Je orgánové postižení u primárního hyperaldosteronismu častější než u esenciální hypertenze?

Tomáš Indra, Robert Holaj

Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze, III. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

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

Primární hyperaldosteronismus je jednou z příčin endokrinně podmíněné hypertenze. Oproti původním předpokladům se stále více potvrzuje, že toto onemocnění je nejen daleko častější, ale že ve srovnání s esenciální hypertenzí představuje pro své nositele i vyšší riziko orgánových komplikací, zejména kardiovaskulárních a renálních. Ukazuje se také, že toto riziko lze významně snížit specifickou terapií, ať již jde o adrenalectomii při jednostranné nadprodukci aldosteronu, či dlouhodobou léčbu antagonisty mineralokortikoidních receptorů. Z tohoto důvodu je správná a včasná diagnóza primárního hyperaldosteronismu velmi důležitá.

Klíčová slova: Primární hyperaldosteronismus – Hypertenze – Orgánové postižení – Kardiovaskulární riziko

Indra T, Holaj R. **Is target organ damage more frequent in primary aldosteronism than in essential hypertension?** *Cor Vasa* 2011;53:449–453.

Primary aldosteronism represents one of the common causes of secondary hypertension. Contrary to former assumptions, recent studies proved not only much greater prevalence of the disease among hypertensive population, but also increased risk of cardiovascular and renal damage in comparison with essential hypertension. However, growing evidence constantly suggests, that the risk of cardiovascular and renal complications in primary aldosteronism could be significantly decreased by specific treatment, either surgical or medical. The possibility and good effectivity of this treatment shows the importance of early and correct diagnostics of primary aldosteronism in hypertensive patients.

Key words: Primary aldosteronism – Hypertension – Target organ damage – Cardiovascular risk

Adresa: MUDr. Tomáš Indra, III. interní klinika, VFN a 1. LF UK, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2, e-mail: tomas.indra@vfn.cz

Úvod

Primární hyperaldosteronismus (PHA) je nejčastější příčinou endokrinně podmíněné hypertenze. Tento syndrom je charakterizován neadekvátní produkcí aldosteronu, suprimovanou reninovou aktivitou, tendencí k hypokalemii a sámořejmě vysokým krevním tlakem. Poslední práce ukazují, že prevalence PHA mezi nemocnými s arteriální hypertenzí je pravděpodobně daleko vyšší než dříve odhadované 1 %, ^{1,2} zejména v případě těžké hypertenze by mohlo jít až o 20 % pacientů. ³ Ke zvýšení frekvence záchytu zřejmě nejvíce přispěla přesnější diagnostika tohoto onemocnění v důsledku více využívaného testu poměru aldosteronu/renin. ⁴ Třebaže je PHA považován za léčitelné onemocnění za předpokladu odstranění adenomu nadledviny nebo podávání antagonistů receptoru pro aldosteron, v mnoha případech může hypertenze přetrvávat i po jeho залечení. ⁵

Primární hyperaldosteronismus byl dlouho považován za relativně benigní formu hypertenze spojenou s nízkým

výskytem orgánových komplikací. ⁶ To bylo všeobecně přisuzováno supresi osy renin-angiotensin, ke které dochází v důsledku zvýšení cirkulujícího volumu navozeného vyššími plazmatickými koncentracemi aldosteronu. ⁷ Několik experimentálních studií publikovaných v posledních letech nicméně prokázalo, že dlouhodobé působení zvýšených koncentrací aldosteronu může vést ke kardiovaskulárnímu ⁸ a ledvinovému ^{9,10} strukturálnímu poškození, a to nezávisle na výšce krevního tlaku. U nemocných s PHA byly pozorovány známky kardiovaskulárního poškození, jako jsou endoteliální dysfunkce, ale i strukturální změny v cévách, hypertrofie levé srdeční komory a porucha její diastolické funkce. ¹¹ 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 v průběhu léčby pozorováno významné snížení mortality. ^{12,13}

Strukturální poškození orgánů u primárního hyperaldosteronismu

Experimentální studie na zvířecích modelech prokázaly, že aldosteron je schopen mechanismy nezávislými na výši krevního tlaku navodit zánětlivé změny perivaskulární tkáně,¹⁴ hypertrofii a fibrózu myokardu¹⁵ i aorty,¹⁶ 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.^{17,18} Aldosteron stimuluje růst buněk a hypertrofii myocytů, což může vést ke zvýšení hmotnosti levé srdeční komory,^{19–22} jak bylo pozorováno u nemocných s PHA ve srovnání s nemocnými s esenciální hypertenzí, ale také ke zvýšení poměru medie k průměru cévy u nízkorezistenčních tepen.²³ Aldosteron dále vyvolává hluboké změny v extracelulární matrix, vedoucí k ukládání kolagenu²⁴ a tím ke zvýšení tuhosti cév,²⁵ větší tloušťce intimomediálního komplexu v karotidách²⁶ a k fibróze myokardu.^{27,28} U nemocných s PHA, ve srovnání s esenciálními hypertenzí, byly také v souvislosti s hypertrofií levé komory a myokardiální fibrózou pozorovány horší parametry plnění levé komory, indikující její diastolickou dysfunkci.²⁸ Navíc, dlouhodobé sledování pacientů s PHA ukázalo významný pokles hmotnosti levé srdeční komory po adrenalektomii i léčbě antagonisty aldosteronu.²⁹ Na druhou stranu, zdaleka ne všechny observační studie u nemocných s PHA prokázaly pokročilejší morfologické změny ve srovnání s nemocnými se stejně klinicky závažnou esenciální hypertenzí. Jak ukazuje *tabulka 1*, byla publikována řada prací, kde se echokardiograficky stanovená hmotnost levé srdeční komory u obou skupin nemocných významně nelišila.^{30–32} 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

Tabulka 1 Výsledky předchozích studií zaměřených na hypertrofii levé komory u PHA

Studie	Počet pacientů s PHA (n)	Trvání hypertenze (roky*)	Chronická medikace	Hmotnost LK PHA > EH
Yoshihara ³¹	10	6 ± 5	N/A	NE
Shigematsu ²²	23	7 ± 5	N/A	ANO
Rizzoni ³⁰	14	N/A	známá	NE
Rossi ²¹	26	10 (0,5–32)	N/A	ANO
Goldkorn ³²	35	N/A	N/A	NE
Kozakova ⁵⁶	14	4 ± 3	známá	ANO
Matsumura ⁵⁷	25	8 ± 1	známá	ANO
Catena ²⁰	54	10 ± 7	známá	ANO
Muiesan ¹⁹	125	N/A	známá	ANO
Stowasser ⁵⁸	8	0	dosud neléčeno	NE

PHA – primární hyperaldosteronismus; EH – esenciální hypertenze; LK – levá srdeční komora; N/A – není k dispozici; * zaokrouhleno

nemocných, ani kontrolu hypertenze vyjádřenou mnohdy jen hodnotou jednorázově 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 antihypertenzní léčba. Ta bohužel ve většině citovaných prací nebyla uvedena.

Výskyt kardiovaskulárních příhod u primárního hyperaldosteronismu

Primární hyperaldosteronismus byl dlouho považován za relativně benigní onemocnění. V původní práci Conna⁶ byly popsány kardiovaskulární komplikace pouze u tří ze 145 sledovaných pacientů. Až Milliez a spol.³³ 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 srdeční komory výrazně častěji vyskytovaly 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 a spol.²⁰ (viz *tabulku 2*) taktéž ukázala vyšší riziko kardiovaskulárních příhod u nemocných s PHA ve srovnání s esenciální hypertenzí, s vyšším rizikem infarktu či přechodné ischemie myokardu, cévní mozkové příhody i srdečních arytmií, přestože se skupiny nelišily ve výši 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,³⁴ která kromě častějšího poškození koronárních tepen (5,6 %

Tabulka 2 Prevalence kardiovaskulárních příhod ve studované populaci

Kardiovaskulární příhoda	Esenciální hypertenze (n = 323)	Primární hyperaldosteronismus		
		APA (n = 29)	IHA (n = 25)	Celkem s PHA (n = 54)
Infarkt myokardu nebo reverzibilní ischemie myokardu ^b	27 (8)	6 (21)	5 (20)	11 (20)
Cévní mozková příhoda nebo TIA ^c	9 (3)	3 (10)	3 (12)	6 (11)
Arytmie ^d	11 (3)	5 (17)	3 (12)	8 (15)
Onemocnění periferních cév ^e	8 (2)	2 (7)	1 (4)	3 (6)
Celkem	55	16	12	28

^a Data jsou uvedena jako počet (procento).

^b Prevalence infarktu nebo reverzibilní ischemie myokardu (anginy pectoris a tiché ischemie) byla vyšší u pacientů s PHA než u esenciální hypertenze (odds ratio [OR] 2,80; 95% interval spolehlivosti [CI] 1,30–6,06, $p = 0,007$).

^c Prevalence CMP byla vyšší u pacientů s PHA než u esenciální hypertenze (OR 4,36; 95% CI 1,49–12,80; $p = 0,004$).

^d Prevalence arytmií byla vyšší u pacientů s PHA než u esenciální hypertenze (OR 4,93; 95% CI 1,89–12,91; $p < 0,001$).

^e Prevalence onemocnění periferních cév se mezi oběma skupinami signifikantně nelišila

Zdroj: Catena et al.²⁰

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)³⁵. 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 ve srovnání s esenciálními hypertoniky, 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 hypokalemie, 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-angiotensin-aldosteron, než jejím mechanickým rozpětím.³⁶ Studie RALES (Randomized ALdactone Evaluation Study) prokázala, že u nemocných se srdečním selháním, jimž byl k jejich obvyklé chronické léčbě přidán spironolakton, došlo ke snížení kardiovaskulární mortality i náhlé srdeční smrti, což mohlo být částečně způsobeno právě snížením výskytu arytmiických příhod.^{12,37,38} 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, stěžejší však lze stejným mechanismem vysvětlit pozorované zvýšené riziko infarktu myokardu. Hypoteticky by se zde mohla uplatňovat excesivní hypertrofie levé komory, a tudíž zvýšená spotřeba kyslíku myokardem. Stejně tak je však nutno vzít v potaz aldosteronem navozenou endoteliální dysfunkci, jeho prozánětlivý účinek v cévní stěně⁸ i vliv na remodelaci tepen.²⁴ 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.²⁵ Pozitivní korelace mezi plazmatickou koncentrací aldosteronu a tuhostí cévní stěny byla navíc zjištěna jak u nemocných s arteriální hypertenzí,³⁹ tak u nemocných se srdečním selháním.⁴⁰ Zvýšení tuhosti cév je uznávaným silným a nezávislým rizikovým faktorem infarktu myokardu.⁴¹ Podobné mechanismy by mohly být také příčinou častějšího cerebrovaskulárního poškození, kde vliv aldosteronu na karotické tepny byl prokázán například ve zvýšení intimomediální tloušťky u PHA ve srovnání s esenciálními hypertenzí.²⁶ Je otázkou, do jaké míry se na kardiovaskulární rizikovosti nemocných s PHA podílejí i metabolické

účinky aldosteronu. U těchto pacientů byl ve srovnání s esenciálními hypertoniky pozorován častější výskyt metabolického syndromu,⁴² dávající do souvislosti s vyššími hodnotami cirkulujícího resistinu.⁴³ Na druhou stranu, v práci Cateny a spol.⁴⁴ se závažnější inzulinová rezistence vyskytovala u esenciální hypertenze, ačkoli adrenalectomie i léčba antagonisty mineralokortikoidních receptorů vedla u nemocných s PHA ke zlepšení inzulinové senzitivity. Vliv inzulinové rezistence navozené aldosteronem na zvýšení kardiovaskulární morbidity proto zatím zůstává nejasný.

Poškození ledvin u primárního hyperaldosteronismu

Přestože již v roce 1977 popsal Danforth⁴⁵ závažné změny v biopsiích renální tkáně pacientů s primárním hyperaldosteronismem, úloha chronicky zvýšených koncentrací aldosteronu v rozvoji ledvinového poškození u těchto nemocných byla dlouho nejasná. Navíc výsledky jednotlivých studií nejsou příliš konzistentní. Zatímco práce Nishimury⁴⁶ prokázala renální insuficienci u 7 % z 58 pacientů s PHA, v retrospektivní analýze German Conn's Registry byla zvýšená sérová koncentrace kreatininu přítomna ve značně vyšším procentu (29 %),⁴⁷ přičemž nezávislým prediktorem postižení byla kromě věku především vysoká hodnota aldosteronu a hypokalemie.

Několik studií se zabývalo zejména mikroalbuminurií jako markerem časného poškození ledvin. Také zde pánují v pozorované prevalenci mikroalbuminurie výrazné rozdíly, vysvětlitelné nejspíše různou závažností a dobou trvání hypertenze.^{45,46} Halimi a spol. prokázali u dosud neléčených pacientů s APA vyšší exkreci albuminu močí ve srovnání se stejně těžkou esenciální hypertenzí, taktéž dosud neléčenou.⁴⁸ 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. Další důležité poznatky přinesly prospektivní studie, které se zaměřily na vliv specifické terapie na regresi mikroalbuminurie. Ribstein a spol.⁴⁹ prokázali významný pokles exkrece albuminu, ale také glomerulární filtrace a efektivního průtoku plazmy ledvinami šest 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 a spol.⁵⁰ po devítiletém sledování pacientů s PHA po adrenalectomii nebo terapii spironolaktonem prokázali, že pokles mikroalbuminurie do fyziologických hodnot u těchto nemocných byl signifikantně častější než u esenciálních hypertoniků, a tento efekt nezávisel na výšce krevního tlaku. Obě tyto studie naznačují vliv aldosteronem navozené, reverzibilní relativní glomerulární hyperfiltrace u PHA. Také již zmíněná analýza German Conn's Registry⁴⁷ 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 jednom roce léčby.⁵¹

Z výsledků výše zmíněných studií se tedy zdá, že u PHA dochází alespoň k částečně reverzibilním, spíše funkčním změnám, charakterizovaným expanzí plazmatického volumu, zvýšeným perfuzním 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 a spol.⁵² prokázala, že prediktorem závažnějšího renálního poškození a horších výsledků po léčbě je nejen délka trvající a těžší hypertenze, ale také neúplná suprese a vyšší plazmatické koncentrace reninu před zahájením specifické terapie. Ty autoři vysvětlují vlivem chronické hypertenze a profibrotického působení aldosteronu na poškození intrarenálních cév s následnou glomerulární hypoperfuzí a „escape fenoménem“ reninu.⁵³

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 nefropatií⁵⁴ a chronickým renálním onemocněním.⁵⁵

Závěr

Z neustále se rozrůstajícího souboru prací zaměřených na primární hyperaldosteronismus se ukazuje, že toto onemocnění není zdaleka tak benigní, jak se zprvu zdálo. V důsledku dlouhodobé expozice zvýšeným koncentracím aldosteronu dochází ke strukturálnímu i funkčnímu poškození cílových orgánů, zejména kardiovaskulárního systému a ledvin, a to nezávisle na výši krevního tlaku. U těchto nemocných bylo opakovaně prokázáno zvýšené riziko cévních mozkových příhod, ischemické choroby srdeční i srdečních arytmií ve srovnání s pacienty s esenciální hypertenzí. Přestože přesné mechanismy vedoucí k tomuto poškození nejsou ještě dokonale objasněny, dlouhodobé sledování pacientů s PHA ukazuje na velmi dobrou účinnost specifické terapie, ať už jde o adrenalectomii, nebo o dlouhodobou léčbu antagonisty mineralokortikoidních receptorů. Z toho důvodu by měla být diagnóza PHA včas odhalována, aby bylo možné adekvátní léčbou tohoto onemocnění uvedeným komplikacím předcházet.

Literatura

1. Plouin P-Fo, Amar L, Chatellier G, et al. Trends in the prevalence of primary aldosteronism, aldosterone-producing adenomas, and surgically correctable aldosterone-dependent hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:774–777.
2. Mulatero P, Stowasser M, Loh K-C, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1045–1050.
3. Štrauch B, Zelinka T, Hampf M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Human Hyper* 2003;17:349–352.
4. Gordon RD. The challenge of more robust and reproducible methodology in screening for primary aldosteronism. *J Hypertens* 2004;22:251–255.
5. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, et al. Primary aldosteronism: Factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* 2001;135:258–261.
6. Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM. Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *Am J Surg* 1964;107:159–172.
7. Laragh JH. Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: The use of renin and aldosterone profiles. *Am J Med* 1973;55:261–274.
8. Rocha R, Funder JW. The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular system. *Ann N York Acad Sci* 2002;970:89–100.
9. Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest* 1996;98:1063–1068.
10. Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int* 2004;66:1–9.
11. Rossi G, Boscaro M, Ronconi V, et al. Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:104–107.
12. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
13. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–1321.
14. Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol* 2002;283:H1802–H1810.
15. Weber K, Brilla C. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991;83:1849–1865.
16. Neves MF, Amiri F, Virdis A, et al. Role of aldosterone in angiotensin II-induced cardiac and aortic inflammation, fibrosis, and hypertrophy. *Can J Physiol Pharmacol* 2005;83:999–1006.
17. Funder JW. Mineralocorticoid receptor activation and oxidative stress. *Hypertension* 2007;50:840–841.
18. Marney AM, Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Clin Sci* 2007;113:267–278.
19. Muiesan ML, Salvetti M, Pagni A, et al. Inappropriate left ventricular mass in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2008;52:529–534.
20. Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med* 2008;168:80–85.
21. Rossi GP, Sacchetti A, Pavan E et al. Remodeling of the left ventricle in primary aldosteronism due to Conn's adenoma. *Circulation* 1997;95:1471–1478.
22. Shigematsu Y, Hamada M, Okayama H, et al. Left ventricular hypertrophy precedes other target-organ damage in primary aldosteronism. *Hypertension* 1997; 29:723–727.
23. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, et al. Vascular hypertrophy and remodeling in secondary hypertension. *Hypertension* 1996;28:785–790.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Lijnen P, Petrov V. Induction of cardiac fibrosis by aldosterone. *J Molecul Cell Cardiol* 2000;32:865–879.
28. 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.
29. 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.
30. Rizzoni D, Muiesan ML, Porteri E, et al. Relations between cardiac and vascular structure in patients with primary and secondary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:985–992.

31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Steichen O, Amar L, Plouin P. Cardiovascular complications in patients with primary hyperaldosteronism: A controlled cross-sectional study. *J Hypertens* xx;28:e302–e303.
35. Born-Frontsberg E, Reincke M, Rump LC, et al. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: Results of the German Conn's Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1125–1130.
36. Boixel C, Fontaine V, Rucker-Martin C, et al. Fibrosis of the left atria during progression of heart failure is associated with increased matrix metalloproteinases in the rat. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:336–344.
37. Zannad F, Alla F, Dousset B, et al. 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;102:2700–2706.
38. Ramires FJA, Mansur A, Coelho O, et al. Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;85:1207–1211.
39. Blacher J, Amah G, Girerd X, et al. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10:1326–1334.
40. Duprez DA, De Buyzere ML, Rietzschel ER, et al. Inverse relationship between aldosterone and large artery compliance in chronically treated heart failure patients. *Eur Heart J* 1998;19:1371–1376.
41. Blacher J, Asmar R, Djane S, et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1111–1117.
42. Fallo F, Veglio F, Bertello C, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:454–459.
43. Iacobellis G, Petramala L, Cotesta D, et al. Adipokines and cardiometabolic profile in primary hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* xx;95:2391–2398.
44. Catena C, Lapenna R, Baroselli S, et al. Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: A follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3457–3463.
45. Danforth Jr DN, Orlando MM, Bartter FC, et al. Renal changes in primary aldosteronism. *J Urol* 1977;117:140–144.
46. Nishimura M, Uzu T, Fujii T, et al. Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 1999;33:261–266.
47. Reincke M, Rump LC, Quinkler M, et al. Risk factors associated with a low glomerular filtration rate in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:869–875.
48. Halimi J-M, Mimran A. Albuminuria in untreated patients with primary aldosteronism or essential hypertension. *J Hypertens* 1995;13:1801–1802.
49. Ribstein J, Du Cailar G, Fessler P, et al. Relative glomerular hyperfiltration in primary aldosteronism. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1320–1325.
50. Sechi LA, Novello M, Lapenna R, et al. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *J Am Med Assoc* 2006;295:2638–2645.
51. Sechi LA, Di Fabio A, Bazzocchi M, et al. Intrarenal hemodynamics in primary aldosteronism before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1191–1197.
52. Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Relationships of plasma renin levels with renal function in patients with primary aldosteronism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:722–731.
53. Sechi LA, Colussi G, Di Fabio A, et al. Cardiovascular and renal damage in primary aldosteronism: Outcomes after treatment. *Am J Hypertens* xx;23:1253–1260.
54. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:940–951.
55. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Antagonists of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: An uncontrolled pilot study. *Am J Kidney Dis* 2005;46:45–51.
56. Kozakova M, Buralli S, Palombo C, et al. Myocardial ultrasonic backscatter in hypertension: Relation to aldosterone and endothelin. *Hypertension* 2003;41:230–236.
57. Matsumura K, Fujii K, Oniki H, et al. Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy in hypertension. *Am J Hypertens* 2006;19:13–18.
58. 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.

Došlo do redakcije 13. 6. 2011

Prijato 14. 6. 2011