

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**



**Alterace kardiovaskulárního systému endokrinně podmíněných  
hypertenzí, diagnostické a léčebné aspekty**

**Disertační práce**

**MUDr. Ondřej Petrák**

**Praha 2007**

## Obsah:

<b>PODĚKOVÁNÍ</b> .....	5
<b>1. ÚVOD</b> .....	6
<b>2. ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKY VYBRANÝCH FOREM ENDOKRINNÍ HYPERTENZE</b> .....	7
2.1. PRIMÁRNÍ HYPERALDOSTERONISMUS.....	7
2.1.1. Patofyziologie.....	7
2.1.2. Geneticky podmíněné formy.....	9
2.1.2.1. <i>Familiární hyperaldosteronismus I. typu</i> .....	9
2.1.2.2. <i>Familiární hyperaldosteronismus II. typu</i> .....	9
2.1.3. Klinické projevy.....	10
2.1.4. Diagnostika.....	10
2.1.4.1. <i>Laboratorní diagnostika</i> .....	10
2.1.4.2. <i>Morfologická diagnostika</i> .....	11
2.1.5. Terapie .....	13
2.2. FEOCHROMOCYTOM .....	14
2.2.1. Patofyziologie .....	14
2.2.2. Geneticky podmíněné formy.....	16
2.2.2.1. <i>Von Hippel-Lindauova choroba</i> .....	16
2.2.2.2. <i>Mnohočetná endokrinní neoplazie 2 typu</i> .....	16
2.2.2.3. <i>Syndrom mnohočetné familiární paragangliomatózy</i> .....	17
2.2.2.4. <i>Von Recklinghausenova neurofibromatóza</i> .....	17
2.2.3. Klinické projevy.....	19
2.2.4. Diagnostika.....	20
2.2.4.1. <i>Laboratorní diagnostika</i> .....	20
2.2.4.2. <i>Morfologická diagnostika</i> .....	21
2.2.5. Terapie.....	22
<b>3. ZMĚNY TEPENNÉHO SYSTÉMU U ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE</b> .....	23
3.1. VLASTNOSTI VELKÝCH TEPEN .....	23
3.1.1. Mechanické vlivy na velké tepny.....	24
3.1.2. Remodelace velkých tepen.....	24
3.2. ZMĚNY PERIFERNÍCH TEPEN A MIKROVASKULÁRNÍHO ŘEČIŠTĚ.....	26
3.3. PULZNÍ (TLAKOVÁ) VLNA.....	26
3.4. NEINVAZIVNÍ MĚŘENÍ VLASTNOSTÍ VELKÝCH TEPEN .....	27
3.4.1. Rychlost šíření pulzní vlny (PWV).....	28
3.4.2. Analýza pulzní vlny (PWA) a augmentační index (AI) .....	29

3.5. FYZIOLOGICKÉ FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ AORTÁLNÍ RIGIDITU.....	30
3.5.1. Věk .....	30
3.5.2. Srdeční frekvence.....	31
3.5.3. Tělesná výška.....	31
3.5.4. Pohlaví .....	31
3.6. PATOLOGICKÉ FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ AORTÁLNÍ RIGIDITU.....	31
3.6.1. Arteriální hypertenze.....	31
3.6.2. Ateroskleróza.....	32
3.6.3. Diabetes mellitus.....	33
3.6.4. Ostatní .....	33
3.7. MOŽNOSTI OVLIVNĚNÍ AORTÁLNÍ RIGIDITY.....	33
3.7.1. Vliv nefarmakologické léčby.....	34
3.7.2. Vliv farmakologické léčby.....	34
3.8. VLASTNOSTI CENTRÁLNÍCH TEPEN U ENDOKRINNÍ HYPERTENZE.....	35
3.9. SHRnutí .....	36
<b>4. ATEROSKLERÓZA A ART.HYPERTENZE.....</b>	<b>38</b>
4.1. ZÁKLADNÍ KONCEPT.....	38
4.2. ENDOTELIÁLNÍ DYSFUNKCE.....	38
4.3. ÚLOHA IMUNITNÍCH BUNĚK V ENDOTELIÁLNÍ DYSFUNKCI.....	39
4.4. DIAGNOSTIKA ENDOTELIÁLNÍ DYSFUNKCE.....	40
4.4.1. Biochemické markery endoteliální dysfunkce.....	40
4.4.1.1. <i>E-selektin</i> .....	41
4.4.1.2. <i>von Willebrandův faktor</i> .....	41
4.4.1.3. <i>tkáňový aktivátor plasminogenu</i> .....	42
4.5. PROTEINY AKUTNÍ FÁZE.....	42
4.5.1. Proteiny akutní fáze a ateroskleróza .....	42
4.5.1.1. <i>C reaktivní protein</i> .....	43
4.5.1.2. <i>Fibrinogen</i> .....	44
4.5.1.3. <i>Orosomukoid</i> .....	44
4.6. ENDOTELIÁLNÍ DYSFUNKCE U U ENDOKRINNÍ HYPERTENZE.....	45
<b>5. CÍLE PRÁCE.....</b>	<b>46</b>
<b>6. VÝSLEDKY VLASTNÍ VÝZKUMNÉ PRÁCE.....</b>	<b>48</b>
6.1. VYŠETŘENÍ VLASTNOSTÍ CENTRÁLNÍCH TEPEN.....	48
6.1.1. Základní metodologie ve vyšetření centrálních tepen.....	48
6.1.1.1. <i>Analýza pulzní vlny</i> .....	48

6.1.1.2. Vyšetření rychlosti šíření pulzní vlny aortou.....	50
6.1.1.2. Vyšetření pacientů.....	51
6.1.2. Vyšetření vlastností velkých tepen u pacientů s feochromocytomem .....	52
6.1.3. Vyšetření vlastností velkých tepen u pacientů s prim.hyperaldosteronismem.....	65
<b>6.2. BIOCHEMICKÉ MARKERY ENDOTELIÁLNÍ DYSFUNKCE U PACIENTŮ S ENDOKRINNÍ A ESENCIÁLNÍ HYPERTENZÍ.....</b>	<b>72</b>
<b>6.3. STANOVENÍ MARKERŮ ZÁNĚTU U PACIENTŮ S FEOCHROMOCYTOMEM... </b>	<b>79</b>
<b>6.4. VARIABILITA KREVŇÍHO TLAKU U FEOCHROMOCYTOMU.....</b>	<b>88</b>
<b>6.5. SOUHRN VÝSLEDKŮ.....</b>	<b>96</b>
<b>7. ZÁVĚR.....</b>	<b>99</b>
<b>8. SUMMARY.....</b>	<b>100</b>
<b>9. VLASTNÍ PUBLIKACE AUTORA.....</b>	<b>101</b>
<b>10. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK .....</b>	<b>104</b>
<b>11. POUŽITÁ LITERATURA .....</b>	<b>106</b>

## **Poděkování**

Tato práce vznikla v rámci doktorského studijního programu v biomedicíně na III. interní klinice 1.lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze. Poděkování patří zejména mému školiteli prof. MUDr. Jiřímu Widimskému, DrSc. za odborné vedení studia a všestrannou podporu a pomoc. Dále bych rád poděkoval celé hypertenziologické skupině jmenovitě as.MUDr.Robertu Holajovi, CSc., MUDr.Tomáši Zelinkovi, CSc. a MUDr. Branislavovi Štrauchovi, PhD. za cenné připomínky v průběhu přípravy této disertační práce. Poděkování za podporu patří též přednostovi III.interní kliniky 1.LF UK a VFN prof. MUDr. Štěpánu Svačinovi, DrSc. a všem dalším kolegům ze III.interní kliniky, kteří mi pomáhali v odborné přípravě.

## 1. Úvod

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. Základní formy sekundární hypertenze jsou renální (renovaskulární a renoparenchymatózní), endokrinně podmíněné (primární hyperaldosteronismus, feochromocytom, Cushingův syndrom, primární hyperparatyreóza, poruchy funkce štítné žlázy a akromegalie), syndrom spánkové apnoe a dále řada dalších vzácnějších forem, často geneticky vázaných.

Příčinou endokrinně podmíněné hypertenze je patologická nadprodukce hormonů, které přímo či nepřímo ovlivňují kardiovaskulární systém. Hormonální nadprodukce může být epizodická (feochromocytom) či kontinuální (hyperkortizolismus, primární hyperaldosteronismus), a tomu může odpovídat i charakter hypertenze (paroxysmální nebo trvalá). Navíc může být doprovázena i řadou dalších metabolických komplikací vycházejících z účinku daného hormonu (hyperglykémie, hypokalémie, metabolická alkalóza, hyperkalcémie).

Tato práce je zaměřena na vybrané aspekty alterace kardiovaskulárního systému u dvou endokrinně podmíněných forem arteriální hypertenze – primárního hyperaldosteronismu a feochromocytomu. Výsledky obsažené v této práci byly publikovány v renomovaných domácích a zahraničních časopisech a prezentovány na kongresech zabývajících se problematikou arteriální hypertenze.

## 2. Základní charakteristiky vybraných forem endokrinní hypertenze

### 2.1. Primární hyperaldosteronismus

Je definován jako syndrom způsobený autonomní nadprodukcí aldosteronu z kůry nadledvin. Poprvé byl popsán polským autorem Litynským v roce 1953 (Litynski 1953), ale do širšího povědomí se dostal až po zveřejnění J.W.Connem (Conn 1955), po kterém se též nazývá Connův syndrom. Patří mezi nejčastější endokrinně podmíněné hypertenze a bývá diagnostikován v různých populacích mezi neselektovanými hypertoniky u 5 až 14% pacientů (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). Je podmíněn buď bilaterální hyperplazií anebo unilaterálním adenomem nadledviny, další varianty jako kombinace hyperplazie a adenomu, unilaterální adrenální hyperplazie, familiární hyperaldosteronismus I. a II. typu či karcinom kůry nadledviny jsou méně časté (tabulka č.1) (Mattsson & Young 2006; Young 2007). Onemocnění se nejčastěji vyskytuje u pacientů mezi 30. a 50. rokem života, více u žen než u mužů (Widimský 2004).

**Tabulka č.1. Přehled všech forem primárního hyperaldosteronismu a jejich frekvence.**

<b>Typ</b>	<b>Frekvence (%)</b>
Idiopatický hyperaldosteronismus	65
Aldosteron produkující adenom	30
Unilaterální hyperplazie	3
Aldosteron produkující adrenokortikální karcinom	<1
Familiární hyperaldosteronismus I. typu (dexametazon supresibilní)	<1
Familiární hyperaldosteronismus II. typu	neznámá
Aldosteron produkující ovariální tumor	extrémně vzácný

Upraveno dle (Mattsson & Young 2006).

#### 2.1.1. Patofyziologie

Nadprodukce aldosteronu je charakterizována mírnou expanzí plazmatického volumu, retencí sodíku a zvýšenou periferní rezistencí (Williams et al 1984). Jedná se o krajní formu sůl senzitivní (nízkoreninové) hypertenze. Aldosteron zvyšuje krevní tlak prostřednictvím retence sodíku zprostředkované mineralokortikoidními receptory v ledvinách. Mineralokortikoidní receptor je lokalizován v cytosolu a po vazbě ligandu vytváří ligand-receptorový komplex, který vstupuje do jádra a váže se ke specifickým sekvencím nukleotidů (promotorům) sousedícími s geny, jejichž transkripci aktivuje (Arriza et al 1987). Největší výskyt je

v buňkách distálního tubulu, ale nalezneme je i ve sběrných kanálcích ledviny, v epiteliálních buňkách slinných žláz a tlustého střeva. Aldosteron se snadno váže na mineralokortikoidní receptor i za přítomnosti mnohem vyšších koncentrací glukokortikoidů, které mají k tomuto receptoru stejnou afinitu. Specificitu této vazby zajišťuje enzym 11- $\beta$ -hydroxysteroid-dehydrogenáza, která konvertuje kortikosteron na kortizon, který se na receptor neváže (Farman & Rafestin-Oblin 2001). Za fyziologických okolností je syntéza aldosteronu stimulována především angiotensinem 2 a méně ACTH či hladinou kalémie.

Aktivace mineralokortikoidních receptorů vede k nadměrné syntéze Na-K<sup>+</sup> ATPázy, vzestupu množství amiloridem inhibovatelných Na-kanálů a zvýšení aktivity epiteliálního sodíkového kanálu v apikální membráně buněk distálního kanálku (Stokes 2000). Výsledkem je zvýšená reabsorpce Na<sup>+</sup> a retence tekutin v organismu (Muto 1995). Natrium je v ledvinách směňováno za kalium a protony vodíku, což způsobí zvýšení kaliurézy, acidifikaci moči a u těžších forem primárního hyperaldosteronismu může vést až k rozvoji metabolické alkalózy. Zvýšená proximální i distální reabsorpce bikarbonátů udržuje alkalózu, jejíž tíže závisí na stupni hypokalémie. Ke ztrátám draslíku dochází kontinuálně s pokračující expozicí ledvin nadbytku mineralokortikoidů. Naproti tomu se hladiny natrémie nezvyšují nad určitou úroveň, neboť se začne uplatňovat tzv. „escape fenomén“ s únikem sodíku do moči (Opocher et al 1992). Tento fenomén je zřejmě důsledkem působení natriuretických peptidů a zvýšeného intrarenálního perfúzního tlaku (Opocher et al 1992).

Následkem iniciální expanze extracelulární tekutiny a zvýšeného tlaku dochází baroreceptorovým mechanismem ve stěnách aferentních arteriol v ledvinách k supresi sekrece reninu (Conn et al 1964), kdy se reninová mRNA stává nedetekovatelnou (Shionoiri et al 1992). Pacienti s primárním hyperaldosteronismem mají téměř vždy nízkou plazmatickou reninovou aktivitu se špatnou odpovědí na stimulaci posturálním testem (Hirohara et al 2001). Nicméně v případě primárního poškození funkcí ledvin mohou být hladiny plazmatické reninové aktivity zvýšené (Oelkers et al 2000).

K výši krevního tlaku u primárního hyperaldosteronismu mohou přispívat další biologické účinky aldosteronu, zprostředkované mineralokortikoidními receptory v ostatních tkáních, jistě potencované doprovodnou hypernatrémii. 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 mineralokortikoidním 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. U normotenzních pacientů s dexametazon supresibilním hyperaldosteronismem byla prokázána horší srdeční funkce ve srovnání s normotenzními kontrolami (Stowasser et al 2005). Navíc u nepoznaných případů familiárního hyperaldosteronismu I. typu byla popsána zvýšená incidence cévních mozkových příhod (zejména krvácení z intrakraniálního aneuryzmatu) (Litchfield et al 1998).

Vliv aldosteronu není omezen jen na vlastní 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 u pacientů s primárním hyperaldosteronismem ve srovnání s esenciálními hypertonií (Milliez et al 2005).

## **2.1.2. Geneticky podmíněné formy**

### **2.2.2.1. *Familiární hyperaldosteronismus I. typu***

Familiární hyperaldosteronismus I. typu (dexametazon supresibilní typ) je vzácnou autosomálně dominantně dědičnou formou. Příčinou je přítomnost chimérického genu aldosteron-syntázy (řídícího syntézu aldosteronu) s regulační oblastí genu pro 11-beta hydroxylázu, jež vzniká poruchou crossing-overu (oba geny jsou lokalizovány vedle sebe na 8. chromozomu) (Dluhy & Lifton 1999). Následkem je syntéza aldosteronu řízená ACTH v oblasti zona fasciculata, kde normálně k syntéze aldosteronu nedochází. Podání nízké dávky dexamethazonu suprimuje ACTH a tudíž vede k ústupu hyperaldosteronismu a normalizaci krevního tlaku. U pacientů nacházíme často těžkou rezistentní hypertenzi, ale byly popsány i normotenzní rodiny (Dluhy & Lifton 1999). Diagnóza se stanovuje pomocí polymerázové řetězové reakce detekující přítomnost chimérického genu.

### **2.2.2.2. *Familiární hyperaldosteronismus II. typu***

Familiární hyperaldosteronismus II. typu je také autosomálně dědičné onemocnění charakteristické rodinným výskytem obou základních forem primárního hyperaldosteronismu. Nejspíše se jedná o geneticky heterogenní onemocnění, neboť původní představa vazby s lokusem 7q22 nebyla potvrzena (So et al 2005).

### **2.1.3. Klinické projevy**

Ke klasickým klinickým projevům primárního hyperaldosteronismu patří arteriální hypertenze, hypokalémie, zvýšení kaliurézy, hypernatrémie a metabolická alkalóza.

Arteriální hypertenze je většinou středně těžká až těžká, mnohdy farmakorezistentní. Ve studiích 24 hodinového monitorování arteriálního tlaku je popisován tzv. non-dipping fenomén, kdy nedochází k fyziologickému poklesu krevního tlaku ve spánku, naopak je pozorován paradoxní vzestup (Uzu et al 1998; Zelinka et al 2004). Právě chybějící noční pokles tlaku je považován za faktor, který se spolupodílí na častějších orgánových komplikacích ve srovnání s esenciálními hypertoniky. Vymizelá diurnální variabilita krevního tlaku se obnovuje po úspěšné adrenalektomii u pacientů s aldosteron produkujícím adenomem (Uzu et al 1998). Vzácně byly popsány případy normotenzních pacientů s prokázaným primárním hyperaldosteronismem (Vantyghem et al 1999).

Hypokalémie se může projevit neuromuskulárními poruchami, svalovou slabostí, poruchami srdečního rytmu (extrasystoly, fibrilace síní) a mírnou polyurií (při kaliopenické nefropatii). Vzácně může být prvním projevem primárního hyperaldosteronismu maligní arytmie (komorová tachykardie typu torsade de pointes při prodloužení QT intervalu) (Maule et al 2006). V současnosti je však výskyt hypokalémie méně častý, což je vysvětlováno časnějším záchytem počínajících forem primárního hyperaldosteronismu (Fogari et al 2007).

### **2.1.4. Diagnostika**

#### ***2.1.4.1. Laboratorní diagnostika***

Základním screeningovým vyšetřením je poměr aldosteron : renin (ARR - aldosterone/renin ratio) (Hiramatsu et al 1981; Stowasser et al 2001). Po zavedení tohoto parametru se zvýšila častost diagnózy primárního hyperaldosteronismu a bývá diagnostikován i u normokalemických hypertoniků (Fogari et al 2007). Za abnormální bývá považován dle různých autorů  $ARR \geq 30-50$  (Hirohara et al 2001; Kaplan & Flynn 2006). Zároveň by však měla být hladina aldosteronu vyšší nebo alespoň na horní hranici normy, neboť samotná suprese plazmatické reninové aktivity doprovází i jiné formy nízkoreninové hypertenze (Kaplan & Flynn 2006). ARR může vzrůst po postavení (Montori et al 2001) nebo při vysokém příjmu NaCl v potravě (Doulton et al 2006). Ačkoliv se jedná o screeningové vyšetření, jeho senzitivita není optimální. Při trvajícím podezření a negativitě prvního vyšetření je vhodné jeho další opakování (Tanabe et al 2003).

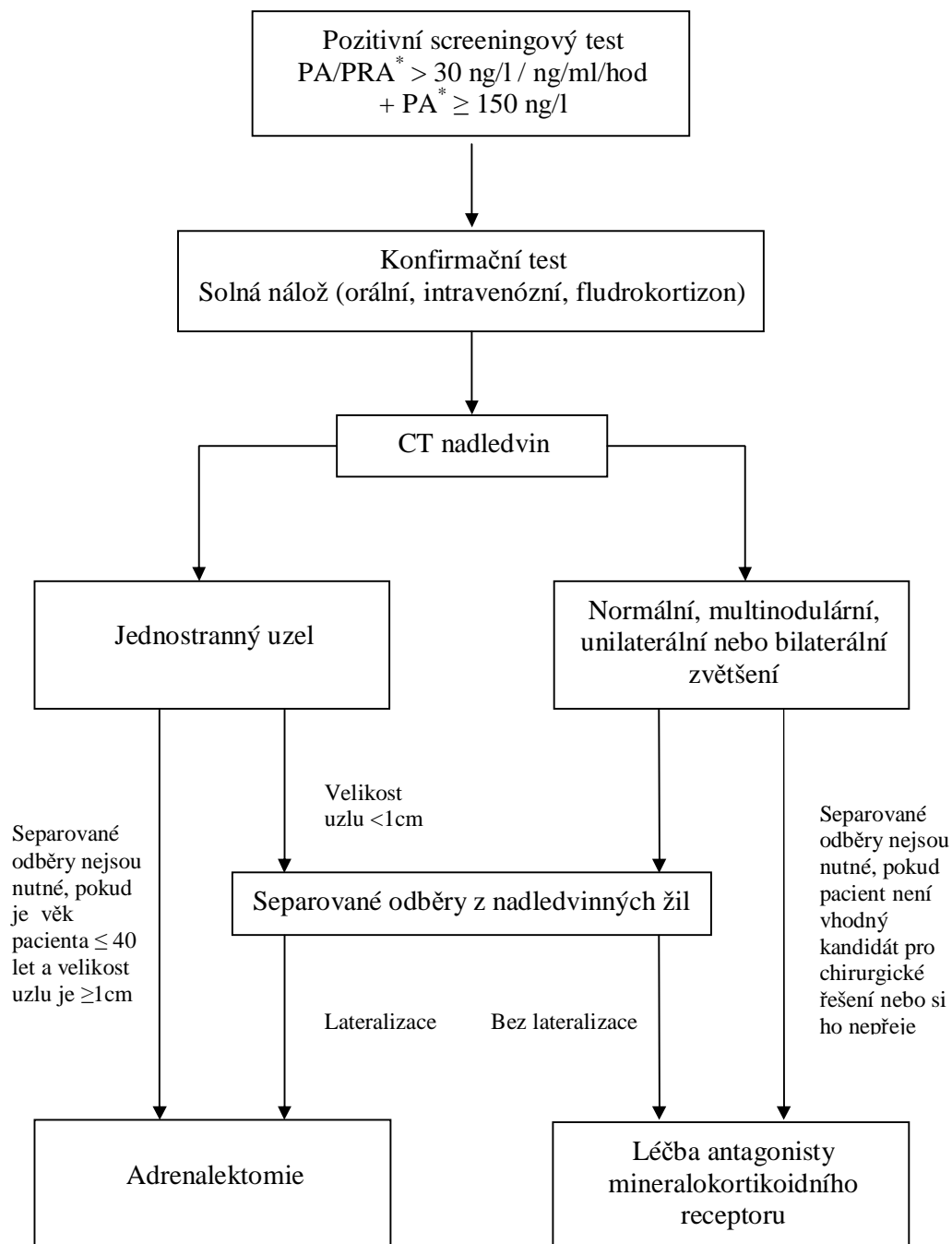
Před stanovením těchto hormonů je nutné vysadit antihypertenzní terapii, která jejich hladinu může ovlivňovat (beta-blokátory, diuretika, spironolakton, ACE inhibitory a sartany), nejlépe 2 týdny před plánovaným vyšetřením (u spironolaktonu či eplerenonu nejméně 6 týdnů). Nejméně je toto vyšetření ovlivňováno blokátory kalciového kanálu a alfa blokátory.

Diagnózu primárního hyperaldosteronismu je nutné definitivně potvrdit některým ze supresních testů. Principem těchto testů je posouzení míry supresibility aldosteronu po různých podnětech. Nejčastěji se provádí test se zátěží solí ve formě infuze 1-2 litrů fyziologického roztoku (Arteaga et al 1985; Kem et al 1971), perorální zátěží NaCl (Young & Klee 1988) či fludrokortizonový test (Stowasser & Gordon 2004), který je podstatně náročnější (vyžaduje cca 5 denní hospitalizaci). Při užití testu s infuzí fyziologického roztoku u pacientů s primárním hyperaldosteronismem nedochází k dostatečné supresi plazmatického aldosteronu. Ovšem jednoznačná arbitrální hranice vyžadovaného poklesu dosud nebyla pevně stanovena. Pokles hladiny aldosteronu pod 50 ng/l vylučuje diagnózu primárního hyperaldosteronismu, hodnoty v rozmezí 50-100 ng/l jsou již dle některých autorů považovány za dostatečné (Mulatero et al 2006), zatímco jiní uznávají za absenci suprese až hladiny nad 100 ng/l (Mattsson & Young 2006). Nicméně u pacientů s bilaterální hyperplazií nadledvin bývají obvykle hodnoty v rozmezí 50-100 ng/l (Arteaga et al 1985; Holland et al 1984; Kem et al 1971). Doporučený vyšetřovací algoritmus je ukázán na obrázku č.1.

#### **2.1.4.2. Morfologická diagnostika**

Po laboratorním potvrzení primárního hyperaldosteronismu se přistupuje k morfologické diagnostice. Provádí se CT či MRI vyšetření nadledvin. Onemocnění však může být způsobeno mikroadenomem, který je pod hranicí detekce obou metod a na druhé straně přítomná expanze nadledviny může být jen afunkčním adenomem (až 7% pacientů nad 70 let může mít afunkční lézi nadledviny (Mansmann et al 2004)). Samotná zobrazovací metoda v lokalizační diagnostice není dostatečná. Výjimku tvoří nález jednostranného hypodenzního solitárního adenomu nadledviny většího než 1cm u osob do 40 let s plně vyjádřenou klinickou symptomatologií a výrazně zvýšeným plazmatickým aldosteronem ( $\geq 300$  ng/l). Zde je možné rovnou indikovat operační řešení (Young 2007). V ostatních případech se v současnosti k posouzení lateralizace nadprodukce aldosteronu volí selektivní odběry z nadledviných žil (Gordon et al 2001; Young et al 2004). Nevýhoda této metody spočívá v technické náročnosti (zejména kanylaci pravé nadledviné žíly) (Doppman & Gill 1996), navíc dosud chybějí jednoznačná doporučení o způsobu jeho hodnocení. Kontraindikována je u pacientů s alergickou reakcí na kontrastní látku.

Další možností je scintigrafie nadledvin pomocí [<sup>131</sup>I]-6-β-jodomethyl-19-norcholesterolu po supresi dexametazonem (Sarkar et al 1977). Nevýhodou této metody je délka vyšetření a možnost vizualizace pouze tumorů větších než 1,5cm (Nomura et al 1990).



\*PA - plazmatický aldosteron; PRA - plazmatická reninová aktivita.

**Obrázek č. 1. Algoritmus pro použití poměru plazmatický aldosteron/plazmatická reninová aktivita a další diferenciálně diagnostická rozvaha k definitivnímu určení typu primárního hyperaldosteronismu. Upraveno podle (Mattsson & Young 2006).**

### 2.1.5. Terapie

V případě, že byla diagnostikována jednostranná nadprodukce aldosteronu v důsledku adenomu či hyperplazie, je indikována laparoskopická adrenalektomie (Meria et al 2003). Chirurgické řešení nabízí možnost trvalého vyléčení. Pooperačně dochází k poklesu krevního tlaku prakticky u všech pacientů, ale v dlouhodobém sledování přetrvává normotenze přibližně ve 30-72% případů (Celen et al 1996; Lumachi et al 2005; Sawka et al 2001). Rozhodující je věk pacienta, délka trvání onemocnění (<5 let), menší počet antihypertenzív (<2), stav renálních funkcí a pozitivní odpověď na léčbu spironolaktonem (Young 2007). Přetrvávání hypertenze po operaci může být také způsobena koincidencí primárního hyperaldosteronismu s esenciální hypertenzí (Proye et al 1998).

Ve všech ostatních případech je základní léčbou primárního hyperaldosteronismu farmakoterapie blokátorem mineralokortikoidního receptoru spironolaktonem (Sica 2005a). Zahajujeme dávkou 100 až 150 mg denně a postupně přecházíme na udržovací dávky kolem 25-75mg denně. Spironolakton snižuje krevní tlak a udržuje normokalcémii. Plný účinek léčby se dostaví až za 4-6 týdnů. Přesto je často nutné kombinovat tuto léčbu i s dalšími antihypertenzívy, především thiazidovými diuretiky a blokátory kalciového kanálu (Lim et al 2001). Spironolakton lze použít i jako terapeutický test – v případě dobré odpovědi je diagnóza primárního hyperaldosteronismu pravděpodobnější. Častý vedlejší účinek terapie bývá bolestivá gynekomastie, ztráta libida, poruchy menstruačního cyklu, bolesti hlavy a dyspepsie (Sica 2005b). Eplerenon je selektivní antagonist mineralokortikoidních receptorů a tyto nežádoucí účinky nevykazuje (Sica 2005a). Srovnávací studie eplerenonu a spironolaktonu u pacientů s primárním hyperaldosteronismem dosud nebyla publikována. Pro léčbu primárního hyperaldosteronismu však zatím není v naší republice registrován.

Familiární hyperaldosteronismus I. typu léčíme nízkými dávkami dexamethazonu (0,5mg denně) s cílem suprese ACTH, často spolu s nízkými dávkami spironolaktonu (Seeman et al 1999).

## 2.2. 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. Dříve se extraadrenální tumory produkující katecholaminy nomenklaturně označovaly jako feochromocytomy a neprodukující jako paragangliomy (Fonseca & Bouloux 1993; Whalen et al 1992). Poslední klasifikace tumorů WHO však již termín extraadrenální feochromocytom neuvádí.

Prevalence feochromocytomu v populaci hypertoniků se pohybuje mezi 0,1-0,5% (Ariton et al 2000; Omura et al 2004). Výskyt paragangliomů je ještě nižší (Lenders et al 2005). Sporadická forma feochromocytomu se vyskytuje nejčastěji mezi 40. až 50. rokem života, zatímco dědičně podmíněné formy se objevují již v časnějším věku (Bravo & Tagle 2003). U tohoto tumoru donedávna platilo „pravidlo 10“ – 10% maligní (výskyt bývá vyšší), 10% extraadrenální (jako paragangliom, dnes však spíše 15-20%), 10% bilaterální postižení nadledviny, 10% dědičně vázaný (v rámci některých genetických syndromů) a v 10% u dětí (častěji jako paragangliom a multifokálně).

### 2.2.1. Patofyziologie

Chromafinní buňky pocházejí ontogeneticky z primitivních kmenových neuronálních buněk označovaných jako sympatogonie. Ty vycestovávají z neurální lišty embrya do okolí formující se aorty a přeměňují se v sympatoblasty, které dávají základ jednak sympatickým gangliím lokalizovaným paraaortálně a jednak feochromoblastům, které se přeměňují na chromafinní buňky, převážně lokalizované ve dřeni nadledvin. Nádor se může vytvořit v různém vývojovém stupni (sympatoblast – neuroblastom; sympatická ganglionální buňka – ganglioneurom a chromafinní buňka – feochromocytom) (Joshi 2000).

Chromafinní buňky syntetizují a skladují katecholaminy, ale mají schopnost je také metabolizovat a svůj název získaly od hnědého zbarvení při podávání chromu. Vyskytují se především v tkáni nadledviny a méně v paraaortálních sympatických gangliích a paragangliích. Chromafinní buňky nadledviny se od ostatních buněk liší schopností konverze noradrenalinu na adrenalin. Proto adrenální tumory mohou produkovat adrenalin, zatímco extraadrenální nikoliv.

Katecholaminy se syntetizují z aminokyseliny tyrosinu, který je konvertován přes DOPA a dopamin na noradrenalin. V nadledvinách je 75% noradrenalinu methylováno na

adrenalin. Skladovány jsou v sekrečních granulech a jejich uvolnění je zprostředkováno exocytózou. Součástí granul jsou chromograniny A ,B a C, které mohou sloužit jako senzitivní marker neuroendokrinního tumoru (Granberg et al 1999).

Sekrece katecholaminů je velmi variabilní. Malé feochromocytoomy 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 klinických 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). Naopak méně sekrečně aktivní nádory s cyklickým uvolňováním biogenních aminů způsobují výraznější paroxysmální symptomatologii typickou pro feochromocytom.

Kromě sekreční aktivity závisí klinická symptomatologie na typu dominantně tvořené látky a její afinitě k příslušnému adrenergickým receptoru. Noradrenalin vykazuje větší afinitu k alfa-adrenergickým receptorům a vede k vazokonstrikci s následným vzestupem diastolického tlaku (Ito et al 1992). Adrenalin má vyšší afinitu k beta adrenergickým receptorům. Vazbou na beta 1 receptory ovlivňuje především buňky myokardu, což může způsobovat převážně systolickou hypertenzi a tachykardii. Na druhou stranu vazba adrenalinu na beta 2 receptory cév navozuje vazodilataci s možným poklesem diastolického krevního tlaku. Převážná nadprodukce noradrenalinu (noradrenergní fenotyp) způsobuje častěji hypertenzi oproti nadprodukci adrenalinu (adrenergní fenotyp), kde bývají spíše paroxysmální symptomy (Ito et al 1992). Vzácněji můžeme pozorovat také sekreci vazodilatačně působícího dopaminu, kde většinou klinické symptomy chybějí (Eisenhofer et al 2005; Proye et al 1986). Současně s katecholaminy však může být produkována řada dalších biologicky aktivních látek, které mohou modifikovat klinické i laboratorní projevy (adrenomedulin, angiotensin konvertující enzym, atriální natriuretický peptid, chromograniny, endothelin, IL-6, IGF II, substance P, neuroepid Y, VIP a řada dalších) (Fonseca & Bouloux 1993).

## **2.2.2. Geneticky podmíněné formy**

V současné době je známo 5 genů, jejichž mutace vede ke vzniku feochromocytomu či funkčního paragangliomu. Hereditární feochromocytom může být součástí několika genetických syndromů, jejichž základní charakteristiky jsou uvedeny v tabulce č.2. Většina těchto forem je dědičná autosomálně dominantně s neúplnou penetrací (Pacák et al 2005).

### **2.2.2.1. Von Hippel-Lindauova choroba**

Von Hippel-Lindauova choroba (VHL) je způsobena mutací genu VHL, který patří mezi tumor supresorové geny a kóduje VHL protein. Ten je společně s dalšími proteiny jako elongin B a C součástí bílkovinného komplexu označovaného jako VBC komplex a jeho funkcí je inaktivace hypoxií indukovaných faktorů (HIF). Účastní se tedy v procesu ubiquitinizace, tj. inaktivace proteinu vazbou s ubiquitinem a jeho následného transportu do proteasomu, kde proběhne vlastní degradace. Za podmínek hypoxie dochází k vzestupu HIF, které působí jako transkripční faktory pro syntézu růstových faktorů (VEGF, PDGF, TGF alfa a atypické proteinkinázy  $\lambda$ ) a po normalizaci parciálních tlaků kyslíku ve tkáních probíhá jejich degradace (Okuda et al 2001). Patologická nadprodukce HIF je důležitým krokem ve vývoji hojně vaskularizovaných tumorů (Kaelin 2002). Dysfunkční VBC komplex způsobuje akumulaci atypické proteinkinázy  $\lambda$ , což vede k nadprodukcí inhibitoru apoptózy buněk neurální lišty označovaného jako B-jun, jehož nadprodukce by mohla být jedna z příčin rozvoje feochromocytomu (Lee et al 2005). Klinicky je tento syndrom charakteristický tvorbou cyst a nádorů – hemangiomy a hemangioblastomy centrálního nervového systému a sítnice, ledvinnými, pankreatickými a epididymálními cystami, karcinomem ledvin a buněk pankreatických ostrůvků a v neposlední řadě feochromocytomem. Klinická klasifikace zahrnuje typ 1 (bez feochromocytomu) a typ 2 (s feochromocytomem). Typ 2 se dále dělí dle přítomnosti tumorů dalších orgánů na A-C (Shuin et al 2006).

### **2.2.2.2. Mnohočetná endokrinní neoplazie typu 2**

Mnohočetná endokrinní neoplazie typu 2 (MEN 2) je způsobena mutací protoonkogenu RET kódujícího RET protein, který je součástí transmembránového proteinového komplexu, jenž váže růstové faktory ze skupiny GDNF (glial-derived neurogenic factor) a je spřažen s tyrosinkinázovou aktivitou. Mutace se projeví v patologické aktivaci tohoto receptoru a klinicky se manifestuje ve 2 formách: typ A - medulární karcinom, feochromocytom, hyperparatyreóza a kožní lichen amyloidóza a typ B - medulární karcinom, feochromocytom,



mnohočetné neurinomy a marfanoidní habitus (Marini et al 2006). Medulární karcinom je prakticky vždy první manifestací tohoto syndromu.

#### **2.2.2.3. Syndrom mnohočetné familiární paragangliomatózy**

Syndrom mnohočetné familiární paragangliomatózy je způsoben mutací SDH genu, který kóduje enzym Krebsova citrátového cyklu sukcinátdehydrogenázu. Tento enzym se účastní závěrečné fáze aerobní oxidace na mitochondriální úrovni. Skládá ze 4 podjednotek označené A-D. Mechanismus účasti mutované podjednotky B a D na vzniku feochromocytomu není plně vyjasněn, ale zvažuje se dysregulace hypoxií stimulovaných genů a porucha mitochondrií řízenou apoptózou buňky. V případě mutace SDHB podjednotky (typ 1) je častější výskyt břišních paragangliomů a bývá spojena s maligním chováním a SDHD (typ 4) predisponuje spíše k mnohočetným paragangliomům. Feochromocytom je jediným projevem mutací sukcinátdehydrogenázy. Tyto mutace bývají častěji prokazovány v rámci genetického vyšetření u sporadických forem (Fountoulakis & Tsatsoulis 2006).

#### **2.2.2.4. Von Recklinghausenova neurofibromatóza**

Von Recklinghausenova neurofibromatóza je charakterizována přítomností kožních neurofibromů, café-au-laté skvrn, Lischových uzlů duhovky a pih v oblasti axil a inguin. Feochromocytom bývá součástí tohoto syndromu maximálně do 5%. Příčinou je mutace protoonkogenu NF-1, který kóduje protein neurofibromin, ovlivňující aktivitu intracelulárních signálních proteinů ze skupiny Ras. Ty se podílejí na přenosu signálu od receptoru s tyrosinkinázovou aktivitou do nitra jádra (Theos & Korf 2006).

S ohledem na velikost NF1-genu zatím není k dispozici jeho rutinní diagnostika, ale pro předchozí čtyři geny se již stává součástí běžné praxe.

**Tabulka č.2. Souhrn základních genetických syndromů spojených s feochromocytomem.** Upraveno podle (Zelinka et al 2007).

	<b>VHL</b>	<b>MEN 2</b>	<b>Neurofibromatóza 1</b>	<b>PGS 1</b>	<b>PGS 4</b>
<b>Gen</b>	<i>VHL</i>	<i>RET</i>	<i>NF1</i>	<i>SDHD</i>	<i>SDHB</i>
<b>Chromozóm</b>	3p25-26	10q11.2	17q11.2	11q23	1p36.13
<b>Protein</b>	pVHL19 a pVHL30	tyrozinkinázový receptor	neurofibromin	membránou prostupující podjednotka ve vnitřní stěně mitochondrií (cybS)	katalytický Fe-S protein
<b>Četnost zárodečných mutací u sporadického feochromocytomu/funkčního paragangliomu (%)</b>	2-13	<5	3	0.5-7	3-10
<b>Četnost maligního postižení (%)</b>	5	3	3-11	3	70
<b>Katecholaminový fenotyp nádoru †</b>	NA	A	A	NA	NA,DA
<b>Postižení nadledvin</b>	++	++	++	+	+
<b>Bilaterální postižení nadledvin</b>	++	++	+	+	-
<b>Extraadrenální postižení</b>	+	-	-	++	++
<b>Multifokální postižení</b>	-	-	-	++	+

† Katecholaminový fenotyp tumoru je vyjádřen jako převážně produkující adrenalin (A) nebo převážně produkující noradrenalin (NA) s možnou nadprodukcí dopaminu (DA)

*SDHB* - gen pro podjednotku B sukcinátdehydrogenázy

*SDHD* - gen pro podjednotku D sukcinátdehydrogenázy

cybS - malá podjednotka cytochromu b

++; +; -, relativní pravděpodobnosti postižení od vysoké po nízkou

### 2.2.3. Klinické projevy

Nadprodukce katecholaminů vede k řadě symptomů, které častěji bývají záchvatovité. 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. Vyvolávajícím faktorem paroxysmů může být fyzická aktivita, defekace, anestetika, kouření, tlak zvětšující se dělohy v těhotenství, ale také farmakoterapie – opiáty, antidepresiva (tricyklická a SSRI), prokinetika atd. Frekvence, tíže a trvání obtíží se individuálně značně liší – mohou se vyskytovat i několikrát denně včetně spánku, ale stejně tak mohou být zřídka, jen několikrát měsíčně i ročně. Někdy mohou dominovat psychické obtíže, zejména pocity úzkosti (Kaplan & Flynn 2006).

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). Souhrn nejčastějších klinických projevů a příznaků je obsažen v tabulce č.3.

Hypotenze doprovázená tachykardií, pocením, zvýšenou teplotou a nauzeou může být vzácnějším projevem feochromocytomu, spíše pozorovaná u adrenalin produkujících nádorů (Erem et al 2005). Protrahovaná hypotenze byla popsána u spontánně nekrotizujících tumorů či po zahájení terapie alfa blokátory (Bravo 1994). Častěji bývá pozorována posturální hypotenze. Ortostatické změny krevního tlaku jsou nejspíše důsledkem nedostatečné odpovědi alfa receptorů cév v důsledku down regulace při nadměrné stimulaci a potlačení vlivu vegetativního nervového systému.

S metabolickým působením katecholaminů souvisí i porucha glukózové tolerance až rozvoj sekundárního diabetes mellitus (Turnbull et al 1980). Mechanismus je vysvětlován jednak přímým působením katecholaminů na adrenoreceptory ve stimulaci glykogenolýzy a jednak nepřímo modulací účinku inzulínu a glukagonu (di Paolo et al 1989; Niklasson et al 1998). Hypermetabolické působení katecholaminů může vést k hmotnostnímu úbytku (Widimský 2004).

Hereditární formy feochromocytomu mívají subjektivní obtíže i klinické projevy méně vyjádřené oproti sporadickým formám (Pacák et al 2005).

**Tabulka č.3. Klinické příznaky a projevy typické pro pacienty s feochromocytomem.**  
Upraveno dle (Pacák & Küchel 2004)

<b>Příznaky</b>	<b>Procento</b>
Bolesti hlavy	70-90
Palpitace ± tachykardie	50-70
Pocení	60-70
Anxieta	20
Nervozita	35-40
Bolest na hrudi / břicha	20-50
Nauzea	26-43
Únava	15-40
Dyspnoe	11-19
Závratě	3-11
Intolerance horka	13-15
Parestezie / bolesti	až 11
Poruchy zraku	3-21
Zácpa	10
Průjem	6
<b>Projevy</b>	<b>Procento</b>
Hypertenze	> 98
- trvalá	50-60
- paroxysmální	50
Ortostatická hypotenze	12
Bledost	30-60
Návaly horka	18
Horečka	až 66
Hyperglykémie	42
Zvracení	26-43
Křeče	3-5

## 2.2.4. Diagnostika

### 2.2.4.1. Laboratorní diagnostika

Základní diagnostický postup je zjištění nadprodukce katecholaminů či jejich metabolitů buď přímo v plazmě nebo v moči za 24 hodin. I zde je nutné vyšetření provádět při omezené antihypertenzní terapii s vyloučením léků, které stanovení katecholaminů nejvíce ovlivňují (centrální antihypertenzíva, labetalol). Vzhledem k potenciální letalitě nádoru je nutné, aby diagnostické testy měly co největší senzitivitu, i za cenu falešné pozitivitu. Význam stanovení kyseliny vanilmandlové v moči tak značně poklesl právě pro nízkou senzitivitu.

Nejvyšší senzitivitu i specifickost má stanovení metanefrinů v plazmě a moči (tabulka č.4) (Eisenhofer et al 2003; Grossman et al 2006; Lenders et al 2002). Metanefriny jsou totiž produkovány chromafinními buňkami trvale, nezávisle na uvolňování katecholaminů (Eisenhofer et al 2004). Plazmatické metanefriny jsou nejčastěji měřeny jako volné formy, zatímco močové bývají konjugované s kyselinou sírovou. Konjugace probíhá v buňkách gastrointestinálního traktu. To může vysvětlovat větší diagnostickou specifickost plazmatických metanefrinů ve srovnání s močovými (Lenders et al 2002). Stanovení dopaminu či methyroxaminu může poskytnout doplňující diagnostické informace. Nadprodukce dopaminu může ukazovat na maligní potenciál tumoru (John et al 1999).

V případě diagnostické pochybnosti lze provést i farmakologické testy, nejlépe bezpečnější supresní. Využívá se klonidinový test, jehož princip spočívá v stimulaci postsynaptických alfa 2 adrenoreceptorů centrálního nervového systému navozující hyperpolarizaci a následně potlačení aktivity autonomního nervového systému. Absence poklesu noradrenalinu nebo normetanefrinu po podání klonidinu svědčí s 97% pravděpodobností pro feochromocytom (Bravo 1994; Eisenhofer et al 2003).

**Tabulka č.4. Senzitivita a specifickost jednotlivých testů pro diagnostiku feochromocytomu.** Převzato z (Lenders et al 2002).

<b>Parametr</b>	<b>Senzitivita (%)</b>	<b>Specifickost (%)</b>
<b>Plazmatické metanefriny</b>	99	89
<b>Plazmatické katecholaminy</b>	84	81
<b>Močové katecholaminy</b>	86	88
<b>Močové frakcionované metanefriny</b>	97	69
<b>Celkové močové metanefriny</b>	77	93
<b>Vanylmandlová kyselina (VMA)</b>	64	95

#### **2.2.4.2. Morfologická diagnostika**

K lokalizaci tumoru se využívá CT či MRI vyšetření břicha. Magnetická rezonance je výhodnější v diagnostice paragangliomů. Při negativním nálezu či pátrání po metastázách nebo u multilokulárních forem lze využít funkčních radionuklidových metod [<sup>123</sup>I]-metajodobenzylguanidin (MIBG) nebo při trvajících diagnostických pochybnostech i pozitronovou emisní tomografii s [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglukózou (Ilias et al 2005; Pacák et al 2007).

### 2.2.5. Terapie

Základní terapeutický přístup spočívá v adrenalectomii či extirpaci extraadrenálně uloženého tumoru, nutná je však důkladná předoperační medikamentózní příprava k potlačení účinku katecholaminů. Nebezpečí hrozí zejména při úvodu do anestézie a při následné manipulaci s tumorem v dutině břišní. Základním lékem je neselektivní alfa-blokátor, podávaný nejméně 14 dní před operací. Následně se s malým odstupem přidává beta-blokátor ovlivňující sklon k tachykardii způsobený alfa-blokátory jako odpověď na vasodilataci tepenného řečiště. Podání samotných beta-blokátorů je nebezpečné, neboť dojde k relativní převaze alfa receptorů, jejichž stimulace vede k vazokonstrikci s možným rozvojem hypertenzní krize. V případě intolerance alfa-blokátoru je možné použít také blokátory kalciového kanálu. Zatím však neexistuje jednoznačná shoda o způsobu medikamentózní předoperační přípravy a jejím benefitu pro pacienta (Bravo & Tagle 2003; van der Horst-Schrivers et al 2006; Weismann et al 2006).

Vlastní adrenalectomie se dnes provádí nejčastěji laparoskopicky (Walz et al 2006). Při bilaterálním postižení je vhodné zvážit i operaci zachovávající kůru nadledviny (tzv. adrenal sparing surgery). Pooperačně je pacient ohrožen hypoglykemií a hypotenzí, které jsou způsobeny náhlým poklesem hladiny katecholaminů v krvi.

Pacienty je nutné dlouhodobě sledovat, nejlépe v ročním intervalu (u nositelů mutace SDHB genu pro větší riziko malignity častěji (Pacák et al 2007)). U benigních nádorů je prognóza velmi dobrá, ačkoliv je možné v 10 letém sledování očekávat až 10% recidivu tumoru s projevy vzdálených metastáz.

Pro nemocné s maligní formou feochromocytomu není v současnosti k dispozici účinná léčba. Průměrné 5-leté přežívání je kolem 50% (Scholz et al 2007). Terapeuticky se využívá opakované chirurgické zmenšení nádorové hmoty či terapeutické podávání [<sup>123</sup>I]- MIBG a také chemoterapie.

### 3. Změny tepenného systému u arteriální hypertenze

#### 3.1. Vlastnosti velkých tepen

K základním fyziologickým funkcím tepen patří vedení krve (*conduit function*) a nárazníková funkce (*cushion function*) (Nichols et al 2005; O'Rourke 1995). Vedení krve umožňuje zásobení cílových orgánů a tkání. Účinnost dobrého vedení odráží střední krevní tlak, jehož hodnota je v průběhu celého tepenného systému až po začátek rezistenčního tepenného řečiště konstantní (O'Rourke 1967b). K poruše vedení krve dochází při zúžení či uzávěru průsvitu tepny a výsledkem je hypoperfúze cílové tkáně. Tyto změny jsou typické pro aterosklerózu, kde v důsledku stenózy tepny aterosklerotickým plátem dochází k ischemii nebo infarzaci cílové tkáně.

Nárazníková funkce je typická pro velké centrální tepny elastického typu, které umožňují přeměnu pulzního toku krve z levé komory srdeční v kontinuální. Fyzikálně se jedná o přeměnu kinetické energie krevního proudu v potencionální, danou napětím cévní stěny. Vzestup rigidity důsledkem remodelace struktury médie 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 jejím výsledkem je vzestup systolického tlaku v centrálním řečišti a následně zvýšené dotížení (afterload) levé komory srdeční (Souček 2002). Důsledkem je zvýšení pulzního tlaku a rozvoj systolické hypertenze. Narozdíl od poruchy vedení krve, zde dochází k poškození orgánů proti proudu toku krve, tedy srdce (O'Rourke 1995).

V současném písemnictví se arterioskleróza neodlišuje od aterosklerózy, nicméně právě proces arteriosklerózy je typický pro arteriální hypertenzi a fyziologicky provází stárnutí, zatímco ateroskleróza má řadu komplexních příčin, kde hypertenze je pouze jeden z patogenetických faktorů (Souček 2002). Základní rozdíl mezi aterosklerózou a arteriosklerózou shrnuje tabulka č.5.

**Tabulka č.5. Základní rozdíly mezi aterosklerózou a arteriosklerózou dle (Souček 2002)**

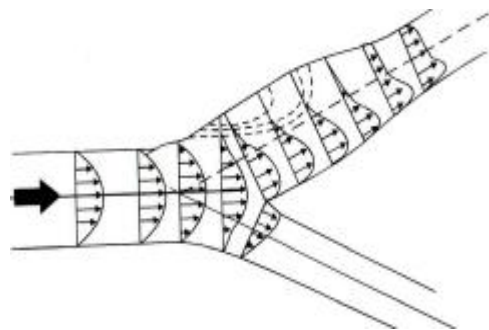
	<b>Ateroskleróza</b>	<b>Arterioskleróza</b>
<b>Anatomická lokalizace</b>	Fokálně	difúzně v elastických artériích
<b>Cévní lokalizace</b>	Intima	medie
<b>Cévní efekt</b>	spíše konstrukce	spíše dilatace
<b>Následek</b>	distálně: ischemie	proximálně: zvýšené dotížení levé komory

### 3.1.1. Mechanické vlivy na velké tepny

Mechanické podněty působící na cévní stěnu jsou dvojího druhu – tenzní (*tensile*) stres a střižní (*shear*) stres (tabulka č.6). Tenzní stres je síla způsobená tlakovou vlnou a působící kolmo na cévní stěnu. Lze ji 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). Střižní stres je dán silou způsobenou proudovou vlnou a působí podél cév (obrázek č.2). Je přímo úměrný rychlosti proudící krve a její viskozitě a nepřímo úměrný poloměru cévy. Na střižní stres reaguje především cévní intima. Ovlivňuje zejména morfologickou přestavbu cévní stěny, rozměry cévy a metabolismus endoteliálních buněk. Střižní stres působí jako stimul pro produkci vazodilatačních substancí cévní stěnou, především oxidu dusnatého (Bevan 1997). Právě v místech působení abnormálně nízkého střižního stresu, jako je tomu v místech větvení cév, dochází k nedostatečné produkci vasodilatačních substancí a vyššímu tonu cévní médie, což společně s obleněným průtokem může mít vliv na snazší usazování aterogenních substancí do cévní stěny (Malek et al 1999). Tato místa se stávají predilekčním místem aterosklerózy (Souček 2002).

#### Obrázek č. 2. Schéma působení nízkého střižního stresu na laterální straně bifurkace.

Šíření krevního proudu v cévě má parabolický tvar, v centru cévy se šíří rychleji než po stranách. V místě větvení dochází na laterální straně tepny k abnormálně nízkému působení střižního stresu, což jsou predilekční místa aterosklerózy (bulbus karotid, bifurkace aorty).  
Převzato z (Souček 2002).



### 3.1.2. Remodelace velkých tepen

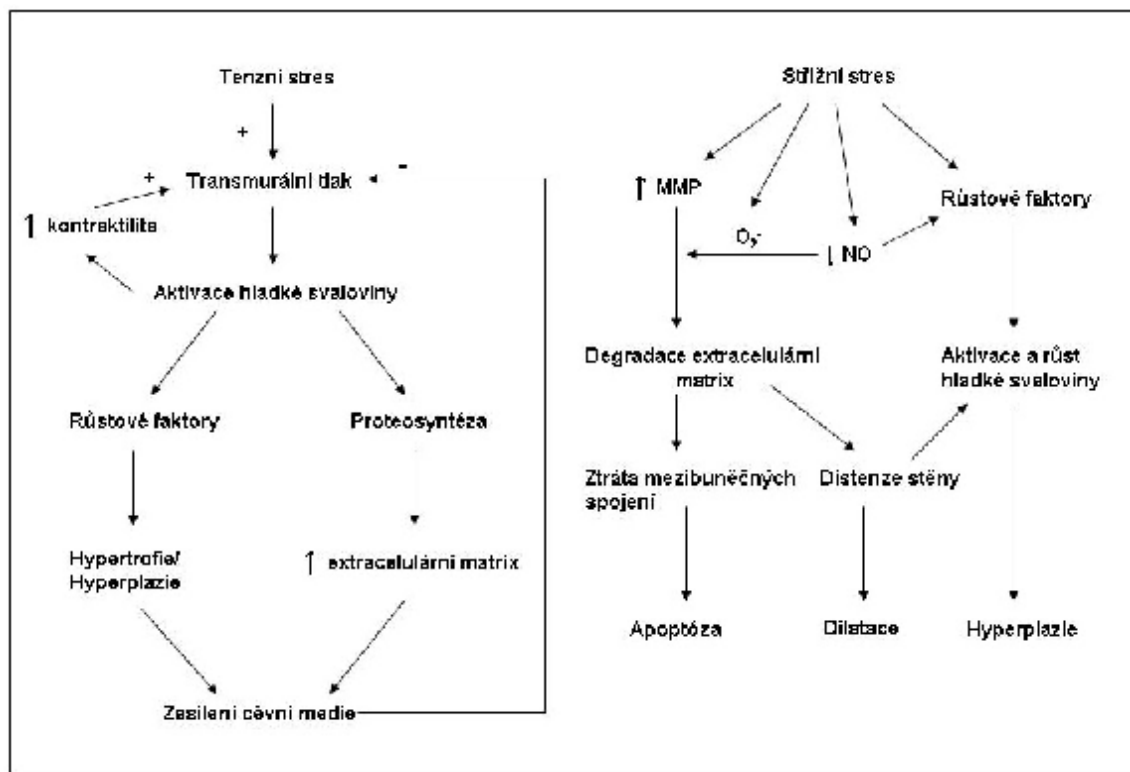
Velké tepny reagují pod mechanickým stresem remodelací své stěny. Vzestup krevního tlaku vede k distenzi cévy, zvětšení průměru a snížení tloušťky cévní stěny. To způsobuje vzestup tenzního stresu a následně aktivaci buněk hladké svaloviny cév s produkcí extracelulární matrix takovým způsobem, aby došlo 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 elastinových vláken, původně rovnoběžně uspořádaných, a k depozici vápníkových solí (Bardy



et al 1996; Intengan et al 1999; Sasamura et al 2006). Dojde sice k zesílení média, 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. Nastává tedy porucha nárazníkové funkce cév, a jak je zmíněno výše, odrazí se tyto změny proximálně od poruchy zvýšeným dotížením myokardu a vzestupem pulzního tlaku.

Nejen mechanické síly se u art. hypertenze podílejí na cévní remodelaci, ale také řada hormonálních působků, zejména systém renin-angiotensin-aldosteronový a vegetativní nervový systém. V posledních letech nabývá na významu role fibroblastů adventicie, které jsou schopny změnit svůj fenotyp na myofibroblasty se schopností migrovat do média a podílet se na subintimální proliferaci. V aktivaci těchto buněk se zřejmě podílí systém renin-angiotensin-aldosteronový, který je u hypertoniků patologicky vystupňován (Safar 2005).

**Tabulka č.6. Vliv mechanických sil na strukturu a funkci cévní stěny dle (Safar & O'Rourke 2006).**



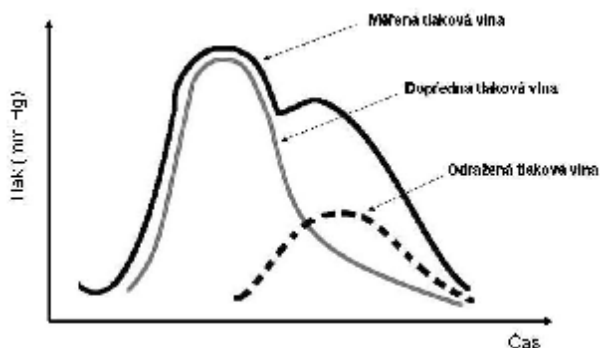
### 3.2. Změny periferních tepen a mikrovaskulárního řečiště

Na úrovni distálních velkých tepen muskulárního typu nedochází u hypertoniků k výraznějším změnám v poddajnosti, což znamená, že jejich odpověď na mechanické stimuly není již tak výrazná jako u centrálních tepen a vzhledem k obsahu svaloviny jsou schopny výraznější změny cévního tonu jako odpovědi na humorální podněty (Boutouyrie et al 1992). Obsah elastinu ve stěnách cév je menší a je chráněn svalovinou a kolagenními vlákny. Jedinou výjimkou jsou mozkové tepny v oblastech větvení Willisova okruhu, kde elastinová vlákna nejsou dostatečně chráněna vrstvou svaloviny, což může predisponovat k rozvoji Charcot-Bouchardových aneuryzmat s rizikem ruptury (Glagov et al 1992).

Změny rezistenčního tepenného řečiště u hypertenze zahrnují funkční i strukturální poruchy. K funkčním změnám patří porucha vazomotorického tonu spolu s poruchou autoregulace a k strukturálním změnám hypertrofie buněk hladké svaloviny média (vzestup poměru tloušťka stěny : lumen) a řídnutí arteriol a kapilár označované jako rarefakce (Souček 2002).

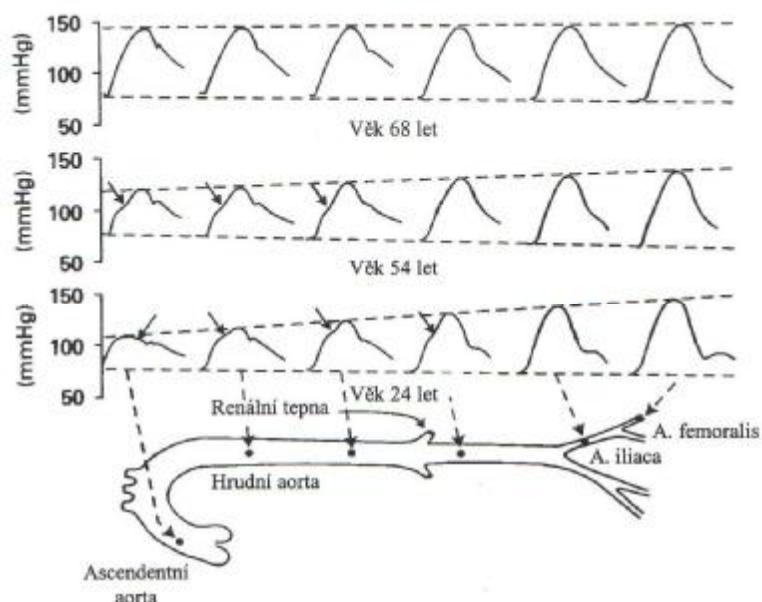
### 3.3. Pulzní (tlaková) vlna

Činností levé komory myokardu je generována primární (dopředná) tlaková vlna, která se šíří podél velkých tepen do periferie, kde se odráží a navrací zpět jako sekundární (odražená) tlaková vlna (obrázek č.3). Jako místo odrazu se předpokládá počátek rezistenčního řečiště, kde dochází k největšímu větvení tepen (O'Rourke 1967a). 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).



**Obrázek č.3. Záznam tlakové křivky v aortě** je tvořen sumací dopředné (primární) a odražené (sekundární) tlakové vlny, která se u mladých a zdravých jedinců navrací v průběhu diastolické fáze a pomáhá v perfúzi koronárního řečiště.

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) (obrázek č.4). Příčiny jsou komplexní a spočívají převážně ve vlastnostech velkých tepen a vzájemné interakci primární a sekundární tlakové vlny (Kroeker & Wood 1955; Souček 2002).



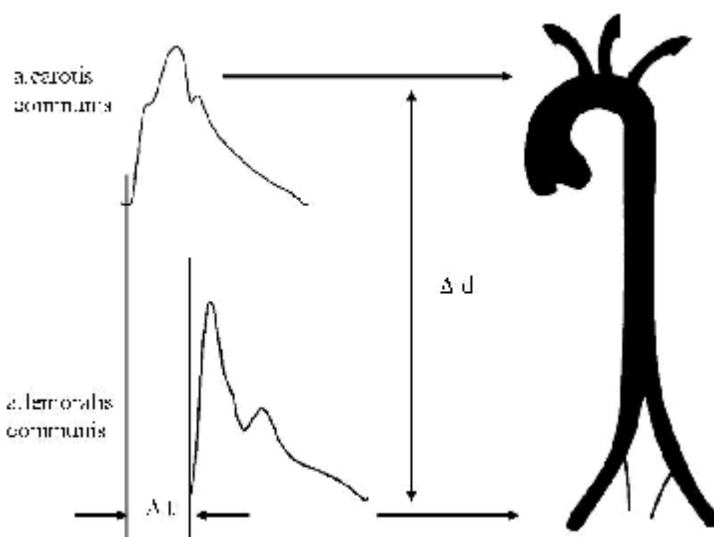
**Obrázek č. 4. Schematické znázornění šíření tlakové vlny tepenným systémem u různých starých jedinců.** Amplifikace je patrna u mladých jedinců, zatímco s postupujícím věkem ubývá. Dle (Widimský 2004).

### 3.4. Neinvazivní měření vlastností velkých tepen

Neinvazivní studium velkých tepen zahrnuje dvě základní metody, a to rychlost 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). Základní metodologické postupy, použití a zhodnocení těchto vyšetření v klinické praxi jsou součástí doporučení Evropské společnosti pro výzkum struktury a funkce arterií (Laurent et al 2006).

### 3.4.1. Rychlost šíření pulzní vlny (PWV)

Princip spočívá ve zjištění vzdálenosti dvou míst na povrchu těla a následného časového posunu vln mezi těmito místy (obrázek č.5). Vlastnosti aortálního řečiště se stanovují měřením karotido-femorálního šíření pulzní vlny. Senzory jsou umístěny na společné krční tepně a stehenní tepně. Toto vyšetření je považováno za zlatý standard ve vyšetřování cévní rigidity (Laurent et al 2006). Měření se provádí sfygmometricky, zjištěná hodnota se uvádí v metrech za sekundu. Čím vyšší je PWV, 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.



**Obrázek č. 5. Princip měření karotido-femorálního šíření pulzní vlny.** Časová vzdálenost ( $\Delta t$ ) se měří na základě rozdílu v posunu tlakových vln měřených na krční a stehenní tepně. Měří se na úplném konci diastolické fáze, těsně před vzestupnou částí křivky – tato metoda se označuje jako „foot-to-foot“.  $\Delta d$  znamená délku vyšetřovaného úseku.  $PWV = \Delta d / \Delta t$ . Zpracováno dle (Laurent et al 2006).

Tato metoda má také svá omezení, zejména vyšetření obézních pacientů s metabolickým syndromem může vést k nepřesným výsledkům, jednak špatným kontaktem sondy s povrchově lokalizovanou arterií a také obtížným zjištěním vzájemné vzdálenosti měřených míst. Také u pacientů s onemocněním periferním tepen jako ischemická choroba dolních končetin nebo stenóza krčních tepen není tato metoda vhodná.

### 3.4.2. 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.6) a součástí přístroje je zabudovaný software umožňující převod zjištěných hodnot z periferní cévy na hodnoty v centrálním tepenném řečišti.

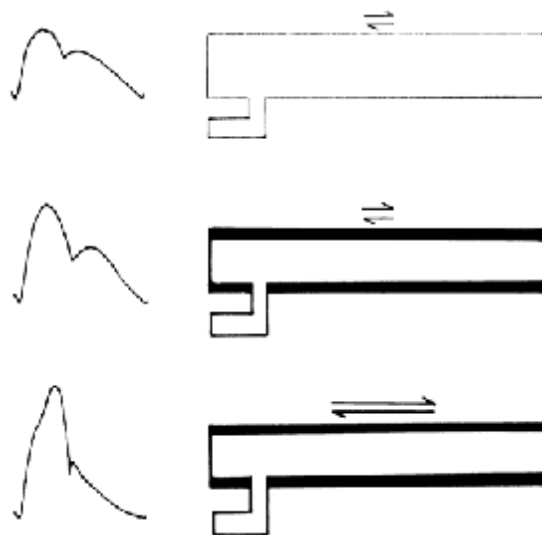
Odražená tlaková vlna spadá u mladých jedinců do diastoly a postupem věku do pozdní systoly. Pokud spadá do sestupné fáze tlakové křivky nemusí navyšovat systolický krevní tlak, avšak posun do časně fáze systoly již vede k sumaci s dopřednou tlakovou vlnou. Toto navýšení se vyjadřuje jako augmentační index neboli index navýšení tlaku (Souček 2002). (obrázek č.7).

**Obrázek č. 6.** Horní obrázek ukazuje fyziologický nález 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.

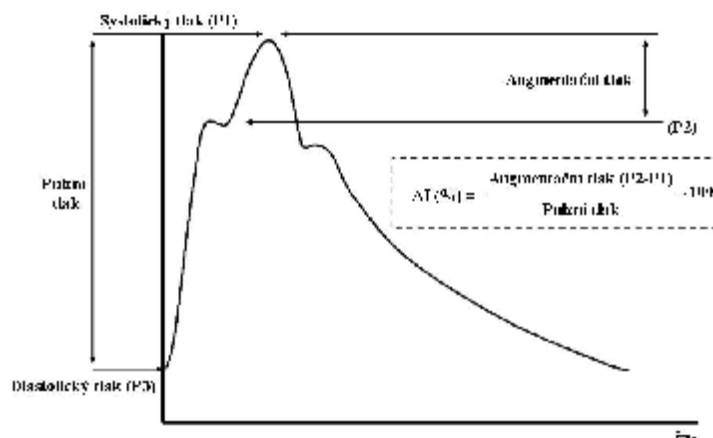
Uprostřed je znázorněna porušená poddajnost velkých tepen při dosud zachované nízké rychlosti šíření tlakové vlny. Sekundární vlna se vrací v časně diastole.

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). 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.7. 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. jejich posunutí proximálním směrem.

### 3.5. Fyziologické faktory ovlivňující aortální rigiditu

#### 3.5.1. Věk

Ztráta elasticity velkých tepen je přirozenou součástí stárnutí (Hallock & Benson 1937). Tyto změny vedou k vzestupu brachiálního krevního tlaku, středního tlaku a současně k vzestupu augmentačního indexu a PWV (Franklin et al 1997; Kelly et al 1989). U osob do 50. roku života je vliv stárnutí výraznější v narůstajících hodnotách augmentačního indexu než PWV, zatímco nad 50 let věku je tomu obráceně (McEniery et al 2005). Změny se odehrávají také v porušení amplifikace krevního tlaku, jak popsáno výše, a tak u mladých jedinců brachiální systolický krevní tlak převyšuje aortální (Wilkinson et al 2001), zatímco u starších jsou hodnoty totožné (Vlachopoulos & O'Rourke 2000). To může být vysvětlením, proč je systolický krevní tlak lepším prediktorem kardiovaskulárního rizika u starých lidí, zatímco diastolický tlak u mladých osob (Davies & Struthers 2003).

### **3.5.2. Srdeční frekvence**

Srdeční frekvence ovlivňuje zejména augmentační index. Vzestup srdeční frekvence o 10 tepů za minutu vede k redukci augmentačního indexu o 4-6 %, bez ovlivnění jiných hemodynamických tlakových parametrů (Wilkinson et al 1998; Wilkinson et al 2000). Z toho důvodu bývá augmentační index přepočítáván na arbitrálně stanovenou frekvenci 75 tepů/min. Ovlivněna bývá také amplifikace krevního tlaku (Davies & Struthers 2003). Vztah PWV a tepové frekvence není jednoznačně určen. Některé studie zjistily pozitivní korelaci (Lantelme et al 2002), jiné ji nepotvrdily (Wilkinson et al 1998; Yasmin & Brown 1999).

### **3.5.3. Tělesná výška**

Vztah mezi tělesnou výškou a augmentačním indexem je nepřímo úměrný a příčina tkví v zkrácení vzdálenosti mezi místem vzniku dopředné tlakové vlny a místem odrazu (Yasmin & Brown 1999). Tělesná výška by měla být zvažována při hodnocení augmentačního indexu.

### **3.5.4. Pohlaví**

Rozdíly v augmentačním indexu mezi muži a ženami bývá vysvětlován převážně rozdílnou tělesnou výškou. Role možného působení estrogenů není zatím dostatečně prostudována. In vivo byl pozorován negativní efekt estrogenů na vzestup pulzního tlaku a rychlosti šíření pulzní vlny u ovariectomovaných myší (Tatchum-Talom et al 2002). Ovšem studie s postmenopauzálními ženami ukázaly pokles v centrálních hemodynamických parametrech při hormonální substituční terapii (Scuteri et al 2001). Z dosud provedených studií u lidí se však zdá, že rychlost šíření pulzní vlny není pohlavím příliš ovlivněna (Yasmin & Brown 1999).

## **3.6. Patologické faktory ovlivňující aortální rigiditu**

### **3.6.1. Arteriální hypertenze**

Jak bylo zmíněno výše, krevní tlak je hlavní funkční determinantou vedoucí ke zvýšení cévní rigidity. Arteriální hypertenze vede k vzestupu cévní rigidity, ale tento vztah platí i obráceně, neboť zvýšená cévní rigidita způsobuje vzestup především systolického krevního tlaku a je podkladem pro vznik izolované systolické hypertenze ve stáří (Hallock & Benson 1937; O'Rourke 1995). Řada populačních studií jednoznačně prokazuje vyšší PWV u esenciálních hypertoniků ve srovnání se stejně starými normotenzními kontrolami (Asmar et al 1995; Avolio et al 1985; Girerd et al 1989). Změny v PWV jsou detekovatelné u zdravých osob

s rodinnou anamnézou hypertenze a také u počínající hypertenze, což vede k hypotézám, že esenciální hypertenze je primárně poruchou cévní stěny (Celik et al 2006; Meaney et al 1999). Vyšetření vlastností velkých tepen má také prognostickou hodnotu. Rychlost šíření pulzní vlny a augmentační index jsou nezávislými prediktory kardiovaskulární morbidity a mortality (Blacher et al 1999; Boutouyrie et al 2002; Laurent et al 2001; Laurent et al 2003). Tento náález se netýká pouze pacientů s arteriální hypertenzí, ale byl popsán jak v populačních studiích (Amar et al 2001; Willum-Hansen et al 2006), tak u pacientů v terminální fázi renálního selhání (Blacher et al 2002; London et al 2001) a v populaci starých osob (Meaume et al 2001). (tabulka č.8).

Jako významný rizikový faktor hypertrofie cévní médie a nezávislý faktor hypertrofie levé komory srdeční je příjem NaCl v potravě. Hypernatrémie se podílí na zvýšeném influxu  $\text{Na}^+$  do buněk hladkého svalstva a následné stimulaci fibroprodukce v cévní stěně. Přesný mechanismus není znám. Tento náález potvrzují jak experimentální výzkumy na Dahlových sůl senzitivních potkanech (Jaekel & Simon 2003), tak i populační studie u lidí (Avolio et al 1985).

### **3.6.2. Ateroskleróza**

Aterosklerotické postižení ovlivňuje také centrální tepenné řečiště, což dokladují náález u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a klinicky manifestními projevy aterosklerózy (Weber et al 2004). Nicméně na základě vyšetření rychlosti šíření pulzní vlny či analýzy pulzní vlny nelze predikovat tíži aterosklerotického postižení a nelze tuto metodu použít jako screeningový test (O'Rourke et al 2001). Výzkumy prováděné v populacích s nízkou a vysokou prevalencí aterosklerózy tyto závěry potvrzují (Avolio et al 1985; Avolio et al 1983). Proces aterosklerózy a arteriosklerózy je jen umělým oddělením dvou často souběžně probíhajících procesů, neboť art. hypertenze se současně podílí na rozvoji endoteliální dysfunkce, která je iniciálním procesem aterosklerózy. O vzájemné propojenosti endoteliální dysfunkce se změnami velkých tepen svědčí korelace PWV s markery endoteliální dysfunkce (Mahmud & Feely 2005; McEniery et al 2006; Wallace et al 2007; Yasmin et al 2005; Yasmin et al 2004b).

Ve vztahu k ateroskleróze je však ještě nutné zmínit vliv dyslipidémie na vlastnosti velkých tepen. Výsledky provedené u pacientů se získanou či familiární formou hyperlipidémie jsou značně nekonzistentní, přesto se zdá, že porucha metabolismu lipoproteinů se spolupodílí na zvýšené aortální rigiditě (Alagona et al 2003; Pirro et al 2004; ter Avest et al 2007; Wilkinson et al 2002). Pro jistý podíl hypercholesterolemie na změny velkých tepen však svědčí pozitivní efekt terapie statiny (Efrati et al 2007; Raison et al 2002). Na druhé



straně studie u pacientů s art. hypertenzí neprokázaly žádnou nezávislou vazbu mezi hladinami celkového cholesterolu a jednotlivých lipoproteinů s centrálními hemodynamickými parametry, a to i u hypertoniků s přítomnou hyperlipidémií (Dart et al 2004; Saba et al 1999).

### **3.6.3. Diabetes mellitus**

Zvýšená tuhost velkých tepen je také pozorována u nemocných s diabetes mellitus a porušenou glukózovou tolerancí (Henry et al 2003; Lehmann et al 1992; Schram et al 2004). Příčiny mohou spočívat ve vlastním toxickém účinku hyperglykémie. Neenzymová glykace strukturálních proteinů velkých tepen vede k tvorbě pokročilých produktů glykace (AGE – advanced glycation end-products), které se mezi sebou propojují kovalentními vazbami a vedou k porušení jejich základních funkcí (Singh et al 2001; Vaitkevicius et al 2001). Změněná matrix cévní stěny se stává rezistentní na enzymatickou degradaci a produkty pozdní glykace aktivují chronický zánět nízkého stupně, což vede k endoteliální dysfunkci a též proliferaci ve stěně tepen (Anděl 2001).

Vzestup cévní rigidity byl popsán u pacientů s diabetes mellitus I. a II. typu (Brooks et al 1999; Cameron et al 2003; Schram et al 2004). Navíc byl opakovaně popsán pozitivní vztah PWV a koncentrace inzulínu v plazmě (Kasayama et al 2005; Koizumi et al 2003). Hyperglykémie s hyperinzulinismem se může též podílet na aktivaci osy renin-angiotensin-aldosteronové a expresi angiotensinového receptoru I v cévní stěně, což vede ke stimulaci fibroprodukce (Zieman et al 2005). Ne všechny studie však potvrdily změny cévní rigidity u diabetiků, zejména v měření augmentačního indexu (Lacy et al 2004).

PWV je také signifikantně vyšší u hypertoniků s diabetes mellitus oproti „pouhým“ esenciálním hypertonikům (Tedesco et al 2004). Desetiletá prospektivní studie u diabetiků I. a II. typu zjistila vyšší hodnoty PWV oproti kontrolní skupině při srovnatelných hodnotách systolického krevního tlaku a potvrdila, že hodnota PWV je výrazným nezávislým prediktorem mortality u pacientů s diabetem (Cruickshank et al 2002).

### **3.6.4. Ostatní**

Z dalších faktorů, které nepochybně ovlivňují rigidity velkých tepen je nutné zmínit obezitu, zejména abdominálního typu (Sutton-Tyrrell et al 2001), chronické selhání ledvin (Blacher et al 2002; London et al 2001), hyperhomocysteinémii (Yasmin et al 2004a) a nikotinismus (Levenson et al 1987).

### 3.7. Možnosti ovlivnění aortální rigidity

Aortální rigidity lze ovlivnit jak nefarmakologickými přístupy, tak farmakologickou léčbou. Vzhledem k tomu, že základní determinantou ovlivňující cévní rigidity je krevní tlak, platí i zde, že léčba vedoucí ke snížení krevního tlaku způsobí ústup aortální rigidity. Měření vlastností centrálních tepen lze využít i ke sledování efektu terapie.

#### 3.7.1. Vliv nefarmakologické léčby

Z dosud publikovaných prací je na redukci cévní rigidity potvrzen efekt pravidelné fyzické zátěže (Cameron & Dart 1994; Edwards et al 2004), redukce hmotnosti (Balkestein et al 1999), sníženého příjmu NaCl v potravě (Avolio et al 1986) či nízké dávky alkoholu (Mattace-Raso et al 2005).

#### 3.7.2. Vliv farmakologické léčby

Vliv jednotlivých skupin léků je shrnut v tabulce č.7.

**Tabulka č.7. Efekt vybraných lékových skupin na aortální rigidity** měřenou pomocí rychlosti šíření pulzní vlny (PWV) a augmentačního indexu (AI). Volně zpracováno dle (Mahmud 2007; Safar & O'Rourke 2006)

Léková skupina	Generický název léku	PWV	AI
<b>Diuretika</b>	<i>Hydrochlorothiazid</i>	↔	↔
	<i>Indapamid</i>	↔	↔
<b>Beta blokátory</b>	<i>Bisoprolol</i>	↓	N
	<i>Atenolol</i>	↓	↔ / ↑
	<i>Metoprolol</i>	↔	N
<b>Blokátory kalciového kanálu</b>	<i>Amlodipin</i>	↔	↓
	<i>Lacidipin, Nipidipin</i>	↓	↓
	<i>Verapamil</i>	↓	N
<b>Alfa blokátory</b>	<i>Doxazosin</i>	↔	↓
<b>ACE inhibitory</b>	<i>Perindopril</i>	↓	↓
	<i>Ramipril</i>	↓	↓
<b>AT1 blokátory</b>	<i>Losartan</i>	↓	↓
	<i>Valsartan</i>	↓	↓
<b>Antagonisté aldosteronu</b>	<i>Spironolakton</i>	↓	↓
	<i>Eplerenon</i>	↓	↓
<b>Statiny</b>	<i>Simvastatin</i>	↔	↓
	<i>Atorvastatin</i>	↔ / ↓	N
<b>Vazodilatační léky</b>	<i>Nitráty</i>	↔	↓
	<i>Sildenafil</i>	↓	↓
<b>PPAR – γ ligandy</b>	<i>Rosiglitazon</i>	↓	↓

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

### 3.8. Vlastnosti centrálních tepen u endokrinní hypertenze

V případě primárního hyperaldosteronismu lze očekávat výraznější změny centrálního tepenného řečiště ve srovnání s esenciální hypertenzí. Důvodem není jen pouhá přítomnost většinou těžké arteriální hypertenze, ale i natrium retenční efekt aldosteronu v kombinaci s jeho přímým fibroproliferacním působením (Brown 2005). Škodlivý vliv aldosteronu prokázala studie u hypertenzních jednostranně nefrektomovaných krys (aldosterone-salt hypertensive rats), kde při dietě s vysokým obsahem soli spolu s podáváním aldosteronu docházelo k signifikantnímu vzestupu cévní rigidity s akumulací fibronektinu v cévní stěně (Lacolley et al 2002). V recentní studii s esenciálními hypertoniky byla popsána korelace poměru aldosteron-renin s centrálními hemodynamickými parametry (centrální systolický tlak a pulzní tlak, augmentační index), nikoliv však s PWV. Pokles těchto parametrů včetně PWV byl signifikantní při následující terapii inhibitory aldosteronových receptorů (spironolakton), zatímco při diuretické terapii došlo pouze k poklesu brachiálního krevního tlaku při nezměněné PWV a augmentačním indexu (Mahmud et al 2005). Spironolakton tedy ovlivňuje tuhost cévní stěny nezávisle na poklesu krevního tlaku.

Vlastnosti velkých tepen u pacientů s feochromocytomem doposud nebyly publikovány. Lze předpokládat změny rigidity cévní stěny nejen důsledkem paroxysmální či trvalé arteriální hypertenze, jistě potencované i výraznější variabilitou krevního tlaku, ale i přímým působením katecholaminů na cévní stěnu a doprovodnou poruchou glukózové tolerance či diabetem. In vitro již byl prokázán přímý vliv norepinephrinu na proliferaci a hypertrofii buněk hladké svaloviny a fibroblastů cév, která je zprostředkována alfa 1 adrenergními receptory (Faber et al 2001; O'Callaghan & Williams 2002; Zhang & Faber 2001). Stimulace těchto receptorů také vede k produkci transformujícího růstového faktoru beta 1 a produkci kolagenu a fibronektinu (Fisher & Absher 1995; Garcia-Sainz et al 1999; O'Callaghan & Williams 2002). In vivo byl popsán vztah norepinefrinu k hypertrofii cévní stěny (Johnson et al 1983; Jonsson et al 1992). Stejně tak byl popsán vztah sympatoadrenálního systému k remodelaci tepen (Dineno et al 2000). A recentní prospektivní 20-ti letá studie hypertoniků zabývající se vztahem plazmatického noradrenalinu a hmotnosti levé komory srdeční ukázala noradrenalin jako prediktor nárůstu indexu hmotnosti levé komory, nezávisle na krevním tlaku či body mass indexu (Strand et al 2006).

### 3.9. Shrnutí

Vyšetření rychlosti šíření pulzní vlny a analýzy pulzní vlny patří k základním neinvazivním technikám, které umožňují studium vlastností centrálních tepen. Zvýšená rigidita cévních stěn důsledkem remodelace s fibroprodukcí způsobuje vzestup rychlosti šíření pulzní vlny a podílí se společně se změnami v rezistenčním řečišti na vzestupu augmentačního indexu. Důsledkem těchto změn dochází k poškození nárazníkové funkce centrálních tepen, což vede k vzestupu afterloadu s následným poškozením funkce myokardu.

Hlavní faktory ovlivňující PWV jsou věk a krevní tlak, zatímco AI je navíc ovlivněn pohlavím, srdeční frekvencí a tělesnou výškou. Obě hodnoty mohou být modifikovány přidruženými onemocněními jako je diabetes mellitus, dyslipidémie, generalizovaná ateroskleróza, akutní či chronické zánětlivé onemocnění a životním stylem, zejména kouřením.

Aortální PWV a AI mají nezávislou prediktivní hodnotu v určování kardiovaskulární mortality, zejména fatálních a nefatálních koronárních syndromů a fatálních cévních mozkových příhod u pacientů s nekomplikovanou esenciální hypertenzí, diabetem mellitem II. typu, u nemocných v terminální fázi ledvinného selhání, v populaci starých osob, stejně tak jako v neselektované populaci. Souhrn epidemiologicky významných longitudinálních studií deklarující význam PWV a AI je shrnut v tabulce č.8. Tyto ukazatelé mohou sloužit ve stratifikaci kardiovaskulárního rizika a ve sledování efektu terapie. Vzhledem k tomu, že se jedná o poměrně snadné a neinvazivní vyšetření, bylo stanovení rychlosti šíření pulzní vlny a augmentačního indexu zařazeno do současných Evropských doporučení pro léčbu hypertenze jako fakultativní vyšetřovací metoda sloužící k určení kardiovaskulárního rizika (Mancia et al 2007).

**Tabulka č.8. Souhrn dlouhodobých studií potvrzující nezávislou prediktivní hodnotu PWV a AI v kardiovaskulární morbiditě a mortalitě. Zpracováno podle (Laurent et al 2006).**

	<b>Autor a rok vydání</b>	<b>Sledovaný parametr</b>	<b>Délka sledování (roky)</b>	<b>Sledovaný soubor (počet)</b>	<b>Průměrný věk osob ve studii (roky)</b>
<b>Aortální PWV</b>	(Blacher et al 1999)	KV mortalita	6.0	ESRD (241)	51
	(Laurent et al 2001)	KV mortalita	9.3	HT(1980)	50
	(Boutouyrie et al 2002)	ICHS	5.7	HT (1045)	51
	(Laurent et al 2003)	CMP	7.9	HT (1715)	51
	(Meaume et al 2001)	KV mortalita	2.5	>70let (141)	87
	(Cruickshank et al 2002)	Celková mortalita	10.7	IGT (571)	51
	(Shoji et al 2001)	KV mortalita	5.2	ESRD (265)	55
	(Sutton-Tyrrell et al 2005)	KV příhody a mortalita	4.6	>70let (2488)	74
	(Shokawa et al 2005)	KV mortalita	10	Neselektovaná populace (492)	64
(Willum-Hansen et al 2006)	KV mortalita	9.4	Neselektovaná populace (1678)	55	
(Mattace-Raso et al 2006)	KV mortalita, ICHS	4.1	>70let (2835)	72	
<b>Augmentační index</b>	(London et al 2001)	Celková a KV mortalita	4.3	ESRD (180)	54
	(Safar et al 2002)	Celková mortalita	4.3	ESRD (180)	54
	(Weber et al 2005)	Těžké KV příhody	2.0	Po PCI (262)	66
	(Chirinos et al 2005)	Těžké KV příhody	3.2	Po PCI (297)	64
	(Williams et al 2006)	KV příhody	3.4	HT, ASCOT studie (2073)	63

ESRD – terminální fáze selhání ledvin (End Stage Renal Disease)

HT – arteriální hypertenze

>70 let - populace osob starší 70 let

PCI – perkutánní koronární intervence

## **4. Ateroskleróza a art.hypertenze**

### **4.1. Základní koncept**

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 časně stádium, které není klinicky detekovatelné, je označované jako endoteliální dysfunkce (Libby et al 2002).

### **4.2. Endoteliální dysfunkce**

Endoteliální dysfunkce je považována za preklinické stádium aterosklerózy, ale je přítomna i po všechna další stadia včetně komplikací (Libby 2006). 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. Při tomto procesu vzniká řada biologicky aktivních látek jako lyzofosfatyldylcholin, oxidované steroly či modifikované fosfolipidy s různými biologickými účinky na cévní stěnu. 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 (monocytární kolonie stimulující faktor). V této fázi tedy dochází k chemotaxi buněk monocytárního systému do místa léze a prostřednictvím adhezivních molekul k přichycení na povrch endotelu, „rollingu“ a prostupu 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 vazorelaxačního faktoru NO (Fialova 1995). Vývoj aterosklerotického plátu je schematicky popsán na obrázku č. 8.

### **4.3. Úloha imunitních buněk v endoteliální dysfunkci**

Přítomnost oxidovaných lipoproteinů v subendoteliálním prostoru indukuje zánět (Witztum 1991). Nejprve jsou do místa s kumulací lipidů atrahovány monocyty prostřednictvím produkce MCP-1 aktivovanými endotelovými buňkami, ale i monocytomakrofágovým systémem a buňkami hladkého svalstva (Hansson 1993).

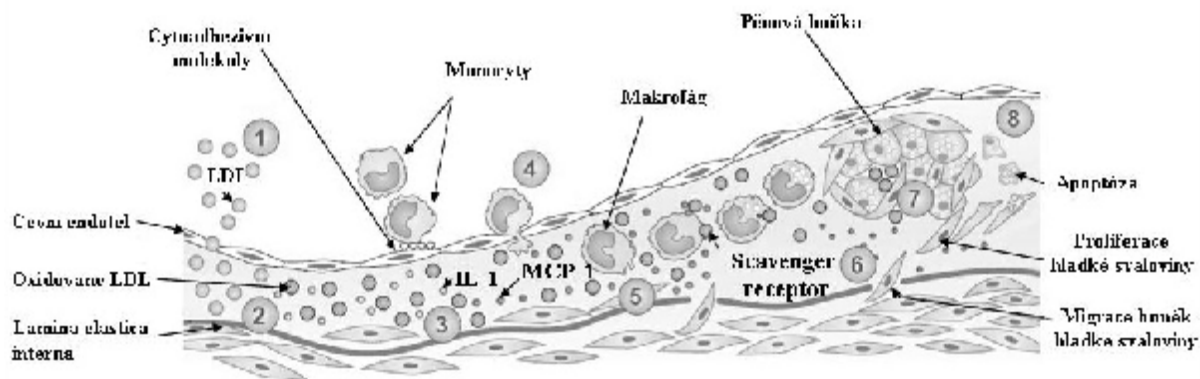
Mechanismus průniku u monocytů do subendoteliálních prostorů se odehrává ve 2 fázích:

1. Nejprve se uplatňuje skupina glykoproteinů označovaná jako selektiny. Jedná se o skupinu adhezivních molekul vykazujících afinitu k sacharidovým složkám. Zahrnuje E a P-selektin. Jejich účast se předpokládá v zachycení imunokompetentní buňky na povrchu endotelu a její následný „rolling“ po povrchu endotelu. Buňky zánětu se na povrchu zpomalí a je umožněn přechod k další fázi.

2. V druhé fázi leukocyty prostupují do interstícia, což je umožněno prostřednictvím adhezivních molekul z imunoglobulinové rodiny (ICAM-1, VCAM-1) (Huo & Ley 2001). ICAM-1 je exprimována na endotelových buňkách konstitutivně, ale její exprese je akcentována působením IL-1 a TNF alfa. Zprostředkovává vazbu mezi monocyty a lymfocyty prostřednictvím receptoru LFA-1 (lymfocyte function associated molekule-1). VCAM-1 je produkována až po stimulaci cytokiny (TNF alfa, IL-1 a INF gama) a váže také monocyty a makrofágy prostřednictvím VLA-4 (very late activation antigen 4). Průnik v junkčních spojeních endoteliálních spojů je umožněn také prostřednictvím adhezivní molekuly PECAM-1 (platelet-endothelial cell adhesion molecule).

Monocyty se v subendoteliálním prostoru aktivují v makrofágy, čemuž přispívá i tvorba CSF. Samy jsou pak sekrečně aktivní (produkce IL-1, TNF alfa, PDGF, PAF) a potencují předchozí děje. IL-1 a PDGF jsou mj. také odpovědné za průnik a stimulaci hladkého svalstva z médiu. PAF, který je syntetizován i endotelem, zvyšuje agregabilitu krevních destiček a fagocytární účinnost neutrofilů. Makrofágy se také aktivně podílejí ve fagocytóze a mohou se transformovat v pěnové buňky (Faruqi & DiCorleto 1993).

V aterosklerotických lézích se v nevelkém počtu nacházejí také T lymfocyty, které jsou zřejmě lokálními antigenními podněty aktivovány a secernují množství cytokinů, které ovlivňují všechny buňky v plátu. Hlavními produkty jsou INF gama a TNF alfa.



**Obrázek č. 8. 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).

#### 4.4. Diagnostika 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). Těmito metodami 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 nejčastěji 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.

##### 4.4.1. Biochemické markery endoteliální dysfunkce

Snaha co nejlépe stratifikovat kardiovaskulární riziko u hypertoniků vede k hledání ideálního markeru, který odhalí tíži endoteliální dysfunkce, bude mít prognostickou hodnotu a bude jím možno sledovat i efekt terapie. V následujícím textu jsou popsány jen vybrané cytoadhezní a koagulační molekuly, které byly studovány v souvislosti s endoteliální dysfunkcí u art. hypertenze.



#### **4.4.1.1. E-selektin**

E-selektin je pravý marker endoteliální dysfunkce. E-selektin je exprimován pouze na aktivovaných endotelových buňkách a jeho solubilní frakci, která vzniká odštěpením z povrchu endotelu pomocí proteáz, můžeme detekovat v krevní plazmě. Jeho koncentrace in vitro stoupá po stimulaci prozánětlivými cytokiny (Roldan et al 2003). 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). Ferri publikoval práci, ve které srovnává normotenzní a hypertenzní obézní muže. U obou skupin byly zvýšené hladiny E-selektinu bez vazby na hodnotu krevního tlaku, což autory vedlo k závěru, že endoteliální dysfunkce může být sekundárně spíše důsledkem obezity (Ferri et al 1999). Zdá se, že zvýšený E-selektin u hypertoniků souvisí více se strukturálními než s funkčními změnami cév (De Caterina et al 2001). Role tohoto markeru v rutinní praxi není dosud dořešena.

#### **4.4.1.2. 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 plazmatickou hladinu široce ovlivňují i fyziologické procesy jako cvičení či těhotenství. Vysoké hladiny vedou k vyššímu riziku tromboembolismu (Lip & Blann 1997). Von Willebrandův faktor je pravděpodobně nejvíce vyšetřovaný endoteliální produkt. 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). Přítomnost vyšších hladin vWF u hypertoniků vede k vyššímu riziku tromboembolických komplikací (Lip & Blann

1997). U hypertenze v těhotenství a preeklampsie byly opakovaně zjištěny vyšší hladiny vWF ve srovnání se zdravými těhotnými ženami. Hladiny vWF jsou úzce spjaté s tíží onemocnění a navíc se vWF vyskytuje i ve své polymerní formě, která může indukovat mikroangiopatickou anémii až rozvoj disseminované intravaskulární koagulopatie (Brenner et al 1989; Deng et al 1994). A konečně vyšší hladiny vWF mohou predikovat vyšší riziko kardiovaskulární příhody, zejména u pacientů s již vyjádřenou formou ICHS (Lip & Blann 1997).

#### **4.4.1.3. 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. Plasmin následně rozpouští fibrin na fibrinové degradační produkty (FDP) a podílí se tak na rozpouštění trombů v cirkulaci. Hlavními stimulačními faktory, jež podporují sekreci t-PA jsou trombin a aktivovaný faktor X, ale také bradykinin, desmopresin, substance P a norepinephrin (Oliver et al 2005). 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).

### **4.5. Proteiny akutní fáze**

Proteiny akutní fáze (APP) jsou sekreční proteiny jaterních buněk, jejichž tvorba a uvolňování do cirkulace jsou regulovány prozánětlivými cytokiny. Skupinu APP lze rozdělit do 3 podskupin: 1) pozitivní APP (např. C reaktivní protein,  $\alpha$ 1-orosomukoid,  $\alpha$ 2-makroglobulin): exprese se zvyšuje stimulačním vlivem buď IL-1 a faktoru nekrotizujícího tumory (TNF  $\alpha$ ) nebo IL-6, nebo jejich kombinací, 2) negativní APP (např. transferin, prealbumin, albumin): jejich syntéza a sekrece v játrech je prozánětlivými cytokiny inhibována, 3) neutrální APP: proteiny, které jsou regulovány prozánětlivými cytokiny (IL-1, TNF  $\alpha$  a IL-6), ale jejich plazmatická hladina se v konkrétní zánětlivé situaci nemění (Maruna 2004).

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 prozáněťovým charakterem urychlující nástup obranné reakce v časné fázi infekčního zánětu. Do skupiny APP patří i některé plazmatické proteiny nezánettlivých 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.

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

##### **4.5.1.1. 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). Experimentální výzkum ukazuje na možné škodlivé působení CRP na endoteliální buňky, hladké svalstvo a monocytomakrofágový systém (Fichtlscherer et al 2000; Pasceri et al 2001; Zwaka et al 2001). Na in-vitro modelech bylo zjištěno, že společná inkubace endoteliálních buněk s CRP vede k výrazné expresi adhezivních molekul, poklesu aktivity NO syntázy a snížení produkce prostacyklinu, který je inhibitorem proliferace hladké svaloviny (Cleland et al 2000; Venugopal et al 2002). 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). Závěry několika in-vivo experimentů také podporují přímou účast CRP v procesu aterosklerózy. Protrombotické působení CRP je dokumentováno na příkladu transgenních myší, které produkují 18krát větší množství CRP za bazálních podmínek. Po zhmoždění stehenní tepny byla u transgenních myší zjištěna kompletní okluze tepny v 75% ve srovnání se 17% u běžného typu laboratorních myší (Danenberg et al 2003). Lze tedy soudit, že CRP není jen pouhým markerem endoteliální dysfunkce, ale aktivně se v jejím rozvoji podílí.

Populační studie ukázaly, že koncentrace CRP korelují s pulzním tlakem a předurčují vznik art. hypertenze (Safar 2005). Důvod této souvislosti není znám. Předpokládá se, že se vzrůstajícím pulzním tlakem dochází k vzrůstající produkci reaktivních forem kyslíku, které mohou stimulovat aktivaci zánětlivé odpovědi včetně elevace CRP.

#### **4.5.1.2. 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 patogenetickým 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).

#### **4.5.1.3. 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).

#### **4.6. Endoteliální dysfunkce u endokrinní hypertenze**

V diagnostice endoteliální dysfunkce u endokrinní hypertenze bylo dosud publikováno jen nevelké množství prací, které se většinou zabývají sledováním vazodilatačních schopností malých cév. Rizzoni publikoval práci zaměřenou na srovnání endotel-dependentní vasodilatace u pacientů se sekundární hypertenzí (renovaskulární, prim. hyperaldosteronismem a feochromocytomem) a esenciální hypertenzí. Studii prováděl sledováním acetylcholinem indukované vazodilatační schopnosti biopované subkutánní artérie. Všichni hypertonici měli alterovanou endotel-dependentní vazodilataci oproti kontrolní skupině zdravých osob, nebyly však shledány rozdíly mezi primární a sekundární hypertenzí (Rizzoni et al 1996; Rizzoni et al 1998b). K obdobnému závěru dospěly i další studie (Taddei et al 1993). Ve své další prospektivní 5-ti leté studii Rizzoni a kol. zkoumali porušenou vazodilataci v mikrocirkulaci u jednotlivých forem hypertenze (včetně primárního hyperaldosteronismu a feochromocytomu) jako možného prognostického faktoru budoucích kardiovaskulárních příhod. I zde nezjistil rozdíl mezi jednotlivými formami hypertenze (Rizzoni et al 1998a). Také Sudano a kol. potvrdili alteraci endoteliální vasodilatace u primárního hyperaldosteronismu, studovanou pletysmograficky, která se plně upraví po specifické léčbě (adrenalektomie) (Sudano et al 2000).

Feochromocytom s nadprodukcí norepinephrinu poškozuje endotel-dependentní i independentní vasodilataci (vazokonstrikčním efektem norepinephrinu), nicméně výrazněji je postižena endotel-dependentní dilatace. Po adrenalektomii dojde k úplné restituci této poruchy (Higashi et al 2002).

## 5. 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

## 6. Vlastní výsledky výzkumné práce

### 6.1. Vyšetření vlastností centrálních tepen u vybraných sekundárních forem hypertenze

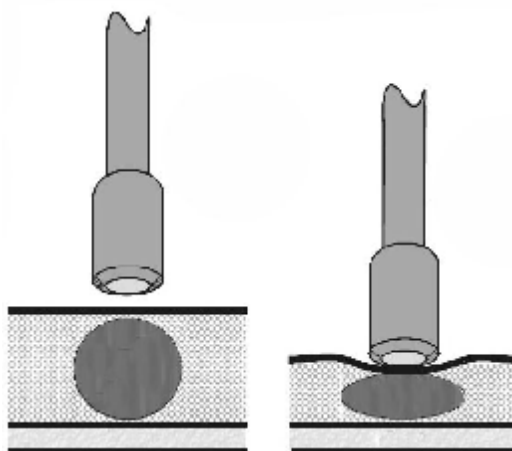
#### 6.1.1. Základní metodologie ve vyšetření centrálních tepen

Neinvazivní vyšetření vlastností centrálních tepen jsme prováděli aplanační tonometrií, použitím přístroje Sphygmocor (AtCor Medical, Sydney, Austrálie). Validita přístroje byla ověřena srovnáním s výsledky invazivního vyšetření pomocí srdeční katetrizace a matematickými výpočty (Fetics et al 1999; Chen et al 1997; Chen et al 1996; Karamanoglu et al 1993; O'Rourke et al 2001). Vyšetření má navíc velmi dobrou reprodukcibilitu a interobservační variabilitu (Filipovský et al 2000; Liang et al 1998; Siebenhofer et al 1999; Wilkinson et al 1998).

Toto zařízení umožňuje dvě základní vyšetřovací metody – analýzu pulzní vlny a vyšetření rychlosti šíření pulzní vlny.

##### 6.1.1.1. Analýza pulzní vlny

Princip metody spočívá ve vyšetření radiální artérie po přiložení sondy aplanačního tonometru, která po mírném tlaku tepny proti kostěnému podloží vytváří grafický záznam pulzní vlny.



**Obrázek č.9.** Vyšetření probíhá pomocí detektoru, kterým se mírně stlačuje sledovaná tepna proti kostěnému podloží.

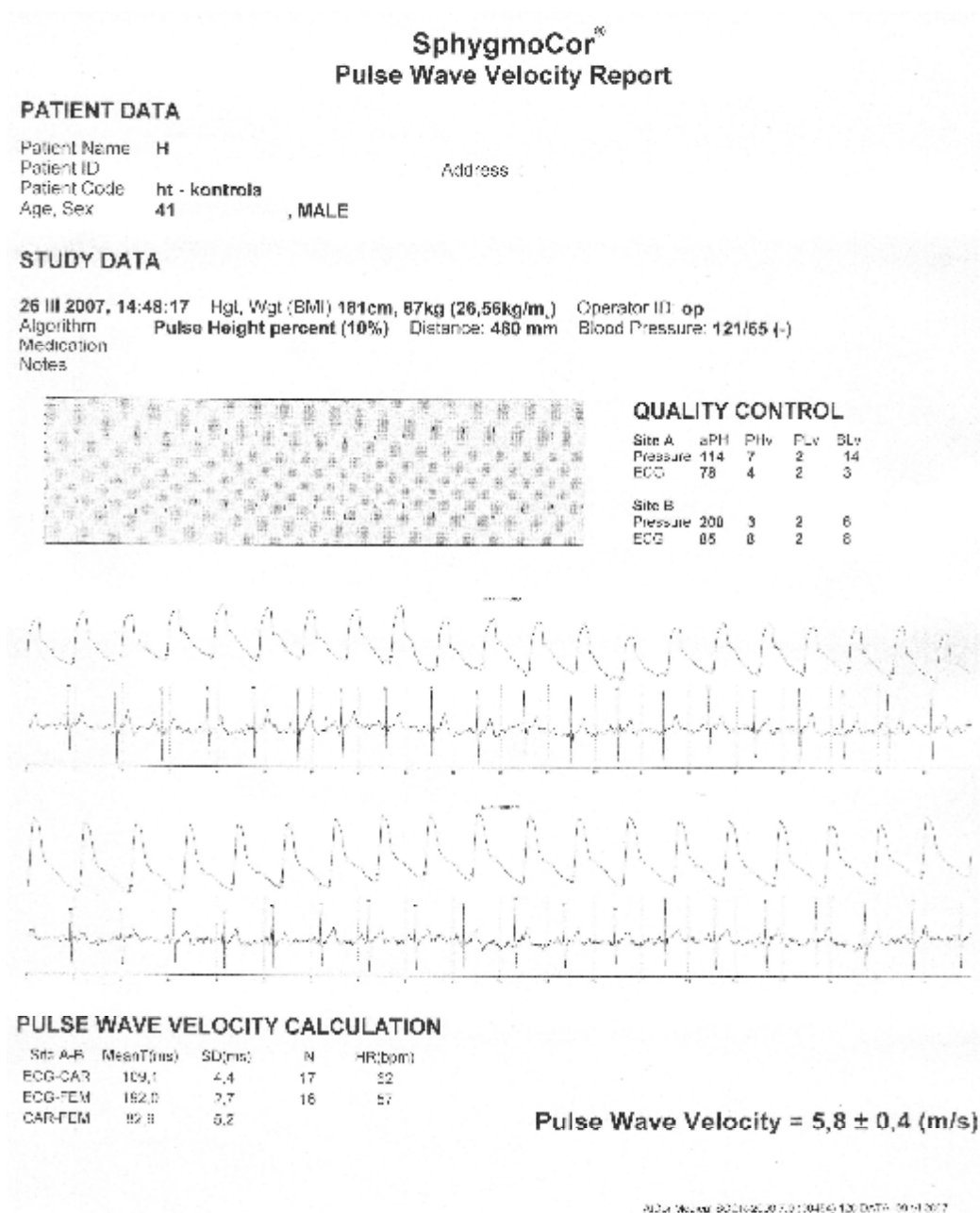
Přístroj musí být kalibrován na aktuální hodnoty brachiálního krevního tlaku. K tomu jsme v naší studii využívali oscilometrický sphygmomanometer firmy Dinamap (Critikon,





### 6.1.1.2. Vyšetření rychlosti šíření pulzní vlny aortou

Princip spočívá ve zjištění časového posunu mezi tepovou vlnou na společné krční tepně a stehenní tepně. Sondou aplanačního tonometru snímáme jednotlivé pulzové vlny po dobu 20 sekund nejprve na krční tepně a následně na stehenní tepně za současného monitorování EKG. Výsledkem je hodnota rychlosti v metrech za sekundu.



**Obrázek č.11. Protokol z vyšetření rychlosti šíření pulzní vlny.** 20 vteřinový záznam z a. carotis communis synchronizovaný s EKG a následně záznam z a. femoralis communis. V pravém dolním rohu je výpočet rychlosti šíření pulzní vlny.

### **6.1.1.2. Vyšetření pacientů**

Všichni pacienti byli vyšetřováni za obdobných podmínek a na základě doporučení Společnosti pro výzkum struktury a funkce arterií (Laurent et al 2006). Základní pravidla jsou shrnuta v následujících bodech:

1. Vyšetření probíhalo v dopoledních hodinách v tiché místnosti se stálou teplotou  $22\pm 1^\circ\text{C}$ .
2. Pacienti byli vyšetřováni nalačno, nejméně 10 hodin před vyšetřením nesměli pít alkoholické nápoje a 3 hodiny před vyšetřením kouřit či pít nápoje obsahující kofein.
3. Pacienti byli vyšetřováni vleže na lůžku po 10 minutovém klidu.
4. Analýzu pulzní vlny (PWA) jsme prováděli vyšetřením pravé a. radialis. Vyšetření jsme 3x opakovali a všechna měření musela mít hodnotu kvalitativního indexu vyšší než 90%.
5. Vyšetření rychlosti šíření pulzní vlny aortou (PWV) jsme prováděli na pravé společné krční tepně a pravé stehenní tepně. Měření jsme celkem 3x opakovali a používali průměr ze všech naměřených hodnot.
6. Vylučovací kritéria: BMI nad  $40 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$   
Renální insuficience s kreatininem  $> 120 \mu\text{mol/l}$   
Koincidence s maligním onemocněním  
Známky generalizované aterosklerózy

### 6.1.2. Vyšetření vlastností velkých 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.

**Metodika:** Základní soubor tvořilo 21 pacientů s feochromocytomem (10 žen a 11 mužů), 34 pacientů s lehkou formou esenciální hypertenze (16 mužů a 18 žen) a 40 normotenzních zdravých kontrol (21 mužů a 19 žen). Všichni byli vyšetřeni pomocí přístroje Sphygmocor (AtCor Medical, West Ryde, Australia) a měli provedené základní laboratorní vyšetření zahrnující stanovení lipidogramu, renálních funkcí a hladiny glykémie na lačno.

**Výsledky:** Jednotlivé skupiny se statisticky nelišily věkem, pohlavím, body mass indexem a lipidovým profilem. Pacienti s feochromocytomem měli vyšší hladinu glykémie nalačno ( $6,1 \pm 1,7$  mmol/l vs.  $4,9 \pm 1,1$  mmol/l u esenciální hypertenze a  $4,8 \pm 0,6$  mmol/l u zdravých kontrol;  $P < 0,001$  pro obě skupiny). Brachiální krevní tlak u nemocných s feochromocytomem byl nižší ve srovnání s esenciálními hypertoniky ( $137 \pm 23/77 \pm 12$  vs.  $153 \pm 6/90 \pm 11$  mmHg;  $P < 0,001/0,001$ ) a vyšší oproti kontrolní skupině ( $137 \pm 23/77 \pm 12$  vs.  $121 \pm 11/72 \pm 9$  mmHg;  $P < 0,001/n.s.$ ). Hodnota PWV se nelišila od skupiny s esenciální hypertenzí ( $7,1 \pm 1,3$  vs.  $7,3 \pm 1,5$  m.s<sup>-2</sup>, ns.) a byla vyšší ve srovnání s normotenzními kontrolami ( $7,1 \pm 1,3$  vs.  $5,9 \pm 0,7$  m.s<sup>-2</sup>;  $P < 0,001$ ). Tento rozdíl zůstal statisticky významný i po adjustaci PWV na hladiny glykémie nalačno. Nezjistili jsme žádné statisticky významné rozdíly v AI. 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 ( $\beta = 0,543$ ,  $P < 0,001$ ) a glykémie nalačno ( $\beta = 0,347$ ,  $P = 0,015$ ). Žádné další významné korelace s ostatními stanovenými hormony u nemocných s feochromocytomem nebyly zjištěny.

**Závěr:** Nadprodukce katecholaminů u pacientů s feochromocytomem je provázána vzestupem PWV, jakožto ukazatele aortální rigidity. PWV u feochromocytomu je v pozitivní a nezávislé vazbě s celkovým odpadem močového norepinephrinu a hladinou glykémie nalačno.

Článek byl odeslán k publikaci do Journal of Hypertension. Kompletní znění je přiloženo v anglickém jazyce.





























### 6.1.3. Vyšetření vlastností velkých 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 karotido-femorální rychlost šíření pulzní vlny (PWV) a analýza pulzní vlny se stanovením augmentačního indexu (AI).

**Metodika:** Soubor tvořilo 36 pacientů s primárním hyperaldosteronismem (19 mužů a 17 žen) průměrného věku  $52 \pm 11$  let., 28 pacientů s esenciální hypertenzí (13 mužů a 15 žen), průměrného věku  $49 \pm 9$  let, bez známek jiného kardiovaskulárního onemocnění a 20 normotenzních zdravých kontrol (12 mužů a 8 žen) průměrného věku  $46 \pm 11$  let.. Všichni byli vyšetřeni pomocí přístroje Sphygmocor (AtCor Medical, West Ryde, Australia) a dále měli provedené základní laboratorní vyšetření zahrnující stanovení lipidogramu, renálních funkcí a hladiny glykémie.

**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 natrémie u pacientů s primárním hyperaldosteronismem ( $R = 0,45$ ,  $P < 0,01$ ).

**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.

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













## 6.2. 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.

**Metodika:** Vyšetřili jsme 21 pacientů s esenciální hypertenzí (16 žen a 5 mužů) průměrného věku  $50 \pm 8$  let, 29 pacientů s primárním hyperaldosteronismem (16 žen a 13 mužů) průměrného věku  $47 \pm 13$  let, 24 pacientů s feochromocytomem (10 žen a 14 mužů) průměrného věku  $46 \pm 14$  let a 26 zdravých kontrol (19 žen a 7 mužů) průměrného věku  $47 \pm 7$  let. Z biochemických markerů endoteliální dysfunkce jsme stanovovali von Willebrandův faktor, tkáňový aktivátor plasminogenu a E-selektin.

**Výsledky:** Skupina esenciálního hypertoniků měla významně vyšší hladiny von Willebrandova faktoru ve srovnání s kontrolní skupinou ( $114 \pm 20$  IU/dl vs.  $90 \pm 47$  IU/dl;  $P = 0,04$ ), ale také ve srovnání s pacienty s primárním hyperaldosteronismem ( $114 \pm 20$  IU/dl vs.  $99 \pm 11$  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 pacienty 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;  $P = 0,05$ ). Nezjistili jsme ani významné korelace těchto markerů s hormonálními hladinami či hodnotami krevního tlaku.

**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.

Článek byl publikován ve Physiological Research a je přiložen v anglickém znění.















### 6.3. Stanovení markerů zánětu u pacientů s feochromocytomem

**Cíl 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.

**Metodika:** Vyšetřili jsme celkem 15 pacientů s feochromocytomem (10 mužů a 5 žen), 16 pacientů s primárním hyperaldosteronismem (8 mužů a 8 žen), 18 pacientů s esenciální hypertenzí (8 mužů a 10 žen) a 17 zdravých kontrol (8 mužů a 9 žen). 16 pacientů s feochromocytomem bylo vyšetřeno rok po úspěšně provedené adrenalectomii. Ve všech sledovaných skupinách jsme stanovili krevní obraz s diferenciatním rozpočtem a C-reaktivní protein. Fibrinogen, alfa-1 antitrypsin, alfa-2 makroglobulin, orosomukoid, transferin a prealbumin byly stanoveny jen ve skupině feochromocytomu, primárního hyperaldosteronismu a esenciálních hypertonií.

**Výsledky:** Pacienti s feochromocytomem měli signifikantně vyšší hladinu leukocytů ( $7,5 \pm 0,9 \cdot 10^9$  vs. primární hyperaldosteronismus  $5,4 \pm 0,9 \cdot 10^9/l$ ,  $P < 0,001$ ; vs. kontroly  $5,0 \pm 0,9 \cdot 10^9/l$ ,  $p < 0,001$  a vs. esenciální hypertonici  $6,3 \pm 1,6 \cdot 10^9/l$ ;  $P < 0,05$ ), neutrofilů ( $P < 0,001$  vs. primární hyperaldosteronismus a kontroly a  $P < 0,05$  vs. esenciální hypertenze) a vyšší počet trombocytů ( $P < 0,001$  vs. primární hyperaldosteronismus a  $P < 0,01$  vs. esenciální hypertenze) ve srovnání se všemi ostatními skupinami. Z proteinů akutní fáze jsme zjistili signifikantně vyšší hladiny C-reaktivního proteinu u pacientů s feochromocytomem ve srovnání s ostatními skupinami ( $0,62 \pm 0,52$  mg/dl vs. zdravé kontroly  $0,08 \pm 0,08$  mg/dl,  $P < 0,001$ ; vs. primární hyperaldosteronismus  $0,17 \pm 0,19$  mg/dl,  $P = 0,001$  a vs. esenciální hypertenze  $0,31 \pm 0,26$  mg/dl,  $P = 0,04$ ). 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. Operační odstranění tumoru vedlo k signifikantnímu poklesu leukocytů ( $P = 0,004$ ), neutrofilů ( $P = 0,007$ ) a trombocytů ( $P = 0,003$ ), a také proteinů akutní fáze (C-reaktivní protein:  $P = 0,03$ , fibrinogen:  $P = 0,008$ ,  $\alpha_1$ -antitrypsin:  $P = 0,003$ , orosomukoid:  $P = 0,04$ ).

**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.

Článek byl publikován v Neuroimmunomodulation. Kompletní znění článku následuje v anglickém jazyce.



















### 6.1.6. 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 hypertoniky.

**Metodika:** Vyšetřili jsme celkem 54 pacientů s feochromocytomem (26 léčených alfa-1 blokátory) a 108 pacientů s esenciální hypertenzí (42 léčených alfa-1 blokátory). 30 pacientů s feochromocytomem bylo také vyšetřeno po úspěšném odstranění tumoru. Měření 24 hodinového krevního tlaku bylo provedeno pomocí přístroje Spacelabs 90207. Variabilita krevního tlaku (denního, nočního a 24 hodinového) byla stanovena za použití koeficientu variability krevního tlaku, vypočteného ze vzorce - směrodatná odchylka průměrného krevního tlaku/průměrný krevní tlak.

**Výsledky:** 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 provázána 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.

Článek byl publikován v Journal of Hypertension. Jeho znění přiloženo v anglickém jazyce.

















## 6.4. 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 denním 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 limity 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. Nedochází 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.

## 7. 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 náález 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 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.

## 8. 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.

## 9. Vlastní publikace autora

### Publikace v impaktovaných a recenzovaných časopisech

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

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, Weissarová 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, Pikus T, Vránková A, Malík J, Widimský J Jr - **Influence of catecholamines on arterial stiffness in pheochromocytoma** – odesláno k publikaci do Journal of Hypertension

Jakubik P, Janota T, Widimsky J Jr, Zelinka T, Strauch B, Petrak O, Benakova H, Bezdicikova 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, Weissarová 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

Pikus 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 arteriolar 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, Weissarová 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

## 10. Seznam použitých zkratek :

ACE – angiotensin konvertující enzym

ACTH – adrenokortikotropní hormon

AI – augmentační index

APP – proteiny akutní fáze

ARR – poměr plazmatického aldosteronu k plazmatické reninové aktivitě

AT 1 – angiotensinový receptor 1

ATP – adenosintrifosfát

CMP – cévní mozková příhoda

CRP – C reaktivní protein

CT – počítačová tomografie

ED – endoteliální dysfunkce

ESRD – terminální fáze chronického selhání ledvin

GDNF - buňkami glie produkovaný neutropní faktor

H<sup>+</sup> – proton vodíku

HDL – lipoproteiny o vysoké hustotě

HIF - hypoxií inducibilní faktor

HT – arteriální hypertenze

ICHS – ischemická choroba srdeční

ICAM-1 – intercelulární cytoadhezivní molekula 1

ICHDK – ischemická choroba dolních končetin

IGF II - inzulínu podobný růstový faktor II (insuline like growing factor)

IGT – porušená glukózová tolerance

IL-1 – interleukin 1

IL-6 – interleukin 6

INF gama – interferon gama

K<sup>+</sup> – draselný kation

KV – kardiovaskulární

LDL – lipoproteiny s nízkou hustotou

LFA-1 - lymfocytární antigen

MEN 2 – syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie 2

M-CSF – faktor stimulující růst kolonií makrofágů

MCP-1 – monocyty atrahující protein 1



MIBG - [<sup>123</sup>I]-metajodobenzylguanidin  
MMP- matrixové metaloproteinázy  
MRI - magnetická rezonance  
mRNA – „messenger“ ribonukleová kyselina  
Na<sup>+</sup> – sodný kation  
NaCl – chlorid sodný  
NF-1 – protoonkogen, který kóduje protein neurofibromin  
NO – oxid dusnatý  
PA – plazmatický aldosteron  
PAF – faktor aktivující krevní destičky  
PCI – perkutánní koronární intervence  
PDGF - destičkové růstové faktory (platelet-derived growth factor)  
PGS – syndrom mnohočetné familiární paragangliomatózy  
PH – primární hyperaldosteronismus  
PPAR- γ – receptory aktivované proliferátory peroxisomů gama  
PRA – plazmatická reninová aktivita  
PWA – analýza pulzní vlny  
PWV – rychlost šíření pulzní vlny  
RET - protoonkogen kódujícího RET protein  
SDH - sukcinátdehydrogenáza  
SDHB – podjednotka B sukcinátdehydrogenázy  
SDHD - podjednotka B sukcinátdehydrogenázy  
t-PA – tkáňový aktivátor plazminogenu  
TGF – transformující růstový faktor  
TNF alfa – tumor nekrotizující faktor alfa  
VBC – komplex VHL proteinu a Elonginu B a C  
VCAM-1 - vaskulární cytoadhezivní molekula 1  
VEGF - růstový faktor cévního endotelu (vascular endothelial growth factor)  
VHL - Von Hippel-Lindauova choroba  
VIP - vazoaktivní intestinální peptid  
VLA-4 – lymfocytární integrinová molekula zprostředkující vazbu s VCAM 1  
vWF – von Willebrandova choroba  
WHO – Světová zdravotnická organizace

## 11. Použitá literatura

- Alagona C, Soro A, Westerbacka J, Ylitalo K, Salonen JT, et al. Low HDL cholesterol concentration is associated with increased intima-media thickness independent of arterial stiffness in healthy subjects from families with low HDL cholesterol. *European journal of clinical investigation* 2003. 33:457-63
- Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, Drouet L, Ferrieres J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *Journal of hypertension* 2001. 19:381-7
- Anděl M. 2001. *Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu*. Praha: Galén. xiv, 210 p. pp.
- Ariton M, Juan CS, AvRuskin TW. Pheochromocytoma: clinical observations from a Brooklyn tertiary hospital. *Endocr Pract* 2000. 6:249-52
- Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, Glaser TM, Handelin BL, et al. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science (New York, N.Y)* 1987. 237:268-75
- Arteaga E, Klein R, Biglieri EG. Use of the saline infusion test to diagnose the cause of primary aldosteronism. *The American journal of medicine* 1985. 79:722-8
- Asmar R, Benetos A, London G, Hugue C, Weiss Y, et al. Aortic distensibility in normotensive, untreated and treated hypertensive patients. *Blood pressure* 1995. 4:48-54
- Avolio AP, Clyde KM, Beard TC, Cooke HM, Ho KK, O'Rourke MF. Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. *Arteriosclerosis (Dallas, Tex)* 1986. 6:166-9
- Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985. 71:202-10
- Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation* 1983. 68:50-8
- Balkestein EJ, van Aggel-Leijssen DP, van Baak MA, Struijker-Boudier HA, Van Bortel LM. The effect of weight loss with or without exercise training on large artery compliance in healthy obese men. *Journal of hypertension* 1999. 17:1831-5
- 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, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999. 33:1111-7
- 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
- Boutouyrie P, Laurent S, Benetos A, Girerd XJ, Hoeks AP, Safar ME. Opposing effects of ageing on distal and proximal large arteries in hypertensives. *J Hypertens Suppl* 1992. 10:S87-91

- 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
- Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocrine reviews* 1994. 15:356-68
- Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocrine reviews* 2003. 24:539-53
- Brenner B, Zwang E, Bronshtein M, Seligsohn U. von Willebrand factor multimer patterns in pregnancy-induced hypertension. *Thrombosis and haemostasis* 1989. 62:715-7
- Brooks B, Molyneaux L, Yue DK. Augmentation of central arterial pressure in type 1 diabetes. *Diabetes care* 1999. 22:1722-7
- 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
- Cameron JD, Bulpitt CJ, Pinto ES, Rajkumar C. The aging of elastic and muscular arteries: a comparison of diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes care* 2003. 26:2133-8
- Cameron JD, Dart AM. Exercise training increases total systemic arterial compliance in humans. *The American journal of physiology* 1994. 266:H693-701
- Celen O, O'Brien MJ, Melby JC, Beazley RM. Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism. *Arch Surg* 1996. 131:646-50
- Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Turhan H, Cagdas Yuksel U, et al. Impaired aortic elastic properties in young patients with prehypertension. *Blood pressure monitoring* 2006. 11:251-5
- Cleland SJ, Sattar N, Petrie JR, Forouhi NG, Elliott HL, Connell JM. Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond)* 2000. 98:531-5
- Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 1955. 45:3-17
- Conn JW, Cohen EL, Rovner DR. Suppression of Plasma Renin Activity in Primary Aldosteronism. *Jama* 1964. 190:213-21
- 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.
- Danenberg 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

- Dart AM, Gatzka CD, Cameron JD, Kingwell BA, Liang YL, et al. Large artery stiffness is not related to plasma cholesterol in older subjects with hypertension. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2004. 24:962-8
- Davies JJ, Struthers AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. *Journal of hypertension* 2003. 21:463-72
- De Caterina R, Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A, Almerigogna F, et al. Soluble E-selectin in essential hypertension: a correlate of vascular structural changes. *Am J Hypertens* 2001. 14:259-66
- Deng L, Bremme K, Hansson LO, Blomback M. Plasma levels of von Willebrand factor and fibronectin as markers of persisting endothelial damage in preeclampsia. *Obstetrics and gynecology* 1994. 84:941-5
- 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
- di Paolo S, de Pergola G, Cospite MR, Guastamacchia E, Cignarelli M, et al. Beta-adrenoceptors desensitization may modulate catecholamine induced insulin resistance in human pheochromocytoma. *Diabete & metabolisme* 1989. 15:409-15
- Dinenno FA, Jones PP, Seals DR, Tanaka H. Age-associated arterial wall thickening is related to elevations in sympathetic activity in healthy humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000. 278:H1205-10
- Dluhy RG, Lifton RP. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1999. 84:4341-4
- Dong Q, Wright JR. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. *J Immunol* 1996. 156:4815-20
- Doppman JL, Gill JR, Jr. Hyperaldosteronism: sampling the adrenal veins. *Radiology* 1996. 198:309-12
- Doulton TW, Saggarr-Malik AK, He FJ, Carney C, Markandu ND, et al. The effect of sodium and angiotensin-converting enzyme inhibition on the classic circulating renin-angiotensin system in autosomal-dominant polycystic kidney disease patients. *Journal of hypertension* 2006. 24:939-45
- Duprez D, De Buyzere M, Rietzschel ER, Clement DL. Aldosterone and vascular damage. *Current hypertension reports* 2000. 2:327-34
- Edwards DG, Schofield RS, Magyari PM, Nichols WW, Braith RW. Effect of exercise training on central aortic pressure wave reflection in coronary artery disease. *Am J Hypertens* 2004. 17:540-3
- Efrati S, Averbukh M, Dishy V, Faygenzo M, Friedensohn L, Golik A. The effect of simvastatin, ezetimibe and their combination on the lipid profile, arterial stiffness and inflammatory markers. *European journal of clinical pharmacology* 2007. 63:113-21
- Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM, Cheung NK, Dahia PL, et al. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocrine-related cancer* 2004. 11:423-36
- Eisenhofer G, Goldstein DS, Sullivan P, Csako G, Brouwers FM, et al. Biochemical and clinical manifestations of dopamine-producing paragangliomas: utility of plasma methoxytyramine. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005. 90:2068-75
- Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JW, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003. 88:2656-66

- Erem C, Kocak M, Onder Ersoz H, Ersoz S, Yucel Y. Epinephrine-secreting cystic pheochromocytoma presenting with an incidental adrenal mass: a case report and a review of the literature. *Endocrine* 2005. 28:225-30
- 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
- Faber JE, Yang N, Xin X. Expression of alpha-adrenoceptor subtypes by smooth muscle cells and adventitial fibroblasts in rat aorta and in cell culture. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2001. 298:441-52
- 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
- Farman N, Rafestin-Oblin ME. Multiple aspects of mineralocorticoid selectivity. *American journal of physiology* 2001. 280:F181-92
- Faruqi RM, DiCorleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *British heart journal* 1993. 69:S19-29
- 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
- Fetics B, Nevo E, Chen CH, Kass DA. Parametric model derivation of transfer function for noninvasive estimation of aortic pressure by radial tonometry. *IEEE transactions on bio-medical engineering* 1999. 46:698-706
- Fialova L. [New findings on the pathogenesis of atherosclerosis]. *Ceskoslovenska fysiologie / Ustredni ustav biologicky* 1995. 44:92-101
- Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000. 102:1000-6
- Filipovský J, Svobodová V, Pecen L. Reproducibility of radial pulse wave analysis in healthy subjects. *Journal of hypertension* 2000. 18:1033-40
- Fisher SA, Absher M. Norepinephrine and ANG II stimulate secretion of TGF-beta by neonatal rat cardiac fibroblasts in vitro. *The American journal of physiology* 1995. 268:C910-7
- Fogari R, Preti P, Zoppi A, Rinaldi A, Fogari E, Mugellini A. Prevalence of primary aldosteronism among unselected hypertensive patients: a prospective study based on the use of an aldosterone/renin ratio above 25 as a screening test. *Hypertens Res* 2007. 30:111-7
- 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
- Fonseca V, Bouloux PM. Pheochromocytoma and paraganglioma. *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism* 1993. 7:509-44
- Fountoulakis S, Tsatsoulis A. Molecular genetic aspects and pathophysiology of endocrine hypertension. *Hormones (Athens, Greece)* 2006. 5:90-106
- Franklin SS, Gustin Wt, Wong ND, Larson MG, Weber MA, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997. 96:308-15

- Garcia-Sainz JA, Vazquez-Prado J, Villalobos-Molina R. Alpha 1-adrenoceptors: subtypes, signaling, and roles in health and disease. *Archives of medical research* 1999. 30:449-58
- 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
- Girerd X, Chanudet X, Larroque P, Clement R, Laloux B, Safar M. Early arterial modifications in young patients with borderline hypertension. *J Hypertens Suppl* 1989. 7:S45-7
- 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, Rutherford JC. Primary aldosteronism: are we diagnosing and operating on too few patients? *World journal of surgery* 2001. 25:941-7
- 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
- Granberg D, Stridsberg M, Seensalu R, Eriksson B, Lundqvist G, et al. Plasma chromogranin A in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1999. 84:2712-7
- Grossman A, Pacak K, Sawka A, Lenders JW, Harlander D, et al. Biochemical diagnosis and localization of pheochromocytoma: can we reach a consensus? *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006. 1073:332-47
- Hallock P, Benson IC. Studies on the Elastic Properties of Human Isolated Aorta. *The Journal of clinical investigation* 1937. 16:595-602
- Hansson GK. Immune and inflammatory mechanisms in the development of atherosclerosis. *British heart journal* 1993. 69:S38-41
- Henry RM, Kostense PJ, Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, et al. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study. *Circulation* 2003. 107:2089-95
- Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Kimura M, Sasaki S, et al. Excess norepinephrine impairs both endothelium-dependent and -independent vasodilation in patients with pheochromocytoma. *Hypertension* 2002. 39:513-8
- Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Archives of internal medicine* 1981. 141:1589-93
- Hirohara D, Nomura K, Okamoto T, Ujihara M, Takano K. Performance of the basal aldosterone to renin ratio and of the renin stimulation test by furosemide and upright posture in screening for aldosterone-producing adenoma in low renin hypertensives. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001. 86:4292-8
- Hocheleid 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
- Holland OB, Brown H, Kuhnert L, Fairchild C, Risk M, Gomez-Sanchez CE. Further evaluation of saline infusion for the diagnosis of primary aldosteronism. *Hypertension* 1984. 6:717-23
- Hrafnkelsdottir T, Wall U, Jern C, Jern S. Impaired capacity for endogenous fibrinolysis in essential hypertension. *Lancet* 1998. 352:1597-8
- Huo Y, Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta physiologica Scandinavica* 2001. 173:35-43

- 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
- Chen CH, Nevo E, Fetics B, Pak PH, Yin FC, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997. 95:1827-36
- Chen CH, Ting CT, Nussbacher A, Nevo E, Kass DA, et al. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension* 1996. 27:168-75
- Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Veerani A, Schob A, et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension* 2005. 45:980-5
- Ilias I, Shulkin B, Pacak K. New functional imaging modalities for chromaffin tumors, neuroblastomas and ganglioneuromas. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2005. 16:66-72
- 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
- Jaeckel M, Simon G. Altered structure and reduced distensibility of arteries in Dahl salt-sensitive rats. *Journal of hypertension* 2003. 21:311-9
- 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
- John H, Ziegler WH, Hauri D, Jaeger P. Pheochromocytomas: can malignant potential be predicted? *Urology* 1999. 53:679-83
- Johnson MD, Grignolo A, Kuhn CM, Schanberg SM. Hypertension and cardiovascular hypertrophy during chronic catecholamine infusion in rats. *Life sciences* 1983. 33:169-80
- Jonsson JR, Head RJ, Frewin DB. Effect of alpha 1-adrenoceptor blockade on the development of hypertension in the spontaneously hypertensive rat. *European journal of pharmacology* 1992. 211:263-8
- Joshi VV. Peripheral neuroblastic tumors: pathologic classification based on recommendations of international neuroblastoma pathology committee (Modification of shimada classification). *Pediatr Dev Pathol* 2000. 3:184-99
- Kaelin WG, Jr. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nature reviews* 2002. 2:673-82
- 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
- Kaplan NM, Flynn JT. 2006. *Kaplan's clinical hypertension*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. ix, 518 p. pp.

- Karamanoglu M, O'Rourke MF, Avolio AP, Kelly RP. An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *European heart journal* 1993. 14:160-7
- Kasayama S, Saito H, Mukai M, Koga M. Insulin sensitivity independently influences brachial-ankle pulse-wave velocity in non-diabetic subjects. *Diabet Med* 2005. 22:1701-6
- 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
- Kem DC, Weinberger MH, Mayes DM, Nugent CA. Saline suppression of plasma aldosterone in hypertension. *Archives of internal medicine* 1971. 128:380-6
- 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
- Koizumi M, Shimizu H, Shimomura K, Oh IS, Tomita Y, et al. Relationship between hyperinsulinemia and pulse wave velocity in moderately hyperglycemic patients. *Diabetes research and clinical practice* 2003. 62:17-21
- 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
- Lacolley P, Labat C, Pujol A, Delcayre C, Benetos A, Safar M. Increased carotid wall elastic modulus and fibronectin in aldosterone-salt-treated rats: effects of eplerenone. *Circulation* 2002. 106:2848-53
- Lacy PS, O'Brien DG, Stanley AG, Dewar MM, Swales PP, Williams B. Increased pulse wave velocity is not associated with elevated augmentation index in patients with diabetes. *Journal of hypertension* 2004. 22:1937-44
- Lantelme P, Mestre C, Lievre M, Gressard A, Milon H. Heart rate: an important confounder of pulse wave velocity assessment. *Hypertension* 2002. 39:1083-7
- 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
- Lee S, Nakamura E, Yang H, Wei W, Linggi MS, et al. Neuronal apoptosis linked to EglN3 prolyl hydroxylase and familial pheochromocytoma genes: developmental culling and cancer. *Cancer cell* 2005. 8:155-67
- Lehmann ED, Gosling RG, Sonksen PH. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet Med* 1992. 9:114-9
- Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005. 366:665-75
- Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *Jama* 2002. 287:1427-34
- Levenson J, Simon AC, Cambien FA, Beretti C. Cigarette smoking and hypertension. Factors independently associated with blood hyperviscosity and arterial rigidity. *Arteriosclerosis (Dallas, Tex)* 1987. 7:572-7



- Liang YL, Teede H, Kotsopoulos D, Shiel L, Cameron JD, et al. Non-invasive measurements of arterial structure and function: repeatability, interrelationships and trial sample size. *Clin Sci (Lond)* 1998. 95:669-79
- 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
- Lim PO, Young WF, MacDonald TM. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *Journal of hypertension* 2001. 19:353-61
- 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
- Litchfield WR, Anderson BF, Weiss RJ, Lifton RP, Dluhy RG. Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Hypertension* 1998. 31:445-50
- Litynski M. [Hypertension caused by tumors of the adrenal cortex.]. *Polski tygodnik lekarski* 1953. 8:204-8
- 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
- Lumachi F, Ermani M, Basso SM, Armanini D, Iacobone M, Favia G. Long-term results of adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: multivariate analysis of factors affecting unresolved hypertension and review of the literature. *The American surgeon* 2005. 71:864-9
- Mahmud A. Reducing arterial stiffness and wave reflection - Quest for the Holy Grail? *Artery Research* 2007. Vol. 1:13-9
- Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 2005. 46:1118-22
- Mahmud A, Mahgoub M, Hall M, Feely J. Does aldosterone-to-renin ratio predict the antihypertensive effect of the aldosterone antagonist spironolactone? *Am J Hypertens* 2005. 18:1631-5

- Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *Jama* 1999. 282:2035-42
- 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
- Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocrine reviews* 2004. 25:309-40
- Marini F, Falchetti A, Del Monte F, Carbonell Sala S, Tognarini I, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Orphanet journal of rare diseases* 2006. 1:45
- 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
- Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006. 113:657-63
- Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, van den Elzen AP, Schalekamp MA, Asmar R, et al. Moderate alcohol consumption is associated with reduced arterial stiffness in older adults: the Rotterdam study. *The journals of gerontology* 2005. 60:1479-83
- Mattsson C, Young WF, Jr. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006. 2:198-208; quiz, 1 p following 30
- Maule S, Mulatero P, Milan A, Leotta G, Caserta M, et al. QT interval in patients with primary aldosteronism and low-renin essential hypertension. *Journal of hypertension* 2006. 24:2459-64
- McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, McDonnell B, Yasmin, et al. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension* 2006. 48:602-8
- McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *Journal of the American College of Cardiology* 2005. 46:1753-60
- 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
- Meaney E, Samaniego V, Alva F, Valdovinos RA, Marrufo R, et al. Increased arterial stiffness in children with a parental history of hypertension. *Pediatric cardiology* 1999. 20:203-5
- 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

- Meria P, Kempf BF, Hermieu JF, Plouin PF, Duclos JM. Laparoscopic management of primary hyperaldosteronism: clinical experience with 212 cases. *The Journal of urology* 2003. 169:32-5
- 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
- Montori VM, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E, Turner ST. Validity of the aldosterone-renin ratio used to screen for primary aldosteronism. *Mayo Clinic proceedings* 2001. 76:877-82
- 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
- Mulatero P, Milan A, Fallo F, Regolisti G, Pizzolo F, et al. Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006. 91:2618-23
- Muto S. Action of aldosterone on renal collecting tubule cells. *Current opinion in nephrology and hypertension* 1995. 4:31-40
- 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.
- Niklasson M, Holmang A, Lonnroth P. Induction of rat muscle insulin resistance by epinephrine is accompanied by increased interstitial glucose and lactate concentrations. *Diabetologia* 1998. 41:1467-73
- 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 K, Kusakabe K, Maki M, Ito Y, Aiba M, Demura H. Iodomethylnorcholesterol uptake in an aldosteronoma shown by dexamethasone-suppression scintigraphy: relationship to adenoma size and functional activity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1990. 71:825-30
- 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'Callaghan CJ, Williams B. The regulation of human vascular smooth muscle extracellular matrix protein production by alpha- and beta-adrenoceptor stimulation. *Journal of hypertension* 2002. 20:287-94
- 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* 1967a. 23:139-49
- O'Rourke MF. Steady and pulsatile energy losses in the systemic circulation under normal conditions and in simulated arterial disease. *Cardiovascular research* 1967b. 1:313-26

- O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis. *British journal of clinical pharmacology* 2001. 51:507-22
- Oelkers W, Diederich S, Bahr V. Primary hyperaldosteronism without suppressed renin due to secondary hypertensive kidney damage. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000. 85:3266-70
- Okuda H, Saitoh K, Hirai S, Iwai K, Takaki Y, et al. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein mediates ubiquitination of activated atypical protein kinase C. *The Journal of biological chemistry* 2001. 276:43611-7
- Oliver JJ, Webb DJ, Newby DE. Stimulated tissue plasminogen activator release as a marker of endothelial function in humans. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2005. 25:2470-9
- 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
- Opocher G, Rocco S, Carpenè G, Vettoretti A, Cimolato M, Mantero F. Usefulness of atrial natriuretic peptide assay in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 1992. 5:811-6
- Pacák K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nature clinical practice* 2007. 3:92-102
- Pacák K, Ilias I, Adams KT, Eisenhofer G. Biochemical diagnosis, localization and management of pheochromocytoma: focus on multiple endocrine neoplasia type 2 in relation to other hereditary syndromes and sporadic forms of the tumour. *Journal of internal medicine* 2005. 257:60-8
- Pacák K, Küchel O. 2004. *Nové postupy v diagnostice a léčbě feochromocytomu a pseudofeochromocytomu*. Praha: Galén. pp.117-60 pp.
- Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001. 103:2531-4
- 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
- Pirro M, Schillaci G, Savarese G, Gemelli F, Vaudo G, et al. Low-grade systemic inflammation impairs arterial stiffness in newly diagnosed hypercholesterolaemia. *European journal of clinical investigation* 2004. 34:335-41
- Proye C, Fossati P, Fontaine P, Lefebvre J, Decoulx M, et al. Dopamine-secreting pheochromocytoma: an unrecognized entity? Classification of pheochromocytomas according to their type of secretion. *Surgery* 1986. 100:1154-62
- Proye CA, Mulliez EA, Carnaille BM, Lecomte-Houcke M, Decoulx M, et al. Essential hypertension: first reason for persistent hypertension after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism? *Surgery* 1998. 124:1128-33
- 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
- Raison J, Rudnichi A, Safar ME. Effects of atorvastatin on aortic pulse wave velocity in patients with hypertension and hypercholesterolaemia: a preliminary study. *Journal of human hypertension* 2002. 16:705-10
- 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
- Rizzoni D, Muiesan ML, Porteri E, Salvetti M, Castellano M, et al. Relations between cardiac and vascular structure in patients with primary and secondary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 1998a. 32:985-92
- Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, Bettoni G, Muiesan ML, et al. Vascular hypertrophy and remodeling in secondary hypertension. *Hypertension* 1996. 28:785-90
- Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, Bettoni G, Muiesan ML, et al. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure. *Hypertension* 1998b. 31:335-41
- Roldan V, Marin F, Lip GY, Blann AD. Soluble E-selectin in cardiovascular disease and its risk factors. A review of the literature. *Thrombosis and haemostasis* 2003. 90:1007-20
- 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
- Saba PS, Roman MJ, Longhini C, Scorzoni D, Pini R, et al. Carotid intimal-medial thickness and stiffness are not affected by hypercholesterolemia in uncomplicated essential hypertension. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1999. 19:2788-94
- 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.
- Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002. 39:735-8
- Sarkar SD, Cohen EL, Beierwaltes WH, Ice RD, Cooper R, Gold EN. A new and superior adrenal imaging agent, 131I-6beta-iodomethyl-19-nor-cholesterol (NP-59): evaluation in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1977. 45:353-62
- 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
- Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Annals of internal medicine* 2001. 135:258-61
- Scott I, Parkes R, Cameron DP. Pheochromocytoma and cardiomyopathy. *The Medical journal of Australia* 1988. 148:94-6
- Scuteri A, Lakatta EG, Bos AJ, Fleg JL. Effect of estrogen and progestin replacement on arterial stiffness indices in postmenopausal women. *Aging (Milan, Italy)* 2001. 13:122-30
- Seeman T, Widimský J, Hampf M, Bernhardt R. Abolished nocturnal blood pressure fall in a boy with glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Journal of human hypertension* 1999. 13:823-8
- 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
- Shionoiri H, Hirawa N, Ueda S, Himeno H, Gotoh E, et al. Renin gene expression in the adrenal and kidney of patients with primary aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1992. 74:103-7

- 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
- Shuin T, Yamasaki I, Tamura K, Okuda H, Furihata M, Ashida S. Von Hippel-Lindau disease: molecular pathological basis, clinical criteria, genetic testing, clinical features of tumors and treatment. *Japanese journal of clinical oncology* 2006. 36:337-43
- Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K, Dralle H, Lehnert H. Clinical review: Current treatment of malignant pheochromocytoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007. 92:1217-25
- Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, Kostense PJ, Dekker JM, et al. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension* 2004. 43:176-81
- Sica DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis. *Heart failure reviews* 2005a. 10:23-9
- Sica DA. The risks and benefits of aldosterone antagonists. *Current heart failure reports* 2005b. 2:65-71
- Siebenhofer A, Kemp C, Sutton A, Williams B. The reproducibility of central aortic blood pressure measurements in healthy subjects using applanation tonometry and sphygmocardiography. *Journal of human hypertension* 1999. 13:625-9
- Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001. 44:129-46
- 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
- So A, Duffy DL, Gordon RD, Jeske YW, Lin-Su K, et al. Familial hyperaldosteronism type II is linked to the chromosome 7p22 region but also shows predicted heterogeneity. *Journal of hypertension* 2005. 23:1477-84
- Souček M. 2002. *Klinická patofyziologie hypertenze*. Praha: Grada Pub. 649 p. pp.
- Stokes JB. Understanding how aldosterone increases sodium transport. *Am J Kidney Dis* 2000. 36:866-70
- Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism--careful investigation is essential and rewarding. *Molecular and cellular endocrinology* 2004. 217:33-9
- Stowasser M, Gordon RD, Rutherford JC, Nikwan NZ, Daunt N, Slater GJ. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001. 2:156-69
- Stowasser M, Sharman J, Leano R, Gordon RD, Ward G, et al. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005. 90:5070-6
- Strand AH, Gudmundsdottir H, Os I, Smith G, Westheim AS, et al. Arterial plasma noradrenaline predicts left ventricular mass independently of blood pressure and body build in men who develop hypertension over 20 years. *Journal of hypertension* 2006. 24:905-13
- Stuart J, George AJ, Davies AJ, Aukland A, Hurlow RA. Haematological stress syndrome in atherosclerosis. *Journal of clinical pathology* 1981. 34:464-7

- Sudano I, Virdis A, Ghiadoni L, Cardinal H, Moretti A. In primary hyperaldosteronism hypertensive patients endothelial dysfunction is caused by an impairment in no availability. *AJH* 2000. 13:35A
- Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam 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
- Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, Havlik R, Pahor M, et al. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension* 2001. 38:429-33
- 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
- Taddei S, Virdis A, Mattei P, Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension* 1993. 21:929-33
- Tanabe A, Naruse M, Takagi S, Tsuchiya K, Imaki T, Takano K. Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003. 88:2489-94
- Tatchum-Talom R, Martel C, Marette A. Influence of estrogen on aortic stiffness and endothelial function in female rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002. 282:H491-8
- Tedesco MA, Natale F, Di Salvo G, Caputo S, Capasso M, Calabro R. Effects of coexisting hypertension and type II diabetes mellitus on arterial stiffness. *Journal of human hypertension* 2004. 18:469-73
- ter Avest E, Holewijn S, Bredie SJ, van Tits LJ, Stalenhoef AF, de Graaf J. Pulse wave velocity in familial combined hyperlipidemia. *Am J Hypertens* 2007. 20:263-9
- Theos A, Korf BR. Pathophysiology of neurofibromatosis type 1. *Annals of internal medicine* 2006. 144:842-9
- 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
- Uzu T, Nishimura M, Fujii T, Takeji M, Kuroda S, et al. Changes in the circadian rhythm of blood pressure in primary aldosteronism in response to dietary sodium restriction and adrenalectomy. *Journal of hypertension* 1998. 16:1745-8
- Vaitkevicius PV, Lane M, Spurgeon H, Ingram DK, Roth GS, et al. A cross-link breaker has sustained effects on arterial and ventricular properties in older rhesus monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001. 98:1171-5
- 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 der Horst-Schrivers AN, Kerstens MN, Wolffenbuttel BH. Preoperative pharmacological management of pheochromocytoma. *The Netherlands journal of medicine* 2006. 64:290-5
- van Dijk W, Havenaar EC, Brinkman-van der Linden EC. Alpha 1-acid glycoprotein (orosomucoïd): pathophysiological changes in glycosylation in relation to its function. *Glycoconjugate journal* 1995. 12:227-33
- Vantuyghem MC, Ronci N, Provost F, Ghulam A, Lefebvre J, et al. Aldosterone-producing adenoma without hypertension: a report of two cases. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 1999. 141:279-85
- 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
- Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002. 106:1439-41
- Vlachopoulos C, O'Rourke M. Genesis of the normal and abnormal arterial pulse. *Current problems in cardiology* 2000. 25:303-67
- Wall U, Jern C, Bergbrant A, Jern S. Enhanced levels of tissue-type plasminogen activator in borderline hypertension. *Hypertension* 1995. 26:796-800
- Wallace SM, Yasmin, McEniery CM, Maki-Petaja KM, Booth AD, et al. Isolated Systolic Hypertension Is Characterized by Increased Aortic Stiffness and Endothelial Dysfunction. *Hypertension* 2007.
- Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Koch JA, Neumann HP, et al. Laparoscopic and retroperitoneoscopic treatment of pheochromocytomas and retroperitoneal paragangliomas: results of 161 tumors in 126 patients. *World journal of surgery* 2006. 30:899-908
- Weber KT. Heart-hitting tales of salt and destruction. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 2000. 136:7-13
- Weber T, Auer J, O'Rourke M F, Kvas E, Lassnig E, et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *European heart journal* 2005. 26:2657-63
- Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004. 109:184-9
- Weismann D, Fassnacht M, Weinberger F, Hamelmann W, Diehl S, et al. Intraoperative haemodynamic stability in patients with pheochromocytoma--minimally invasive vs conventional open surgery. *Clinical endocrinology* 2006. 65:352-8
- Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH. Extra-adrenal pheochromocytoma. *The Journal of urology* 1992. 147:1-10
- 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
- Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, Tyrrell S, Cockcroft JR. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension* 2001. 38:1461-6
- Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *Journal of hypertension* 1998. 16:2079-84



- Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *The Journal of physiology* 2000. 525 Pt 1:263-70
- Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, Thomas A, MacCallum H, et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology* 2002. 39:1005-11
- 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
- Williams ED, Boddy K, Brown JJ, Cumming AM, Davies DL, et al. Body elemental composition, with particular reference to total and exchangeable sodium and potassium and total chlorine, in untreated and treated primary hyperaldosteronism. *Journal of hypertension* 1984. 2:171-6
- 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
- Yasmin, Brown MJ. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *Qjm* 1999. 92:595-600
- Yasmin, Falzone R, Brown MJ. Determinants of arterial stiffness in offspring of families with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2004a. 17:292-8
- Yasmin, McEniery CM, Wallace S, Dakham Z, Pulsalkar P, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2005. 25:372
- Yasmin, McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, Cockcroft JR, Wilkinson IB. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2004b. 24:969-74
- Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clinical endocrinology* 2007. 66:607-18
- Young WF, Jr. Minireview: primary aldosteronism--changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 2003. 144:2208-13
- Young WF, Jr., Klee GG. Primary aldosteronism. Diagnostic evaluation. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 1988. 17:367-95
- Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004. 136:1227-35
- Zelinka T, Eisenhofer G, Pacák K. Pheochromocytoma as a catecholamine producing tumor: implications for clinical practice. *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 2007. 10:195-203
- Zelinka T, Štrauch B, Pecan L, Widimský J, Jr. Diurnal blood pressure variation in pheochromocytoma, primary aldosteronism and Cushing's syndrome. *Journal of human hypertension* 2004. 18:107-11
- Zhang H, Faber JE. Trophic effect of norepinephrine on arterial intima-media and adventitia is augmented by injury and mediated by different alpha1-adrenoceptor subtypes. *Circulation research* 2001. 89:815-22
- Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2005. 25:932-43
- Zipes D, Libby P, Bonow RO. 2005. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*: Philadelphia: Elsevier Saunders

Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001. 103:1194-7