

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

**AUTOREFERÁT DOKTORSKÉ DIZERTAČNÍ PRÁCE**



**ALTERACE KARDIOVASKULÁRNÍHO SYSTÉMU ENDOKRINNĚ  
PODMÍNĚNÝCH HYPERTENZÍ, DIAGNOSTICKÉ A LÉČEBNÉ ASPEKTY**

MUDr. Ondřej Petrák

Praha, 2007

**Dizertační práce byla vypracována v rámci doktorského studijního programu  
v biomedicině na III. interní klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze.**

**Autor:** MUDr. Ondřej Petrák  
**Školitel:** Prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.  
**Adresa:** III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U nemocnice 1  
128 08 Praha 2

**Obor:** Fyziologie a patofyziologie člověka  
**Oponenti:**

**Autoreferát byl rozeslán dne:.....**

**Obhajoba dizertace se koná dne.....v hodin.....**

**S dizertací je možné se seznámit na děkanátě 1. lékařské fakulty UK,  
Kateřinská 32, 121 08 Praha 2.**

**Předseda komise pro obhajobu:  
Prof. MUDr. Stanislav Trojan, DrSc.  
Fyziologický ústav 1. LF UK  
Albertov 5  
121 08 Praha 2**

## Obsah

Seznam použitých zkratek	5
<b>1. Úvod do problematiky</b>	6
<b>2. Primární hyperaldosteronismus</b>	6
<b>3. Feochromocytom</b>	7
<b>4. Změny centrálních tepen elastického typu důsledkem arteriální hypertenze</b>	8
<b>4.1. Remodelace velkých tepen</b>	8
<b>4.2. Pulzní vlna</b>	10
<i>4.2.1. Rychlost šíření pulzní vlny (PWV)</i>	10
<i>4.2.2. Analýza pulzní vlny (PWA) a augmentační index (AI)</i>	11
<b>4.3. Hlavní faktory ovlivňující aortální rigidity</b>	12
<b>4.4. Význam vyšetření aortální rigidity</b>	12
<b>5. Ateroskleróza a art.hypertenze</b>	13
<b>5.1. Endoteliální dysfunkce</b>	13
<b>5.2. Diagnostické možnosti endoteliální dysfunkce</b>	14
<i>5.2.1. Biochemické markery endoteliální dysfunkce</i>	14
<i>5.2.1.1. E-selektin</i>	15
<i>5.2.1.2. Von Willebrandův faktor</i>	15
<i>5.2.1.3. Tkáňový aktivátor plasminogenu</i>	16
<b>5.3. Proteiny akutní fáze</b>	16
<i>5.3.1. Proteiny akutní fáze a jejich vztah k ateroskleróze</i>	16
<i>5.3.1.1. C-reaktivní protein</i>	16
<i>5.3.1.2. Fibrinogen</i>	17
<i>5.3.1.3. Orosomukoid</i>	17
<b>6. Cíle práce</b>	18
<b>7. Vyšetření vlastností centrálních tepen u pacientů s endokrinní hypertenzí</b>	19
<b>7.1. Souhrnná metodika</b>	19
<i>7.1.1. Laboratorní metody</i>	19
<i>7.1.2. Měření krevního tlaku</i>	19
<i>7.1.3. Vyšetření vlastností centrálních tepen</i>	19

7.1.3.1. <i>Analýza pulzní vlny</i>	20
7.1.3.2. <i>Vyšetření rychlosti šíření pulzní vlny aortou</i>	20
7.1.4. <i>Statistické metody</i>	20
<b>7.2. Vyšetření vlastností centrálních tepen u pacientů s feochromocytomem</b>	21
<b>7.3. Vyšetření vlastností centrálních tepen u pacientů s primárním hyperaldosteronismem</b>	23
<b>8. Biochemické markery endoteliální dysfunkce u pacientů s endokrinní a esenciální hypertenzí</b>	26
<b>9. Stanovení markerů zánětu u pacientů s feochromocytomem</b>	28
<b>10. Variabilita krevního tlaku u feochromocytomu</b>	33
<b>11. Souhrn výsledků</b>	36
<b>12. Závěr</b>	39
<b>13. Summary</b>	40
<b>14. Použitá literatura</b>	41
<b>15. Vlastní publikace autora</b>	47

## **Seznam použitých zkratek :**

AI – augmentační index  
APP – proteiny akutní fáze  
ARR – poměr plazmatického aldosteronu k plazmatické reninové aktivitě  
CRP – C reaktivní protein  
CT – počítačová tomografie  
HDL – lipoproteiny o vysoké hustotě  
HT – arteriální hypertenze  
ICHS – ischemická choroba srdeční  
ICAM-1 – intercelulární cytoadhezivní molekula-1  
IL-1 – interleukin 1  
INF gama – interferon gama  
LDL – lipoproteiny s nízkou hustotou  
LFA-1 - lymfocytární antigen  
M-CSF – faktor stimulující růst kolonií makrofágů  
MCP-1 – monocyty atrahující protein 1  
MRI - magnetická rezonance  
mRNA – „messenger“ ribonukleová kyselina  
NaCl – chlorid sodný  
NO – oxid dusnatý  
PA – plazmatický aldosteron  
PAF – faktor aktivující krevní destičky  
PDGF - destičkové růstové faktory (platelet-derived growth factor)  
PH – primární hyperaldosteronismus  
PRA – plazmatická reninová aktivita  
PWA – analýza pulzní vlny  
PWV – rychlost šíření pulzní vlny  
t-PA – tkáňový aktivátor plazminogenu  
TNF alfa – tumor nekrotizující faktor alfa  
VCAM-1 - vaskulární cytoadhezivní molekula 1  
VIP - vazoaktivní intestinální peptid  
VLA-4 – lymfocytární integrinová molekula zprostředkující vazbu s VCAM 1  
vWF – von Willebrandova choroba

## 1. Úvod do problematiky

Sekundární hypertenze je charakterizována přítomností konkrétní vyvolávající příčiny vysokého tlaku, která je často odstranitelná. Tvoří asi 5-10% všech forem vysokého krevního tlaku a častěji se vyskytuje u těžších forem arteriální hypertenze. Endokrinně podmíněná hypertenze je způsobená patologickou nadprodukcí hormonů, které přímo či nepřímo ovlivňují kardiovaskulární systém. Naší práci jsme zaměřili na vybrané aspekty alterace kardiovaskulárního systému u dvou endokrinně podmíněných forem hypertenze – primárního hyperaldosteronismu a feochromocytomu. V popředí našeho zájmu bylo zkoumání vlivu jednotlivých hormonů na funkci centrálních tepen elastického typu, rozvoj endoteliální dysfunkce a na variabilitu krevního tlaku.

## 2. Primární hyperaldosteronismus

Primární hyperaldosteronismus je syndrom způsobený autonomní nadprodukcí aldosteronu z kůry nadledvin a patří k nejčastější endokrinně podmíněné hypertenzi. Výskyt se v různých populacích mezi neselektovanými hypertoniky pohybuje mezi 5 až 14% (Fardella et al 2000; Gordon et al 1994; Loh et al 2000; Rossi et al 2006; Young 2003) a až u 20% pacientů s těžkou hypertenzí (Calhoun et al 2002; Štrauch et al 2003). Nejčastěji je podmíněn bilaterální hyperplazií nadledvin nebo unilaterálním adenomem, ostatní formy jsou vzácné. Nadprodukce aldosteronu způsobuje mírnou expanzi plazmatického volumu, retenci sodíku a vzestup periferní rezistence.

K typickým klinickým projevům patří arteriální hypertenze, hypokalémie, zvýšení kaliurézy, hypernatrémie a metabolická alkalóza. Arteriální hypertenze je většinou středně těžká až těžká, mnohdy farmakorezistentní. Hypokalémie se může projevit neuromuskulárními poruchami, svalovou slabostí, poruchami srdečního rytmu (extrasystoly, fibrilace síní) a mírnou polyurií (při kaliopenické nefropatii). U pacientů s déle trvajícími formami primárního hyperaldosteronismu byla popsána vysoká prevalence hypertrofie levé komory srdeční a ischemie myokardu (Matsumura et al 2006; Napoli et al 1999), cerebrovaskulárních příhod a renální insuficience (Nishimura et al 1999).

Aldosteron má rychlý negenomický účinek zprostředkovaný interakcí s minerokortikoidním receptorem, který vede k poškození cév (Duprez et al 2000), stimuluje fibrózu myokardu (Weber 2000) a ledvin s mikroalbuminurií (Brown 2005), takže tyto změny nejsou pouze důsledkem přítomné hypertenze.

Vliv aldosteronu není omezen jen na kardiovaskulární systém. U pacientů s primárním hyperaldosteronismem se vyskytuje častěji metabolický syndrom X (Fallo et al 2006) s inzulinovou rezistencí (Widimský et al 2000), která se po úspěšné operaci upravuje (Šindelka et al 2000). Negativní působení aldosteronu je příčinou častějších kardiovaskulárních komplikací ve srovnání s esenciálními hypertonií (Milliez et al 2005).

### **3. Feochromocytom**

Feochromocytom je neuroendokrinní nádor vycházející z chromafinní tkáně nadledvin, jenž má schopnost produkovat, skladovat a metabolizovat katecholaminy (Lenders et al 2005). Nádory z chromafinní tkáně vycházející z ganglií vegetativního nervového systému mimo oblast nadledvin jsou označovány jako paragangliomy. Prevalence feochromocytomu v populaci hypertoniků se pohybuje mezi 0,1-0,5% (Ariton et al 2000; Omura et al 2004). Může se vyskytovat ve sporadické formě či jako geneticky podmíněná forma.

Sekrece katecholaminů je velmi variabilní. Malé feochromocytomy mají sklon k výraznější produkci aktivních katecholaminů, zatímco velké tumory mají větší rezervoár a sekrece do oběhu může být výrazně menší či dochází k vyplavení již inaktivních forem (Crout & Sjoerdsma 1964). Také může docházet ke konzumpci katecholaminů již ve vlastní tkáni tumoru. Charakter obtíží je závislý na sekreční schopnosti. Trvalá nadprodukce katecholaminů může způsobit jen mírnou hypertenzi s občasnými paroxysmy důsledkem desenzitizace adrenergických receptorů při jejich dlouhodobé stimulaci (Tsujimoto et al 1987). Méně aktivní nádory s cyklickým uvolňováním biogenních aminů, tak způsobují výraznější paroxysmální symptomatologii typickou pro feochromocytom. Charakteristika obtíží odráží typ dominantně tvořené látky a její afinita k příslušnému adrenergickým receptoru. Převážná nadprodukce noradrenalinu (noradrenergní fenotyp) způsobuje častěji hypertenzi oproti nadprodukcí adrenalinu (adrenergní fenotyp), kde bývají spíše paroxysmální symptomy (Ito et al 1992).

Bolesti hlavy, nadměrné pocení a palpitace patří k nespecifickým, ale typickým projevům feochromocytomu. Art.hypertenze bývá většinou mírná s paroxysmy náhlého výrazného vzestupu krevního tlaku v závislosti na uvolňování katecholaminů do krevního oběhu. Excesivní nadprodukce katecholaminů s náhlými vzestupy krevního tlaku ohrožuje nemocného ischemií myokardu, rozvojem katecholaminové kardiomyopatie s akutním srdečním selháním či arytmiemi (Connolly & Mariathas 1994; Lin et al 2007; Scott et al 1988; Shimizu et al 1992). Méně často mohou obtíže souviset s lokálním útlakem tumoru

(bolesti břicha nebo náhlá příhoda břišní při ruptuře objemného tumoru) (Kobayashi et al 2005). Vzácně jsou popisovány horečnaté projevy, nejspíše důsledkem nadměrné produkce pyrogenních substancí (IL-6) (Kang et al 2005; Minetto et al 2003; Suzuki et al 1991).

Doposud bylo zmíněno více než 80 různých projevů feochromocytomu (Manger 2006).

S metabolickým působením katecholaminů souvisí i porucha glukózové tolerance až rozvoj sekundárního diabetes mellitus (Turnbull et al 1980). Hypermetabolické působení katecholaminů může vést k hmotnostnímu úbytku (Widimský 2004).

#### 4. Změny centrálních tepen elastického typu důsledkem arteriální hypertenze

K základním fyziologickým funkcím tepen patří vedení krve (*conduit function*) a nárazníková funkce (*cushion function*) (Nichols et al 2005; O'Rourke 1995). Nárazníková funkce je typická pro velké centrální tepny elastického typu, které umožňují přeměnu pulzního toku krve z levé komory srdeční v kontinuální. Vzestup rigidity cévní stěny důsledkem remodelace struktury média vede k porušení této funkce. Ztráta elasticity je fyziologická při stárnutí organismu, patologicky vzniká při dlouhodobém přetěžování centrálních tepen vysokým krevním tlakem. Tento proces se označuje jako arterioskleróza a jeho výsledkem je vzestup pulzního a systolického tlaku v centrálním řečišti s postupným rozvojem systolické hypertenze, což způsobuje zvýšené dotížení levé komory srdeční (Souček 2002). Na rozdíl od poruchy vedení krve, která nastává důsledkem aterosklerotického zužování průsvitu tepny plátem, dochází k poškození orgánů proti proudě toku krve, tedy myokardu (O'Rourke 1995) (tabulka č.1).

**Tabulka č.1.** Základní rozdíly mezi aterosklerózou a arteriosklerózou dle (Souček 2002)

	<b>Ateroskleróza</b>	<b>Arterioskleróza</b>
<b>Anatomická lokalizace</b>	fokálně	difúzně v elastických artériích
<b>Cévní lokalizace</b>	intima	media
<b>Cévní efekt</b>	spíše konstriktce	spíše dilatace
<b>Následek</b>	distálně → ischémie	proximálně → zvýšené dotížení levé komory

##### 4.1. Remodelace velkých tepen

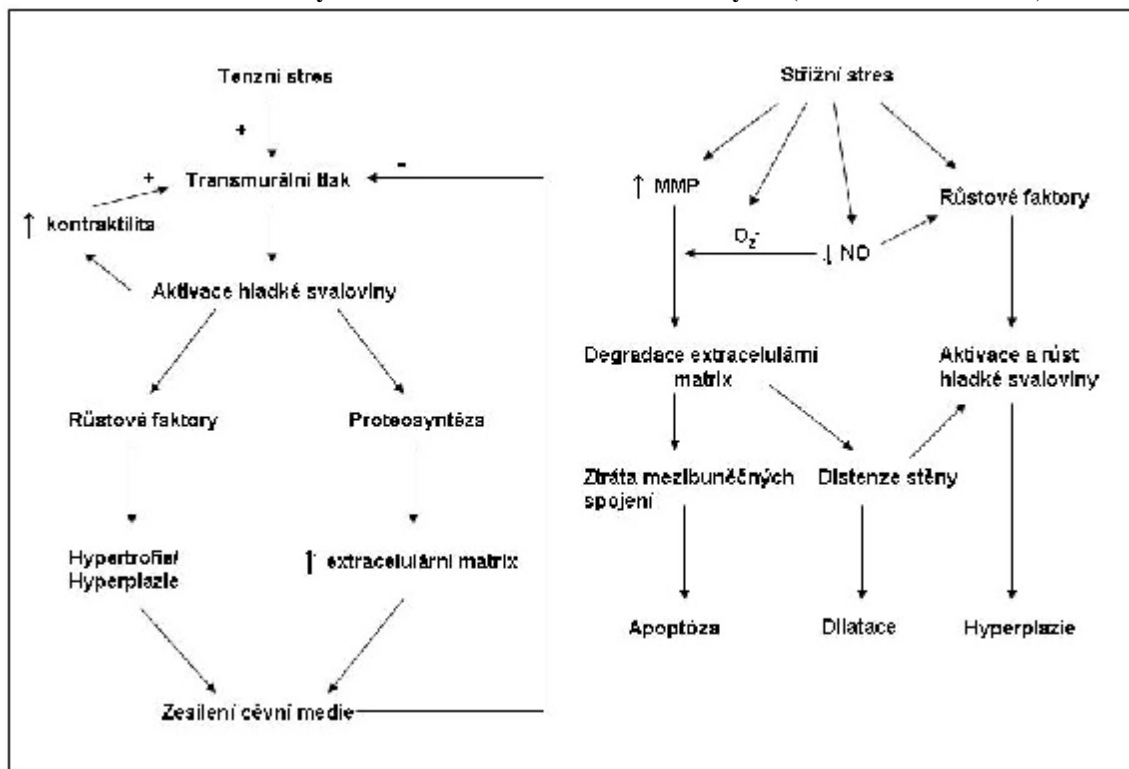
Mechanické podněty působící na cévní stěnu jsou dvojího druhu – tenzní (*tensile*) stres a sřížní (*shear*) stres (obrázek č.1). Tenzní stres je síla způsobená tlakovou vlnou a působí kolmo na cévní stěnu. Lze jej odvodit z Laplaceova zákona – je přímo úměrná krevnímu tlaku, poloměru cévy a nepřímo úměrná tloušťce cévní stěny. Vysoký tenzní stres ovlivňuje médii artérie a je odpovědný za hypertrofii cévní stěny, ale i myokardu (Folkow



1982). Střížní stres je dán silou způsobenou proudovou vlnou a působí podél cév. Je přímo úměrný rychlosti proudící krve a její viskozitě a nepřímo úměrný poloměru cévy. Na střížní stres reaguje především cévní intima. Ovlivňuje zejména morfologickou přestavbu cévní stěny, rozměry cévy a metabolismus endoteliálních buněk. Střížní stres působí jako stimul pro produkci vazodilatačních substancí cévní stěnou, především oxidu dusnatého (Bevan 1997).

Velké tepny reagují pod mechanickým stresem remodelací své cévní stěny. Vzestup krevního tlaku vede k distenzi stěny cévní, zvětšení průměru cévy a snížení tloušťky stěny cévní. To způsobuje vzestup tenzního stresu a následně aktivaci buněk hladké svaloviny cév s produkcí extracelulární matrix takovým způsobem, aby došlo k normalizaci cévního napětí (Glagov et al 1992; Intengan & Schiffrin 2001). Tvorba extracelulární matrix zahrnuje především produkci kolagenních vláken, zejména kolagenu typu I, III, IV a fibronektinu, což vede k desintegraci původně rovnoběžně uspořádaných elastinových vláken a depozici vápníkových solí (Bardy et al 1996; Intengan et al 1999; Sasamura et al 2006). Dojde sice k zesílení medie, ale zároveň k rozšíření cévy a jejímu prodloužení. Aorta se tedy stává vinutou. Navíc změna v poměru elastin-kolagen vede k snížení cévní poddajnosti a zvýšení rigidity. Kromě mechanických sil se na cévní remodelaci podílí řada hormonálních působků, zejména systém renin-angiotensin-aldosteronový a vegetativní nervový systém (Safar 2005).

Obrázek č. 1. Vliv mechanických sil na strukturu a funkci cévní stěny dle (Safar & O'Rourke 2006).



## **4.2. Pulzní vlna**

Vzestup aortální rigidity se projeví ve změně tvaru a rychlosti šíření pulzní vlny. Na tomto pokladě lze neinvazivně studovat změny v centrálním tepenném řečišti elastického typu. Za fyziologických okolností je činností levé komory myokardu generována primární (dopředná) tlaková vlna, která se šíří podél velkých tepen do periferie, kde se odráží a navrací zpět jako sekundární (odražená) tlaková vlna. Jako místo odrazu se předpokládá počátek rezistenčního řečiště, kde dochází k největšímu větvení tepen (O'Rourke 1967).

Vlastnosti primární tlakové vlny jsou závislé na funkci levé komory a následně na vlastnostech centrálních elastických tepen, zatímco sekundární vlna je dána především rychlostí šíření tlakové vlny a místem odrazu (O'Rourke 1995). Jak tlaková vlna postupuje krevním řečištěm dochází ke změnám pulzního tlaku, zatímco střední tlak zůstává neměnný. Zvětšuje se amplituda pulzního tlaku, převážně zvyšováním systolického krevního tlaku. Tento jev se nazývá amplifikace krevního tlaku a bývá vyjádřen u mladých jedinců (Kroeker & Wood 1955). Příčiny jsou komplexní a spočívají převážně ve vlastnostech velkých tepen a vzájemné interakci primární a sekundární tlakové vlny (Kroeker & Wood 1955; Souček 2002).

Neinvazivní studium velkých tepen zahrnuje dvě základní metody, a to stanovení rychlosti šíření pulzní vlny (PWV – pulse wave velocity) a analýzu pulzní vlny (PWA – pulse wave analysis). Vyšetření se provádí sphygmograficky pomocí tlakových senzorů, které snímají signály z povrchově uložených tepen (a. radialis, a. carotis communis a a. femoralis).

### **4.2.1. Rychlost šíření pulzní vlny (PWV)**

Princip spočívá ve zjištění vzdálenosti dvou míst na povrchu těla a následného časového posunu vln mezi těmito místy. Vlastnosti aortálního řečiště se stanovují měřením karotido-femorálního šíření pulzní vlny se senzory umístěnými na společné krční tepně a stehenní tepně. Toto vyšetření je považováno za zlatý standard ve vyšetřování cévní rigidity (Laurent et al 2006). Čím rychlejší je pulzní vlna, tím větší je rigidita stěny sledované cévy. Jedná se o parametr, který je závislý jak na struktuře, tak na funkci cévní stěny. Hlavní funkční determinantou je aktuální krevní tlak, neboť vysoký tlak více rozpíná cévní stěnu a vede k zvýšení rigidity.

#### 4.2.2. Analýza pulzní vlny (PWA) a augmentační index (AI)

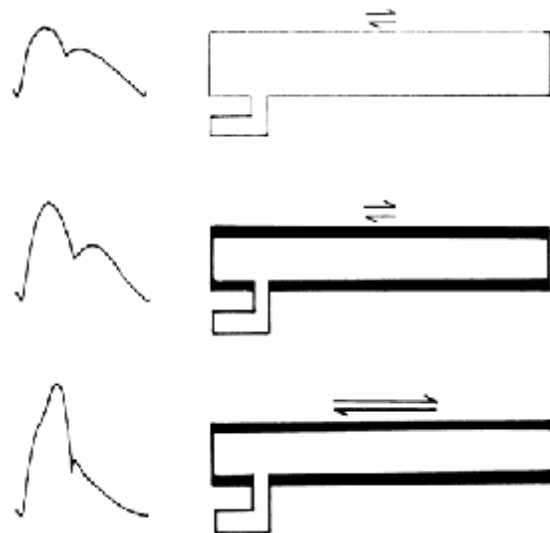
Záznam pulzní vlny se provádí pomocí sondy, která se přikládá na a.radialis. Výsledný grafický záznam pulzní vlny je tvořen sumací dopředné tlakové vlny a odražené tlakové vlny (obrázek č.2) a součástí přístroje je zabudovaný software umožňující převod zjištěných hodnot z periferní cévy na hodnoty v centrálním tepenném řečišti.

Odražená tlaková vlna spadá u mladých jedinců do diastoly a postupem věku do pozdní systoly. Pokud spadá do sestupné fáze tlakové křivky nemusí navyšovat systolický krevní tlak, avšak posun do časné fáze systoly již vede k sumaci s dopřednou tlakovou vlnou (obrázek č.2). Toto navýšení se vyjadřuje jako augmentační index, neboli index navýšení tlaku (obrázek č.3) (Souček 2002).

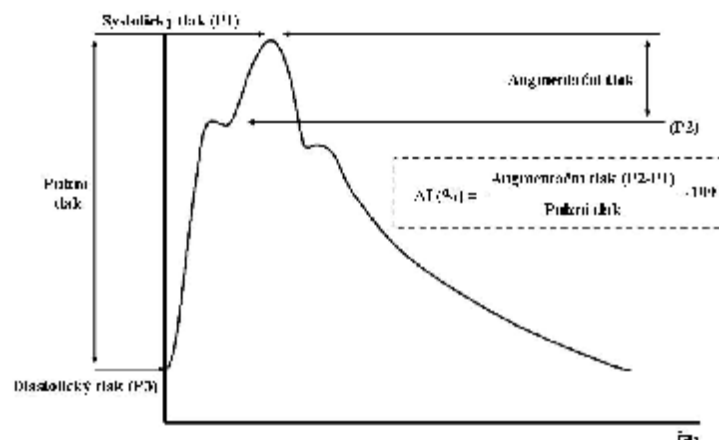
**Obrázek č. 2.** Horní obrázek ukazuje fyziologický nálezu u mladého člověka, při plně zachované elasticitě velkých tepen a rychlosti šíření tlakové vlny. Sekundární vlna se vrací v diastole a napomáhá perfúzi koronárního řečiště.

Uprostřed je znázorněna porušená poddajnost velkých tepen při dosud zachované nízké rychlosti šíření tlakové vlny. Sekundární vlna se vrací v časné diastole.

Dolní obrázek ukazuje porušenou nárazníkovou funkci tepen s vzestupem aortální rigidity a rychlosti šíření pulzní vlny. Sekundární vlna se vrací v systolické fázi a přispívá ke zvýšení systolického krevního tlaku, a také zvýšení afterloadu levé komory. Příznivý efekt na koronární perfúzi odpadá.  
Dle (O'Rourke 1995)



Centrální augmentační index lze vypočítat jako rozdíl hodnot krevního tlaku mezi vrcholem sekundární a primární vlny (tzv. augmentační tlak) vyjádřený jako procento z pulzního tlaku (Kelly et al 1989) (obrázek č.2). U mladších jedinců může hodnota augmentačního tlaku dosahovat záporných hodnot, ale s věkem dochází k postupnému růstu k hodnotám až 50% u starých osob či těžkých hypertoniků.



**Obrázek č. 3. Centrální augmentační index.** Záznam ukazuje navýšení systolického tlaku důsledkem časného návratu odražené vlny. Rozdíl tlaků mezi odraženou (sekundární) vlnou a dopřednou (primární) vlnou se označuje jako augmentační tlak. Poměr augmentačního tlaku k pulznímu tlaku se označuje jako augmentační index (AI). Zpracováno dle (Laurent et al 2006).

K hlavním determinantám, které ovlivňují hodnoty augmentačního indexu patří rychlost šíření pulzní vlny a změny v místě odrazu vln, resp. posunutí proximálním směrem.

### 4.3. Hlavní faktory ovlivňující aortální rigiditu

Hlavní faktory ovlivňující PWV jsou věk a krevní tlak, zatímco AI je navíc ovlivněn pohlavím, srdeční frekvencí a tělesnou výškou (O'Rourke et al 2001; Safar & O'Rourke 2006). Obě hodnoty mohou být modifikovány přidruženými onemocněními jako je diabetes mellitus, dyslipidémie, generalizovaná ateroskleróza, akutní či chronické zánětlivé onemocnění a životním stylem, zejména kouřením (O'Rourke et al 2001; Safar & O'Rourke 2006).

### 4.4. Význam vyšetření PWV a PWA

Aortální PWV a AI mají nezávislou prediktivní hodnotu v určování kardiovaskulární mortality, fatálních a nefatálních koronárních syndromů a fatálních cévních mozkových příhod jak v neselektované populaci (Shokawa et al 2005; Willum-Hansen et al 2006), tak u pacientů s nekomplikovanou esenciální hypertenzí (Boutouyrie et al 2002; Laurent et al 2001; Laurent et al 2003; Williams et al 2006), diabetes mellitus 2. typu (Cruickshank et al 2002; Shoji et al 2001), u nemocných v terminální fázi ledvinného selhání (Blacher et al 2002; London et al 2001) a v populaci starých osob (Meaume et al 2001; Sutton-Tyrrell et al 2005).

Vzhledem k tomu, že se jedná o poměrně snadné vyšetření bylo stanovení rychlosti šíření pulzní vlny a augmentačního indexu zařazeno do Evropských doporučení pro léčbu hypertenze jako fakultativní vyšetřovací metoda sloužící k určení kardiovaskulárního rizika (Mancia et al 2007).

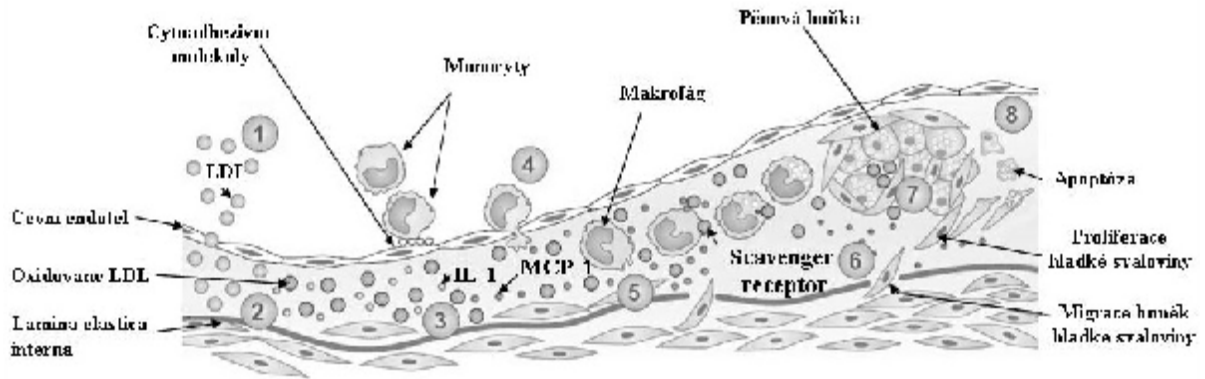
## **5. Ateroskleróza a art. hypertenze**

Ateroskleróza je dlouhodobé zánětlivě-degenerativní onemocnění tepen (Libby et al 2002). V případě aterosklerózy je art. hypertenze jen jeden z rizikových faktorů, společně s řadou dalších, jako je dyslipidémie, diabetes mellitus, obezita, kouření a nově se předpokládá i možný podíl chronické infekce (Češka 2005). V důsledku působení těchto aterogenních podnětů dochází k poruše homeostázy a integrity endotelu. Právě poškození endoteliální bariéry je spouštěcím faktorem aterosklerózy. Toto časné stádium, které není klinicky detekovatelné, je označované jako endoteliální dysfunkce (Libby et al 2002).

### **5.1. Endoteliální dysfunkce**

Endoteliální dysfunkce je považována za preklinické stádium aterosklerózy, ale je přítomna i po všechna další stadia včetně komplikací (Libby 2006). Schematický náčrt vývoje aterosklerotického plátu je na obrázku č. 4. Při iniciálním inzultu endotelu dochází k aktivaci chronického zánětlivého procesu nízkého stupně, který je spojen se ztrátou vazodilatačních a antitrombotických schopností endotelu a se vzestupem vazokonstrikčních a protrombotických působků. Poškození endoteliálních buněk hemodynamickými faktory (vysoký krevní tlak, střížní stres) či oxidativním poškozením (hypoxie) vede k zvýšenému průniku lipoproteinů (zejména LDL) do subendoteliálního prostoru (Witztum 1991). Následně dochází k jejich oxidační modifikaci, a to zejména peroxidací nenasycených mastných kyselin a spouští se tak řetězová reakce. Mírně oxidované LDL částice stimulují endoteliální buňky k produkci MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), který přitahuje monocyty do arteriální stěny (Qiao et al 1997). Oxidované částice dále indukují tvorbu specifických adhezivních molekul (selektiny, ICAM-1 a VCAM-1) a M-CSF (kolonie stimulující faktorů). V této fázi dochází k chemotaxi buněk monocytárního systému do místa léze a prostřednictvím adhezivních molekul k přichycení na povrch endotelie, „rollingu“ a průniku do subendoteliálního prostoru (O'Brien & Chait 1994). Silně oxidované LDL částice jsou pohlcovány prostřednictvím scavengerových receptorů makrofágů a vedou k tvorbě pěnových buněk. Také stimulují tvorbu inhibitoru plazminového aktivátoru-1 a tkáňového faktoru endotelovými buňkami, což zvyšuje prokoagulační potenciál (O'Brien & Chait 1994).

Oxidované partikule LDL mohou působit přímo cytotoxicky na endotelie, neboť mohou iniciovat zlomy v endoteliální membráně a v neposlední řadě modulují syntézu proaterogenních růstových faktorů a cytokinů a inhibují tvorbu vasorelaxačního faktoru NO (Fialova 1995).



**Obrázek č. 4. Schématické znázornění vývoje aterosklerotického plátu.** (1-2) Průnik lipoproteinů do cévní intimy s jejich následnou oxidační modifikací. (3-4) Lokální produkce cytokinů (MCP-1 a IL-1) vede k aktivaci endoteliálních buněk se zvýšenou expresí adhezivních molekul umožňující vstup monocyty. (5) Monocyty se subendoteliálně pod vlivem M-CSF transformují na makrofágy a zvyšují expresi scavengerových receptorů, pomocí kterých fagocytují modifikované lipoproteiny a přeměňují se v pěnové buňky. Pěnové buňky zvyšují produkci prozánětlivých cytokinů, superoxidů kyslíku a matrixových metaloproteináz. (6) Chemoatraktanty vedou též k přestupu buněk hladké svaloviny do subintimálních prostor. (7) Aktivované buňky hladké svaloviny produkují extracelulární matrix a spolu s pěnovými buňkami se podílejí na formaci aterosklerotického plátu. Tukové proužky se mění ve fibrózní pláty. (8) V dalších fázích dochází k růstu plátu s fibrotickými a regresivními změnami (kalcifikace), doprovázené i zánikem buněk s tvorbou lipidového jádra plátu. Zpracováno dle (Zipes et al 2005).

## 5.2. Diagnostické možnosti endoteliální dysfunkce

K dispozici jsou dvě skupiny metod - morfologické a biochemické. Morfologické zkoumají schopnost endotelu vyvolat vasodilataci. Tu je možno rozlišit na endotel-dependentní (stimulace acetylcholinem) a endotel-independentní (stimulace nitroprusidem sodným či nitroglycerinem), čímž je možno odlišit neendoteliální porušení vasodilatace (např. poruchou v cévní medii). K měření se využívají sonografické metody nebo bioptické metody se studiem dilatační schopnosti na bioptované gluteální arteriole. Biochemické metody spočívají ve stanovení jednotlivých působků vznikajících v procesu aterogeneze v periferní krvi. Žádná ze zmíněných metod však není považována za ideální.

### 5.2.1. Biochemické markery endoteliální dysfunkce

Snaha co nejlépe stratifikovat kardiovaskulární riziko u hypertoniků vede k hledání ideálního markeru, který odhalí tíž endoteliální dysfunkce, bude mít prognostickou hodnotu a

bude jím možno sledovat i efekt terapie. U nemocných s hypertenzí jsou na povrchu endotelu a leukocytů exprimovány a do krevního oběhu uvolňovány adhezivní molekuly ze skupiny selektinů (E-selektin, P-selektin), imunoglobulinové skupiny (ICAM-1, VCAM-1) a beta-2 integriny (Blann et al 1994; Blann & Waite 1996; Ferri et al 1998). V naší práci jsme se zaměřili na vybrané tři ukazatele detekující přítomnost endoteliální dysfunkce – E-selektin, von Willebrandův faktor a tkáňový aktivátor plasminogenu.

#### 5.2.1.1. *E-selektin*

E-selektin je považován za pravý marker endoteliální dysfunkce, který je exprimován pouze na aktivovaných endotelových buňkách. Jeho solubilní frakci, která vzniká odštěpením z povrchu endotelu pomocí proteáz, můžeme detekovat v krevní plazmě. U nemocných s arteriální hypertenzí jsou však výsledky zatím značně rozporuplné. Byla popsána signifikantně vyšší hladina E-selektinu u skupiny, kde nebyla art. hypertenze dostatečně kontrolována, zatímco při dobré kompenzaci art. tlaku se hodnoty nelišily od normotenzních zdravých kontrol (Ferri et al 1999; Hwang et al 1997). Někteří autoři zaznamenali korelaci hladin E-selektinu s diastolickým krevním tlakem (Blann et al 1994; Matsumoto et al 2000; Nomura et al 2002), jiné studie ji však neprokázaly (DeSouza et al 1997; Gearing et al 1992). Vyšší hladiny byly zjištěny u pacientů s koncentrickou hypertrofií levé komory oproti excentrické (Malmqvist et al 2002). Role tohoto markeru v rutinní praxi není dosud dořešena.

#### 5.2.1.2. *Von Willebrandův faktor*

Von Willebrandův faktor (vWF) je považován za marker vaskulárního poškození. Je skladován v intracelulárních Weibel-Palladeho tělískách a k jeho uvolnění dojde po stimulaci vasopressinem, trombinem, IL-1 či TNF (Lip & Blann 1997). Umožňuje adhezi destiček na obnaženou vrstvu subendotelia a slouží jako kofaktor či transportér pro koagulační faktor VIII. Jeho koncentrace záhy stoupají všude tam, kde došlo k poranění či poškození kontinuity endotelu, jako je tomu u zánětlivých či aterosklerotických změn. Podobně jako u E-selektinu byly vyšší hladiny popsány jen u neléčené hypertenze, zatímco u dobře kompenzované se hladiny neliší od zdravé normotenzní populace (Lip & Blann 1997). U hypertoniků byla popsána pozitivní korelace vWF s diastolickým tlakem (Vaziri et al 1993), mikroalbuminurií (Pedrinelli et al 1994) a indexem hmotnosti levé komory srdeční (Vaziri et al 1993). Vyšší hladiny vWF mohou predikovat vyšší riziko kardiovaskulární příhody, zejména u pacientů s již vyjádřenou formou ICHS (Lip & Blann 1997).

### 5.2.1.3. *Tkáňový aktivátor plasminogenu*

Tkáňový aktivátor plasminogenu (t-PA) je serinová proteáza produkovaná endoteliálními buňkami, kde bývá skladována v samostatných skladovacích granulech a její sekrece je jednak konstitutivní a jednak fakultativní (van den Eijnden-Schrauwen et al 1995). t-PA je součástí fibrinolytického systému a katalyzuje konverzi plasmatického plasminogenu na plasmin. Řada populačních studií prokázala vztah zvýšené bazální hladiny t-PA s ischemickou chorobou srdeční (Folsom et al 2001; Lowe et al 2004; Ridker et al 1993; Smith et al 1997) a s tromboembolickou cévní mozkovou příhodou (Lindgren et al 1996; Ridker et al 1994). U pacientů s lehkou formou esenciální hypertenze byla prokázána vyšší bazální hladina t-PA ve srovnání s normotenzními kontrolami (Jern et al 1997; Wall et al 1995) a také porucha v sekreci t-PA po stimulaci desmopresinem (Hrafnkelsdottir et al 1998).

## 5.3. **Proteiny akutní fáze**

Proteiny akutní fáze (APP) jsou sekreční proteiny jaterních buněk, jejichž tvorba a uvolňování do cirkulace jsou regulovány prozánětlivými cytokiny. Jednotlivé APP mají různorodé vlastnosti s převažujícím ochranným vlivem na tkáň. Většina APP svými účinky limituje rozsah zánětu, omezuje rozsah tkáňového poškození volnými leukocytárními proteázami a oxidačním stresem a připravuje podmínky pro reparační fázi zánětu. Mezi APP jsou však i proteiny s prozánětlivým charakterem urychlující nástup obranné reakce v časně fázi infekčního zánětu. Do skupiny APP patří i některé plasmatické proteiny nezánětových fyziologických dějů (např. koagulační faktory nebo inhibitory proteolýzy) (Maruna 2004).

V případě některých stavů s protražovanou zánětlivou stimulací však může dojít k dlouhodobé nadprodukci určitých APP s možnými patogenetickými důsledky.

### 5.3.1. **Proteiny akutní fáze a jejich vztah k ateroskleróze**

#### 5.3.1.1. *C-reaktivní protein*

Vysoce senzitivní C-reaktivní protein (CRP) je nově přiřazován k markerům endoteliální dysfunkce (Libby & Ridker 2004). Je produkován jaterní buňkou po stimulaci IL-6 a jeho tvorba je modulována i IL-1 a TNF (Safar 2005). Recentní studie ukazují i na možnost produkce CRP ve vlastních aterosklerotických lézích, a to zejména aktivovanými buňkami hladké svaloviny a makrofágy (Calabro et al 2003; Dong & Wright 1996). CRP je významný nezávislý prediktor ischemické choroby srdeční ve srovnání s ostatními zavedenými rizikovými faktory jako je hladina celkového cholesterolu nebo kouření (Danesh et al 2004). CRP ovlivňuje monocytomakrofágový systém, vede k vzestupu exprese



tkáňového faktoru, působí chemotakticky pro monocyty a ovlivňuje jejich adhezi na endoteliální buňky, stejně jako uptake oxidovaného LDL (Safar 2005). Lze tedy soudit, že CRP není jen pouhým markerem endoteliální dysfunkce, ale aktivně se v jejím rozvoji podílí (Danenberg et al 2003).

#### 5.3.1.2. Fibrinogen

Fibrinogen je pozitivní reaktant akutní fáze a zároveň koagulační faktor, který je nezbytný pro agregaci destiček. Ovlivňuje funkci endotelu a působí stimulačně na buňky hladké svaloviny cévní. Tvorba fibrinové sraženiny je konečným článkem koagulační kaskády. Vzestup koncentrace fibrinogenu v průběhu reakce akutní fáze vytváří prokoagulační stav s možnými patogenetickými důsledky. Zvýšená hladina fibrinogenu je spojena s rozvojem aterosklerózy a je nezávislým rizikovým faktorem ischemické choroby srdeční, infarktu myokardu a cévních mozkových příhod (Ernst & Resch 1993; Kannel et al 1987; Koenig 2003; Lowe et al 1993). Hladiny fibrinogenu jsou výsledkem geneticky určených faktorů a vnějších vlivů - hormonálních, zánětlivých a vlivu prostředí, především kouření (Kannel et al 1987; Markowe et al 1985; Meade et al 1987; Ross 1993).

#### 5.3.1.3. Orosomukoid

Orosomukoid patří spolu s haptoglobinem a  $\alpha$ -1 antitrypsinem ke glykoproteinům s obsahem kyseliny sialové. Orosomukoid je na jedné straně považován za přirozený protizánětlivý a imunomodulační faktor inhibující funkce neutrofilů, který má schopnost inhibovat agregaci destiček a aktivaci komplementu, a je nezbytný pro udržení zvýšené kapilární permeability během zánětu (Hochepped et al 2003; van Dijk et al 1995). Na straně druhé však mohou mít zvýšené hladiny orosomukoidu škodlivý účinek tím, že aktivují makrofágy k uvolnění prozánětlivých cytokinů. Účinek orosomukoidu je zřejmě závislý na stupni glykace a na jeho koncentraci v séru (Hochepped et al 2003). Jako rizikový faktor pro rozvoj aterosklerózy a kardiovaskulárního postižení bylo popsáno celkové množství kyseliny sialové v séru (Rastam et al 1996). Její významná část je obsažena v některých proteinech akutní fáze, zejména orosomukoidu. Zvýšené hladiny orosomukoidu byly zjištěny u pacientů s aterosklerotickým postižením koronárních i periferních cév, byla popsána závislost mezi hladinami orosomukoidu a stupněm aterosklerotického postižení (Lindberg et al 1999; Mori et al 1995; Snyder et al 1977; Stuart et al 1981).

## 6. Cíle práce

První část naší práce byla zaměřena na studium změn struktury a funkce centrálních tepen elastického typu. U nemocných s esenciální hypertenzí byla prokázána zvýšená rigidita centrálních tepen měřená neinvazivně pomocí aplanační tonometrie. Naproti tomu chybí výsledky prací posuzující změny centrálního tepenného systému u pacientů s endokrinně podmíněnou hypertenzí. Hlavní cíle naší práce ve studiu aortální rigidity byly následující:

- posouzení vlastností centrálního tepenného řečiště, vyjádřené jako rychlost šíření pulzní vlny a augmentační index u pacientů s feochromocytomem a primárním hyperaldosteronismem
- porovnání zjištěných hodnot ukazatelů aortální rigidity mezi pacienty s endokrinní hypertenzí, esenciální hypertenzí a zdravými normotenzními osobami
- zjištění případného vztahu mezi centrálními hemodynamickými parametry a jednotlivými hormonálními působky

V druhé části jsme se zabývali vyšetřením biochemicky detekovatelných markerů endoteliální dysfunkce. U nemocných s aterosklerózou a u pacientů s nahromaděním rizikových faktorů aterosklerózy byly prokázány zvýšené plazmatické hladiny některých adhezivních molekul (ICAM-1, VCAM-1, E a P-selektin) a hemokoagulačních parametrů (von Willebrandův faktor, t-PA, fibrinogen), které jsou považovány za možné markery endoteliální dysfunkce. Navíc do vztahu z aterosklerózou jsou nově dávány i proteiny akutní fáze (CRP, orosomukoid, alfa-1 antitrypsin). Na druhé straně jsou zcela nejednotné výsledky prací, které posuzují úlohu těchto markerů endoteliálního poškození u nemocných s arteriální hypertenzí a zcela chybějí u nemocných s endokrinní hypertenzí. Z těchto poznatků vycházejí naše hlavní cíle:

- u nemocných s feochromocytomem a primárním hyperaldosteronismem stanovit plazmatické hladiny vybraných markerů endoteliální dysfunkce – buněčných adhezivních molekul (E-selektin) a hemokoagulačních parametrů (vWF a t-PA)
- posouzení biochemicky detekovatelných markerů endoteliální dysfunkce u endokrinně podmíněných forem hypertenze ve srovnání s esenciálními hypertonií
- stanovení markerů zánětu (počet leukocytů a jejich diferenciální rozpočet, fibrinogen, alfa-1 antitrypsin, alfa-2 makroglobulin, orosomukoid, transferin a prealbumin) u pacientů s feochromocytomem a primárním hyperaldosteronismem a jejich srovnání s esenciálními hypertonií a zdravými kontrolami

- zjištění efektu specifické léčby (chirurgické odstranění tumoru) na hladiny markerů zánětu

V poslední části jsme se zaměřili na vyšetření variability krevního tlaku u pacientů s feochromocytomem, kde cíle byly následující:

- zjistit zda nadprodukce katecholaminů u pacientů s feochromocytomem vede k výraznějšímu ovlivnění variability krevního tlaku (denní, noční a 24 hodinové) ve srovnání se skupinou esenciálních hypertoniků
- zjistit vliv specifické léčby (chirurgického odstranění tumoru) na variabilitu krevního tlaku

## **7. Vyšetření vlastností centrálních tepen u pacientů s endokrinní hypertenzí**

### **7.1. Společná metodika :**

Základní metodika byla pro všechny naše studie obdobná, jednotlivé rozdíly jsou uvedeny v příslušných oddílech.

#### **7.1.1. Laboratorní metody**

Běžná laboratorní vyšetření (elektrolyty, kreatinin, lipoproteinové spektrum, glykémie) byla provedena pomocí standardního biochemického plně automatizovaného analyzátoru (Modular; Roche Diagnostic; Basilej; Švýcarsko). K diagnostice feochromocytomu jsme používali stanovení volných močových katecholaminů ze vzorku 24 hodinového sběru moči. Analýzu jsme prováděli pomocí kapalinové chromatografie s fluorometrickým detektorem (HPLC/FLD 1100S, Agilent Technologies, Santa Clara, USA). Pro diagnostiku primárního hyperaldosteronismu jsme vycházeli ze stanovení plasmatické reninové aktivity a plasmatického aldosteronu metodou ELISA.

#### **7.1.2. Měření krevního tlaku**

Brachiální krevní tlak byl měřen pomocí oscilometrického sphygmomanometru firmy Dinamap (Critikon, Tampa, FL) podle stávajících evropských doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze. 24 hodinové monitorování krevního tlaku bylo prováděno pomocí oscilometrického přístroje Spacelabs 90207 (SpaceLabs Medical, Richmond, Washington, USA). Přístroj měřil tlak v denní době (6:00-22:00h) každých 20 minut a v noci (22:00-6:00h) každých 30 minut.

### **7.1.3. Vyšetření vlastností centrálních tepen**

Neinvazivní vyšetření vlastností centrálních tepen jsme prováděli uznávanou technologií pomocí aplanačního tonometru přístrojem Sphygmocor (AtCor Medical, Sydney, Austrálie). Toto zařízení umožňuje dvě základní vyšetřovací metody – analýzu pulzní vlny a vyšetření rychlosti šíření pulzní vlny.

#### *7.1.3.1. Analýza pulzní vlny*

Přístroj byl kalibrován na aktuální hodnoty brachiálního krevního tlaku. K tomu jsme v naší studii využívali oscilometrický sphygmomanometer firmy Dinamap (Critikon, Tampa, FL). Výsledný záznam radiální pulzní vlny je automaticky pomocí zabudované transfer funkce, která je součástí softwaru přístroje, převeden na aortální pulzní vlnu. Součástí výpočtu je stanovení hodnot aortálních (centrálních) tlaků včetně augmentačního indexu. Centrální augmentační index byl vypočten jako rozdíl hodnot krevního tlaku mezi vrcholem sekundární a primární vlny (tzv. augmentační tlak) vyjádřený jako procento z pulzního tlaku (Kelly et al 1989). Následně byl augmentační index je korigován na srdeční frekvenci 75/min.

#### *7.1.3.2. Vyšetření rychlosti šíření pulzní vlny aortou*

Sondou aplanačního tonometru jsme snímali jednotlivé pulzy po dobu 20 sekund nejprve na pravé společné krční tepně a následně na pravé stehenní tepně za současného monitorování EKG. Měří se na úplném konci diastolické fáze, těsně před vzestupnou částí křivky – tato metoda se označuje jako „foot-to-foot“.

### **7.1.4. Statistické metody**

Statistické zpracování dat bylo provedeno s použitím programu Statistica pro Windows ver.6.1 (StatSoft, Inc., Tulsa, USA). Srovnání mezi skupinami bylo provedeno pomocí analýzy rozptylu (ANOVA testu s Tukey post hoc analýzou). Parametricky distribuovaná data byla vyjádřena jako průměr a směrodatná odchylka. Neparametrická distribuce dat byla ověřena pomocí Shapiro-Wilksova W testu a data byla vyjádřena jako medián a kvantilové rozpětí (IQR). Korelace mezi jednotlivými parametry byly stanovovány lineární regresní analýzou a vztah mezi jednotlivými veličinami vyjádřen korelačním koeficientem. Dále byla použita analýza kovariance (ANCOVA) a multivariační regresní analýza. Za statisticky významné jsme považovali rozdíly a korelace, kde P bylo menší než 0,05.

## 7.2. Vyšetření vlastností centrálních tepen u pacientů s feochromocytomem

### Cíl práce

Posoudit vliv dlouhodobé nadprodukce katecholaminů u pacientů s feochromocytomem na vlastnosti velkých tepen, měřené neinvazivně pomocí vyšetření karotido-femorální rychlosti šíření pulzní vlny (PWV) a analýzy pulzní vlny se stanovením augmentačního indexu (AI). Zjistit, zda existuje nějaký vztah mezi centrálními hemodynamickými parametry a jednotlivými nadprodukovanými katecholaminy.

### Sledované soubory

1. Skupinu s feochromocytomem (FEO) tvořilo 21 osob (10 žen a 11 mužů), průměrného věku  $42 \pm 12$  let. Diagnóza feochromocytomu byla učiněna na základě stanovení odpadu volných katecholaminů v moči za 24 hodin (8 osob mělo diagnostickou nadprodukcí norepinephrinu a epinephrinu, 11 pacientů norepinephrinu a 2 pacienti epinephrinu) a pomocí CT či MRI vyšetření. Všichni sledovaní pacienti podstoupili operační odstranění tumoru a diagnóza byla definitivně potvrzena histologickým zpracováním. Osm pacientů mělo diagnostikováno diabetes mellitus.
2. Skupinu pacientů s lehkou formou esenciální hypertenze (EH) tvořilo 34 osob (16 mužů a 18 žen), průměrného věku  $44 \pm 11$  let, bez známek jiného kardiovaskulárního onemocnění. Pro zařazení do studie musely být hodnoty brachiálního systolického krevního tlaku v rozmezí 140-159 mmHg a/nebo diastolického krevního tlaku v rozmezí 90-99 mmHg. Diagnóza esenciální hypertenze byla stanovena na základě vyloučení všech forem sekundární hypertenze pomocí biochemických, hormonálních a morfologických metod.
3. Normotenzních zdravých kontrol (K) bylo celkem 40 (21 mužů a 19 žen) průměrného věku  $41 \pm 13$  let.

Všechny skupiny vyjma normotenzních kontrol byly vyšetřovány během krátké hospitalizace na naší klinice. Chronická antihypertenzní léčba byla vysazena 14 dní před plánovaným vyšetřením a v případě obtížně kompenzovatelné hypertenze či podezření na feochromocytom nahrazena za možnou dvoukombinací (blokátor kalciového kanálu a alfa blokátor). Všichni vyšetření podepsali informovaný souhlas a studie byla prováděna v souladu s Helsinskou deklarací.

Základní charakteristiky sledovaného souboru jsou shrnuty v následující tabulce.

	Feochromocytom	Esenciální hypertenze	Kontroly
<b>Počet osob (mužů/žen)</b>	21 (11/10)	34 (16/18)	40 (21/19)
<b>Věk (roky)</b>	43 ± 12	44 ± 11	41 ± 13
<b>Trvání hypertenze (roky)</b>	3 ± 2	9 ± 8	-
<b>Počet kuřáků</b>	6	8	3
<b>Body mass index (kg.m<sup>-2</sup>)</b>	23,9 ± 3,4	26,2 ± 4,0	24,7 ± 3,4
<b>Celkový cholesterol (mmol/l)</b>	5,5 ± 1,2	5,3 ± 1,0	5,0 ± 1,0
<b>Triglyceridy (mmol/l)</b>	1,6 ± 1,0	1,8 ± 1,1	1,4 ± 0,9
<b>Glykémie (mmol/l)</b>	6,1 ± 1,7 <sup>aaa,bbb</sup>	4,9 ± 1,1	4,8 ± 0,6
<b>Kreatinin (μmol/l)</b>	81 ± 18	82 ± 22	80 ± 16
<b>Epinephrin v moči (nmol/g Kr*)</b>	135 (32;763) <sup>aaa</sup>	16 (10;32)	-
<b>Nepinephrin v moči (nmol/g Kr*)</b>	1677 (902; 2966) <sup>aaa</sup>	151 (97; 208)	-
<b>Dopamin v moči (nmol/g Kr*)</b>	1387 (942;1781) <sup>aa</sup>	1075 (683; 1266)	-

Údaje jsou uváděné jako průměr ± SD (pro parametrickou distribuci dat) a jako medián (IQR) (pro neparametrickou distribuci dat). <sup>aa</sup> P<0,01, <sup>aaa</sup> P<0,001 feochromocytom versus esenciální hypertenze a <sup>bbb</sup> P<0,001 feochromocytom versus zdravé kontroly

\* nmol/gram kreatininu

## Výsledky

Jednotlivé skupiny se nelišily věkem, pohlavím, body mass indexem a lipidovým profilem. Pacienti s feochromocytomem měli vyšší hladinu glykémie nalačno (6,1 ± 1,7 vs. EH 4,9 ± 1,1 a C 4,8 ± 0,6 mmol/l; P<0,001 pro obě skupiny). Brachiální krevní tlak u nemocných s feochromocytomem byl nižší ve srovnání s pacienty s esenciální hypertenzí (135 ± 24/77 ± 12 vs. 153 ± 6/90 ± 11 mmHg; P<0,001/0,001) a vyšší oproti C (135 ± 24/77 ± 12 vs. 121 ± 11/72 ± 9 mmHg; P<0,001/n.s.). Hodnota PWV se u feochromocytomu nelišila od pacientů s esenciální hypertenzí (7,1 ± 1,3 vs. 7,3 ± 1,5 m.s<sup>-2</sup>, ns.) a byla vyšší ve srovnání s kontrolami (7,1 ± 1,3 vs. 5,9 ± 0,7 m.s<sup>-2</sup>; P<0,001). Rozdíl zůstal statisticky významný i po adjustaci PWV na hladiny glykémie nalačno. Nezjistili jsme žádné statisticky významné rozdíly v augmentačním indexu. Pearsonova korelační analýza ukázala významnou pozitivní vazbu PWV s močovým odpadem norepinephrinu (R=0,78, P<0,001) a s hladinou glykémie nalačno (R= 0,67, P<0,001). Multiregresní korelační analýza ukázala tyto dva faktory jako jediné, které byly nezávisle asociovány s PWV [močový norepinephrin (β=0,543, P<0,001) a glykémie nalačno (β=0,347, P=0,015)].

Zjištěné výsledky jsou shrnuty v následující tabulce.

	<b>Feochromocytom</b>	<b>Esenciální hypertenze</b>	<b>Kontroly</b>
<b>Srdeční frekvence (úderů/min)</b>	68 ± 23	70 ± 10	66 ± 11
<b>Brachiální SBP (mm Hg)</b>	137 ± 23 <sup>bbb</sup>	153 ± 6 <sup>aaa,ccc</sup>	121 ± 11
<b>Brachiální DBP (mm Hg)</b>	77 ± 12	90 ± 11 <sup>aaa,ccc</sup>	72 ± 9
<b>Centrální SBP (mm Hg)</b>	120 ± 19 <sup>bb</sup>	139 ± 12 <sup>aaa,ccc</sup>	107 ± 11
<b>Centrální DBP (mm Hg)</b>	79 ± 12	92 ± 11 <sup>aaa,ccc</sup>	73 ± 9
<b>Průměrný 24h SBP (mm Hg)</b>	129 ± 20	141 ± 12 <sup>aa,ccc</sup>	121 ± 10
<b>Průměrný 24h DBP (mm Hg)</b>	80 ± 13	91 ± 9 <sup>aaa,ccc</sup>	76 ± 7
<b>PWV (m.s<sup>-2</sup>)</b>	7.1 ± 1.3 <sup>bbb</sup>	7.3 ± 1.5 <sup>ccc</sup>	5.9 ± 0.7
<b>Augmentační index (AI) (%)</b>	17 ± 15	24 ± 18	19 ± 14
<b>Augmentatační index 75* (%)</b>	16 ± 11	22 ± 16	15 ± 14

Údaje jsou uváděny jako průměr ± SD. <sup>aa</sup>P<0,01, <sup>aaa</sup>P<0,001 feochromocytom versus esenciální hypertenze; <sup>bb</sup>P<0,01, <sup>bbb</sup>P<0,001 feochromocytom versus zdravé kontroly, <sup>ccc</sup>P<0,001 esenciální hypertenze versus zdravé kontroly

\* Augmentační index převedený na srdeční frekvenci 75/min

### **Závěr :**

Naše studie ukázala, že nadprodukce katecholaminů u pacientů s feochromocytomem je provázána vzestupem karotido-femorální PWV, jakožto ukazatele aortální rigidity. PWV u feochromocytomu je v pozitivní a nezávislé vazbě s celkovým odpadem močového norepinephrinu a hladinou glykémie nalačno.

### **7.3. Vyšetření vlastností centrálních tepen u pacientů s prim. hyperaldosteronismem**

#### **Cíl práce**

Cílem práce bylo vyšetření vlastností centrálních tepen u pacientů s primárním hyperaldosteronismem a jejich srovnání se skupinou esenciálních hypertoniků a normotenzními zdravými kontrolami. Sledovanými parametry byla rychlost šíření pulzní vlny (PWV) a analýza pulzní vlny se stanovením augmentačního indexu (AI).

#### **Sledované soubory**

1. Soubor tvořilo 36 pacientů s primárním hyperaldosteronismem (PH) (19 mužů a 17 žen) průměrného věku 52 ± 11 let. 17 nemocných mělo diagnostikováno aldosteron produkující adenom, 4 idiopatický hyperaldosteronismus a 15 mělo neklasifikovanou formu primárního hyperaldosteronismu. Diagnóza byla stanovena na základě hormonálních vyšetření (poměr plasmatického aldosteronu k plasmatické reninové aktivitě) a potvrzena pomocí supresního testu s fyziologickým roztokem. V případě nemocných s aldosteron produkujícím adenomem byla diagnóza definitivně potvrzena histologicky po provedené adrenalektomii.

2. Skupinu pacientů s esenciální hypertenzí (EH) tvořilo 28 osob (13 mužů a 15 žen), průměrného věku  $49 \pm 9$  let, bez známek jiného kardiovaskulárního onemocnění.

3. Skupinu zdravých normotenzních kontrol (K) tvořilo 20 osob (12 mužů a 8 žen) průměrného věku  $46 \pm 11$  let.

Všechny skupiny vyjma normotenzních kontrol byly vyšetřovány během krátké hospitalizace na naší klinice. Chronická antihypertenzní léčba byla vysazena 14 dní před plánovaným vyšetřením a v případě obtížně kompenzovatelné hypertenze či podezření na feochromocytom nahrazena za možnou dvoukombinací (blokátor kalciového kanálu a alfa blokátor). Všichni vyšetření podepsali informovaný souhlas a studie byla prováděna v souladu s Helsinskou deklarácí.

Základní charakteristika sledovaného souboru je shrnuta v následující tabulce.

	<b>Primární hyperaldosteronismus</b>	<b>Esenciální hypertenze</b>	<b>Kontroly</b>
<b>Počet osob (mužů/žen)</b>	36 (19/17)	28 (13/15)	20 (12/8)
<b>Věk (roky)</b>	$52 \pm 11^b$	$49 \pm 9$	$46 \pm 11$
<b>Trvání hypertenze (roky)</b>	$13 \pm 10$	$11 \pm 10$	-
<b>Body mass index (<math>\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}</math>)</b>	$27,7 \pm 4,9$	$28,1 \pm 4,2^c$	$25,3 \pm 3,7$
<b>Celkový cholesterol (mmol/l)</b>	$4,9 \pm 1,2$	$5,1 \pm 1,0$	$5,3 \pm 1,0$
<b>Glykémie (mmol/l)</b>	5,0 (4,55; 5,25)	4,9 (4,45; 5,4)	4,8 (4,5; 5,1)
<b>Plasmatický aldosteron (ng/l)</b>	355 (268; 738) <sup>aaa</sup>	106 (92; 181)	-
<b>Plasmatická reninová aktivita (ng/ml/h)</b>	0,31 (0,24; 0,55) <sup>aaa</sup>	1,17 (0,63; 1,86)	-
<b>Poměr aldosteron/renin *</b>	105 (78; 232) <sup>aaa</sup>	12 (6; 18)	-
<b>Kalémie (mmol/l)</b>	$3,3 \pm 0,5^{\text{aaa,bbb}}$	$4,1 \pm 0,4$	$4,3 \pm 0,3$
<b>Natrémie (mmol/l)</b>	$145 \pm 3^{\text{aaa}}$	$142 \pm 3$	-
<b>Natriurie (mmol/24h)</b>	$155 \pm 81^a$	$117 \pm 58$	-
<b>Kaliurie (mmol/24h)</b>	$102 \pm 60^{\text{aa}}$	$55 \pm 23$	-

Údaje jsou uváděny jako průměr  $\pm$  SD (pro parametrickou distribuci dat) a jako medián (IQR) (pro neparametrickou distribuci dat). <sup>a</sup>  $P < 0,05$ , <sup>aaa</sup>  $P < 0,001$  primární hyperaldosteronismus versus esenciální hypertenze; <sup>b</sup>  $P < 0,05$ , <sup>bbb</sup>  $P < 0,001$  primární hyperaldosteronismus versus kontroly; <sup>c</sup>  $P < 0,05$  esenciální hypertenze versus zdravé kontroly.

\* (ng/100ml)/ (ng/ml/h)



## Výsledky

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem měli srovnatelné hodnoty aktuálního brachiálního krevního tlaku s esenciálními hypertoniky ( $167 \pm 34/92 \pm 12$  vs.  $166 \pm 19/91 \pm 10$  mmHg, ns.) a nelišili se ani věkem, body mass indexem a v základních biochemických parametrech. Pacienti s primárním hyperaldosteronismem měli signifikantně vyšší PWV než skupina s esenciální hypertenzí a zdravé kontroly ( $9,8 \pm 2,6$  vs.  $7,5 \pm 1,0$  vs  $5,9 \pm 0,7$  m.s<sup>-2</sup>;  $p < 0,001$  pro všechny skupiny). Rozdíl v PWV mezi pacienty s primárním hyperaldosteronismem a esenciálními hypertoniky zůstal statisticky významný i po adjustaci na všechny klinické proměnné včetně 24 hodinového krevního tlaku ( $p = 0,001$ ). Hodnoty augmentačního indexu byly signifikantně vyšší v obou skupinách hypertoniků oproti zdravým kontrolám (PH  $26 \pm 9$  vs. K  $13 \pm 14$  %,  $P < 0,001$ ; EH  $25 \pm 15$  vs. K  $13 \pm 14$  %,  $P < 0,01$ ). Augmentační index se však mezi pacienty s primárním hyperaldosteronismem a esenciální hypertenzí nelišil. Nezjistili jsme žádnou korelaci centrálních hemodynamických parametrů s hormonálními hladinami (plazmatickou reninovou aktivitou či plazmatickým aldosteronem). Jedinou významnou korelaci jsme zjistili mezi PWV a hladinou natremie u pacientů s primárním hyperaldosteronismem ( $R = 0,45$ ,  $P < 0,01$ ).

Souhrn hemodynamických parametrů včetně PWV a augmentačního indexu u všech skupin je v následující tabulce.

	Primární hyperaldosteronismus	Esenciální hypertenze	Kontroly
Srdeční frekvence (úderů/min)	$68 \pm 11$	$69 \pm 11$	$67 \pm 10$
Brachiální SBP (mm Hg)	$167 \pm 34$ <sup>bbb</sup>	$166 \pm 19$ <sup>ccc</sup>	$119 \pm 11$
Brachiální DBP (mm Hg)	$92 \pm 12$ <sup>bbb</sup>	$91 \pm 10$ <sup>ccc</sup>	$71 \pm 8$
Centrální SBP (mm Hg)	$152 \pm 25$ <sup>bbb</sup>	$151 \pm 21$ <sup>ccc</sup>	$106 \pm 10$
Centrální DBP (mm Hg)	$92 \pm 11$ <sup>bbb</sup>	$92 \pm 11$ <sup>ccc</sup>	$71 \pm 7$
Průměrný 24h SBP (mm Hg)	$153 \pm 17$ <sup>aa</sup>	$139 \pm 15$	-
Průměrný 24h DBP (mm Hg)	$93 \pm 11$ <sup>aa</sup>	$87 \pm 10$	-
PWV (m.s <sup>-2</sup> )	$9,8 \pm 2,5$ <sup>aaa, bbb</sup>	$7,5 \pm 1,0$ <sup>ccc</sup>	$5,9 \pm 0,7$
Augmentační index (AI) (%)	$28 \pm 10$ <sup>bbb</sup>	$27 \pm 14$ <sup>c</sup>	$18 \pm 14$
Augmentatační index 75* (%)	$26 \pm 9$ <sup>bbb</sup>	$25 \pm 15$ <sup>cc</sup>	$13 \pm 14$

Údaje jsou uváděny jako průměr  $\pm$  SD. <sup>aa</sup>  $P < 0,01$ , <sup>aaa</sup>  $P < 0,001$  primární hyperaldosteronismus versus esenciální hypertenze; <sup>bbb</sup>  $P < 0,001$  primární hyperaldosteronismus versus zdravé kontroly, <sup>c</sup>  $P < 0,05$ , <sup>cc</sup>  $P < 0,01$ , <sup>ccc</sup>  $P < 0,001$  esenciální hypertenze versus zdravé kontroly

## Závěr

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem mají vyšší aortální rigiditu ve srovnání se skupinou esenciálních hypertoniků, která je nezávislá na hodnotách krevního tlaku. Důvodem může být škodlivý vliv aldosteronu v kombinaci s přítomnou hypernatrémií na cévní stěnu.

## **8. Biochemické markery endoteliální dysfunkce u pacientů s endokrinní a esenciální hypertenzí**

### **Cíl práce**

Cílem této studie bylo srovnání biochemicky detekovatelných markerů endoteliální dysfunkce u pacientů se sekundárně podmíněnou hypertenzí (feochromocytom a primární hyperaldosteronismus), esenciální hypertenzí a kontrolní skupinou. A dále zjištění případných vztahů mezi markery endoteliální dysfunkce a nadprodukovanými hormony u pacientů se sekundární hypertenzí.

### **Sledované soubory**

1. Skupinu pacientů s primárním hyperaldosteronismem zahrnovalo 29 pacientů (16 žen a 13 mužů) průměrného věku  $47 \pm 13$  let. 13 pacientů mělo diagnostikováno aldosteron produkující adenom a 16 idiopatický či neklasifikovaný hyperaldosteronismus.
2. Skupinu pacientů s esenciální hypertenzí tvořilo 21 pacientů (16 žen a 5 mužů) průměrného věku  $50 \pm 8$  let.
3. Skupinu pacientů s feochromocytomem tvořilo 24 pacientů (10 žen a 14 mužů) průměrného věku  $46 \pm 14$  let. 22 nemocných mělo benigní a 2 maligní formu feochromocytomu.
4. Kontrolní skupinu zahrnovalo 26 dobrovolníků (19 žen a 7 mužů) průměrného věku  $47 \pm 7$  let.

Základní diagnostické postupy v odlišení jednotlivých forem jsou popsány v předcházejících částech.

Všechny skupiny vyjma normotenzních kontrol byly vyšetřovány během krátké hospitalizace na naší klinice. Chronická antihypertenzní léčba byla vysazena 14 dní před plánovaným vyšetřením a v případě obtížně kompenzovatelné hypertenze či podezření na feochromocytom nahrazena za možnou dvoukombinací (blokátor kalciového kanálu a alfa blokátor). Všichni vyšetření podepsali informovaný souhlas a studie byla prováděna v souladu s Helsinskou deklarací.

Základní charakteristiky sledovaných souborů jsou uvedeny v následující tabulce.

	Esenciální hypertenze	Primární hyperaldosteronismus	Feochromocytom	Kontroly
Počet osob (ženy/muži)	21(16/5)	29 (16/13)	24 (10/14)	26 (19/7)
Věk (roky)	47 ± 13	50 ± 8	46 ± 14	47 ± 7
Klinický SBP (mmHg)	163 ± 20 <sup>aaa,bbb</sup>	162 ± 19 <sup>ccc,ddd</sup>	139 ± 23 <sup>ee</sup>	121 ± 9
Klinický DBP (mmHg)	103 ± 12 <sup>aaa,bbb</sup>	102 ± 13 <sup>ccc,ddd</sup>	85 ± 17 <sup>e</sup>	76 ± 10
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,3 ± 1,0	5,0 ± 0,9	5,5 ± 1,0	5,1 ± 0,6
HDL cholesterol (mmol/l)	1,3 ± 0,3 <sup>aa,bb</sup>	1,3 ± 0,3 <sup>cc,dd</sup>	1,6 ± 0,3	1,6 ± 0,3
LDL cholesterol (mmol/l)	3,3 ± 0,8	3,1 ± 0,8	3,3 ± 1,0	3,0 ± 0,6
Triacylglyceroly (mmol/l)	1,6 ± 0,7 <sup>b</sup>	1,5 ± 0,7	1,5 ± 0,8	1,2 ± 0,7
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	29 ± 5 <sup>aaa,bbb</sup>	29 ± 5 <sup>ccc,ddd</sup>	24 ± 5	25 ± 4
Glykémie (mmol/l)	5,3 ± 0,8	5,0 ± 0,5	7,2 ± 2,0 <sup>aaa,ccc,eee</sup>	5,1 ± 0,6
Kreatinin (umol/l)	88 ± 16	90 ± 17	85 ± 15	86 ± 9

Údaje jsou uváděny jako průměr ± SD. <sup>a</sup> P<0,05, <sup>aa</sup> P<0,01, <sup>aaa</sup> P<0,001 - esenciální hypertenze versus feochromocytom; <sup>b</sup> P<0,05, <sup>bb</sup> P<0,01, <sup>bbb</sup> P<0,001 esenciální hypertenze versus zdravé kontroly, <sup>c</sup> P<0,05, <sup>cc</sup> P<0,01, <sup>ccc</sup> P<0,001 primární hyperaldosteronismus versus feochromocytom, <sup>d</sup> P<0,05, <sup>dd</sup> P<0,01, <sup>ddd</sup> P<0,001 primární hyperaldosteronismus versus zdravé kontroly, <sup>e</sup> P<0,05, <sup>ee</sup> P<0,01, <sup>eee</sup> P<0,001 feochromocytom versus kontroly

## Metodika

Základní metodika zahrnující základní laboratorní metody a měření krevního tlaku byla popsána výše (viz. odd.7.1.). Pro specializovaná laboratorní vyšetření byla odebírána krev pomocí venózního katetru ráno po celonočním lačnění a 20 minutovém odpočinku v horizontální poloze těsně před odběrem. Z biochemických markerů endoteliální dysfunkce jsme stanovovali metodou ELISA von Willebrandův faktor (Asserachrom<sup>TM</sup> vWF; Diagnostica STAGO, Asnières, France), tkáňový aktivátor plasminogenu (Coaliza t-PA<sup>TM</sup>; Chromogenix AB, Mölndal, Sweden) a E-selektin (Human soluble E-selectin<sup>TM</sup> kits, R&D Systems Europe, Abingdon, United Kingdom).

## Výsledky

Skupina esenciálního hypertoniků měla významně vyšší hladiny von Willebrandova faktoru ve srovnání s kontrolní skupinou (114 ± 20 IU/dl vs. 90 ± 47 IU/dl; P=0,04), ale také ve srovnání s pacienty s primárním hyperaldosteronismem (114 ± 20 IU/dl vs 99 ± 11 IU/dl; P=0,01). Pacienti s endokrinní formou hypertenze měli také vyšší hladiny vWF ve srovnání

s kontrolní skupinou, ale tyto rozdíly nedosáhly statistické významnosti. U pacientů s feochromocytomem byly zaznamenány vyšší hladiny tkáňového aktivátoru plazminogenu ve srovnání s kontrolní skupinou ( $4,6 \pm 1,9$  ng/ml vs.  $3,4 \pm 0,9$  ng/ml;  $P=0,01$ ) a pacienti s primárním hyperaldosteronismem ( $4,6 \pm 1,9$  ng/ml vs  $3,4 \pm 1,1$  ng/ml;  $P<0,01$ ). V případě E-selektinu byla zjištěna vyšší hladina u pacientů s primárním hyperaldosteronismem ve srovnání s feochromocytomem ( $51,3 \pm 23,0$  ng/ml vs  $40,2 \pm 15,0$  ng/ml;  $P=0,05$ ). Nejistili jsme žádné významné korelace těchto markerů s hormonálními hladinami či hodnotami krevního tlaku.

Výsledky markerů endoteliální dysfunkce u jednotlivých skupin jsou shrnuty v následující tabulce.

	<b>Esenciální hypertenze</b>	<b>Primární hyperaldosteronismus</b>	<b>Feochromocytom</b>	<b>Kontroly</b>
<b>vWF</b> (IU/dl)	$114 \pm 20^{aa,b}$	$99 \pm 19$	$111 \pm 32$	$90 \pm 47$
<b>t-PA</b> (ng/ml)	$3,9 \pm 1,6$	$3,4 \pm 1,1$	$4,6 \pm 1,9^{cc,dd}$	$3,4 \pm 0,9$
<b>E-selektin</b> (ng/ml)	$45,1 \pm 19,3$	$51,3 \pm 23,0^c$	$40,2 \pm 15,0$	$51,5 \pm 25,2$

Údaje jsou uváděny jako průměr  $\pm$  SD. <sup>aa</sup>  $P=0,01$ , esenciální hypertenze versus primární hyperaldosteronismus; <sup>b</sup>  $P<0,05$  esenciální hypertenze versus zdravé kontroly, <sup>c</sup>  $P<0,05$ , <sup>cc</sup>  $P=0,01$  feochromocytom versus primární hyperaldosteronismus, <sup>dd</sup>  $P<0,01$  feochromocytom versus zdravé kontroly

## Závěr

Nadprodukce katecholaminů a mineralokortikoidů u pacientů s endokrinní hypertenzí není spojena s výraznějšími změnami biochemických markerů endoteliální dysfunkce ve srovnání s pacienty s esenciální hypertenzí.

## 9. Stanovení markerů zánětu u pacientů s feochromocytomem

### Cíle práce

Cílem naší práce bylo posoudit vliv dlouhodobé nadprodukce katecholaminů u pacientů s feochromocytomem na zánětlivé markery (leukocyty, trombocyty a proteiny akutní fáze) a jejich srovnání s ostatními formami hypertenze (primární hyperaldosteronismus, esenciální hypertenze) a zdravými kontrolami.

## Sledované soubory

- 15 pacientů s feochromocytomem (FEO) (10 mužů a 5 žen) - 5 osob mělo diagnostikovou nadprodukcí norepinephrinu a epinephrinu, 7 pacientů norepinephrinu a 3 pacienti epinephrinu a dopaminu. Pacienti se sekundárním diabetem byli z této části studie vyřazeni, naproti tomu pro studium efektu operace jsme použili částečně odlišnou skupinu 16 pacientů s feochromocytomem zahrnující 7 pacientů s diabetes mellitus. Průměrná doba vyšetření od operace byla  $1,2 \pm 0,7$  roku.
- 16 pacientů s primárním hyperaldosteronismem (PH) (8 mužů a 8 žen).
- 18 pacientů s esenciální hypertenzí (EH) (8 mužů a 10 žen).
- 17 zdravých kontrol (K) (8 mužů a 9 žen).

Základní diagnostické postupy v odlišení jednotlivých forem jsou popsány v předcházejících oddílech.

Charakteristika souboru je shrnuta v následující tabulce.

	FEO	PH	EH	K
<b>Počet osob (ženy/muži)</b>	15(10/5)	16(8/8)	18(8/10)	17(8/9)
<b>Věk (roky)</b>	$39 \pm 12$	$45 \pm 6$	$41 \pm 9$	$44 \pm 6$
<b>Délka onemocnění/ hypertenze (roky)</b>	$5,1 \pm 4,5$	$5,1 \pm 3,7$	$7,6 \pm 9,4$	-
<b>Kuřáci</b>	3	2	0	2
<b>Klinický TK (mmHg)</b>	$132/80 \pm 22/16$	$165/104 \pm 17/12$ <sup>aaa/aaa,ddd/ddd</sup>	$157/104 \pm 17/13$ <sup>bbb/bbb,eee/eee</sup>	$123/79 \pm 11/10$
<b>Průměrný 24h TK (mmHg)</b>	$128/81 \pm 18/13$	$145/94 \pm 14/9$ <sup>a/aa</sup>	$142/92 \pm 13/10$ <sup>-/b</sup>	-
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	$23,2 \pm 3,0$	$28,6 \pm 5,4$ <sup>aa,d</sup>	$29,4 \pm 4,9$ <sup>bbb,e</sup>	$24,1 \pm 3,1$
<b>Celkový cholesterol (mmol/l)</b>	$5,4 \pm 1,0$	$4,8 \pm 0,9$	$5,5 \pm 1$	$5 \pm 0,8$
<b>HDL cholesterol (mmol/l)</b>	$1,56 \pm 0,34$ <sup>aa,b</sup>	$1,24 \pm 0,19$	$1,3 \pm 0,24$	$1,54 \pm 0,22$ <sup>d,e</sup>
<b>Triglyceridy (mmol/l)</b>	$1,5 \pm 0,81$	$1,35 \pm 0,67$	$1,59 \pm 0,78$	$1,1 \pm 0,63$
<b>Glykémie (mmol/l)</b>	$5,7 \pm 0,75$ <sup>aa,c</sup>	$4,9 \pm 0,5$	$5,2 \pm 0,7$	$5,0 \pm 0,6$
<b>Plasmatický inzulin (mIU/l)</b>	$16,9 \pm 6,2$ <sup>c</sup>	$22,8 \pm 9,1$ <sup>ddd</sup>	$35 \pm 16,7$ <sup>bbb,eee,f</sup>	$5,5 \pm 3,7$
<b>HOMA index</b>	$4,3 \pm 1,9$ <sup>c</sup>	$5,0 \pm 2,3$ <sup>dd</sup>	$8,4 \pm 4,5$ <sup>bb,eee,ff</sup>	$1,2 \pm 0,9$

Údaje jsou uváděny jako průměr  $\pm$  SD. <sup>a</sup>P<0,05, <sup>aa</sup>P<0,01, <sup>aaa</sup>P<0,001 - FEO vs. PH; <sup>b</sup>P<0,05, <sup>bb</sup>P<0,01, <sup>bbb</sup>P<0,001 - FEO vs. EH; <sup>c</sup>P<0,05 - FEO vs. K; <sup>d</sup>P<0,05, <sup>dd</sup>P<0,01, <sup>ddd</sup>P<0,001 - PH vs. K; <sup>e</sup>P<0,05, <sup>ee</sup>P<0,01, <sup>eee</sup>P<0,001 - EH vs. K; <sup>f</sup>P<0,05, <sup>ff</sup>P<0,01, <sup>fff</sup>P<0,001 - EH vs. PH.

Všechny skupiny vyjma normotenzních kontrol byly vyšetřovány během krátké hospitalizace na naší klinice. Chronická antihypertenzní léčba byla vysazena 14 dní před plánovaným vyšetřením a v případě obtížně kompenzovatelné hypertenze či podezření na feochromocytom nahrazena za možnou dvoukombinací (blokátor kalciového kanálu a alfa blokátor). Všichni vyšetření podepsali informovaný souhlas a studie byla prováděna v souladu s Helsinskou deklarací.

## **Metodika**

Základní metodika zahrnující základní laboratorní metody a měření krevního tlaku byla popsána výše (viz. odd. 7.1.). Všichni sledovaní jedinci měli stanovený krevní obraz s diferenciálním rozpočtem pomocí plně automatizovaných přístrojů Abbott 3500 a 3700 (Abbott Laboratories, Santa Clara, Ca, USA). Proteiny akutní fáze (vysoce senzitivní CRP, alfa-1 antitrypsin, alfa-2 makroglobulin, orosomukoid, transferin a prealbumin) jsme stanovili pomocí automatického nefelometru BN II (Dade Behring, Leiderbach, Germany). Fibrinogen byl stanoven dle modifikované Clussovy metody na analyzátoru BCS (Dade Behring, Leiderbach, Germany). Ke stanovení hladiny plasmatického inzulínu bylo použito metody RIA (CIS Bio International, Gif-sur-Yvette, France).

## **Výsledky**

Analýza krevního obrazu ukázala signifikantně vyšší hladiny leukocytů u pacientů s feochromocytomem ve srovnání se všemi ostatními skupinami ( $P < 0,001$  vs. primární hyperaldosteronismus a kontrolní skupina a  $P < 0,05$  vs. esenciální hypertenze), která byla převážně důsledkem vzestupu hladiny neutrofilů ( $P < 0,001$  vs. primární hyperaldosteronismus a kontroly,  $P < 0,05$  vs. esenciální hypertenze). Pacienti s esenciální hypertenzí měli také vyšší počet leukocytů ( $P = 0,04$ ), a to převážně neutrofilů ( $P = 0,02$ ), ve srovnání s kontrolní skupinou. Kontrolní skupina měla vyšší hladiny trombocytů pouze ve srovnání s primárním hyperaldosteronismem ( $P = 0,01$ ). Hodnoty erytrocytů a hemoglobinu se nelišily mezi jednotlivými skupinami.

Z proteinů akutní fáze jsme zjistili signifikantně vyšší hladiny C-reaktivního proteinu u pacientů s feochromocytomem ve srovnání s ostatními skupinami ( $P = 0,001$  vs. primární hyperaldosteronismus,  $P = 0,04$  vs. esenciální hypertenze a  $P < 0,001$  vs. kontrolní skupina). Další proteiny akutní fáze byly stanoveny jen u skupin s hypertenzí a s feochromocytomem. Pacienti s feochromocytomem měli vyšší hladiny fibrinogenu ( $P = 0,02$ ), orosomukoidu ( $P = 0,005$ ) a alfa2-makroglobulinu ( $P = 0,009$ ) jen ve srovnání s primárním

hyperaldosteronismem. V dalších sledovaných parametrech (alfa-1 antitrypsin, transferin a prealbumin) nebyl zjištěn rozdíl mezi jednotlivými skupinami.

Skupina pacientů s feochromocytomem měla signifikantně vyšší hladinu glykémie nalačno ve srovnání s primárním hyperaldosteronismem (P=0,006) a zdravými kontrolami (P=0,02). Na druhé straně pacienti s feochromocytomem neměli vyšší hodnoty HOMA indexu, důsledkem nižších hladin plazmatického inzulínu ve srovnání s pacienty s esenciální hypertenzí (inzulín P<0,001 a HOMA index P<0,001). Pacienti s esenciální hypertenzí a primárním hyperaldosteronismem měli vyšší hodnoty BMI ve srovnání se zbývajících skupinami (primární hyperaldosteronismus: P =0,007 vs. feochromocytom a p=0,02 vs. kontrolní skupina; esenciální hypertenze: P<0,001 vs. feochromocytom a P=0,004 vs. kontrolní skupina). Pacienti s feochromocytomem a zdravé kontroly měli vyšší hladiny HDL cholesterolu ve srovnání s ostatními skupinami.

Rozdíly byly také v hodnotách klinických krevního tlaku mezi skupinou hypertoniků, feochromocytomem a kontrolní skupinou (P<0,001 pro všechna srovnání) a vyššími hodnotami 24 hodinového krevního tlaku mezi hypertoniky a pacienty s feochromocytomem (systolický TK: P=0,02 ve srovnání s primárním hyperaldosteronismem, diastolický TK: P=0,008 ve srovnání s primárním hyperaldosteronismem a P=0,04 ve srovnání s esenciálními hypertoniky).

Souhrn zjištěných výsledků je obsažen v následující tabulce :

	FEO	PH	EH	K
<b>Erythrocyty (10<sup>12</sup>/l)</b>	4,5 ± 0,5	4,7 ± 0,4	4,7 ± 0,5	4,6 ± 0,6
<b>Hemoglobin (g/l)</b>	134 ± 15	139 ± 14	140 ± 17	140 ± 16
<b>Leukocyty (10<sup>12</sup>/l)</b>	7,5 ± 1,4 <sup>aaa,b,ccc</sup>	5,4 ± 0,9	6,3 ± 1,6 <sup>d</sup>	5 ± 0,9
<b>Neutrofilly (10<sup>9</sup>/l)</b>	4,7 ± 1,0 <sup>aaa,ccc</sup>	3,2 ± 0,7	3,9 ± 0,6 <sup>dd</sup>	2,7 ± 0,6
<b>Lymfocyty (10<sup>9</sup>/l)</b>	2,1 ± 0,6	1,6 ± 0,4	1,9 ± 0,6	1,7 ± 0,4
<b>Monocyty (10<sup>9</sup>/l)</b>	0,5 ± 0,3	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,12	0,4 ± 0,1
<b>Trombocyty (10<sup>9</sup>/l)</b>	350 ± 120 <sup>aaa,b</sup>	225 ± 63	262 ± 57	309 ± 53 <sup>e</sup>
<b>CRP (mg/dl)</b>	0,62 ± 0,52 <sup>aa,b,ccc</sup>	0,17 ± 0,19	0,31 ± 0,26	0,08 ± 0,08
<b>α<sub>1</sub>-antitrypsin (g/l)</b>	1,6 ± 0,47	1,29 ± 0,21	1,48 ± 0,24	-
<b>Transferrin (g/l)</b>	2,54 ± 0,34	2,61 ± 0,49	2,63 ± 0,57	-
<b>α<sub>2</sub>-makroglobulin (g/l)</b>	1,75 ± 0,29 <sup>aa</sup>	1,33 ± 0,39	1,48 ± 0,37	-
<b>Prealbumin (g/l)</b>	0,28 ± 0,05	0,31 ± 0,14	0,29 ± 0,07	-
<b>Orosomukoid (g/l)</b>	0,99 ± 0,3 <sup>aa</sup>	0,72 ± 0,19	0,82 ± 0,19	-
<b>Fibrinogen (g/l)</b>	4,2 ± 0,8 <sup>a</sup>	3,3 ± 0,9	3,7 ± 0,8	-

Údaje jsou uváděny jako průměr ± SD. <sup>a</sup>P<0,05, <sup>aa</sup>P<0,01, <sup>aaa</sup>P<0,001 - FEO vs. PH; <sup>b</sup>P<0,05 - FEO vs. EH; <sup>c</sup>P<0,05, <sup>ccc</sup>P<0,001 - FEO vs. K; <sup>d</sup>P<0,05, <sup>dd</sup>P<0,01 - EH vs.K; <sup>e</sup>P<0,05 - K vs PH

Operační odstranění tumoru u pacientů s feochromocytomem vedlo k normalizaci hladiny katecholaminů a poklesu průměrného 24h krevního tlaku (STK: P=0,02, DTK: P=0,07), glykémie nalačno (P<0,001), HOMA indexu (P=0,002) a vzestupu BMI (p=0,02). Po operaci došlo k signifikantnímu poklesu leukocytů (P=0,004), neutrofilů (P=0,007) a trombocytů (P=0,003), stejně jako proteinů akutní fáze (alfa-1 antitrypsinu (P=0,003), orosomukoidu (P=0,03), C-reaktivního proteinu (P=0,03) a fibrinogenu (P=0,008)). Přes tento statisticky významný pokles zůstaly hladiny plazmatického inzulínu (P<0,001), HOMA indexu (P<0,001), leukocytů (P=0,04) a neutrofilů (P=0,01) stále vyšší než v kontrolní skupině. Výsledky jsou obsaženy v následující tabulce. Žádná korelace mezi hladinami močových katecholaminů a markery zánětu nebyla zjištěna.

<b>Feochromocytom</b>				
	<b>Před operací</b>	<b>Po operaci</b>	<b>P (párová data)</b>	<b>K</b>
<b>Počet osob (ženy/muži)</b>	16(9/7)	16(9/7)		17(8/9)
<b>Věk (roky)</b>	45 ± 14	46±13	NS	44 ± 9
<b>Průměrný 24h TK (mmHg)</b>	133/82 ± 20/14	118/73 ± 8/6	0,02/0,07	-
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,1 ± 3,3	25,1 ± 4,1	0,02	24,1± 3,1
<b>Glykémie (mmol/l)</b>	7,1 ± 2,4 <sup>aaa</sup>	4,6 ± 0,7	<0,001	5,0 ± 0,6
<b>Plazmatický inzulín (mIU/l)</b>	20,3 ± 9 <sup>aaa</sup>	15,5± 6,7 <sup>bbb</sup>	NS	5,5 ± 3,7
<b>HOMA index</b>	6,5 ± 5,4 <sup>aaa</sup>	3,0 ± 1,6 <sup>bbb</sup>	0,002	1,2 ± 0,9
<b>24-h epinefrine (nmol/g kr)</b>	302 ± 623	17 ± 10	0,002	-
<b>24-h norepinephrine (nmol/g kr)</b>	2972 ± 1827	173 ± 66	<0,001	-
<b>Erytrocyty (10<sup>12</sup>/l)</b>	4,6 ± 0,5	4,7 ± 0,6	NS	4,6 ± 0,6
<b>Hemoglobin (g/l)</b>	136 ± 15	140 ± 14	NS	140 ± 16
<b>Leukocyty (10<sup>12</sup>/l)</b>	7,5 ± 1,6 <sup>aaa</sup>	5,9 ± 1,4 <sup>b</sup>	0,004	5,0 ± 0,9
<b>Neutrofilů (10<sup>9</sup>/l)</b>	4,7 ± 1,5 <sup>aaa</sup>	3,5 ± 1,1 <sup>b</sup>	0,007	2,7 ± 0,6
<b>Lymfocyty (10<sup>9</sup>/l)</b>	2,1 ± 0,2	1,7 ± 0,5	0,03	1,7 ± 0,4
<b>Monocyty (10<sup>9</sup>/l)</b>	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,1	0,06	0,4 ± 0,1
<b>Trombocyty (10<sup>9</sup>/l)</b>	327 ± 76	272 ± 54	0,003	309 ± 53
<b>C-reaktivní protein (g/l)</b>	0,54 ± 0,51 <sup>aaa</sup>	0,27 ± 0,2 <sup>bb</sup>	0,03	0,08 ± 0,08
<b>α<sub>1</sub>-antitrypsin (g/l)</b>	1,47 ± 0,25	1,24 ± 0,2	0,003	-
<b>Transferin (g/l)</b>	2,56 ± 0,44	2,42 ± 0,5	NS	-
<b>α<sub>2</sub>-makroglobulin (g/l)</b>	1,55 ± 0,4	1,47 ± 0,3	NS	-
<b>Prealbumin (g/l)</b>	0,29 ± 0,06	0,29 ± 0,05	NS	-
<b>Orosomukoid (g/l)</b>	0,98 ± 0,24	0,54 ± 0,24	0,04	-
<b>Fibrinogen (g/l)</b>	4,29 ± 0,97	3,55 ± 0,79	0,008	-

Údaje jsou uváděny jako průměr ± SD. <sup>a</sup>P<0,05, <sup>aaa</sup>P<0,001 - feochromocytom před operací vs. kontrolní skupina; <sup>b</sup>P<0,05, <sup>bb</sup>P<0,01, <sup>bbb</sup><0,001 - feochromocytom po operaci vs. kontrolní skupina; NS - nesignifikantní



## Závěr :

Chronická nadprodukce katecholaminů u feochromocytomu vede k aktivaci nespecifické imunity (zvýšení neutrofilů a proteinů akutní fáze) ve srovnání s ostatními formami hypertenze (esenciální hypertenze a primární hyperaldosteronismus). Po operačním odstranění tumoru dochází k poklesu parametrů nespecifické imunity, nikoli však k jejich úplné normalizaci.

## 10. Variabilita krevního tlaku u feochromocytomu

### Cíl práce

Cílem práce bylo zjistit, zda nadprodukce katecholaminů vede k výraznějším změnám v dlouhodobé variabilitě krevního tlaku ve srovnání esenciálními hypertonií.

### Metodika

V letech 1994 až 2004 jsme na naší klinice vyšetřili následující skupiny pacientů :

1. 54 pacientů s feochromocytomem průměrného věku  $46 \pm 13$  let (26 léčených  $\alpha 1$  blokátory), z toho 30 pacientů bylo vyšetřeno po odstranění tumoru v rozmezí 0,5-1 rok od operace.
2. 108 pacientů s esenciální hypertenzí (42 léčených alfa-1 blokátory).

Všichni pacienti byli vyšetřeni za krátké hospitalizace na našem oddělení, s minimálně 2 týdny vysazenou antihypertenzní terapií, popřípadě na monoterapii alfa-1 blokátorem (prazosin či doxazosin). Základní charakteristiky nemocných jsou v následující tabulce.

	Feochromocytom	Esenciální hypertenze	P
Počet žen (%)	54	59	NS
Věk (roky)	$46 \pm 13$	$46 \pm 13$	NS
BMI ( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ )	$24 \pm 4$	$29 \pm 5$	$< 0,001$
Diabetes mellitus (%)	54	11	$< 0,001$
Kuřáci (%)	33	34	NS
Hypertrofie LK	31	28	NS
ICHS	6	2	NS
Významné aterosklerotické změny cév (%)	5	3	NS
CMP (%)	7	3	NS

### Metodika

Klinický krevní tlak byl měřen standardním sfygmomanometrem na základě doporučení EHS. 24 hodinový krevní tlak byl měřen pomocí přístroje Spacelabs 90207.

Variabilita krevního tlaku byla stanovena za použití koeficientu variability, vypočteného ze vzorce - směrodatná odchylka průměrného krevního tlaku/průměrný krevní tlak. Cirkadiální rytmus krevního tlaku byl vyjádřen jako relativní pokles nočního tlaku ze vztahu - ((denní TK-noční TK)/denní TK) . 100%. Analogicky byla vypočtena i variabilita tepové frekvence.

## Výsledky

Pacienti s esenciální hypertenzí měli vyšší hladiny kauzálního a denního krevního tlaku a také vyšší relativní noční pokles arteriálního tlaku ve srovnání s nemocnými s feochromocytomem (tabulka č.1 a 2). Skupina esenciálních hypertoniků neléčená alfa-1 blokátory měla také vyšší 24 hodinový systolický krevní tlak (tabulka č.1).

**Tabulka 1. Hodnoty tlaku, srdeční frekvence a relativního nočního poklesu a srdeční frekvence u pacientů s feochromocytomem a esenciální hypertenzí, kteří nebyli léčeni alfa-1 blokátory**

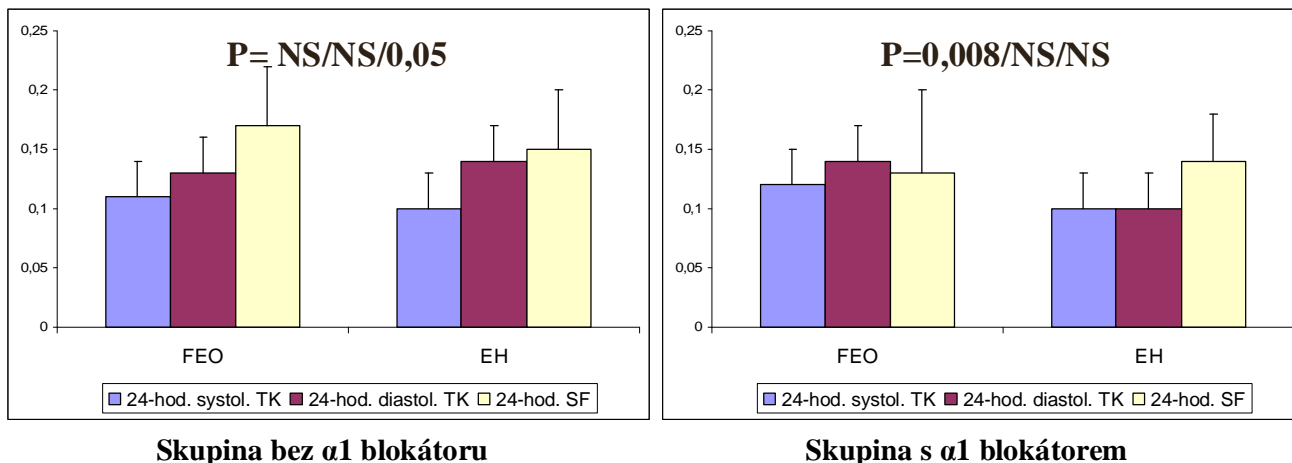
	Feochromocytom (n=28)	Esenciální hypertenze (n=66)	P
Kauzální TK (mmHg)	134/88 ± 19/16	156/97 ± 19/13	<0.001/0.01
Kauzální SF (/min)	91±14	83 ± 13	0.02
24h TK (mmHg)	133/84 ± 13/10	141/87 ± 14/10	0.01/NS
24h SF (/min)	78 ± 9	75 ± 11	NS
Denní TK (mmHg)	133/84 ± 13/10	144/90 ± 14/10	<0.001/0.03
Denní SF (/min)	81 ± 9	78 ± 12	NS
Noční TK (mmHg)	132/81 ± 16/12	130/77 ± 7/11	NS/ NS
Relativní noční pokles TK (%)	1/4 ± 9/7	10/14 ± 6/7	<0.001/<0.001
Noční SF (/min)	70 ± 11	66 ± 11	NS
Relativní noční pokles SF (%)	14 ± 10	14 ± 9	NS

**Tabulka 2. Hodnoty tlaku, srdeční frekvence a relativního nočního poklesu a srdeční frekvence u pacientů s feochromocytomem a esenciální hypertenzí, kteří byli léčeni alfa-1 blokátory**

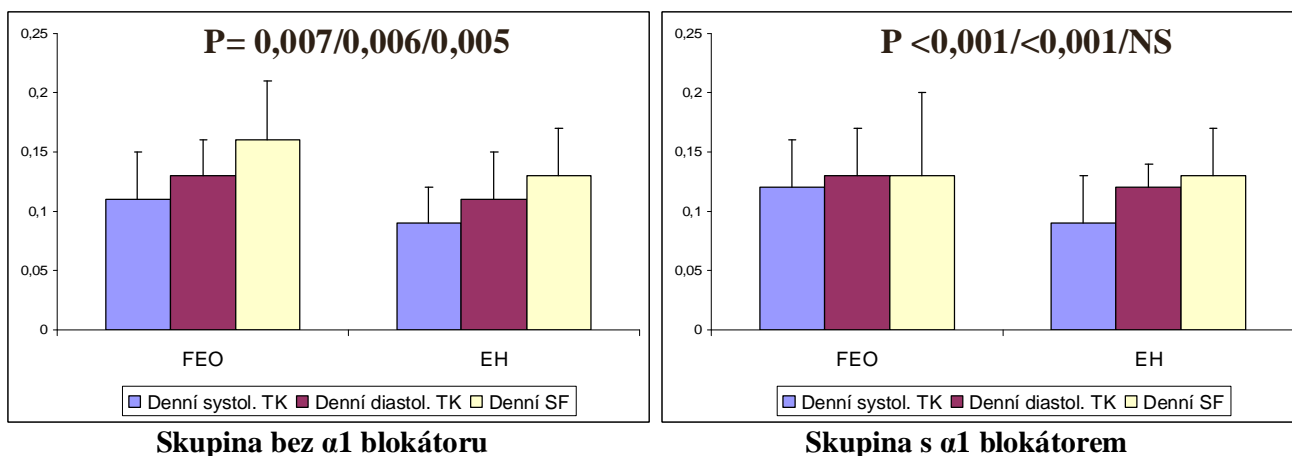
	Feochromocytom (n=26)	Esenciální hypertenze (n=42)	P
Kauzální TK (mmHg)	136/90 ± 24/17	164/99 ± 22/15	<0.001/<0.001
Kauzální SF (/min)	86 ± 17	84 ± 14	NS
24h TK (mmHg)	138/85 ± 22/15	148/90 ± 15/12	NS/NS
24h SF (/min)	76 ± 13	76 ± 11	NS
Denní TK (mmHg)	136/84 ± 21/14	150/93 ± 17/12	<0.001/<0.001
Denní SF (/min)	78 ± 13	79 ± 12	NS
Noční TK (mmHg)	144/87 ± 28/19	138/84 ± 19/13	NS/ NS
Relativní noční pokles TK (%)	-6/-3 ± 10/11	8/10 ± 6/6	<0.001/<0.001
Noční SF (/min)	72 ± 12	67 ± 9	0.02
Relativní noční pokles SF (%)	8 ± 9	15 ± 7	<0.001

Výsledky koeficientu variability art.tlaku (24hod, denního a nočního) a srdeční frekvence je znázorněn na následujících grafech.

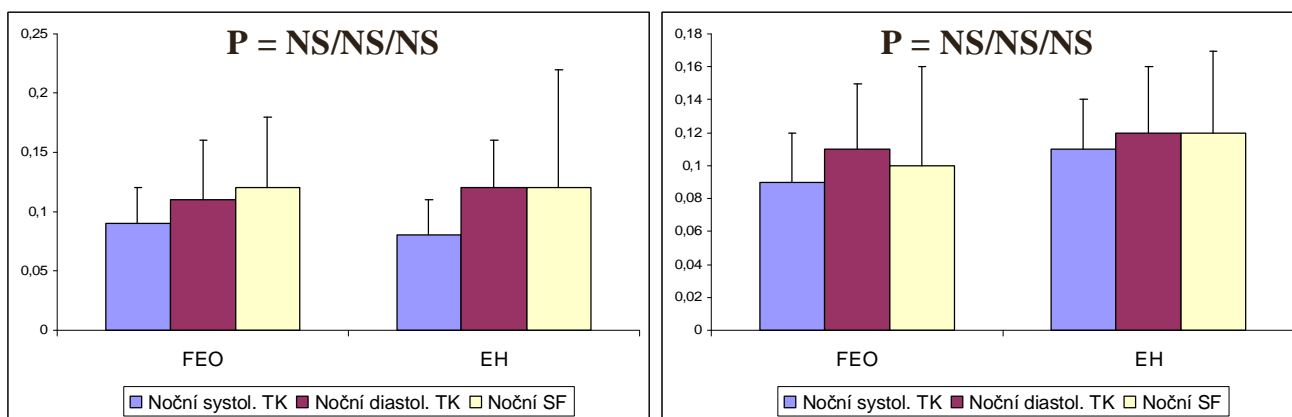
**Graf č.1. Koeficient variability 24 hod. arteriálního tlaku a tepové frekvence u pacientů s feochromocytomem a esenciální hypertenzí**



**Graf č.2. Koeficient variability denního arteriálního tlaku a tepové frekvence u pacientů s feochromocytomem a esenciální hypertenzí**



**Graf č.3. Koeficient variability nočního arteriálního tlaku a tepové frekvence u pacientů s feochromocytomem a esenciální hypertenzí**



U pacientů s feochromocytomem byl zjištěn vyšší koeficient variability tlaku za 24 hodin ve srovnání s esenciálními hypertoniky ( $0,12 \pm 0,03$  versus  $0,10 \pm 0,03$ ,  $P = 0,008$  pro systolický tlak u léčené skupiny) a zejména v denních hodinách ( $0,11/0,13 \pm 0,04/0,03$  versus  $0,09/0,11 \pm 0,03/0,04$ ,  $P = 0,007/0,006$  pro systolický/diastolický tlak u neléčené skupiny a  $0,12/0,13 \pm 0,04/0,04$  versus  $0,09/0,12 \pm 0,04/0,02$ ,  $P < 0,001/0,01$  u léčené skupiny).

Úspěšná operace s odstraněním nádoru vedla k poklesu koeficientu variability pro systolický tlak, a to jak 24 hodinového ( $0,11 \pm 0,03$  versus  $0,10 \pm 0,03$ ,  $P = 0,04$ ), tak denního ( $0,11 \pm 0,03$  versus  $0,09 \pm 0,03$ ,  $P = 0,03$ ).

27 subjektů s feochromocytomem a obráceným cirkadiálním rytmem tlaku, kdy noční hodnoty převyšovaly denní hodnoty tlaku, mělo signifikantně vyšší koeficient variability 24h art.tlaku ( $0,13 \pm 0,03$  versus  $0,10 \pm 0,03$ ,  $P < 0,001$  pro systolický tlak) a koeficient denní variability tlaku ( $0,13/0,15 \pm 0,04/0,03$  versus  $0,09/0,12 \pm 0,02/0,02$ ,  $P < 0,001/<0,001$ ) a také vyšší výskyt izolované exkrece norepinephrinu v moči (14 vs. 7 osob,  $P = 0,05$ ) ve srovnání s 27 subjekty se zachovaným cirkadiálním rytmem krevního tlaku.

**Závěr:** Nadprodukce katecholaminů u nemocných s feochromocytomem je provázena vyšší variabilitou krevního tlaku ve srovnání s pacienty s esenciální hypertenzí, a to především v denní době. Vyšší variabilita krevního tlaku je vyjádřena zejména u jedinců s invertovaným cirkadiálním rytmem. Operační odstranění nádoru vede k normalizaci variability a cirkadiálního rytmu krevního tlaku.

## 11. Souhrn výsledků

Tuto práci jsme zaměřili na studium změn v kardiovaskulárním systému u dvou forem endokrinně podmíněné hypertenze, a to primárního hyperaldosteronismu a feochromocytomu. Souhrnem lze výsledky naší práce rozdělit do tří částí – studium vlastností centrálních tepen, endoteliální dysfunkce a variability krevního tlaku u jednotlivých forem hypertenze. Podrobný rozbor dané problematiky včetně diskuzí je obsažen v jednotlivých článcích.

V první části jsme se věnovali neinvazivnímu měření vlastností centrálních tepen elastického typu. V případě feochromocytomu jsme zjistili vyšší rigiditu centrálních tepen ve srovnání s normotenzními kontrolami, jež se nelišila od skupiny esenciálních hypertoniků, kteří byli charakterizováni vyššími hodnotami jak brachiálního, tak 24 hodinového krevního tlaku. Zjistili jsme také významné korelace PWV u pacientů s feochromocytomem s celkovým odpadem močového norepinephrinu a hladinou glykémie nalačno. Tyto vztahy se v multiregresní analýze ukázaly jako nezávislé. Obdobné vyšetření cévních vlastností u

feochromocytomu dosud nebylo publikováno. Změny v rigiditě centrálních tepen u pacientů s feochromocytomem jsou jistě způsobené v důsledku nadprodukce katecholaminů. Lze předpokládat jednak jejich nepřímý vliv na poruchu elasticity velkých tepen v důsledku paroxysmální či trvalé hypertenze, potencované výraznější variabilitou krevního tlaku, ale i přímým vlivem norepinephrinu na buňky hladké svaloviny a fibroblasty v cévní stěně. Nezanedbatelný vliv může mít i hyperglykémie a známky aktivace zánětlivého procesu mírného stupně. Všechny tyto faktory tak mohou potencovat vyšší kardiovaskulární riziko nemocných s feochromocytomem.

V případě pacientů s primárním hyperaldosteronismem jsme zjistili vyšší aortální rigiditu nejen ve srovnání s kontrolní skupinou, ale i ve srovnání se skupinou esenciálních hypertoniků s jinak srovnatelnými základními charakteristikami včetně hodnot krevního tlaku. Tyto rozdíly zůstaly statisticky významné i po adjustaci na všechny ostatní sledované proměnné. Přestože jsme neprokázali žádné korelace mezi hladinami aldosteronu a PWV, zjištěné změny v centrálním řečišti nasvědčují na významnější alteraci, než by odpovídalo pouhému vlivu krevního tlaku a nepřímo tak ukazují na efekt aldosteronu na cévní stěnu. Výsledky této práce zároveň mohou přispět k vysvětlení vyššího výskytu kardiovaskulárních komplikací u nemocných s primárním hyperaldosteronismem ve srovnání s esenciálními hypertoniky.

Obě studie mají své limitace spočívající v relativně malém souboru sledovaných subjektů. Navíc v obou případech jsme nezjistili významnější změny v augmentačním indexu mezi jednotlivými studovanými skupinami. Pro tuto diskrepanci existuje několik možných vysvětlení, z nichž nejvýznamnější může být důsledek podávané antihypertenzní terapie. Většina vyšetřovaných pacientů měla v relativně krátkém období v důsledku prováděných vyšetření zaměněnou antihypertenzní terapii za antihypertenzíva s vazodilatačním účinkem (alfa blokátory a blokátory kalciových kanálů), která mohou ovlivnit hodnoty augmentačního indexu.

V druhé části jsme se zabývali studiem endoteliální dysfunkce a známek zánětu nízkého stupně pomocí biochemicky detekovatelných markerů. Práce zaměřená na stanovení hladin von Willebrandova faktoru, E-selektinu a tkáňového aktivátoru plazminogenu jako možných ukazatelů endoteliální dysfunkce však přinesla nejednoznačné výsledky. Přes vyšší hladinu von Willebrandova faktoru u pacientů s esenciální hypertenzí ve srovnání s kontrolní skupinou jsme nezjistili žádné významnější změny v jednotlivých markerech mezi jednotlivými skupinami. Příčinou může být fakt, že se jedná o solubilní frakce uvolňované do krevního oběhu z aterosklerotických lézí nekonstantně, činností proteolytických enzymů či

jako důsledek poškození endoteliální bariéry. Navíc poločas těchto látek v cévním řečišti je krátký a dosud provedené studie zaměřené na tyto ukazatele u různých kardiovaskulárních onemocnění přinášejí rozporuplné výsledky. Mnohem konzistentnější výsledky přinášejí in vivo a in vitro studie zaměřené na stanovení exprese těchto markerů přímo v endoteliu cév. Limitací naší studie může být malý počet subjektů ve studii.

V práci zabývající se zánětlivými ukazateli u jednotlivých forem hypertenze jsme zjistili, že nadprodukce katecholaminů u pacientů s feochromocytomem vede k aktivaci nespecifické imunity s významně vyšší hladinou zánětlivých parametrů (leukocytů, trombocytů a proteinů akutní fáze včetně C-reaktivního proteinu) ve srovnání s ostatními formami hypertenze a zdravými kontrolami. Významný pokles nastává po úspěšném odstranění nádoru, což jen potvrzuje vliv katecholaminů. Nedochozí však k úplné normalizaci ve srovnání s kontrolní skupinou. Chronický zánět se může podílet v alteraci kardiovaskulárního systému, neboť jeho souvislost s aterosklerózou, včetně arteriosklerózy, byla opakovaně popsána.

Poslední část tvořila studie zaměřená na variabilitu krevního tlaku u pacientů s feochromocytomem. Výsledky potvrdily vyšší variabilitu krevního tlaku ve srovnání s pacienty s esenciální hypertenzí, a to především v denní době. Vyšší variabilita krevního tlaku byla vyjádřena zejména u jedinců s feochromocytomem a invertovaným cirkadiálním rytmem. Operační odstranění nádoru vedlo k normalizaci variability a cirkadiálního rytmu krevního tlaku. Pravděpodobným vysvětlením zvýšené variability tlaku je nejen podíl katecholaminů na vzestupech arteriálního tlaku, ale také sklon k ortostatickým poklesům krevního tlaku v případě nadprodukce katecholaminů. Rozdílná presorická odpověď na katecholaminy je pak nejspíše následkem desensitizace katecholaminových receptorů. Zvýšená hodnota art.tlaku v noci oproti denní době u pacientů s feochromocytomem může být ukazatelem vlastního zvýšeného tonu sympatiku. Výraznější variabilita krevního tlaku je dalším faktorem, který se u pacientů s feochromocytomem může podílet na vyšší kardiovaskulární mortalitě a morbiditě.

## 12. Závěr

Naše výsledky přispívají ke znalostem o patofyziologii a orgánových komplikacích endokrinně podmíněných forem hypertenze. Studie s feochromocytomem ukazuje na změny vlastností velkých tepen v souvislosti s nadprodukcí katecholaminů. Poukazuje na možnou souvislost zvýšené cévní rigidity s nadprodukcí především noradrenalinu, ale i sekundární hyperglykemií. Obdobně i u studie u pacientů s primárním hyperaldosteronismem jsme zjistili výraznější změny v centrálním tepenném řečišti /zvýšení aortální rigidity/ oproti esenciální hypertenzi při srovnatelných hodnotách krevního tlaku. Tento nález je jeden z dalších faktorů, který může být příčinou vyššího výskytu kardiovaskulárních komplikací u pacientů s primárním hyperaldosteronismem.

Studium biochemicky detekovatelných markerů endoteliální dysfunkce zatím přináší rozporuplné výsledky. Využití těchto ukazatelů v klinické praxi tak zatím zůstává nedořešeno. Stejně tak jsme v naší práci nezjistili žádné významnější rozdíly u různých forem hypertenze a zdravých kontrol. V současnosti jediným uznávaným prognostickým markerem souvisejícím s endoteliální dysfunkcí je C-reaktivní protein jako ukazatel chronického zánětu nízkého stupně. Práce zaměřená na zánětlivé ukazatele u feochromocytomu tak nabízí další možnost, jak mohou katecholaminy nepřímo ovlivňovat cévní vlastnosti včetně endoteliální dysfunkce.

V naší studii jasně prokazujeme zvýšenou variabilitu krevního tlaku, zejména v denních hodinách u feochromocytomu a její restituci po úspěšném vyléčení, což jednoznačně potvrzuje nadprodukcí hormonů jako příčinu této poruchy. Možnost obnovení normální variability a diurnálního rytmu krevního tlaku po terapii podporuje význam screeningového vyšetření ve formě monitorování krevního tlaku za účelem včasného odhalení a specifické terapie feochromocytomu.

Výše uvedené závěry mají svůj význam i pro klinickou praxi a přinášejí důležitou prognostickou informaci ve vztahu ke kardiovaskulární morbiditě a mortalitě u nemocných s endokrinně podmíněnou hypertenzí. Tato prognóza je navíc ovlivnitelná včasným terapeutickým zásahem, neboť v případě obou sledovaných forem sekundární hypertenze se může jednat o potenciálně vyléčitelná onemocnění. Nezbytné je tedy na tyto diagnózy pomýšlet v běžné praxi a v případě podezření pacienta odeslat k dalšímu vyšetření do diagnostického centra.

### **13. Summary**

This study contributes to knowledge of pathophysiology and organ complication in endocrine hypertension, especially in primary hyperaldosteronism and pheochromocytoma. Study in patients with pheochromocytoma showed higher arterial stiffness due to catecholamine overproduction. In this study we pointed out that predominantly norepinephrine levels and concomitant high blood glucose levels were independently associated with arterial stiffness. Similarly, a study in patients with primary hyperaldosteronism showed higher arterial stiffness in comparison with a comparable group of essential hypertension. This finding should be one of the factors which contribute to higher cardiovascular morbidity and mortality in patients with primary hyperaldosteronism.

A study of biochemical markers of endothelial dysfunction has still showed contradictory conclusions. The position of the markers in clinical practice has not been resolved yet. In our study, we did not reveal any convincing evidence of differences in the levels of biochemical markers of endothelial dysfunction between the essential and endocrine hypertensions. The contemporary accepted marker of endothelial dysfunction and atherosclerosis is C-reactive protein as a marker of a chronic low inflammation process. Our study in patients with pheochromocytoma showed that a catecholamine excess is accompanied by an increase in inflammatory markers including C-reactive protein, which was reversed by the tumor removal. This finding showed another possibility how catecholamines could influence the arterial wall including endothelial dysfunction and arterial stiffness.

Finally, the excess of catecholamines in patients with pheochromocytoma is associated with a higher long-term blood pressure variability in comparison with patients suffering from essential hypertension, especially in subjects with inverted circadian blood pressure rhythm. The tumor removal resulted in the amelioration of the previously increased blood pressure variability.

These conclusions are also important for the clinical practice and bring crucial prognostic information in relation to cardiovascular morbidity and mortality in patients with endocrine hypertension. The early recognition of the condition is important as this condition may predispose to the increased mortality from cerebrovascular disease, and is often reversible with target therapy. It is necessary to consider this diagnose and in case of any suspicion send patients to a diagnostic centre.



## 14. Použitá literatura

- Ariton M, Juan CS, AvRuskin TW. Pheochromocytoma: clinical observations from a Brooklyn tertiary hospital. *Endocr Pract* 2000. 6:249-52
- Bardy N, Merval R, Benessiano J, Samuel JL, Tedgui A. Pressure and angiotensin II synergistically induce aortic fibronectin expression in organ culture model of rabbit aorta. Evidence for a pressure-induced tissue renin-angiotensin system. *Circulation research* 1996. 79:70-8
- Bevan JA. Shear stress, the endothelium and the balance between flow-induced contraction and dilation in animals and man. *International journal of microcirculation, clinical and experimental / sponsored by the European Society for Microcirculation* 1997. 17:248-56
- Blacher J, Safar ME, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, London GM. Prognostic significance of arterial stiffness measurements in end-stage renal disease patients. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2002. 11:629-34
- Blann AD, Tse W, Maxwell SJ, Waite MA. Increased levels of the soluble adhesion molecule E-selectin in essential hypertension. *Journal of hypertension* 1994. 12:925-8
- Blann AD, Waite MA. von Willebrand factor and soluble E-selectin in hypertension: influence of treatment and value in predicting the progression of atherosclerosis. *Coronary artery disease* 1996. 7:143-7
- Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002. 39:10-5
- Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2005. 14:235-41
- Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003. 108:1930-2
- Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002. 40:892-6
- Connolly DL, Mariathas DA. Pheochromocytoma presenting acutely as severe cardiac failure. *Journal of accident & emergency medicine* 1994. 11:125-6
- Crout JR, Sjoerdsma A. Turnover and Metabolism of Catecholamines in Patients with Pheochromocytoma. *The Journal of clinical investigation* 1964. 43:94-102
- Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002. 106:2085-90
- Češka R. 2005. *Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií*: TRITON. pp 345 pp.
- Danenbergh HD, Szalai AJ, Swaminathan RV, Peng L, Chen Z, et al. Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein-transgenic mice. *Circulation* 2003. 108:512-5
- Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *The New England journal of medicine* 2004. 350:1387-97
- DeSouza CA, Dengel DR, Macko RF, Cox K, Seals DR. Elevated levels of circulating cell adhesion molecules in uncomplicated essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997. 10:1335-41
- Dong Q, Wright JR. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. *J Immunol* 1996. 156:4815-20
- Duprez D, De Buyzere M, Rietzschel ER, Clement DL. Aldosterone and vascular damage. *Current hypertension reports* 2000. 2:327-34
- Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Annals of internal medicine* 1993. 118:956-63
- Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della Mea P, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006. 91:454-9
- Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C, Cortes P, Soto J, et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000. 85:1863-7

- Ferri C, Desideri G, Baldoncini R, Bellini C, De Angelis C, et al. Early activation of vascular endothelium in nonobese, nondiabetic essential hypertensive patients with multiple metabolic abnormalities. *Diabetes* 1998. 47:660-7
- Ferri C, Desideri G, Valenti M, Bellini C, Pasin M, et al. Early upregulation of endothelial adhesion molecules in obese hypertensive men. *Hypertension* 1999. 34:568-73
- Fialova L. [New findings on the pathogenesis of atherosclerosis]. *Ceskoslovenska fysiologie / Ustredni ustav biologicky* 1995. 44:92-101
- Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiological reviews* 1982. 62:347-504
- Folsom AR, Aleksic N, Park E, Salomaa V, Juneja H, Wu KK. Prospective study of fibrinolytic factors and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2001. 21:611-7
- Gearing AJ, Hemingway I, Pigott R, Hughes J, Rees AJ, Cashman SJ. Soluble forms of vascular adhesion molecules, E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1: pathological significance. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1992. 667:324-31
- Glagov S, Vito R, Giddens DP, Zarins CK. Micro-architecture and composition of artery walls: relationship to location, diameter and the distribution of mechanical stress. *J Hypertens Suppl* 1992. 10:S101-4
- Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 1994. 21:315-8
- Hocheppied T, Berger FG, Baumann H, Libert C. Alpha(1)-acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. *Cytokine & growth factor reviews* 2003. 14:25-34
- Hrafnkelsdottir T, Wall U, Jern C, Jern S. Impaired capacity for endogenous fibrinolysis in essential hypertension. *Lancet* 1998. 352:1597-8
- Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997. 96:4219-25
- Intengan HD, Deng LY, Li JS, Schiffrin EL. Mechanics and composition of human subcutaneous resistance arteries in essential hypertension. *Hypertension* 1999. 33:569-74
- Intengan HD, Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension* 2001. 38:581-7
- Ito Y, Fujimoto Y, Obara T. The role of epinephrine, norepinephrine, and dopamine in blood pressure disturbances in patients with pheochromocytoma. *World journal of surgery* 1992. 16:759-63; discussion 63-4
- Jern S, Wall U, Bergbrant A, Selin-Sjogren L, Jern C. Endothelium-dependent vasodilation and tissue-type plasminogen activator release in borderline hypertension. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1997. 17:3376-83
- Kang JM, Lee WJ, Kim WB, Kim TY, Koh JM, et al. Systemic inflammatory syndrome and hepatic inflammatory cell infiltration caused by an interleukin-6 producing pheochromocytoma. *Endocrine journal* 2005. 52:193-8
- Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *Jama* 1987. 258:1183-6
- Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989. 80:1652-9
- Kobayashi T, Iwai A, Takahashi R, Ide Y, Nishizawa K, Mitsumori K. Spontaneous rupture of adrenal pheochromocytoma: review and analysis of prognostic factors. *Journal of surgical oncology* 2005. 90:31-5
- Koenig W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. *Thrombosis and haemostasis* 2003. 89:601-9
- Kroeker EJ, Wood EH. Comparison of simultaneously recorded central and peripheral arterial pressure pulses during rest, exercise and tilted position in man. *Circulation research* 1955. 3:623-32

- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001. 37:1236-41
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal* 2006. 27:2588-605
- Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2003. 34:1203-6
- Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005. 366:665-75
- Libby P. Atherosclerosis: disease biology affecting the coronary vasculature. *The American journal of cardiology* 2006. 98:3Q-9Q
- Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *The American journal of medicine* 2004. 116 Suppl 6A:9S-16S
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002. 105:1135-43
- Lin PC, Hsu JT, Chung CM, Chang ST. Pheochromocytoma underlying hypertension, stroke, and dilated cardiomyopathy. *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St* 2007. 34:244-6
- Lindberg G, Rastam L, Nilsson-Ehle P, Lundblad A, Ranstam J, et al. Serum sialic acid and sialoglycoproteins in asymptomatic carotid artery atherosclerosis. ARIC Investigators. Atherosclerosis Risk in Communities. *Atherosclerosis* 1999. 146:65-9
- Lindgren A, Lindoff C, Norrving B, Astedt B, Johansson BB. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in stroke patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1996. 27:1066-71
- Lip GY, Blann A. von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovascular research* 1997. 34:255-65
- Loh KC, Koay ES, Khaw MC, Emmanuel SC, Young WF, Jr. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000. 85:2854-9
- London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001. 38:434-8
- Lowe GD, Danesh J, Lewington S, Walker M, Lennon L, et al. Tissue plasminogen activator antigen and coronary heart disease. Prospective study and meta-analysis. *European heart journal* 2004. 25:252-9
- Lowe GD, Fowkes FG, Dawes J, Donnan PT, Lennie SE, Housley E. Blood viscosity, fibrinogen, and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 1993. 87:1915-20
- Malmqvist K, Wallen HN, Held C, Kahan T. Soluble cell adhesion molecules in hypertensive concentric left ventricular hypertrophy. *Journal of hypertension* 2002. 20:1563-9
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension* 2007. 25:1105-87
- Manger WM. An overview of pheochromocytoma: history, current concepts, vagaries, and diagnostic challenges. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006. 1073:1-20
- Markowe HL, Marmot MG, Shipley MJ, Bulpitt CJ, Meade TW, et al. Fibrinogen: a possible link between social class and coronary heart disease. *British medical journal (Clinical research ed)* 1985. 291:1312-4
- Maruna P. 2004. *Proteiny akutní fáze : fyziologie, diagnostika, klinika*. Praha: Maxdorf. 282 p. pp.
- Matsumoto K, Miyake S, Yano M, Ueki Y, Tominaga Y. High serum concentrations of soluble E-selectin in patients with impaired glucose tolerance with hyperinsulinemia. *Atherosclerosis* 2000. 152:415-20
- Matsumura K, Fujii K, Oniki H, Oka M, Iida M. Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy in hypertension. *Am J Hypertens* 2006. 19:13-8

- Meade TW, Imeson J, Stirling Y. Effects of changes in smoking and other characteristics on clotting factors and the risk of ischaemic heart disease. *Lancet* 1987. 2:986-8
- Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2001. 21:2046-50
- Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *Journal of the American College of Cardiology* 2005. 45:1243-8
- Minetto M, Dovio A, Ventura M, Cappia S, Daffara F, et al. Interleukin-6 producing pheochromocytoma presenting with acute inflammatory syndrome. *Journal of endocrinological investigation* 2003. 26:453-7
- Mori T, Sasaki J, Kawaguchi H, Handa K, Takada Y, et al. Serum glycoproteins and severity of coronary atherosclerosis. *American heart journal* 1995. 129:234-8
- Napoli C, Di Gregorio F, Leccese M, Abete P, Ambrosio G, et al. 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. 47:212-21
- Nichols WW, McDonald DA, O'Rourke MF. 2005. *McDonald's blood flow in arteries : theoretical, experimental, and clinical principles*. London New York, NY: Hodder Arnold ; Distributed in the United States of America by Oxford University Press. xii, 607 p. pp.
- Nishimura M, Uzu T, Fujii T, Kuroda S, Nakamura S, et al. Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 1999. 33:261-6
- Nomura S, Kanazawa S, Fukuhara S. Effects of efonidipine on platelet and monocyte activation markers in hypertensive patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Journal of human hypertension* 2002. 16:539-47
- O'Brien KD, Chait A. The biology of the artery wall in atherogenesis. *The Medical clinics of North America* 1994. 78:41-67
- O'Rourke M. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995. 26:2-9
- O'Rourke MF. Pressure and flow waves in systemic arteries and the anatomical design of the arterial system. *Journal of applied physiology* 1967. 23:139-49
- O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis. *British journal of clinical pharmacology* 2001. 51:507-22
- Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004. 27:193-202
- Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, Melillo E, Dell'Omo G, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994. 344:14-8
- Qiao JH, Tripathi J, Mishra NK, Cai Y, Tripathi S, et al. Role of macrophage colony-stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice. *The American journal of pathology* 1997. 150:1687-99
- Rastam L, Lindberg G, Folsom AR, Burke GL, Nilsson-Ehle P, Lundblad A. Association between serum sialic acid concentration and carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound. The ARIC Investigators. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *International journal of epidemiology* 1996. 25:953-8
- Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Manson JE, Vaughan DE. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. *Lancet* 1994. 343:940-3
- Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH. Endogenous tissue-type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet* 1993. 341:1165-8
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993. 362:801-9
- Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2006. 48:2293-300
- Safar M. 2005. *Macro- and Microcirculation in Hypertension*
- Safar M, O'Rourke MF. 2006. *Arterial stiffness in hypertension*. Edinburgh ; New York: Elsevier. xix, 598 p. pp.

- Sasamura H, Kitamura Y, Nakamura M, Ryuzaki M, Saruta T. Effects of the angiotensin receptor blocker candesartan on arterial stiffness and markers of extracellular matrix metabolism in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2006. 28:511-20
- Scott I, Parkes R, Cameron DP. Pheochromocytoma and cardiomyopathy. *The Medical journal of Australia* 1988. 148:94-6
- Shimizu K, Miura Y, Meguro Y, Noshiro T, Ohzeki T, et al. QT prolongation with torsade de pointes in pheochromocytoma. *American heart journal* 1992. 124:235-9
- Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001. 12:2117-24
- Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Tasaki N, et al. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. *Circ J* 2005. 69:259-64
- Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG, Price JF, Rumley A, Lowe GD. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1997. 17:3321-5
- Snyder S, Coodley EL, Durham BC, Pennock RS. Serum glycoproteins in coronary artery disease. *Circulation* 1977. 56:359-62
- Souček M. 2002. *Klinická patofyziologie hypertenze*. Praha: Grada Pub. 649 p. pp.
- Stuart J, George AJ, Davies AJ, Auckland A, Hurlow RA. Haematological stress syndrome in atherosclerosis. *Journal of clinical pathology* 1981. 34:464-7
- Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitchalam L, Kupelian V, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005. 111:3384-90
- Suzuki K, Miyashita A, Inoue Y, Iki S, Enomoto H, et al. Interleukin-6-producing pheochromocytoma. *Acta haematologica* 1991. 85:217-9
- Šindelka G, Widimský J, Haas T, Prazný M, Hilgertová J, Škrha J. Insulin action in primary hyperaldosteronism before and after surgical or pharmacological treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000. 108:21-5
- Štrauch B, Zelinka T, Hampf M, Bernhardt R, Widimský J, Jr. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *Journal of human hypertension* 2003. 17:349-52
- Tsujimoto G, Honda K, Hoffman BB, Hashimoto K. Desensitization of postjunctional alpha 1- and alpha 2-adrenergic receptor-mediated vasopressor responses in rat harboring pheochromocytoma. *Circulation research* 1987. 61:86-98
- Turnbull DM, Johnston DG, Alberti KG, Hall R. Hormonal and metabolic studies in a patient with a pheochromocytoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1980. 51:930-3
- van den Eijnden-Schrauwen Y, Kooistra T, de Vries RE, Emeis JJ. Studies on the acute release of tissue-type plasminogen activator from human endothelial cells in vitro and in rats in vivo: evidence for a dynamic storage pool. *Blood* 1995. 85:3510-7
- van Dijk W, Havenaar EC, Brinkman-van der Linden EC. Alpha 1-acid glycoprotein (orosomucoid): pathophysiological changes in glycosylation in relation to its function. *Glycoconjugate journal* 1995. 12:227-33
- Vaziri ND, Smith DH, Winer RL, Weber MA, Gonzales EC, Neutel JM. Coagulation and inhibitory and fibrinolytic proteins in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1993. 4:222-8
- Wall U, Jern C, Bergbrant A, Jern S. Enhanced levels of tissue-type plasminogen activator in borderline hypertension. *Hypertension* 1995. 26:796-800
- Weber KT. Heart-hitting tales of salt and destruction. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 2000. 136:7-13
- Widimský J. 2004. *Hypertenze* Praha: Triton. 590 p. pp.
- Widimský J, Jr., Šindelka G, Haas T, Prazný M, Hilgertová J, Škrha J. Impaired insulin action in primary hyperaldosteronism. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 2000. 49:241-4
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006. 113:1213-25

- Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006. 113:664-70
- Witztum JL. The role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Advances in experimental medicine and biology* 1991. 285:353-65
- Young WF, Jr. Minireview: primary aldosteronism--changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 2003. 144:2208-13
- Zipes D, Libby P, Bonow RO. 2005. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*: Philadelphia: Elsevier Saunders

## 15. Vlastní publikace autora

### Publikace v impaktovaných a recenzovaných časopisech

Petrák O, Widimský Jr J, Zelinka T, Kvasnička J, Štrauch B, Holaj R, Štule T, Kvasnička T, Bílková J, Škrha J. - **Biochemical markers of endothelial dysfunction in patients with endocrine and essential hypertension** - *Physiol Res.* 2006; 55(6):597-602

Zelinka T and Petrak O. (oba autoři jsou označeni jako první), Štrauch B, Holaj R, Kvasnička J, Mazoch J, Pacák K, Widimský J Jr. – **Elevated Inflammation Markers in Pheochromocytoma Compared to Other Forms Of Hypertension** – *NeuroimmunoModulation.* 2007;14(1):57-64

Štrauch B, Petrak O, Wichterle D, Zelinka T, Holaj R, Widimsky J Jr. - **Increased arterial wall stiffness in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension.** - *Am J Hypertens.* 2006 Sep;19(9):909-14

Zelinka T, Štrauch B, Petrák O, Holaj R, Vránková A, Weisserová H, Pacák K and Widimsky J.Jr. – **Increased blood pressure variability in pheochromocytoma compared to essential hypertension patients** – *Journal of Hypertension* 2005 Nov;23(11):2033-9.

Petrák O, Štrauch B, Zelinka T, Holaj R, Rosa J, Píkus T, Vránková A, Malík J, Widimský J Jr - **Influence of catecholamines on arterial stiffness in pheochromocytoma** – odesláno k publikaci do *Journal of Hypertension*

Jakubík P, Janota T, Widimsky J Jr, Zelinka T, Strauch B, Petrak O, Benakova H, Bezdickova D, Wichterle D, Zima T, Hradec J.- **Impact of essential hypertension and primary aldosteronism on plasma brain natriuretic peptide concentration.** - *Blood Press.* 2006;15(5):302-7

Štrauch B, Zelinka T, Petrák O, Holaj R, Weisserová H, Widimsky J – **Sekundární hypertenze u pacientů vyšetřovaných na specializovaném pracovišti** – *Cor et vasa* 2005; 47(2):70-72

Widimský J Jr, Zelinka T, Petrák O, Štrauch B, Šafařík L, Kasalický M, Vránková A, Holaj R – **Diagnostické a terapeutické postupy u feochromocytomu : současné trendy** – *Vnitřní lékařství* 2006; 54 (4): 428-433

Widimský J, Petrák O, Zelinka T, Holaj R, Štrauch B - **Primární hyperaldosteronismus, diagnostické aspekty** – *Postgraduální medicína* 6/2007

Píkus T, Widimský J Jr., Zelinka T, Rosa J, Štrauch B, Petrak O, Holaj R – **Prevalence a klinická charakteristika rezistentní hypertenze ve specializovaném centru** – *Cor et Vasa* 2007; 49 (10) – v tisku

## Ocenění

Petrák O, Widimský Jr J, Zelinka T, Kvasnička J, Štrauch B, Holaj R, Štulc T, Kvasnička T, Bílková J, Škrha J. - **Markery endoteliální dysfunkce u sekundární hypertenze po specifické léčbě** – oceněno 2.-3. místem na Dni mladých kardiologů v roce 2005

Petrák O, Widimský Jr J, Zelinka T, Kvasnička J, Štrauch B, Holaj R, Štulc T, Kvasnička T, Bílková J, Škrha J. - **Biochemical markers of endothelial dysfunction in patients with endocrine and essential hypertension** - *Physiol Res.* 2006; 55(6):597-602 – oceněno v roce 2007 3.místem za publikaci v oboru arteriální hypertenze Českou společností pro hypertenzi

## Abstrakta v impaktovaných či recenzovaných časopisech

Petrák O, Widimský Jr J, Zelinka T, Kvasnička J, Štrauch B, Holaj R, Štulc T, Kvasnička T, Bílková J, Škrha J. - **Markery endoteliální dysfunkce u sekundární hypertenze po specifické léčbě** – *Cor et Vasa* 2005; 47(9) Supl.K143

Petrák O, Widimský Jr J, Zelinka T, Kvasnička J, Štrauch B, Holaj R, Štulc T, Kvasnička T, Bílková J, Škrha J - **Ovlivňuje specifická léčba u sekundární hypertenze markery endoteliální dysfunkce?** – *Vnitřní lékařství* 2005; 10 : 1211-1211

Petrák O, Widimský Jr J, Zelinka T, Mazoch J, Kvasnička J, Štrauch B, Holaj R, Štulc T, Škrha J.- **Specific treatment of pheochromocytoma decreases high-sensitive CRP concentrations** - *Journal of hypertension* 2006; 24: S314-S314; Suppl.4

Petrák O, Widimský Jr J, Kvasnička J, Mrazkova-Bilkova J, Zelinka T, Štrauch B, Škrha J. - **Markers of endothelial dysfunction before and after adrenalectomy in patients with aldosteron producing adenoma** - *Journal of hypertension* 2005; 23: S62-S62; Suppl.2

Petrák O, Štrauch B, Zelinka T, Holaj R, Widimský J Jr. - **Arterial stiffness in low, normal and high renin essential hypertension** – *Journal of hypertension* 2007; 25: S317-S317; Suppl.2

Štrauch B, Petrák O, Wichterle D, Zelinka T, Holaj R, Widimský J Jr - **Arterial Stiffness in Endocrine Hypertension** – *Kidney and Blood Pressure Research* 2006, 29, 250 (A).

Štrauch B, Petrák O, Zelinka T, Holaj R, Widimský J Jr – **Arterial wall stiffness in pheochromocytoma** – *Journal of hypertension* 2006; 24: 0263- 0263; Suppl 4

Štrauch B, Petrák O, Zelinka T, Holaj R, Malík J, Widimský J Jr. - **Increased arterial wall stiffness in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension** - *Journal of hypertension* 2005; 23: S269- S269; Suppl.2

Štrauch B, Petrák O, Wicherle D, Zelinka T, Holaj R, Dvořáková J, Widimský J Jr. - **Adrenalectomy is more effective than spironolactone in reducing arterial stiffness in primary aldosteronism** - *Journal of hypertension* 2007; 25: S247-S247; Suppl.2



Zelinka T, Petrák O, Štrauch B, Holaj R, Kvasnička J, Widimský Jr - **Differences in leukocyte and platelet count in pheochromocytoma and other forms of hypertension** - Journal of hypertension 2006; 24: 0263-0263; Suppl 4

Zelinka T, Štrauch B, Petrák O, Holaj R, Weisserová H, Pacák K, Widimský J Jr - **Analysis of long-term blood pressure variability in patients with pheochromocytoma and essential hypertension** - Journal of hypertension 2005; 23: S284- S284; Suppl.2

Widimský J Jr, Petrák O, Mrázková J, Zelinka T, Kvasnička J, Škrha J - **High levels of markers of endothelial dysfunction in pheochromocytoma** - Journal of hypertension 2004; 23: S184- S184; Suppl.2

Widimský J Jr, Petrák O, Štrauch B, Štěpán J, Zelinka T, Holaj R - **Plasma collagen and aortic rigidity in primary aldosteronism and essential hypertension** – Journal of hypertension 2007; 25: S249-S249; Suppl.2

Holaj R, Štrauch B, Petrák O, Zelinka T, Widimský J Jr – **Comparison of carotid intima-media thickness in patients with primary and secondary hypertension** –Atherosclerosis Supplements 2006; 7(3): 389-389

Holaj R, Štrauch B, Petrák O, Zelinka T, Widimský J Jr – **Relationship between morphological findings in carotid arteries and mechanical properties of the arterial wall in patients with essential hypertension** –Atherosclerosis Supplements 2005; 6(1): 127-127