větší jak endsystolický ( $37.6 \pm 5.4$  a  $35.6 \pm 4.5$  vs.  $32.6 \pm 4.4$  mm;  $p < 0.001$ ;  $p < 0.05$ ), tak enddiastolický rozměr levé komory ( $56.1 \pm 4.5$  a  $54.0 \pm 4.8$  vs.  $50.4 \pm 5.1$  mm;  $p < 0.001$ ;  $p < 0.01$ ), ale také nižší relativní tloušťku stěn ( $0.39 \pm 0.06$  a  $0.39 \pm 0.06$  vs.  $0.45 \pm 0.10$ ;  $p < 0.01$ ;  $p < 0.01$ ) ve srovnání s muži s NREH. Přestože se skupiny nelišily v tloušťce stěn ani celkové hmotnosti LK, u mužů s PHA i LREH se častěji vyskytovala excentrická hypertrofie LK. Zatímco rozměry dutiny LK pozitivně korelovaly s hladinou aldosteronu, tloušťka stěn levé komory byla asociována zejména s tíží hypertenze vyjádřené průměrnými krevními tlaky a počtem užívaných antihipertenziv.

**Závěr:** U mužů se středně těžkou až těžkou volumodependentní arteriální hypertenzí (PHA a LREH) dochází s přispěním objemového přetížení ke zvětšení dutiny levé komory, což ve svém důsledku vede k častějšímu výskytu excentrické hypertrofie ve srovnání s NREH.

Tento článek byl publikován v časopise 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  
13(4) 426–434  
© 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
β-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
α-blockers (%)	34	35	36	0.84
No. of antihypertensive drugs	3.5 ± 1.7	3.7 ± 1.6	3.7 ± 1.5	0.85

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

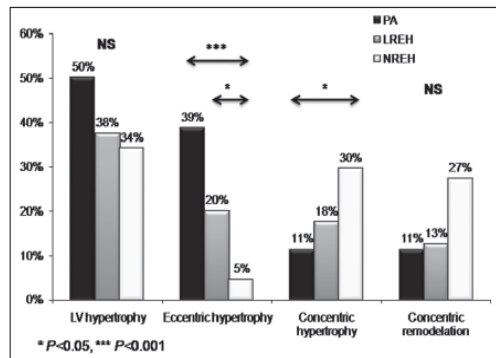
Table 4 shows the results of correlation analysis between parameters of LV and clinical and laboratory characteristics of the subjects in our study. LV internal diameters, both

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 ( $\text{mm}/\text{m}^2$ ); LVES: left ventricle end-systolic dimension; LVESI: left ventricle end-systolic dimension index ( $\text{mm}/\text{m}^2$ ); 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 Vasani 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.
- Muesan ML, Salvetti M, Paini 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 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: I2–I8.
  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.



## **7.2 Dlouhodobý efekt adrenalektomie a léčby spironolaktonem na kontrolu krevního tlaku a regresi hypertrofie levé komory srdeční u pacientů s primárním hyperaldosteronismem**

Cíle práce: Primární hyperaldosteronismus (PHA) představuje nejčastější příčinu sekundární hypertenze. Mimo samotné zvýšení krevního tlaku byly prokázány další nežádoucí účinky nadprodukce aldosteronu včetně rozvoje neadekvátní hypertrofie levé komory srdeční. V této práci jsme se zaměřili na dlouhodobý vliv různých možností specifické léčby PHA, tedy adrenalektomii a konzervativní terapii spironolaktonem, na kontrolu arteriální hypertenze a reverzní remodelaci myokardu

Metodika: Do této studie bylo zahrnuto celkem 31 pacientů s PHA. U 15 z nich byl v minulosti prokázán aldosteron produkující adenom a podstoupili adrenalektomii, zbylých 16 bylo dlouhodobě léčeno konzervativně spironolaktonem. Všichni pacienti podstoupili laboratorní screening, 24 hodinové monitorování krevního tlaku a echokardiografické vyšetření před zahájením léčby a po dlouhodobém sledování (medián 64 měsíců)

Výsledky: Oba terapeutické přístupy signifikantně snížily průměrný krevní tlak při 24 hodinovém monitorování ( $p = 0.001$  oproti vstupním hodnotám). V obou skupinách jsme rovněž pozorovali zmenšení jak enddiastolického ( $p = 0.04$ ,  $p = 0.01$ ) tak endsystolického rozměru dutiny levé komory srdeční ( $p = 0.03$ ,  $p = 0.01$ ). Tloušťka interventrikulárního septa a zadní stěny levé komory se signifikantně snížila pouze po adrenalektomii ( $p = 0.01$ ,  $p = 0.03$ ) stejně jako indexovaná hmotnost levé komory ( $p = 0.004$ ). Ve skupině léčené spironolaktonem jsme pozorovali pouze trend k nižší hmotnosti levé komory. To ale bylo způsobeno dominantně zmenšením její dutiny, nikoli ztenčením stěn, což se také odrazilo ve zvýšení relativní tloušťky stěn ( $p = 0.05$ )

Závěr: Přestože jak adrenalektomie, tak konzervativní léčba spironolaktonem mohou dlouhodobě zlepšit kontrolu krevního tlaku, adrenalektomie se zdá být efektivnější pro snížení hmotnosti levé komory srdeční, protože dokáže zvrátit jak hypertrofii jejích stěn, tak její dilataci.

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

# Long-term effects of adrenalectomy or spironolactone on blood pressure control and regression of left ventricle hypertrophy in patients with primary aldosteronism

Journal of the Renin-Angiotensin-

Aldosterone System

1–9

© The Author(s) 2014

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/1470320314549220

jra.sagepub.com



Tomáš Indra, Robert Holaj, Branislav Štrauch, Ján Rosa, Ondřej Petrák, Zuzana Šomlóová and Jiří Widimský Jr

## Abstract

**Introduction:** Primary aldosteronism (PA) represents the most common cause of secondary hypertension. Beyond increased blood pressure, additional harmful effects of aldosterone excess including inappropriate left ventricle (LV) hypertrophy were found. We evaluated the effect of adrenalectomy and spironolactone on blood pressure and myocardial remodelling in a long-term follow-up study.

**Methods:** Thirty-one patients with PA were recruited. Fifteen patients with confirmed aldosterone-producing adenoma underwent adrenalectomy; in the remaining 16 patients, treatment with spironolactone was initiated. Laboratory data, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and echocardiography parameters were evaluated at baseline and at a median follow-up of 64 months.

**Results:** Both approaches reduced blood pressure ( $p = 0.001$  vs. baseline). In both groups we observed a decrease in end-diastolic ( $p = 0.04$ ,  $p = 0.01$ ) and end-systolic LV cavity diameters ( $p = 0.03$ ,  $p = 0.01$ ). Interventricular septum and posterior wall thickness reduction was significant only after adrenalectomy ( $p = 0.01$ ,  $p = 0.03$ ) as was reduction of LV mass index ( $p = 0.004$ ). A trend to lower LV mass on spironolactone was caused predominantly by diminution of the LV cavity, which was reflected in increased relative wall thickness ( $p = 0.05$ ).

**Conclusions:** Although both surgical and conservative treatment can induce a long-term decrease of blood pressure, adrenalectomy seems to be more effective in reduction of LV mass, as it reverses both wall thickening and enlargement of the LV cavity.

## Keywords

Primary aldosteronism, adrenalectomy, left ventricle hypertrophy, echocardiography, hypertension

Date received 12 March 2014; accepted 25 July 2014

## Introduction

Primary aldosteronism (PA) is the most common disorder causing secondary hypertension. Recent studies have shown that the prevalence of PA seems to be much higher than previously believed, and that this disease affects 5%–10% of the hypertensive population<sup>1</sup> and up to 20% of patients with moderate to severe hypertension.<sup>2</sup> This increase in the known prevalence rate is mainly related to more effective diagnostics using the aldosterone-to-renin ratio (ARR) as a screening test.<sup>3</sup>

High aldosterone status was identified as an independent cardiovascular risk factor.<sup>4</sup> Patients with PA are threatened

by stroke, ischaemic heart disease, atrial fibrillation or ventricular arrhythmias<sup>5,6</sup> and also heart failure<sup>7</sup> to a higher degree than in essential hypertension of the same severity.

Third Department of Internal Medicine, General University Hospital, Prague, Czech Republic; and First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

### Corresponding author:

Tomáš Indra, Third Department of Internal Medicine, General University Hospital, U Nemocnice 2, Prague, 12808, Czech Republic. Email: tomas.indra@vfn.cz

Considering its characteristic hormonal profile with autonomous aldosterone overproduction and suppressed plasma renin activity, PA gives us a unique opportunity to study the impact of high aldosterone levels on the cardiovascular system. Beyond the well-known role in homeostasis of minerals and body fluids and regulation of blood pressure, more recent studies have indicated additional harmful effects of aldosterone excess on the heart and blood vessels, including inflammation, collagen deposition,<sup>8</sup> myocardial fibrosis<sup>9</sup> and left ventricle (LV) remodeling.<sup>10</sup> These effects are independent of blood pressure levels and are related to high salt intake.<sup>11</sup> When compared with essential hypertension at the same blood pressure level, patients with PA have been shown to have increased arterial stiffness<sup>12</sup> and intima-media thickness.<sup>13</sup> Many echocardiographic studies reported a higher LV mass<sup>14–16</sup> and more frequent LV hypertrophy, although these findings are not supported by all authors.<sup>17,18</sup> Our recent results have also indicated an enlargement of the LV cavity and a higher prevalence of eccentric hypertrophy in PA<sup>19</sup> patients, suggesting the predominant effect of aldosterone-induced increase in plasma volume and therefore the preload of the LV. Nevertheless, the exact mechanisms of the development of myocardial remodelling caused by aldosterone remain unclear.

Several short-term studies have suggested that the changes in myocardial structure and function can be reversed by adrenalectomy due to aldosterone-producing adenoma.<sup>20,21</sup> However, there are still a lack of data comparing the effects of specific treatment by surgery and spironolactone over a longer period. In this paper, we evaluated the impact of adrenalectomy or conservative treatment with aldosterone antagonists on myocardial alteration on long-term follow-up.

## Methods

### Participants

Thirty-one consecutive patients with PA were enrolled in our study. These individuals were recruited from the patients referred to our centre for the diagnosis of moderate to severe arterial hypertension, resistant hypertension (defined according to the European Society of Cardiology (ESC) guidelines<sup>22</sup>), or hypertension with concurrent hypokalaemia.

The details on the recruitment and diagnostic criteria were described in our previous publication.<sup>19</sup>

At least two weeks before admission, chronic antihypertensive treatment was switched to the combination of an  $\alpha$ -blocker and slow-release verapamil, in order to compensate for hypertension and to minimise interactions between medication and laboratory hormonal examination. An absolute treatment withdrawal was not possible for ethical and safety reasons. Hypokalaemic patients were

adequately treated with oral potassium supplements before running hormonal tests.

Patients with a high ARR ( $\geq 30$  (ng/100 ml)/(ng/ml per hr) measured after two hours in the upright position) and elevated plasma aldosterone ( $\geq 150$  ng/l) were considered highly suspicious for PA. The diagnosis of PA was then considered confirmed by plasma aldosterone levels over 80 ng/l after an intravenous saline load test. On the other hand, PA was considered highly unlikely in post-infusion plasma aldosterone levels under 50 ng/l. Patients in the 'grey zone' (indeterminate levels of 50–80 ng/l) were excluded from our study.<sup>23–25</sup>

To distinguish the definite subtypes of PA, we performed a computed tomography (CT) scan followed by selective adrenal vein sampling (AVS) in those patients who agreed with further invasive diagnostic methods and possible adrenalectomy. AVS was considered selective if the adrenal vein/inferior vena cava cortisol ratio exceeded 2:1. Lateralisation was then defined as an aldosterone-to-cortisol ratio in one adrenal vein at least four times higher than this ratio on the other side.<sup>23</sup>

Patients with chronic diseases influencing heart anatomy (heart failure, valvular heart disease, known coronary artery disease, atrial fibrillation); a history of cardiovascular events (heart attack, stroke); or previous spironolactone treatment were not included in this study.

Eventually, 15 patients with diagnosed unilateral aldosterone-producing adenoma (APA) underwent adrenalectomy. Adenomas were histologically confirmed in all the cases. The effect of adrenalectomy was verified by normalisation of ARR, plasma potassium and a significant decrease or normalisation of blood pressure.

Conservative therapy with spironolactone was initiated in the 16 remaining patients (nine of them had idiopathic aldosteronism; seven patients had unsuccessful AVS or refused adrenalectomy). The initial dose of spironolactone was 50 mg per day.

Each participant provided written informed consent and the study was approved by the local ethics board.

### Follow-up

All the participants were prospectively followed up. At three and 12 months after adrenalectomy or initiation of spironolactone treatment, their clinical status, blood pressure and laboratory tests were checked in our centre. In conservatively treated patients, we titrated the dose of spironolactone to maintain blood pressure under 140/90 mmHg (mean dose of spironolactone was 50 mg per day, in a range of 12.5–75 mg per day). Spironolactone was not tolerated even in small doses in three patients in the conservatively treated group. These patients were switched to eplerenone therapy and excluded from our study. In another three patients, dose reduction to 25 mg was sufficient to reduce negative side effects. Otherwise, spironolactone



was tolerated well. Other antihypertensive therapy was adjusted according to the physician's judgement in patients with persistent hypertension in both groups during regular 12-month check-ups at our centre.

At a median follow-up of 64 months (range 51–76 months), all the patients were finally examined in our clinic including clinical status assessment, laboratory tests, 24-hour blood pressure monitoring and echocardiography.

### Blood pressure monitoring

We performed office blood pressure measurement in a sitting position with a standard mercury sphygmomanometer, following the European Society of Hypertension (ESH) recommendations.<sup>22</sup> All individuals also underwent 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) using a SpaceLabs device (SpaceLabs 90207; SpaceLabs, Richmond, WA, USA), which was set to measure blood pressure every 20 minutes during the day period (from 6 a.m. to 10 p.m.) and every 30 minutes 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. 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 the parasternal long axis (PLAX) projection using M-mode echocardiography, according to the recommendations of the American Society of Echocardiography. Relative wall thickness (RWT) was calculated as  $2 \times (\text{PWT}/\text{LVED})$ . We estimated the LV mass using the formula from Lang et al.<sup>26</sup>

The LV mass was normalised to body surface area and, because of higher average values of the body mass index (BMI), also to the height<sup>2.7</sup> index. LV hypertrophy was determined as the LV mass index (LVMI)  $\geq 53 \text{ g/m}^{2.7}$  ( $\geq 125 \text{ g/m}^2$  – which is a cut-off value of LVMI normalised to body surface area). LV hypertrophy was further evaluated as either concentric in patients with  $\text{RWT} \geq 0.42$  or eccentric in the rest of the hypertrophy cases. Concentric remodelling was defined as  $\text{RWT} \geq 0.42$  in the absence of LV hypertrophy.<sup>26,27</sup>

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

All the echocardiographic measurements were obtained by the same investigator.

### Statistical analysis

Data were analysed using Statistica software (StatSoft, Tulsa, OK, USA). The results are expressed as the mean  $\pm$

SD or, in the case of hormonal examination results, as the median with an interquartile range. Differences between the groups were tested by Student's *t* test, variations within the groups during the follow-up by *t* test for dependent variables. The  $\chi^2$  test was used for categorical data. All tests were considered statistically significant at the level of  $p < 0.05$ .

### Results

A total of 15 patients with confirmed PA were diagnosed with aldosterone-producing adenoma and underwent adrenalectomy. In the other 16 PA patients, conservative treatment with spironolactone was initiated (nine of them had confirmed idiopathic aldosteronism; unsuccessful AVS, or refusal of further investigation did not allow to determine exact diagnosis in seven people).

At baseline, patients indicated for adrenalectomy and those indicated for conservative treatment had similar basic clinical characteristics including their age, height, weight, BMI and blood pressure levels, as shown in Table 1. The known duration of hypertension was slightly, although non-significantly, longer in the spironolactone group. Blood pressure levels were comparable between the two groups; however, patients indicated for adrenalectomy used a lower number of antihypertensives ( $p < 0.01$ ). All details on antihypertensive treatment are shown in Table 2.

Table 3 summarises the clinical and laboratory parameters in both groups at baseline and at the end of the follow-up period. Both the surgical and conservative approach significantly reduced blood pressure levels. Adrenalectomy cured hypertension (i.e. patients had normal blood pressure without any antihypertensive medication) in five cases (33%), and significantly improved blood pressure control in the others; only two patients did not achieve normal blood pressure with combined antihypertensive therapy in this period. In the conservative group, adding spironolactone to combined treatment led to blood pressure normalisation in 12 cases (75%) with a significant drop in blood pressure in the rest of the patients.

Both adrenalectomy and spironolactone treatment significantly increased plasma potassium levels (from  $3.5 \pm 0.4$  to  $4.4 \pm 0.4 \text{ mmol/l}$  and from  $3.6 \pm 0.5$  to  $4.5 \pm 0.4 \text{ mmol/l}$ , respectively,  $p < 0.001$ ); patients after adrenalectomy also showed lower plasma sodium levels ( $144 \pm 2$  vs.  $141 \pm 1 \text{ mmol/l}$ ,  $p = 0.006$ ). At the end of the follow-up, fasting plasma glucose increased in both groups ( $5.0 \pm 0.8$  vs.  $6.2 \pm 2.0 \text{ mmol/l}$ ,  $p = 0.01$  and  $5.4 \pm 1.1$  vs.  $6.7 \pm 2.1 \text{ mmol/l}$ ,  $p = 0.002$ ) as two patients in each group had newly impaired glucose tolerance and one patient after adrenalectomy and two patients on spironolactone developed diabetes mellitus.

Table 4 shows the basic echocardiographic measurements obtained during the long-term follow-up. Both adrenalectomy and spironolactone treatment improved the E/e'

**Table 1.** Baseline clinical characteristics.

Parameter	Adrenalectomy	Spirolactone	p
	(n = 15)	(n = 16)	
Age (years)	49 ± 11	51 ± 7	0.59
Female/male	6/9	5/11	0.68
Height (cm)	177 ± 10	173 ± 8	0.20
Weight (kg)	93 ± 18	92 ± 19	0.93
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	29.5 ± 4.8	30.6 ± 4.8	0.55
Duration of hypertension (y)	8 ± 7	12 ± 8	0.15
Office systolic BP (mmHg)	171 ± 11	170 ± 31	0.85
Office diastolic BP (mmHg)	104 ± 10	102 ± 16	0.75
Mean 24h systolic BP (mmHg)	148 ± 12	152 ± 15	0.47
Mean 24h diastolic BP (mmHg)	92 ± 8	97 ± 9	0.12
Mean 24h heart rate (bpm)	70 ± 10	72 ± 6	0.58

24h: 24-hour; BP: blood pressure.

**Table 2.** Antihypertensive treatment.

Parameter	Adrenalectomy			Spirolactone		
	Baseline	End of study	p	Baseline	End of study	p
ACE inhibitors (%)	47%	40%	NS	56%	44%	NS
Angiotensin receptor blockers (%)	40%	20%	NS	44%	19%	NS
Beta blockers (%)	47%	13%	0.04	75%	31%	0.01
Calcium channel blockers (%)	67%	47%	NS	88%	88% <sup>a</sup>	NS
Diuretics (%)	40%	33%	NS	75% <sup>a</sup>	75% <sup>a</sup>	NS
Spirolactone (%)	0%	0%	NS	0%	100%	NS
Alpha blockers (%)	20%	20%	NS	31%	25%	NS
Central agonists (%)	20%	7%	NS	69% <sup>b</sup>	25%	0.01
No. of antihypertensives	2.8±1.2	1.8±1.2	0.08	4.4±1.7 <sup>b</sup>	4.0±1.7 <sup>b</sup>	NS

ACE: angiotensin-converting enzymes. <sup>a</sup>p < 0.05, <sup>b</sup>p < 0.01 vs. adrenalectomy.

ratio as a parameter of LV diastolic filling, even though this ratio was significantly lower in patients indicated for adrenalectomy at baseline.

In both groups, specific treatment led to a significant decrease in both end-diastolic (from 53.7 ± 7.0 mm to 50.7 ± 5.6 mm after adrenalectomy and from 54.7 ± 4.0 mm to 51.3 ± 4.8 mm on spironolactone, *p* = 0.04, *p* = 0.01) and end-systolic LV cavity diameters (from 36.7 ± 7.5 mm to 32.0 ± 6.1 mm after adrenalectomy and from 34.6 ± 3.2 mm to 32.0 ± 4.8 mm on spironolactone, *p* = 0.03, *p* = 0.01). The reduction of IVS thickness was apparent only in patients after adrenalectomy (11.3 ± 1.1 mm vs. 10.1 ± 1.6 mm, *p* = 0.01), much like the drop in PWT (10.7 ± 1.5 mm vs. 9.4 ± 1.5 mm, *p* = 0.03) and LV mass index (50.2 ± 12.1 g/m<sup>2.7</sup> vs. 39.0 ± 8.6 g/m<sup>2.7</sup>, *p* = 0.004). Despite a similar trend, the reduction of LV mass index was not significant in patients treated with spironolactone. A trend to lower LV mass after spironolactone treatment was caused predominantly by the diminution of the LV cavity, which was also reflected in the increase of RWTs (*p* = 0.05).

As shown in Figure 1, at baseline, LV hypertrophy was present in 47% of patients before adrenalectomy, and in 56% of patients on spironolactone therapy. The eccentric type of hypertrophy prevailed over the concentric one in both groups. Adrenalectomy successfully reversed LV hypertrophy in all patients except one case (*p* = 0.014). Spirolactone was less effective in the reduction of LV mass: LV hypertrophy persisted in 31% of medically treated patients (for details, see Figure 1). By reducing LV cavity diameters, the average RWT increased after the treatment with spironolactone (from 0.37±0.06 to 0.41±0.07, *p* = 0.05) and eccentric hypertrophy even transformed into the concentric type in two cases.

Comparing the effect of both methods of treatment on LV remodelling, adrenalectomy was significantly more effective in reducing the thickness of the LV posterior wall (*p* = 0.03). A similar, borderline-significant trend was observed for IVS thickness and LV mass index (*p* = 0.07), while the influence on the diminution of the LV cavity was comparable in both groups (see Figure 2).

**Table 3.** Clinical characteristics and laboratory data of study population.

Parameter	Adrenalectomy			Spironolactone		
	(n = 15)			(n = 16)		
	Baseline	End of study	p	Baseline	End of study	p
Height (cm)	177 ± 10	177 ± 10	NS	173 ± 8	173 ± 8	NS
Weight (kg)	93 ± 18	95 ± 19	NS	92 ± 19	95 ± 18	NS
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	29.5 ± 4.8	31.0 ± 5.0	NS	30.6 ± 4.8	31.9 ± 4.2	0.03
Office systolic BP (mmHg)	171 ± 11	135 ± 16	<0.001	170 ± 31	142 ± 20	0.006
Office diastolic BP (mmHg)	104 ± 10	82 ± 12	<0.001	102 ± 16	88 ± 13	0.01
Mean 24h systolic BP (mmHg)	148 ± 12	127 ± 12	0.001	152 ± 15	128 ± 11	0.001
Mean 24h diastolic BP (mmHg)	92 ± 8	78 ± 8	0.002	97 ± 9	81 ± 7	<0.001
Mean 24h heart rate (bpm)	70 ± 10	70 ± 9	NS	72 ± 6	71 ± 11	NS
Plasma potassium (mmol/l)	3.5 ± 0.4	4.4 ± 0.4	<0.001	3.6 ± 0.5	4.5 ± 0.4	<0.001
Plasma sodium (mmol/l)	144 ± 2	141 ± 1	0.006	141 ± 3 <sup>a</sup>	142 ± 3	NS
Plasma glucose (mmol/l)	5.0 ± 0.8	6.2 ± 2.0	0.01	5.4 ± 1.1	6.7 ± 2.1	0.002
Total cholesterol (mmol/l)	4.65 ± 0.73	4.63 ± 0.88	NS	5.14 ± 0.99	4.72 ± 0.78	NS
HDL cholesterol (mmol/l)	1.21 ± 0.21	1.35 ± 0.28	0.02	1.11 ± 0.32	1.21 ± 0.28	NS
LDL cholesterol (mmol/l)	2.81 ± 0.71	2.52 ± 0.86	NS	3.21 ± 0.82	2.84 ± 0.67	NS
Triglycerides (mmol/l)	1.40 ± 0.62	1.64 ± 0.81	0.02	1.78 ± 0.68	1.90 ± 0.85	NS
Urine sodium excretion (mmol/24h)	160 ± 112	151 ± 68	NS	168 ± 72	173 ± 62	NS
Plasma aldosterone (ng/l)	633 ± 334	196 ± 160	0.005	643 ± 323	N/A	
Plasma renin activity (ng/ml per hour)	0.37 ± 0.20	1.67 ± 1.40	0.04	0.46 ± 0.26	N/A	
Aldosterone:renin ratio (ng/100 ml)/(ng/ml per hr)	219 ± 173	22 ± 20	0.01	112 ± 75	N/A	

24h: 24-hour; BP: blood pressure. <sup>a</sup>p < 0.05 vs. adrenalectomy.

**Table 4.** Echocardiographic findings.

Parameter	Adrenalectomy			Spironolactone		
	Baseline	End of study	p	Baseline	End of study	p
LVED (mm)	53.7 ± 7.0	50.7 ± 5.6	0.04	54.7 ± 4.0	51.3 ± 4.8	0.01
LVEDi (mm/m <sup>2</sup> )	25.6 ± 2.3	24.0 ± 1.6	0.01	26.8 ± 2.1	24.8 ± 2.6	0.001
LVES (mm)	36.7 ± 7.5	32.0 ± 6.1	0.03	34.6 ± 3.2	32.0 ± 4.8	0.01
LVESi (mm/m <sup>2</sup> )	17.5 ± 2.9	15.1 ± 2.5	0.02	17.0 ± 2.1	15.5 ± 2.1	0.006
IVSd (mm)	11.3 ± 1.1	10.1 ± 1.6	0.01	11.1 ± 1.9	10.9 ± 2.4	NS
PWd (mm)	10.7 ± 1.5	9.4 ± 1.5	0.03	10.4 ± 1.8	10.6 ± 1.6	NS
RWT	0.39 ± 0.06	0.37 ± 0.06	NS	0.37 ± 0.06	0.41 ± 0.07	0.05
LV mass (g)	238 ± 72	183 ± 48	<0.001	236 ± 66	215 ± 61	NS
LV mass index (g/m <sup>2.7</sup> )	50.2 ± 12.1	39.0 ± 8.6	0.004	53.4 ± 12.0	48.5 ± 11.2	NS
LV ejection fraction	0.59 ± 0.10	0.66 ± 0.10	NS	0.63 ± 0.08	0.67 ± 0.09	NS
Left atrium (mm)	42.0 ± 6.8	42.3 ± 7.6	NS	41.5 ± 5.0	41.6 ± 5.4	NS
E/A	1.01 ± 0.37	1.00 ± 0.29	NS	0.99 ± 0.35	0.94 ± 0.30	NS
E/e'	9.6 ± 3.0	7.1 ± 1.1	0.05	14.4 ± 4.4 <sup>a</sup>	8.7 ± 1.0	0.01

LVED: left ventricle end-diastolic; LVEDi: left ventricle end-diastolic dimension index; LVES: left ventricle end-systolic dimension; LVESi: left ventricle end-systolic dimension index; IVSd: diastolic interventricular septum; PWd: posterior wall in diastole; RWT: relative wall thickness; <sup>a</sup>p<0.01 vs. adrenalectomy.

## Discussion

In this study, we evaluated the long-term effects of specific treatment with adrenalectomy or spironolactone on basic echocardiographic parameters of the LV in patients with PA.

Our results indicate that, even though both of these methods can manage the control of hypertension, the surgical approach is more effective in the reduction of LV hypertrophy. After adrenalectomy, the decrease in LV mass seems to



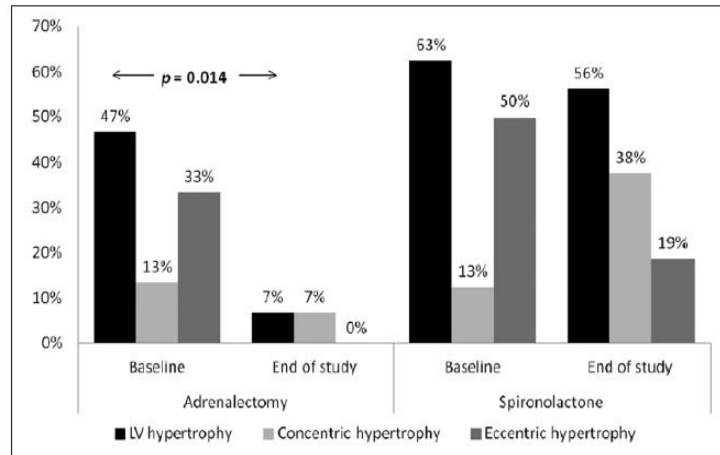


Figure 1. Prevalence of left ventricle (LV) hypertrophy.

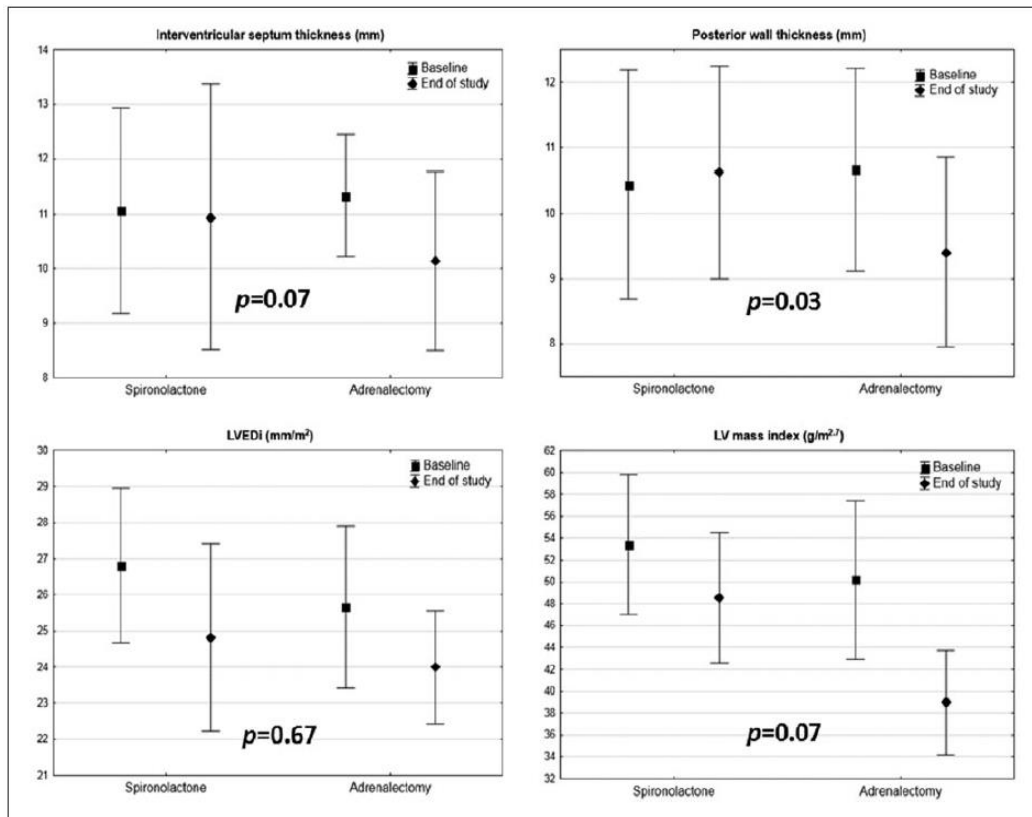


Figure 2. Comparison of effects of spironolactone or adrenalectomy on left ventricle (LV) parameters. LVEDI: left ventricle end-diastolic dimension index.

be caused by the reduction of both wall thicknesses and LV cavity diameters, whereas conservative treatment with spironolactone leads only to a diminution of the LV cavity with no signs of wall attenuation. Nevertheless, both methods improved the diastolic function of the LV.

In the long-term follow-up, blood pressure markedly decreased both in the surgical and conservative treatment

groups. In patients after adrenalectomy, this decrease occurred despite the reduction of antihypertensive treatment, which was even completely discontinued in 33% of these patients. Similarly to previous observations,<sup>28</sup> surgery did not cure hypertension in most patients, and two-thirds of them still required antihypertensives.<sup>29</sup> This can be explained by coexisting or newly developed essential

hypertension during the long follow-up period; moreover, long-term excess of aldosterone could lead to vascular remodelling causing persistent hypertension even after normalisation of aldosterone concentrations.<sup>30</sup> A comparable blood pressure reduction was observed also after the initiation of spironolactone treatment, although the number of antihypertensive drugs needed to achieve blood pressure control did not change significantly despite a dose reduction in some of them.

A growing body of evidence connects aldosterone excess to the development and progression of cardiovascular disease, clearly independent of blood pressure levels. Hypertension caused by this frequent endocrine disorder has been shown to be associated with a higher LV mass compared to that in essential hypertension,<sup>14-16</sup> although this finding has not been supported by all authors.<sup>17,18</sup> These discrepancies can possibly be explained by the diversity of the studied cohorts with different severity and duration of hypertension, and different treatment or sex-related variations among the patients involved. Experimental animal studies have proposed that the excess of aldosterone can induce extracellular matrix and collagen deposition,<sup>31</sup> especially in the presence of high dietary salt intake.<sup>32</sup> Stimulation of fibroblast proliferation and collagen synthesis might be related to the activation of mineralocorticoid receptors in human cardiomyocytes, inducing inflammatory process and specific ionic movements, modulated also by the interaction with the angiotensin, bradykinin and endothelin systems.<sup>10,33</sup> The demonstration of a regression of LV mass after specific treatment would provide additional evidence of the causal role of aldosterone-mediated excessive activation of mineralocorticoid receptors in the development of LV hypertrophy. Although several studies on limited cohorts showed a reduction in LV mass after adrenalectomy due to aldosterone-producing adenoma over short-term follow-up,<sup>15,21</sup> there is still a lack of research comparing the cardiovascular effects of surgical and medical treatment of PA. The first report concerning both the pharmacologic treatment and surgery by Catena et al.<sup>28</sup> has put forward that both of these approaches can reduce LV mass in long-term follow-up; however, these changes occurred earlier after adrenalectomy than on spironolactone. In both groups, the reversal of LV hypertrophy was caused predominantly by LV wall attenuation. In contrast, the very recent long-term study by Rossi et al.,<sup>34</sup> involving the as-yet largest cohort of patients with PA treated by adrenalectomy or spironolactone, reported that the LV mass index and the rate of LV hypertrophy decreased through LV inward remodelling and diminution of LV cavity diameters, with no observed effect of specific treatment on the wall thicknesses. The number of patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEis) or angiotensin receptor blockers (ARBs) in both groups decreased at the end of the study in comparison with baseline (Table 2). It is questionable whether the lower rate of dual renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)

blockade could explain the insufficient effect on regression of LV walls thickness. Grandi et al.<sup>35</sup> reported a better effect of dual RAAS blockade (ACEi + ARB vs. ACEi + Ca antagonist) in hypertensive patients with concentric hypertrophy. On the other hand, in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET),<sup>36</sup> the prevalence of LV hypertrophy was as similar to dual blockade as with monotherapy despite the lower blood pressure with dual RAAS blockade. Similarly, in the Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) study,<sup>37</sup> the LV mass reduction with the combination of losartan + aliskiren was not significantly different from losartan monotherapy, independent of blood pressure lowering. Therefore, the benefits of dual RAAS blockade considering LV hypertrophy regression remain uncertain.

Our previous research indicates that patients with PA have significantly larger LV cavity diameters and more frequent eccentric subtype of hypertrophy than those with essential hypertension.<sup>19</sup> As we have suggested, these differences might result from the well-known aldosterone effect on sodium and water reabsorption in distal renal tubules and the increase in plasmatic volume resulting in the preload of the LV. This interpretation seems to be supported by studies of the LV pressure-volume curves in rats after aldosterone infusion<sup>38</sup> and also by human studies showing an increase in brain natriuretic peptide (BNP) levels in patients with PA.<sup>39</sup> Increased LV volumes compared with essential hypertension were confirmed also in a smaller group of patients with PA examined by magnetic resonance imaging (MRI) as a potentially more accurate method than commonly used echocardiography.<sup>40</sup>

The present study shows that both adrenalectomy and mineralocorticoid receptor blockers can reverse the enlargement of the LV cavity during long-term follow-up, probably through the reduction of plasma volume and LV preload. In spite of the significant and similar blood pressure drop in both groups, however, only surgery led to a successful reduction in the thickness of LV walls. This suggests that the treatment with spironolactone was unable to induce a complete regression of the adverse effects of high aldosterone in PA patients. A possible explanation for this adverse effect is the fact that correctly indicated adrenalectomy leads to a normalisation of hormonal proportions in the renin-angiotensin-aldosterone axis, whereas in conservatively treated patients the levels of circulating aldosterone remain elevated with the possibility of escape phenomenon. Alternatively, as experimental studies have suggested, a possible involvement of nongenomic effects of aldosterone can contribute to myocardial damage.<sup>4,41</sup> The finding of the insufficient effect of conservative treatment of PA is in agreement with the abovementioned extensive study by Rossi et al.<sup>34</sup> but in contradiction to previous observations.<sup>28</sup> One of the possible explanations for these divergent results is that the effect of spironolactone can be dependent on disease duration. Secondly, the dose



of spironolactone needed to reverse myocardial thickening can be higher than the dose normalising blood pressure and volume overload. On the other hand, a regression of LV hypertrophy has been observed by Ori et al.,<sup>42</sup> even after treatment with low doses of spironolactone, however, with the inclusion of patients with low renin hypertension. Further investigation will be needed to prove whether the effect on reversing myocardial damage can be improved by an earlier initiation of spironolactone treatment or a dose increase.

Considering the effects of spironolactone, we could not prove the expected reduction in the left atrial dimension to accompany the reduction in the LV cavity. Unfortunately, the left atrial diameter from PLAX projection was used as a single, and potentially inaccurate, parameter. The estimation of the left atrial volume would be more appropriate; however, this measurement was not available at baseline.

We are aware of several limitations of our study. First and most important is the limited number of patients involved. The statistical power of this study is not sufficient to prove a significant reduction of LV mass in the spironolactone group. However, even from the observed trends we can suggest that this – though nonsignificant – decrease in LV mass was caused by the diminution of the LV cavity, not by the attenuation of the LV walls. Secondly, we cannot be sure about the compliance with spironolactone therapy in all the patients, as it has been shown that compliance with antihypertensive treatment is rather poor.<sup>43</sup> On the other hand, we found a significant decrease in blood pressure and an increase in plasma potassium levels which can be explained only by the spironolactone effect.

## Conclusions

This study was designed to compare the effects of adrenalectomy and spironolactone therapy in patients with PA. It revealed that although both methods can induce a long-term decrease in blood pressure and improve LV diastolic filling, adrenalectomy is more effective in LV hypertrophy reduction and reverses both LV wall thickening and LV cavity enlargement. Spironolactone treatment resulted in the reduction of the size of the LV cavity only. The mechanisms of the exact aldosterone effect on myocardial remodelling remain unclear and are worthy of further investigation.

## Conflict of interest

None declared.

## Funding

This work was supported by grant project NT/14155-3/2013 from the Ministry of Health of the Czech Republic.

## 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.
- Hiramatsu K, Yamada T and Yukimura Y. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity: Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1589–1593.
- Rossi G, Boscaro M, Ronconi V, et al. Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 104–107.
- Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med* 2008; 168: 80–85.
- Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1243–1248.
- Steichen O, Amar L and Plouin PF. Cardiovascular complications in patients with primary hyperaldosteronism: A controlled cross-sectional study: PP.18.178. *J Hypertens* 2010; 28: e302-e303.
- Rizzoni D, Paiardi S, Rodella L, et al. Changes in extracellular matrix in subcutaneous small resistance arteries of patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2638–2642.
- 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.
- Schmidt BM and Schmieder RE. Aldosterone-induced cardiac damage: Focus on blood pressure independent effects. *Am J Hypertens* 2003; 16: 80–86.
- Robert V, Van Thiem N, Cheav SL, et al. Increased cardiac types I and III collagen mRNAs in aldosterone-salt hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 30–36.
- Štrauch B, Petrák O, Wichterle D, et al. Increased arterial wall stiffness in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19: 909–914.
- 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.
- Muiesan ML, Salvetti M, Paini 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, et al. 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.

19. Indra T, Holaj R, Zelinka T, et al. Left ventricle remodeling in men with moderate to severe volume-dependent hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012; 13: 426–434.
20. 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.
21. Yoshitomi Y, Nishikimi T, Abe H, et al. Comparison of changes in cardiac structure after treatment in secondary hypertension. *Hypertension* 1996; 27 (3 Pt 1): 319–323.
22. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC 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* 2013; 34: 2159–2219.
23. 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.
24. Holland O, Brown H, Kuhnert L, et al. Further evaluation of saline infusion for the diagnosis of primary aldosteronism. *Hypertension* 1984; 6: 717–723.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Blumenfeld JD, Sealey JE, Schluskel Y, et al. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med* 1994; 121: 877–885.
30. Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, et al. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension* 2008; 51: 1366–1371.
31. Weber K and Brilla C. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849–1865.
32. Makhanova N, Hagaman J, Kim HS, et al. Salt-sensitive blood pressure in mice with increased expression of aldosterone synthase. *Hypertension* 2008; 51: 134–140.
33. Funder J. Mineralocorticoids and cardiac fibrosis: The decade in review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28: 1002–1006.
34. Rossi GP, Cesari M, Cuspidi C, et al. Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hypertrophy with treatment of primary aldosteronism. *Hypertension* 2013; 62: 62–69.
35. Grandi AM, Solbiati F, Laurita E, et al. Effects of dual blockade of renin-angiotensin system on concentric left ventricular hypertrophy in essential hypertension: A randomized, controlled pilot study. *Am J Hypertens* 2008; 21: 231–237.
36. Verdecchia P, Sleight P, Mancia G, et al. Effects of telmisartan, ramipril, and their combination on left ventricular hypertrophy in individuals at high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial and the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease. *Circulation* 2009; 120: 1380–1389.
37. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009; 119: 530–537.
38. Reil JC, Hohl M, Selejan S, et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2098–2108.
39. 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.
40. 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.
41. Funder JW. Aldosterone and the cardiovascular system: Genomic and nongenomic effects. *Endocrinology* 2006; 147: 5564–5567.
42. Ori Y, Chagnac A, Korzets A, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in patients with primary aldosteronism/low-renin hypertension on low-dose spironolactone. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1787–1793.
43. Strauch B, Petrak O, Zelinka T, et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens* 2013; 31: 2455–2461.

## 8. Souhrn výsledků

---

Tato práce se zaměřila na rozdíly ve změnách struktury a funkce levé komory srdeční u pacientů s PHA ve srovnání s esenciální hypertenzí, a také na dlouhodobý efekt specifické léčby PHA na regresi těchto změn. Podrobný rozbor dané problematiky včetně diskuzí je obsažen v jednotlivých publikacích a v kapitole 4.

První část naší práce byla zaměřena na studium morfologických a funkčních změn levé komory srdeční u mužů s nově diagnostikovaným PHA ve srovnání s esenciální arteriální hypertenzí, po vyčlenění její nízkoreninové formy. U pacientů s PHA a nízkoreninovou esenciální hypertenzí, tedy formami hypertenze s předpokládaným velkým efektem zvýšeného plazmatického objemu, jsme pozorovali větší enddiastolický i endsystolický rozměr dutiny LK než u pacientů s normoreninovou hypertenzí (NREH), což se dále projevilo i v nižší relativní tloušťce stěn. Mezi těmito skupinami jsme ovšem neprokázali významné rozdíly v tloušťce stěn LK, indexované hmotnosti levé komory či prevalenci hypertrofie levé komory, nicméně u pacientů s oběma nízkoreninovými formami hypertenze se významně častěji vyskytovala excentrická forma hypertrofie LK. Jak systolická, tak diastolická funkce LK se mezi skupinami významně nelišily přes trend k horšímu diastolickému plnění u pacientů s PHA. Rovněž nebyly rozdíly ve velikosti levé síně.

Tato data tedy podporují myšlenku dominantního efektu volumového přetěžování u nízkoreninových forem hypertenze. Pro efekt aldosteronem navozené volumexpanze svědčí rovněž výsledky korelační analýzy, kdy rozměry dutiny levé komory byly asociovány zejména s hladinami aldosteronu a natremií, zatímco tloušťka stěn LK závisela spíše na tíži hypertenze vyjádřené průměrným krevním tlakem při 24 hodinovém monitorování a počtem užívaných antihypertenziv před vyšetřením.

Ve druhé části práce jsme se zaměřili na dlouhodobý efekt obou způsobů specifické léčby PHA, tedy adrenalektomie a konzervativní terapie blokátorem mineralokortikoidních receptorů spironolaktonem, na kontrolu krevního tlaku a regresi změn geometrie LK. Oba léčebné přístupy vedly k významnému poklesu krevního tlaku. Adrenalektomie vedla k úplnému vyléčení hypertenze (tj. normalizaci krevního tlaku bez nutnosti dalšího užívání antihypertenzní medikace) u 33% pacientů po odstranění aldosteron produkujícího adenomu a u ostatních výrazně zlepšila kompenzaci hypertenze. Tato data jsou v souladu s předchozími pozorováními. Přetrvávající hypertenze u zbývajících 2/3 pacientů po adrenalektomii bývá

vysvětlována buď souběžným výskytem esenciální hypertenze, nebo periferní vaskulární remodelací v důsledku dlouhodobě zvýšených hladin aldosteronu. V konzervativní větvi vedlo přidání spironolaktonu do kombinační terapie k dosažení cílových hodnot krevního tlaku u 75% pacientů a u zbylých opět výrazně zlepšilo kontrolu TK.

Co se týče efektu na remodelaci myokardu, adrenalektomie i léčba spironolaktonem vedly ke zmenšení dutiny levé komory vyjádřené jejím endsystolickým i enddiastolickým rozměrem. Adrenalektomie oproti spironolaktonu vedla navíc i k redukci tloušťky stěn levé komory a její indexované hmotnosti. Pozorovaný trend ke zmenšení hmotnosti LK po léčbě spironolaktonem nedosáhl statistické významnosti, ale byl způsoben dominantně zmenšením dutiny LK, což se také projevilo ve zvýšení relativní tloušťky stěn (RWT). Před zahájením léčby u obou skupin opět v souladu s naší první prací převažovala excentrická forma hypertrofie LK. Adrenalektomie dokázala zvrátit hypertrofii a normalizovat hmotnost LK ve všech případech s výjimkou jednoho. Spironolakton byl v tomto směru méně efektivní a přetrvávající hypertrofii jsme pozorovali u 31% takto léčených pacientů. Zmenšením dutiny LK však u některých z nich došlo ke změně geometrie LK s transformací do koncentrického typu hypertrofie.

V přímém porovnání obou metod pak byla adrenalektomie účinnější v redukci tloušťky zadní stěny a podobný trend se objevil i v případě interventrikulárního septa a hmotnosti LK, zatímco efekt na zmenšení dutiny LK byl v obou skupinách srovnatelný.

V obou skupinách jsme také pozorovali zlepšení diastolické funkce LK, zatímco její systolická funkce zůstala nezměněna.



## 9. Závěr

---

V naší práci jsme se zaměřili na rozdíly ve změnách anatomie a funkce levé komory srdeční u pacientů s PHA ve srovnání s esenciální hypertenzí, a také na dlouhodobý efekt specifické léčby PHA na regresi těchto změn. Její výsledky lze shrnout takto:

- Aldosteronem navozená plazmatického objemu patří mezi nejvýznamnější faktory ovlivňující remodelaci levé komory srdeční u pacientů s PHA a projevuje se ve větších rozměrech dutiny a častějším výskytem excentrické formy hypertrofie LK ve srovnání s pacienty s esenciální hypertenzí, zvláště po vyčlenění její nízkoreninové formy
- Jak adrenalectomie, tak konzervativní léčba spironolaktonem vedou ke dlouhodobému snížení krevního tlaku a lepší kompenzaci hypertenze. Samotná adrenalectomie však není kurabilní metodou všech případů hypertenze v důsledku aldosteron produkujícího adenomu a většina pacientů vyžaduje antihypertenzní léčbu i po jeho odstranění
- Adrenalectomie se zdá být efektivnější než spironolakton v regresi hypertrofie LK, protože vede jak ke zmenšení její dutiny, tak ke ztenčení jejích stěn
- Konzervativní léčba spironolaktonem u pacientů s PHA vedla pouze ke zmenšení dutiny LK bez prokazatelného ovlivnění tloušťky jejích stěn
- Oba terapeutické přístupy vedou ke zlepšení diastolické funkce levé komory, systolická funkce zůstala nezměněna
- Možným vysvětlením našich pozorování jsou rozdílné patofyziologické cesty působení aldosteronu na myokard. Blokáda mineralokortikoidních receptorů spironolaktonem vedla sice ke zmenšení dutiny LK pravděpodobně snížením jejího předtížení, zatímco vlastní hypertrofii stěn zvrátit nedokázala, přes významné snížení krevního tlaku. To naznačuje efekt působení stále přítomných vysokých hladin aldosteronu jinou cestou než přes mineralokortikoidní receptor (nongenomický efekt aldosteronu). Adrenalectomie jako kurativní metoda s trvalým poklesem hladin aldosteronu pak komplexním ovlivněním těchto účinků zmenšuje jak velikost dutiny LK, tak i tloušťku jejích stěn.

Uvedené výsledky mají svůj význam také pro klinickou praxi. Účast objemového přetížení levé komory například svědčí pro opodstatněnost použití diuretik v kombinační léčbě arteriální hypertenze, zvláště pak jejích nízkoreninových forem. Lepší efektivita

adrenalektomie v regresi orgánových změn pak favorizuje v indikovaných případech PHA chirurgické řešení před konzervativní léčbou blokátory mineralokortikoidních receptorů.

Výsledky naší práce dále přispívají k hlubšímu pochopení patofyziologických změn vedoucích k rozvoji orgánových komplikací PHA.

PHA patří mezi onemocnění s vysokým výskytem kardiovaskulárních komplikací. Kardiovaskulární morbiditu a mortalitu lze však ovlivnit včasným terapeutickým zásahem, neboť alespoň v případě aldosteron produkujícího adenomu se jedná o potenciálně kurabilní onemocnění. Je však nezbytné u pacientů s těžší nebo farmakorezistentní hypertenzí myslet i na sekundární etiologii, u které lze specifickou léčbou předejít rozvoji kardiovaskulárních komplikací.

## 9. Summary

---

Our study was focused on the changes in anatomy and function of the left ventricle in patients with primary aldosteronism in comparison with essential hypertension and on long-term effects of specific therapy of PA on regression of these changes. Our results can be summarized as follows:

- Aldosterone-induced plasmatic volume expansion represents one of the most important factors influencing left ventricle remodeling in PA patients, as it is expressed in increased LV cavity dimensions and more frequent eccentric hypertrophy compared to essential hypertension, particularly after exclusion of its low-renin forms
- Both adrenalectomy and conservative treatment with spironolactone lead to long-term decrease of blood pressure and better compensation of hypertension. However, adrenalectomy isn't curable for all cases of hypertension due to aldosterone producing adenoma and most of the patients still require antihypertensive treatment
- Adrenalectomy seems to be more effective in reduction of LV mass, as it reverses both wall thickening and enlargement of LV cavity
- Spironolactone treatment lead only to reduction of the size of LV cavity with no observed effect on wall thickness
- Both ways of treatment improved the diastolic function of the left ventricle, whereas the systolic function remained unchanged
- Possible explanation for our observations could be the different physiopathological pathways of aldosterone actions on myocardium. Mineralocorticoid receptors blockade by spironolactone reduced the size of LV cavity possibly by lowering the preload, whereas the increased wall thicknesses remained despite significant blood pressure drop. This suggests the effect of persistent hyperaldosteronaemia through the pathways different from mineralocorticoid receptor activation (nongenomic effect of aldosterone). Adrenalectomy as a curative method with permanent decrease of aldosterone levels then reduces both LV cavity size and wall thicknesses by its complex effect.

These results are relevant for clinical practice as well. The effect of volume overload of the left ventricle substantiates for example the use of diuretics in combination antihypertensive

treatment, especially in the cases of low- renin type of hypertension. Higher effectivity of adrenalectomy in target organ complications regression then in indicated cases of primary aldosteronism favours surgery before conservative treatment with mineralocorticoid receptor antagonists.

Our results contribute to better understanding of physiopathological changes leading to target organ damage due to primary aldosteronism.

Primary aldosteronism is a disease with high rate of cardiovascular complications. Cardiovascular morbidity and mortality can be decreased by early therapeutic intervention, because at least aldosterone producing adenoma is a potentially curable disease. However, the most important in patients with more severe or resistant hypertension is to think about possible secondary aetiology of hypertension, as the specific treatment in these cases can prevent the progress to cardiovascular complications.



## 10. Vlastní publikace autora

---

### Publikace v časopisech s impact faktorem:

**Indra T**, Holaj R, Strauch B, Rosa J, Petrák O, Somlóová Z, Widimský J Jr.: *Long-term effects of adrenalectomy or spironolactone on blood pressure control and regression of left ventricle hypertrophy in patients with primary aldosteronism*. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2014 Sep 30. [Epub ahead of print] (IF 2.400)

**Indra T**, Holaj R, Zelinka T, Petrák O, Strauch B, Rosa J, Somlóová Z, Malík J, Janota T, Hradec J, Widimský J Jr.: *Left ventricle remodeling in men with moderate to severe volume-dependent hypertension*. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2012 Dec;13(4):426-34. Epub 2012 May 29. (IF 2.400)

Rosa J, Widimský P, Waldauf P, Lambert L, Zelinka T, Táborský M, Branny M, Toušek P, Petrák O, Čurila K, Bednář F, Holaj R, Štrauch B, Václavík J, Nykl I, Krátká Z, Kociánová E, Jiravský O, Rappová G, **Indra T**, Widimský J Jr.: *Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study*. Hypertension. 2016 Feb;67(2):397-403. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06526. Epub 2015 Dec 22. (IF 6.480)

Šomlóová Z, Petrák O, Rosa J, Štrauch B, **Indra T**, Zelinka T, Haluzík M, Zikán V, Holaj R, Widimský J Jr.: *Inflammatory markers in primary aldosteronism*. Physiol Res. 2015 Oct 8. [Epub ahead of print] (IF 1.293)

Zelinka T, Petrák O, Hamplová B, Turková H, Waldauf P, Rosa J, Šomlóová Z, Holaj R, Štrauch B, **Indra T**, Kršek M, Brabcová Vránková A, Musil Z, Dušková J, Kubinyi J, Michalský D, Novák K, Widimský J Jr.: *Biochemical Testing After Pheochromocytoma Removal: How Early?* Horm Metab Res. 2015 Jul 23. [Epub ahead of print] (IF 2.121)

Petrák O, Zelinka T, Štrauch B, Rosa J, Šomlóová Z, **Indra T**, Turková H, Holaj R, Widimský J Jr.: *Combination antihypertensive therapy in clinical practice. The analysis of 1254 consecutive patients with uncontrolled hypertension*. J Hum Hypertens. 2015 Apr 2. [Epub ahead of print] (IF 2.700)

Holaj R, Rosa J, Zelinka T, Štrauch B, Petrák O, **Indra T**, Šomlóová Z, Michalský D, Novák K, Wichterle D, Widimský J Jr.: *Long-term effect of specific treatment of primary aldosteronism on carotid intima-media thickness*. J Hypertens. 2015 Apr; 33(4):874-82. (IF 4.720)

Rosa J, Zelinka T, Petrák O, Štrauch B, Šomlóová Z, **Indra T**, Holaj R, Čurila K, Toušek P, Šenitko M, Widimský P, Widimský J Jr.: *Importance of thorough investigation of resistant hypertension before renal denervation: should compliance to treatment be evaluated systematically?* J Hum Hypertens. 2014 Nov;28(11):684-8. (IF 2.700)

Strauch B, Petrák O, Zelinka T, Rosa J, Somlóová Z, **Indra T**, Chytil L, Marešová V, Kurcová I, Holaj R, Wichterle D, Widimský J Jr.: *Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis*. J Hypertens. 2013 Dec;31(12):2455-61. (IF 4.720)

Rosa J, Somlóová Z, Petrák O, Strauch B, **Indra T**, Senitko M, Zelinka T, Holaj R, Widimský J Jr.: *Peripheral arterial stiffness in primary aldosteronism*. Physiol Res. 2012 Dec 14;61(5):461-8. Epub 2012 Aug 8. (IF 1.487)

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. 2012 Sep 17;61(4):431-6. Epub 2012 Jun 6. (IF 1.487)

### **Publikace v časopisech bez impact faktoru:**

**Indra T.**: *Plicní embolie – stále podceňovaná diagnóza v ambulantní praxi*. Interní Med. 2014; 16(5): 184-188

**Indra T**, Holaj R.: *Je orgánové postižení u primárního hyperaldosteronismu častější než u esenciální hypertenze?* Cor Vasa 2011;53:449–453.

### **Ocenění:**

**Indra T.**: *Remodelace levé komory srdeční u mužů se středně těžkou a těžkou volumodependentní hypertenzí*. XX. Výroční sjezd České kardiologické společnosti Brno (5/2012) – oceněno 3. místem v sekci Mladých kardiologů

# 11. Použitá literatura

---

Abe M, Hamada M, Matsuoka H, Shigematsu Y, Sumimoto T and Hiwada K. Myocardial scintigraphic characteristics in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 1994; **23**(1 Suppl): I164-167.

Agabiti-Rosei E and Muiesan ML. Hypertension and diastolic function. *Drugs* 1993; **2**: 61-67.

Anversa P, Palackal T, Sonnenblick EH, Olivetti G and Capasso JM. Hypertensive cardiomyopathy. Myocyte nuclei hyperplasia in the mammalian rat heart. *J Clin Invest* 1990; **85**(4): 994-997.

Arnett DK, Hong Y, Bella JN, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, Rao DC and Devereux RB. Sibling correlation of left ventricular mass and geometry in hypertensive African Americans and whites: the HyperGEN study. Hypertension Genetic Epidemiology Network. *Am J Hypertens* 2001; **14**(12): 1226-1230.

Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, Glaser TM, Handelin BL, Housman DE and Evans RM. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science* 1987; **237**(4812): 268-275.

Avelar E, Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Strong M, Pendleton RC, Segerson N, Adams TD, Gress RE, Hunt SC and Litwin SE. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, and body mass. *Hypertension* 2007; **49**(1): 34-39.

Batenburg WW, Jansen PM, van den Bogaardt AJ and AH JD. Angiotensin II-aldosterone interaction in human coronary microarteries involves GPR30, EGFR, and endothelial NO synthase. *Cardiovasc Res* 2012; **94**(1): 136-143.

Beevers DG, Brown JJ, Ferriss JB, Fraser R, Lever AF, Robertson JI and Tree M. Renal abnormalities and vascular complications in primary hyperaldosteronism. Evidence on tertiary hyperaldosteronism. *Q J Med* 1976; **45**(179): 401-410.

Berecek KH, Stocker M and Gross F. Changes in renal vascular reactivity at various stages of deoxycorticosterone hypertension in rats. *Circ Res* 1980; **46**(5): 619-624.

Beuschlein F. Regulation of aldosterone secretion: from physiology to disease. *Eur J Endocrinol* 2013; **168**(6): 13-0263.

Bia MJ and DeFronzo RA. Extrarenal potassium homeostasis. *Am J Physiol* 1981; **240**(4): F257-268.

Bianchi S, Bigazzi R and Campese VM. Antagonists of Aldosterone and Proteinuria in Patients With CKD: An Uncontrolled Pilot Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2005; **46**(1): 45-51.

Bidani AK and Griffin KA. Pathophysiology of hypertensive renal damage: implications for therapy. *Hypertension* 2004; **44**(5): 595-601.

Blacher J, Amah G, Girerd X, Kheder A, Ben Mais H, London GM and Safar ME. Association Between Increased Plasma Levels of Aldosterone and Decreased Systemic Arterial Compliance in Subjects With Essential Hypertension[ast]. *Am J Hypertens* 1997; **10**(12): 1326-1334.

Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM and Safar ME. Aortic Pulse Wave Velocity as a Marker of Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients. *Hypertension* 1999; **33**(5): 1111-1117.

Blazer-Yost BL, Liu X and Helman SI. Hormonal regulation of ENaCs: insulin and aldosterone. *Am J Physiol* 1998; **274**(5 Pt 1): C1373-1379.

Bohm M, Thoenes M, Danchin N, Bramlage P, La Puerta P and Volpe M. Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals: the i-SEARCH global study. *J Hypertens* 2007; **25**(11): 2317-2324.

Boixel C, Fontaine V, Rucker-Martin C, Milliez P, Louedec L, Michel J-B, Jacob M-P and Hatem SN. Fibrosis of the left atria during progression of heart failure is associated with increased matrix metalloproteinases in the rat. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**(2): 336-344.

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 and Registry ftpotGCs. Cardiovascular and Cerebrovascular Comorbidities of Hypokalemic and Normokalemic Primary Aldosteronism: Results of the German Conn's Registry. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009; **94**(4): 1125-1130.

Borst JG and Borst-De Geus A. Hypertension explained by Starling's theory of circulatory homeostasis. *Lancet* 1963; **1**(7283): 677-682.

Brailoiu GC, Benamar K, Arterburn JB, Gao E, Rabinowitz JE, Koch WJ and Brailoiu E. Aldosterone increases cardiac vagal tone via G protein-coupled oestrogen receptor activation. *J Physiol* 2013; **591**(Pt 17): 4223-4235.

Briet M and Schiffrin EL. Vascular actions of aldosterone. *J Vasc Res* 2013; **50**(2): 89-99.

Brilla CG, Matsubara LS and Weber KT. Antifibrotic effects of spironolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1993; **71**(3): 12A-16A.

Brilla CG, Pick R, Tan LB, Janicki JS and Weber KT. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res* 1990; **67**(6): 1355-1364.

Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; **14**(3): 235-241.

Campbell SE, Janicki JS, Matsubara BB and Weber KT. Myocardial fibrosis in the rat with mineralocorticoid excess. Prevention of scarring by amiloride. *Am J Hypertens* 1993; **6**(6 Pt 1): 487-495.

Canzanello VJ, Baranco-Pryor E, Rahbari-Oskoui F, Schwartz GL, Boerwinkle E, Turner ST and Chapman AB. Predictors of blood pressure response to the angiotensin receptor blocker candesartan in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2008; **21**(1): 61-66.

Carey RM and Padia SH. Role of angiotensin AT(2) receptors in natriuresis: Intrarenal mechanisms and therapeutic potential. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2013; **40**(8): 527-534.

Carretero OA and Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation* 2000; **101**(3): 329-335.

Catena C, Colussi G, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A, Gianfagna P and Sechi LA. Long-Term Cardiac Effects of Adrenalectomy or Mineralocorticoid Antagonists in Patients With Primary Aldosteronism. *Hypertension* 2007a; **50**(5): 911-918.

Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R and Sechi LA. Relationships of Plasma Renin Levels with Renal Function in Patients with Primary Aldosteronism. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2007b; **2**(4): 722-731.

Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R and Sechi LA. Cardiovascular Outcomes in Patients With Primary Aldosteronism After Treatment. *Arch Intern Med* 2008; **168**(1): 80-85.

Catena C, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi G, Novello M, Favret G, Melis A, Cavarape A and Sechi LA. Insulin Sensitivity in Patients with Primary Aldosteronism: A Follow-Up Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; **91**(9): 3457-3463.

Cirillo M, Lanti MP, Menotti A, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A and 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* 2008; **168**(6): 617-624.

Conn JW, Knopf RF and Nesbit RM. Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *The American Journal of Surgery* 1964; **107**(1): 159-172.

Converse RL, Jr., Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F and Victor RG. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; **327**(27): 1912-1918.

Cooper Gt. Cardiocyte adaptation to chronically altered load. *Annu Rev Physiol* 1987; **49**: 501-518.

Cooper Gt, Mercer WE, Hooper JK, Gordon PR, Kent RL, Lauva IK and Marino TA. Load regulation of the properties of adult feline cardiocytes. The role of substrate adhesion. *Circ Res* 1986; **58**(5): 692-705.

Cowley AW, Jr. Renal medullary oxidative stress, pressure-natriuresis, and hypertension. *Hypertension* 2008; **52**(5): 777-786.

Danforth Jr. DN, Orlando MM, Bartter FC and Javadpour N. Renal changes in primary aldosteronism. *The Journal of Urology* 1977; **117**(2): 140-144.

Danser AH. *Prorenin: back into the arena*. *Hypertension*. 2006 May;47(5):824-6. Epub 2006 Apr 3.

Davila DF, Donis JH, Odreman R, Gonzalez M and Landaeta A. Patterns of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: should echocardiography guide the pharmacological treatment? *Int J Cardiol* 2008; **124**(2): 134-138.

de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Alderman MH and Laragh JH. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension* 1994; **23**(5): 600-606.

de Wardener HE, He FJ and MacGregor GA. Plasma sodium and hypertension. *Kidney Int* 2004; **66**(6): 2454-2466.

Denolle T, Chatellier G, Julien J, Battaglia C, Luo P and Plouin PF. Left ventricular mass and geometry before and after etiologic treatment in renovascular hypertension, aldosterone-producing adenoma, and pheochromocytoma. *Am J Hypertens* 1993; **6**(11 Pt 1): 907-913.

Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Denby L, Clark L, Pregibon D, Jason M, Kleiner B, Borer JS and Laragh JH. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation* 1983; **68**(3): 470-476.

Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, O'Grady MJ, Paranicas M, Yeh JL, Fabsitz RR and Howard BV. Relations of left ventricular mass to demographic and hemodynamic variables in American Indians: the Strong Heart Study. *Circulation* 1997; **96**(5): 1416-1423.

DiBona GF. Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; **289**(3): R633-641.

Dickhout JG, Mori T and Cowley AW, Jr. Tubulovascular nitric oxide crosstalk: buffering of angiotensin II-induced medullary vasoconstriction. *Circ Res* 2002; **91**(6): 487-493.

Donnan GA, Fisher M, Macleod M and Davis SM. Stroke. *Lancet* 2008; **371**(9624): 1612-1623.

Dries DL, Victor RG, Rame JE, Cooper RS, Wu X, Zhu X, Leonard D, Ho SI, Wu Q, Post W and Drazner MH. Corin gene minor allele defined by 2 missense mutations is common in blacks and associated with high blood pressure and hypertension. *Circulation* 2005; **112**(16): 2403-2410.

du Cailar G, Pasquie JL, Ribstein J and Mimran A. Left ventricular adaptation to hypertension and plasma renin activity. *J Hum Hypertens* 2000; **14**(3): 181-188.

Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens* 2006; **24**(6): 983-991.

Duprez DA, De Buyzere ML, Rietzschel ER, Taes Y, Clement DL, Morgan D and Cohn JN. Inverse relationship between aldosterone and large artery compliance in chronically treated heart failure patients. *European Heart Journal* 1998; **19**(9): 1371-1376.

Epstein M, Williams GH, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, Patni R and Beckerman B. Selective Aldosterone Blockade with Eplerenone Reduces Albuminuria in Patients with Type 2 Diabetes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2006; **1**(5): 940-951.

Esler M, Julius S, Zweifler A, Randall O, Harburg E, Gardiner H and DeQuattro V. Mild high-renin essential hypertension. Neurogenic human hypertension? *N Engl J Med* 1977; **296**(8): 405-411.

Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della Mea P, Ermani M, Rabbia F, Federspil G and Mulatero P. Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in Primary Aldosteronism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; **91**(2): 454-459.

Farbom P, Wahlstrand B, Almgren P, Skrtic S, Lanke J, Weiss L, Kjeldsen S, Hedner T and Melander O. Interaction between renal function and microalbuminuria for cardiovascular risk in hypertension: the nordic diltiazem study. *Hypertension* 2008; **52**(1): 115-122.

Farman N and Rafestin-Oblin ME. Multiple aspects of mineralocorticoid selectivity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; **280**(2): F181-192.

Feig DI, Madero M, Jalal DI, Sanchez-Lozada LG and Johnson RJ. Uric acid and the origins of hypertension. *J Pediatr* 2013; **162**(5): 896-902.

Feldman RD and Gros R. Vascular effects of aldosterone: sorting out the receptors and the ligands. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2013; **40**(12): 916-921.

Ferguson RK, Turek DM and Rovner DR. Spironolactone and hydrochlorothiazide in normal-renin and low-renin essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1977; **21**(1): 62-69.

Filardo EJ and Thomas P. Minireview: G Protein-Coupled Estrogen Receptor-1, GPER-1: Its Mechanism of Action and Role in Female Reproductive Cancer, Renal and Vascular Physiology. *Endocrinology* 2012; **153**(7): 2953-2962.

Finch L and Haeusler G. Vascular resistance and reactivity in hypertensive rats. *Blood Vessels* 1974; **11**(3): 145-158.

Fouad FM, Slominski JM and Tarazi RC. Left ventricular diastolic function in hypertension: relation to left ventricular mass and systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1984; **3**(6): 1500-1506.

Frohlich ED, Tarazi RC and Dustan HP. Clinical-physiological correlations in the development of hypertensive heart disease. *Circulation* 1971; **44**(3): 446-455.

- Fuller PJ and Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension* 2005; **46**(6): 1227-1235.
- Funder JW. The nongenomic actions of aldosterone. *Endocr Rev* 2005; **26**(3): 313-321.
- Funder JW. Mineralocorticoid Receptor Activation and Oxidative Stress. *Hypertension* 2007; **50**(5): 840-841.
- Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF, Jr. and Montori VM. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**(9): 3266-3281.
- Ganau A, Devereux RB, Pickering TG, Roman MJ, Schnall PL, Santucci S, Spitzer MC and Laragh JH. Relation of left ventricular hemodynamic load and contractile performance to left ventricular mass in hypertension. *Circulation* 1990; **81**(1): 25-36.
- Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, Vargiu P, Simongini I and Laragh JH. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; **19**(7): 1550-1558.
- Ganguly A. Primary Aldosteronism. *New England Journal of Medicine* 1998; **339**(25): 1828-1834.
- Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV, Shackleton C, Kashgarian M and Lifton RP. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**(8): 3117-3123.
- 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. *American Journal of Hypertension* 2002; **15**: 340-345.
- Gomez-Sanchez EP. Intracerebroventricular infusion of aldosterone induces hypertension in rats. *Endocrinology* 1986; **118**(2): 819-823.
- Gomez-Sanchez EP, Fort C and Thwaites D. Central mineralocorticoid receptor antagonism blocks hypertension in Dahl S/JR rats. *Am J Physiol* 1992; **262**(1 Pt 1): E96-99.
- Gomez-Sanchez EP and Gomez-Sanchez CE. Is aldosterone synthesized in the CNS regulated and functional? *Trends Endocrinol Metab* 2003; **14**(10): 444-446.
- Gordon RD. The challenge of more robust and reproducible methodology in screening for primary aldosteronism. *Journal of Hypertension* 2004; **22**(2): 251-255.
- Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy: an invited review. *Stroke* 2002; **33**(3): 862-875.



- Gottdiener JS, Reda DJ, Materson BJ, Massie BM, Notargiacomo A, Hamburger RJ, Williams DW and Henderson WG. Importance of obesity, race and age to the cardiac structural and functional effects of hypertension. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *J Am Coll Cardiol* 1994; **24**(6): 1492-1498.
- Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Arenare F, Spaziani D and Mancia G. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction. *Hypertension* 2009; **53**(2): 205-209.
- Greene EL, Kren S and Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *The Journal of Clinical Investigation* 1996; **98**(4): 1063-1068.
- Greenlee MM, Lynch IJ, Gumz ML, Cain BD and Wingo CS. Mineralocorticoids stimulate the activity and expression of renal H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPases. *J Am Soc Nephrol* 2011; **22**(1): 49-58.
- Gros R, Ding Q, Liu B, Chorazyczewski J and Feldman RD. Aldosterone mediates its rapid effects in vascular endothelial cells through GPER activation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013; **304**(6): 2.
- Grossmann C, Benesic A, Krug AW, Freudinger R, Mildemberger S, Gassner B and Gekle M. Human mineralocorticoid receptor expression renders cells responsive for nongenotropic aldosterone actions. *Mol Endocrinol* 2005; **19**(7): 1697-1710.
- Gu JW, Anand V, Shek EW, Moore MC, Brady AL, Kelly WC and Adair TH. Sodium induces hypertrophy of cultured myocardial myoblasts and vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1998; **31**(5): 1083-1087.
- Gumz ML, Popp MP, Wingo CS and Cain BD. Early transcriptional effects of aldosterone in a mouse inner medullary collecting duct cell line. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; **285**(4): 27.
- Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci* 2006; **7**(5): 335-346.
- Guyton AC. Kidneys and fluids in pressure regulation. Small volume but large pressure changes. *Hypertension* 1992; **19**(1 Suppl): I2-8.
- Halimi J-M and Mimran A. Albuminuria in untreated patients with primary aldosteronism or essential hypertension. *Journal of Hypertension* 1995; **13**(12): 1801-1802.
- Hall JE, Guyton AC and Brands MW. Pressure-volume regulation in hypertension. *Kidney Int Suppl* 1996; **55**(41): S35-41.
- Harrison DG, Marvar PJ and Titze JM. Vascular inflammatory cells in hypertension. *Front Physiol* **3**(128): 2012.
- Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL and Sivitz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997; **100**(2): 270-278.

Herman JP. Regulation of adrenocorticosteroid receptor mRNA expression in the central nervous system. *Cell Mol Neurobiol* 1993; **13**(4): 349-372.

Hiramatsu K YTTY and et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity: Results in hypertensive patients. *Archives of Internal Medicine* 1981; **141**(12): 1589-1593.

Hirohara D, Nomura K, Okamoto T, Ujihara M and 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. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; **86**(9): 4292-4298.

Holaj R, Rosa J, Zelinka T, Strauch B, Petrak O, Indra T, Somloova Z, Michalsky D, Novak K, Wichterle D and Widimsky J, Jr. Long-term effect of specific treatment of primary aldosteronism on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 2015; **33**(4): 874-882.

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

Holland OB, Gomez-Sanchez C, Fairchild C and Kaplan NM. Role of renin classification for diuretic treatment of black hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1979; **139**(12): 1365-1370.

Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int* 2004; **66**(1): 1-9.

Huang BS, Wang H and Leenen FH. Chronic central infusion of aldosterone leads to sympathetic hyperreactivity and hypertension in Dahl S but not Dahl R rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; **288**(2): 30.

Huang BS, White RA, Jeng AY and Leenen FH. Role of central nervous system aldosterone synthase and mineralocorticoid receptors in salt-induced hypertension in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; **296**(4): R994-R1000.

Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, McQuillan D, Owens RT, Yu L, Noble NA and Border W. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int* 2006; **69**(1): 105-113.

Chahal NS, Lim TK, Jain P, Chambers JC, Kooner JS and Senior R. New insights into the relationship of left ventricular geometry and left ventricular mass with cardiac function: A population study of hypertensive subjects. *Eur Heart J* 2010; **31**(5): 588-594.

Choi M, Scholl UI, Yue P, Bjorklund 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, Akerstrom G, Wang W, Carling T and Lifton RP. K<sup>+</sup> channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* 2011; **331**(6018): 768-772.

Iacobellis G, Petramala L, Cotesta D, Pergolini M, Zinamosca L, Cianci R, De Toma G, Sciomer S and Letizia C. Adipokines and Cardiometabolic Profile in Primary

Hyperaldosteronism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; **95**(5): 2391-2398.

Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH and Mogensen CE. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy and diabetes. *J Nephrol* 2008; **21**(4): 566-569.

Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, Au R, Kase CS, Kelly-Hayes M and Wolf PA. Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke* 2004; **35**(6): 1264-1268.

Iwamoto T. Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchange as a drug target--insights from molecular pharmacology and genetic engineering. *Ann N Y Acad Sci* 2007: 516-528.

Izzo J and Black He. *Hypertension Primer. The Essential of High Blood Pressure* 3rd ed. edn. Lippincott Williams and Wilkins: Baltimore, 2003, 532pp.

Julius S, Krause L, Schork NJ, Mejia AD, Jones KA, van de Ven C, Johnson EH, Sekkarie MA, Kjeldsen SE, Petrin J and et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens* 1991; **9**(1): 77-84.

Kageyama Y and Bravo EL. Hypertensive mechanisms associated with centrally administered aldosterone in dogs. *Hypertension* 1988; **11**(6 Pt 2): 750-753.

Kannel WB. Epidemiological aspects of heart failure. *Cardiol Clin* 1989; **7**(1): 1-9.

Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *Jama* 1996; **275**(20): 1571-1576.

Kaplan NM, Victor RG and Flynn JT. *Kaplan's clinical hypertension 2015*.

Kapuku GK, Ge D, Vemulapalli S, Harshfield G, Treiber FA and Snieder H. Change of Genetic Determinants of Left Ventricular Structure in Adolescence: Longitudinal Evidence from the Georgia Cardiovascular Twin Study. *American Journal of Hypertension* 2008; **21**(7): 10.1038/ajh.2008.1178.

Karashima S, Yoneda T, Kometani M, Ohe M, Mori S, Sawamura T, Furukawa K, Seta T, Yamagishi M and Takeda Y. Comparison of eplerenone and spironolactone for the treatment of primary aldosteronism. *Hypertens Res* 2015; **39**(3): 133-137.

Kasal DA, Barhoumi T, Li MW, Yamamoto N, Zdanovich E, Rehman A, Neves MF, Laurant P, Paradis P and Schiffrin EL. T regulatory lymphocytes prevent aldosterone-induced vascular injury. *Hypertension* 2012; **59**(2): 324-330.

Kazory A and Weiner ID. Primary hyperaldosteronism in a patient with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; **22**(3): 917-919.

Kim GH, Masilamani S, Turner R, Mitchell C, Wade JB and Knepper MA. The thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter is an aldosterone-induced protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; **95**(24): 14552-14557.

Kizer JR, Arnett DK, Bella JN, Paranicas M, Rao DC, Province MA, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, Liu JE and Devereux RB. Differences in left ventricular structure between black and white hypertensive adults: the Hypertension Genetic Epidemiology Network study. *Hypertension* 2004; **43**(6): 1182-1188.

Kohan DE. Role of collecting duct endothelin in control of renal function and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013; **305**(7): R659-R668.

Kontak AC, Wang Z, Arbique D, Adams-Huet B, Auchus RJ, Nesbitt SD, Victor RG and Vongpatanasin W. Reversible sympathetic overactivity in hypertensive patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**(10): 4756-4761.

Korte S, Strater AS, Druppel V, Oberleithner H, Jeggle P, Grossmann C, Fobker M, Nofer JR, Brand E and Kusche-Vihrog K. Feedforward activation of endothelial ENaC by high sodium. *Faseb J* 2014; **28**(9): 4015-4025.

Krumholz HM, Larson M and Levy D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. *Am J Cardiol* 1993; **72**(3): 310-313.

Kusche-Vihrog K, Jeggle P and Oberleithner H. The role of ENaC in vascular endothelium. *Pflugers Arch* 2014; **466**(5): 851-859.

Kuwajima I, Kardon MB, Pegram BL, Sesoko S and Frohlich ED. Regression of left ventricular hypertrophy in two-kidney, one clip Goldblatt hypertension. *Hypertension* 1982; **4**(3 Pt 2): 113-118.

Lacolley P, Labat C, Pujol A, Delcayre C, Benetos A and Safar M. Increased carotid wall elastic modulus and fibronectin in aldosterone-salt-treated rats: effects of eplerenone. *Circulation* 2002; **106**(22): 2848-2853.

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W; American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006 Mar;**7**(2):79-108. Epub 2006 Feb 2. Review.

Laragh JH. Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: The use of renin and aldosterone profiles. *The American journal of medicine* 1973; **55**(3): 261-274.

Laragh JH. Abstract, closing summary, and table of contents for Laragh's 25 lessons in pathophysiology and 12 clinical pearls for treating hypertension. *Am J Hypertens* 2001; **14**(12): 1173-1177.

Laragh JH and Sealey JE. *Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and for evaluating ALLHAT.* *Am J Hypertens.* 2003 May;**16**(5 Pt 1):407-15.

Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S and Lalouel JM. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992; **355**(6357): 262-265.

Lijnen P and Petrov V. Induction of Cardiac Fibrosis by Aldosterone. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2000; **32**(6): 865-879.

Lindpaintner K and Ganten D. The cardiac renin-angiotensin system. An appraisal of present experimental and clinical evidence. *Circ Res* 1991; **68**(4): 905-921.

Lindsey SH, Carver KA, Prossnitz ER and Chappell MC. Vasodilation in response to the GPR30 agonist G-1 is not different from estradiol in the mRen2.Lewis female rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; **57**(5): 598-603.

Lip GY, Felmeden DC, Li-Saw-Hee FL and Beevers DG. Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive 'cardiomyopathy'? *Eur Heart J* 2000; **21**(20): 1653-1665.

Lumachi F, Ermani M, Basso SM, Armanini D, Iacobone M and Favia G. Long-term results of adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: multivariate analysis of factors affecting unresolved hypertension and review of the literature. *Am Surg* 2005; **71**(10): 864-869.

Mahmud A and Feely J. Aldosterone-to-renin ratio, arterial stiffness, and the response to aldosterone antagonism in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005; **18**(1): 50-55.

Mancia G, Fagard R. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2013; **34**(28):2159–2219

Markus MR, Stritzke J, Wellmann J, Duderstadt S, Siewert U, Lieb W, Luchner A, Doring A, Keil U, Schunkert H and Hense HW. Implications of prevalent and incident diabetes mellitus on left ventricular geometry and function in the ageing heart: the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; **21**(3): 189-196.

Marney AM and Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Clinical Science* 2007; **113**(6): 267-278.

Martin EA and Victor RG. Premise, promise, and potential limitations of invasive devices to treat hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2011; **13**(1): 86-92.

Matsuda Y, Kawate H, Matsuzaki C, Sakamoto R, Shibue K, Ohnaka K, Anzai K, Nomura M and Takayanagi R. Eplerenone improves carotid intima-media thickness (IMT) in patients with primary aldosteronism. *Endocr J* **2015**: 25.

Milliez P, Girerd X, Plouin P-F, Blacher J, Safar ME and Mourad J-J. Evidence for an Increased Rate of Cardiovascular Events in Patients With Primary Aldosteronism. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; **45**(8): 1243-1248.

Montezano AC and Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular Nox, and hypertension: focus on translational and clinical research. *Antioxid Redox Signal* 2014; **20**(1): 164-182.

Morgan HE and Baker KM. Cardiac hypertrophy. Mechanical, neural, and endocrine dependence. *Circulation* 1991; **83**(1): 13-25.

Mueller CF, Laude K, McNally JS and Harrison DG. ATVB in focus: redox mechanisms in blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; **25**(2): 274-278.

Muiesan ML, Salvetti M, Paini A, Agabiti-Rosei C, Monteduro C, Galbassini G, Belotti E, Aggiusti C, Rizzoni D, Castellano M and Agabiti-Rosei E. Inappropriate Left Ventricular Mass in Patients With Primary Aldosteronism. *Hypertension* 2008; **52**: 529-534.

Mulatero P, Monticone S, Rainey WE, Veglio F and Williams TA. Role of KCNJ5 in familial and sporadic primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol* 2013; **9**: 104-112. advance online publication.

Mulatero P, Stowasser M, Loh K-C, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F and Young WF. Increased Diagnosis of Primary Aldosteronism, Including Surgically Correctable Forms, in Centers from Five Continents. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; **89**(3): 1045-1050.

Mulatero P, Tizzani D, Viola A, Bertello C, Monticone S, Mengozzi G, Schiavone D, Williams TA, Einaudi S, La Grotta A, Rabbia F and Veglio F. Prevalence and characteristics of familial hyperaldosteronism: the PATOGEN study (Primary Aldosteronism in TORINO-GENetic forms). *Hypertension* 2011; **58**(5): 797-803.

Mulatero P, Verhovez A, Morello F and Veglio F. Diagnosis and treatment of low-renin hypertension. *Clinical Endocrinology* 2007; **67**(3): 324-334.

Muscholl MW, Schunkert H, Muders F, Elsner D, Kuch B, Hense H-W and Riegger GAJ. Neurohormonal activity and left ventricular geometry in patients with essential arterial hypertension. *American Heart Journal* 1998; **135**(1): 58-66.

Muto S. Action of aldosterone on renal collecting tubule cells. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 1995; **4**(1): 31-40.

Napoli C, Di Gregorio F, Leccese M, Abete P, Ambrosio G, Giusti R, Casini A, Ferrara N, De Matteis C, Sibilio G, Donzelli R, Montemarano A, Mazzeo C, Rengo F, Mansi L and Liguori A. Evidence of exercise-induced myocardial ischemia in patients with primary aldosteronism: the Cross-sectional Primary Aldosteronism and Heart Italian Multicenter Study. *J Investig Med* 1999; **47**(5): 212-221.

Neves MF, Amiri F, Virdis A, Diep QN and Schiffrin EL. Role of aldosterone in angiotensin II-induced cardiac and aortic inflammation, fibrosis, and hypertrophy. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2005; **83**: 999-1006.

Nishimura M, Uzu T, Fujii T, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T and Kimura G. Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1999; **33**(2): 261-266.

Nishizaka MK, Zaman MA, Green SA, Renfro KY and Calhoun DA. Impaired endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in hypertensive subjects with hyperaldosteronism. *Circulation* 2004; **109**(23): 2857-2861.

Norton GR, Woodiwiss AJ, Gaasch WH, Mela T, Chung ES, Aurigemma GP and Meyer TE. Heart failure in pressure overload hypertrophy. The relative roles of ventricular remodeling and myocardial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**(4): 664-671.

O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL and 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* 1999; **340**(1): 14-22.

O'Regan S, Heitz F and Davignon A. Echocardiographic assessment of left ventricular function in patients with hypokalemia. *Miner Electrolyte Metab* 1985; **11**(1): 1-4.

Obara T, Ito Y, Okamoto T, Kanaji Y, Yamashita T, Aiba M and Fujimoto Y. Risk factors associated with postoperative persistent hypertension in patients with primary aldosteronism. *Surgery* 1992; **112**(6): 987-993.

Olsen MH, Wachtell K, Hermann KL, Frandsen E, Dige-Petersen H, Rokkedal J, Devereux RB and Ibsen H. Is cardiovascular remodeling in patients with essential hypertension related to more than high blood pressure? A LIFE substudy. Losartan Intervention For Endpoint-Reduction in Hypertension. *Am Heart J* 2002; **144**(3): 530-537.

Opocher G, Rocco S, Carpena G, Vettoretti A, Cimolato M and Mantero F. Usefulness of atrial natriuretic peptide assay in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 1992; **5**(11): 811-816.

Orlov SN and Mongin AA. Salt-sensing mechanisms in blood pressure regulation and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; **293**(4): 10.

Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, Liu JE, Oberman A, Schuck MY, Kitzman DW, Hopkins PN, Morgan D, Rao DC and Devereux RB. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study. *Circulation* 2001; **103**(1): 102-107.

Paravicini TM and Touyz RM. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care* 2008; **31**(2): dc08-s247.

Petretto E, Sarwar R, Grieve I, Lu H, Kumaran MK, Muckett PJ, Mangion J, Schroen B, Benson M, Punjabi PP, Prasad SK, Pennell DJ, Kiesewetter C, Tasheva ES, Corpuz LM, Webb MD, Conrad GW, Kurtz TW, Kren V, Fischer J, Hubner N, Pinto YM, Pravenec M, Aitman TJ and Cook SA. Integrated genomic approaches implicate osteoglycin (Ogn) in the regulation of left ventricular mass. *Nat Genet* 2008; **40**(5): 546-552.

Pimenta E and Calhoun DA. *Aldosterone, dietary salt, and renal disease*. Hypertension. 2006 Aug;48(2):209-10. Epub 2006 Jun 26.

Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J and Gatlin M. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine* 2003; **348**(14): 1309-1321.

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J and Wittes J. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 1999; **341**(10): 709-717.

Plouin P-Fo, Amar L, Chatellier G and Group obotC-CS. Trends in the prevalence of primary aldosteronism, aldosterone-producing adenomas, and surgically correctable aldosterone-dependent hypertension. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004; **19**(4): 774-777.

Post WS, Larson MG, Myers RH, Galderisi M and Levy D. Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1997; **30**(5): 1025-1028.

Prati P, Tosetto A, Vanuzzo D, Bader G, Casaroli M, Canciani L, Castellani S and Touboul PJ. Carotid intima media thickness and plaques can predict the occurrence of ischemic cerebrovascular events. *Stroke* 2008; **39**(9): 2470-2476.

Pratt JH, Rebhun JF, Zhou L, Ambrosius WT, Newman SA, Gomez-Sanchez CE and Mayes DF. Levels of mineralocorticoids in whites and blacks. *Hypertension* 1999; **34**(2): 315-319.

Rabinowitz L. Aldosterone and potassium homeostasis. *Kidney Int* 1996; **49**(6): 1738-1742.

Rame JE, Drazner MH, Post W, Peshock R, Lima J, Cooper RS and Dries DL. Corin I555(P568) allele is associated with enhanced cardiac hypertrophic response to increased systemic afterload. *Hypertension* 2007; **49**(4): 857-864.

Ramires FJA, Mansur A, Coelho O, Maranhão M, Gruppi CJ, Mady C and Ramires JAF. Effect of Spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology* 2000; **85**(10): 1207-1211.

Reaven GM, Lithell H and Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; **334**(6): 374-381.

Redon J and Pascual JM. Development of microalbuminuria in essential hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2006; **8**(2): 171-177.

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 and for the Participants of the German Conn's Registry. Risk Factors Associated with a Low Glomerular Filtration Rate in Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**(3): 869-875.

Ribstein J, Du Cailar G, Fesler P and Mimran A. Relative Glomerular Hyperfiltration in Primary Aldosteronism. *Journal of the American Society of Nephrology* 2005; **16**(5): 1320-1325.



Rigaud AS, Seux ML, Staessen JA, Birkenhager WH and Forette F. Cerebral complications of hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; **14**(10-11): 605-616.

Rizzoni D, Muiesan ML, Porteri E, Salvetti M, Castellano M, Bettoni G, Tiberio G, Giulini SM, Monteduro C, Garavelli G and Agabiti-Rosei E. Relations between cardiac and vascular structure in patients with primary and secondary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 1998; **32**(4): 985-992.

Rizzoni D, Paiardi S, Rodella L, Porteri E, De Ciuceis C, Rezzani R, Boari GEM, Zani F, Miclini M, Tiberio GAM, Giulini SM, Agabiti Rosei C, Bianchi R and Agabiti Rosei E. Changes in Extracellular Matrix in Subcutaneous Small Resistance Arteries of Patients with Primary Aldosteronism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; **91**(7): 2638-2642.

Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, Bettoni G, Muiesan ML, Muiesan P, Giulini SM and Agabiti-Rosei E. Vascular Hypertrophy and Remodeling in Secondary Hypertension. *Hypertension* 1996; **28**(5): 785-790.

Rodriguez-Iturbe B, Romero F and Johnson RJ. Pathophysiological mechanisms of salt-dependent hypertension. *Am J Kidney Dis* 2007; **50**(4): 655-672.

Rocha R and Funder JW. The Pathophysiology of Aldosterone in the Cardiovascular System. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002; **970**(1): 89-100.

Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, Nachowiak DA, Kekec BK, Blomme EAG, McMahon EG and Delyani JA. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 2002; **283**(5): H1802-H1810.

Rosa J, Somloova Z, Petrak O, Strauch B, Indra T, Senitko M, Zelinka T, Holaj R and Widimsky J, Jr. Peripheral arterial stiffness in primary aldosteronism. *Physiol Res* **61**(5): 461-468.

Ross J, Jr. *On variations in the cardiac hypertrophic response to pressure overload.* *Circulation.* 1997 Mar 18;95(6):1349-51.

Rossi G, Boscaro M, Ronconi V and Funder JW. Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2005; **16**(3): 104-107.

Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello M-J, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F and for the PAPY Study Investigators. A Prospective Study of the Prevalence of Primary Aldosteronism in 1,125 Hypertensive Patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**(11): 2293-2300.

Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, Seccia TM, Piva A, Porteri E, Tiberio GAM, Giulini SM, Agabiti-Rosei E and Pessina AC. Vascular Remodeling and Duration of Hypertension Predict Outcome of Adrenalectomy in Primary Aldosteronism Patients. *Hypertension* 2008; **51**(5): 1366-1371.

Rossi GP, Cesari M, Cuspidi C, Maiolino G, Cicala MV, Bisogni V, Mantero F and Pessina AC. Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hypertrophy with treatment of primary aldosteronism. *Hypertension* 2013; **62**(1): 62-69.

Rossi GP, Di Bello V, Ganzaroli C, Sacchetto A, Cesari M, Bertini A, Giorgi D, Scognamiglio R, Mariani M and Pessina AC. Excess Aldosterone Is Associated With Alterations of Myocardial Texture in Primary Aldosteronism. *Hypertension* 2002; **40**(1): 23-27.

Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E, Palatini P, Graniero GR, Canali C and Pessina AC. Remodeling of the Left Ventricle in Primary Aldosteronism Due to Conn's Adenoma. *Circulation* 1997; **95**(6): 1471-1478.

Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, Canali C, Graniero GR, Palatini P and Pessina AC. Changes in Left Ventricular Anatomy and Function in Hypertension and Primary Aldosteronism *Hypertension* 1996a; **27**: 1039-1045.

Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, Canali C, Graniero GR, Palatini P and Pessina AC. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1996b; **27**(5): 1039-1045.

Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Yeasmin S and Sica DA. Dose doubling, relative potency, and dose equivalence of potassium-sparing diuretics affecting blood pressure and serum potassium: systematic review and meta-analyses. *J Hypertens* 2016; **34**(1): 11-19.

Rowlands DB, Ireland MA, Stallard TJ, Glover DR, McLeay RAB, Watson RDS and Littler WA. ASSESSMENT OF LEFT-VENTRICULAR MASS AND ITS RESPONSE TO ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT. *The Lancet* **319**(8270): 467-470.

Sagnella GA. Why is plasma renin activity lower in populations of African origin? *J Hum Hypertens* 2001; **15**(1): 17-25.

Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C and van Heerden JA. Primary Aldosteronism: Factors Associated with Normalization of Blood Pressure after Surgery. *Annals of Internal Medicine* 2001; **135**(4): 258-261.

Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, Pecker MS, Sommers SC and Laragh JH. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *J Hypertens* 1988; **6**(10): 763-777.

Sechi LA, Colussi G, Di Fabio A and Catena C. Cardiovascular and Renal Damage in Primary Aldosteronism: Outcomes After Treatment. *Am J Hypertens* 2010; **23**(12): 1253-1260.

Sechi LA, Di Fabio A, Bazzocchi M, Uzzau A and Catena C. Intrarenal Hemodynamics in Primary Aldosteronism before and after Treatment. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009; **94**(4): 1191-1197.

Sechi LA, Novello M, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi GL and Catena C. Long-term Renal Outcomes in Patients With Primary Aldosteronism. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2006; **295**(22): 2638-2645.

Shigematsu Y, Hamada M, Okayama H, Hara Y, Hayashi Y, Kodama K, Kohara K and Hiwada K. Left Ventricular Hypertrophy Precedes Other Target-Organ Damage in Primary Aldosteronism. *Hypertension* 1997; **29**(3): 723-727.

Schmidt BM and Schmieder RE. Aldosterone-induced cardiac damage: focus on blood pressure independent effects\*. *American Journal of Hypertension* 2003; **16**(1): 80-86.

Schmieder RE and Messerli FH. Hypertension and the heart. *J Hum Hypertens* 2000; **14**(10-11): 597-604.

Schmieder RE, Messerli FH, Garavaglia GE and Nunez BD. Dietary salt intake. A determinant of cardiac involvement in essential hypertension. *Circulation* 1988; **78**(4): 951-956.

Schneider MP, Ge Y, Pollock DM, Pollock JS and Kohan DE. Collecting duct-derived endothelin regulates arterial pressure and Na excretion via nitric oxide. *Hypertension* 2008; **51**(6): 1605-1610.

Schwartzkopff B, Frenzel H, Dieckerhoff J, Betz P, Flasshove M, Schulte HD, Mundhenke M, Motz W and Strauer BE. Morphometric investigation of human myocardium in arterial hypertension and valvular aortic stenosis. *Eur Heart J* 1992; **13**: 17-23.

Sierra C and Coca A. Silent Cerebral Damage in Hypertension. *Current Hypertension Reviews* 2007; **3**(2): 83-88.

Simon G, Nordgren D, Connelly S and Shultz PJ. Screening for abdominal aortic aneurysms in a hypertensive patient population. *Arch Intern Med* 1996; **156**(18): 2081-2084.

So A, Duffy DL, Gordon RD, Jeske YW, Lin-Su K, New MI and Stowasser M. Familial hyperaldosteronism type II is linked to the chromosome 7p22 region but also shows predicted heterogeneity. *J Hypertens* 2005; **23**(8): 1477-1484.

Soleimani M, Barone S, Xu J, Shull GE, Siddiqui F, Zahedi K and Amlal H. Double knockout of pendrin and Na-Cl cotransporter (NCC) causes severe salt wasting, volume depletion, and renal failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; **109**(33): 13368-13373.

Stehr CB, Mellado R, Ocaranza MP, Carvajal CA, Mosso L, Becerra E, Solis M, Garcia L, Lavandero S, Jalil J and Fardella CE. Increased levels of oxidative stress, subclinical inflammation, and myocardial fibrosis markers in primary aldosteronism patients. *J Hypertens* 2010; **28**(10): 2120-2126.

Steichen O, Amar L and Plouin P. Cardiovascular Complications in Patients With Primary Hyperaldosteronism: A Controlled Cross-Sectional Study: Pp.18.178. *Journal of Hypertension* 2010; **28**: e302-e303 310.1097/1001.hjh.0000379104.0000338177.0000379114.

Suonsyrja T, Hannila-Handelberg T, Paavonen KJ, Miettinen HE, Donner K, Strandberg T, Tikkanen I, Tilvis R, Pentikainen PJ, Kontula K and Hiltunen TP. Laboratory tests as predictors of the antihypertensive effects of amlodipine, bisoprolol, hydrochlorothiazide and losartan in men: results from the randomized, double-blind, crossover GENRES Study. *J Hypertens* 2008; **26**(6): 1250-1256.

Sutherland DJ, Ruse JL and Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J* 1966; **95**(22): 1109-1119.

Štrauch B, Petrák O, Wichterle D, Zelinka T, Holaj R and Widimský Jr. J. Increased Arterial Wall Stiffness in Primary Aldosteronism in Comparison With Essential Hypertension[ast]. *Am J Hypertens* 2006; **19**(9): 909-914.

Štrauch B, Zelinka T, Hampf M, Bernhardt R and Widimský JJ. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *Journal of Human Hypertension*. Nature Publishing Group, 2003.

Taddei S, Virdis A, Mattei P and Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension* 1993; **21**(6 Pt 2): 929-933.

Tarazi RC, Ibrahim MM, Bravo EL and Dustan HP. Hemodynamic characteristics of primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1973; **289**(25): 1330-1335.

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

Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB and Boerwinkle E. C825T polymorphism of the G protein beta(3)-subunit and antihypertensive response to a thiazide diuretic. *Hypertension* 2001; **37**(2 Pt 2): 739-743.

Vasan RS, Evans JC, Larson MG, Wilson PW, Meigs JB, Rifai N, Benjamin EJ and Levy D. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med* 2004; **351**(1): 33-41.

Vasan RS, Glazer NL, Felix JF, Lieb W, Wild PS, Felix SB, Watzinger N, Larson MG, Smith NL, Dehghan A, Grosshennig A, Schillert A, Teumer A, Schmidt R, Kathiresan S, Lumley T, Aulchenko YS, König IR, Zeller T, Homuth G, Struchalin M, Aragam J, Bis JC, Rivadeneira F, Erdmann J, Schnabel RB, Dorr M, Zweiker R, Lind L, Rodeheffer RJ, Greiser KH, Levy D, Haritunians T, Deckers JW, Stritzke J, Lackner KJ, Volker U, Ingelsson E, Kullo I, Haerting J, O'Donnell CJ, Heckbert SR, Stricker BH, Ziegler A, Reffelmann T, Redfield MM, Werdan K, Mitchell GF, Rice K, Arnett DK, Hofman A, Gottdiener JS, Uitterlinden AG, Meitinger T, Blettner M, Friedrich N, Wang TJ, Psaty BM, van Duijn CM, Wichmann HE, Munzel TF, Kroemer HK, Benjamin EJ, Rotter JI, Wittman JC, Schunkert H, Schmidt H, Volzke H and Blankenberg S. Genetic variants associated with cardiac structure and function: a meta-analysis and replication of genome-wide association data. *Jama* 2009; **302**(2): 168-178.

Vaughan ED, Jr., Laragh JH, Gavras I, Buhler FR, Gavras H, Brunner HR and Baer L. Volume factor in low and normal renin essential hypertension. Treatment with either spironolactone or chlorthalidone. *Am J Cardiol* 1973; **32**(4): 523-532.

Velagaleti RS, Gona P, Levy D, Aragam J, Larson MG, Tofler GH, Lieb W, Wang TJ, Benjamin EJ and Vasan RS. Relations of biomarkers representing distinct biological pathways to left ventricular geometry. *Circulation* 2008; **118**(22): 2252-2258.

Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, Santucci A, Santucci C, Reboldi G and Porcellati C. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995; **25**(4): 871-878.

Verlander JW, Hassell KA, Royaux IE, Glapion DM, Wang ME, Everett LA, Green ED and Wall SM. Deoxycorticosterone upregulates PDS (Slc26a4) in mouse kidney: role of pendrin in mineralocorticoid-induced hypertension. *Hypertension* 2003; **42**(3): 356-362.

Vermeer SE, Longstreth WT, Jr. and Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007; **6**(7): 611-619.

Victor RG. Pathophysiology of target-organ disease: does angiotensin II remain the key? *J Clin Hypertens* 2007; **9**(11 Suppl 4): 4-10.

Vongpatanasin W, Wang Z, Arbique D, Arbique G, Adams-Huet B, Mitchell JH, Victor RG and Thomas GD. Functional sympatholysis is impaired in hypertensive humans. *J Physiol* 2011; **589**(Pt 5): 1209-1220.

Weber K and Brilla C. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; **83**: 1849-1865.

Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 1996; **27**(3 Pt 2): 481-490.

Wendler A, Baldi E, Harvey BJ, Nadal A, Norman A and Wehling M. Position paper: Rapid responses to steroids: current status and future prospects. *Eur J Endocrinol* 2010; **162**(5): 825-830.

Whelton PK, He J, Cutler JA and et al. Effects of oral potassium on blood pressure: Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Jama* 1997; **277**(20): 1624-1632.

Widimsky J. *Hypertenze*, 3. edn. Triton: Praha, 2008a, 705pp.

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

Williams GH, Dluhy RG, Lifton RP, Moore TJ, Gleason R, Williams R, Hunt SC, Hopkins PN and Hollenberg NK. Non-modulation as an intermediate phenotype in essential hypertension. *Hypertension* 1992; **20**(6): 788-796.

Williams JS, Williams GH, Jeunemaitre X, Hopkins PN and Conlin PR. Influence of dietary sodium on the renin-angiotensin-aldosterone system and prevalence of left ventricular hypertrophy by EKG criteria. *J Hum Hypertens* 2005; **19**(2): 133-138.

Yoshihara F, Nishikimi T, Yoshitomi Y, Nakasone I, Abe H, Matsuoka H and Omae T. Left Ventricular Structural and Functional Characteristics in Patients With Renovascular Hypertension, Primary Aldosteronism and Essential Hypertension. *American Journal of Hypertension* 1996; **9**: 523-528.

Yoshitomi Y, Nishikimi T, Abe H, Yoshiwara F, Suzuki T, Ashizawa A, Nagata S, Kuramochi M, Matsuoka H and Omae T. Comparison of changes in cardiac structure after treatment in secondary hypertension. *Hypertension* 1996; **27**(3 Pt 1): 319-323.

Young DB and Jackson TE. Effects of aldosterone on potassium distribution. *Am J Physiol* 1982; **243**(5): R526-530.

Zacchigna L, Vecchione C, Notte A, Cordenonsi M, Dupont S, Maretto S, Cifelli G, Ferrari A, Maffei A, Fabbro C, Braghetta P, Marino G, Selvetella G, Aretini A, Colonnese C, Bettarini U, Russo G, Soligo S, Adorno M, Bonaldo P, Volpin D, Piccolo S, Lembo G and Bressan GM. Emilin1 links TGF-beta maturation to blood pressure homeostasis. *Cell* 2006; **124**(5): 929-942.

Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A and Pitt B. Limitation of Excessive Extracellular Matrix Turnover May Contribute to Survival Benefit of Spironolactone Therapy in Patients With Congestive Heart Failure : Insights From the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Circulation* 2000; **102**(22): 2700-2706.

# 12. Přílohy

---

## 12.1 Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval 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, 03. 05. 2016

MUDr. Tomáš Indra

Podpis





## 12.2 Identifikační záznam

INDRA, Tomáš. *Remodelace levé komory srdeční u pacientů s primárním hyperaldosteronismem a esenciální hypertenzí. [Left ventricle remodeling in patients with primary aldosteronism and essential hypertension]*. Praha, 2016. 104s., 2 příl. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, 3. interní klinika VFN. Vedoucí práce Holaj, Robert