

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce



**Charakteristika velkých tepen u primární  
a sekundární – endokrinní hypertenze**

**MUDr. Ján Rosa**

Praha 2010

## Doktorské studijní programy v biomedicině

*Univerzita Karlova v Praze  
a Akademie věd České republiky*

**Obor:** Fyziologie a patofyziologie člověka

**Předseda oborové rady:**

Prof.MUDr.Jaroslav Pokorný, DrSc.

**Školící pracoviště:** 3. interní klinika 1. LF UK a VFN

**Autor:** MUDr. Ján Rosa

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

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Tsuchikura S., Shoji T., Kimoto E., et al. Central versus peripheral arterial stiffness in association with coronary, cerebral and peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 2010.

van Popele N.M., Mattace-Raso F.U., Vliegenthart R., et al. Aortic stiffness is associated with atherosclerosis of the coronary arteries in older adults: the Rotterdam Study. *J Hypertens* 2006. 24(12): 2371-6.

Widimský J., Jr., Cífková R., Špinar J., et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze - verze 2007. *Cor Vasa* 2008. 1: K3-23.

Willum-Hansen T., Staessen J.A., Torp-Pedersen C., et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006. 113(5): 664-70.

Zelinka T., Štrauch B., Pecan L., et al. Diurnal blood pressure variation in pheochromocytoma, primary aldosteronism and Cushing's syndrome. *J Hum Hypertens* 2004. 18(2): 107-11.

- Kosch M., Hausberg M., Barenbrock M., et al. Arterial distensibility and pulse wave velocity in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Clin Nephrol* 2001. 55(4): 303-8.
- Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R., et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001. 37(5): 1236-41.
- Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006. 27(21): 2588-605.
- Mancia G., Bombelli M., Facchetti R., et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007. 49(6): 1265-70.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., 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). *J Hypertens* 2007. 25(6): 1105-87.
- Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasani R.S., et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010. 121(4): 505-11.
- Nichols W.W., McDonald D.A. a O'Rourke M.F. *McDonald's blood flow in arteries : theoretical, experimental, and clinical principles* (2005). London New York, NY, Hodder Arnold ; Distributed in the United States of America by Oxford University Press.
- O'Rourke M. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995. 26(1): 2-9.
- O'Rourke M.F., Pauca A. a Jiang X.J. Pulse wave analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2001. 51(6): 507-22.
- Rajzer M.W., Wojciechowska W., Klocek M., et al. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens* 2008. 26(10): 2001-7.
- Routledge F.S., McFetridge-Durdle J.A. a Dean C.R. Night-time blood pressure patterns and target organ damage: a review. *Can J Cardiol* 2007. 23(2): 132-8.
- Rubin M.R., Maurer M.S., McMahon D.J., et al. Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005. 90(6): 3326-30.
- Smith J.C., Page M.D., John R., et al. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000. 85(10): 3515-9.
- Souček M. *Klinická patofyziologie hypertenze* (2002). Praha, Grada Pub.
- Sutton-Tyrrell K., Najjar S.S., Boudreau R.M., et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005. 111(25): 3384-90.
- Štrauch B., Petrák O., Wichterle D., et al. Increased arterial wall stiffness in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2006. 19(9): 909-14.

## **O B S A H:**

<b><u>1. Úvod</u></b> .....	5
1.1 Změny tepenného řečiště u arteriální hypertenze .....	5
1.2 Vyšetření tuhosti cévní stěny .....	7
1.3 Rychlost šíření pulzní vlny (Pulse Wave Velocity) .....	8
1.4 Analýza pulzní vlny (Pulse Wave Analysis) .....	9
<b><u>2. Hypotézy a cíle práce</u></b> .....	11
<b><u>3. Materiál a metodika</u></b> .....	13
3.1 Vztah mezi klinickým, 24hodinovým, průměrným denním a nočním krevním tlakem a tuhostí cévní stěny u esenciální hypertenze .....	13
3.2 Rychlost šíření pulzní vlny u primární hyperparatyreózy a efekt chirurgické terapie .....	14
3.3 Adrenalektomie u primárního hyperaldosteronismu snižuje tuhost cévní stěny .....	14
3.4 Faktory ovlivňující tuhost cévní stěny u feochromocytomu a efekt adrenalektomie .....	14
3.5 Prevalence metabolického syndromu a jeho komponent u dvou hlavních typů primárního hyperaldosteronismu .	15
3.6 Laboratorní metody .....	15
3.7 Měření krevního tlaku .....	16
3.8 Vyšetření vlastností centrálních tepen .....	16
3.9 Statistické metody .....	17
<b><u>4. Výsledky</u></b> .....	18
<b><u>5. Diskuze</u></b> .....	20

<b><u>6. Závěry</u></b> .....	23
<b><u>7. Summary</u></b> .....	24
<b><u>8. Vlastní publikace autora</u></b> .....	26
<b><u>9. Identifikační záznam s abstrakty a klíčovými slovy</u></b> ....	30
<b><u>10. Seznam použitých zkratk</u></b> .....	32
<b><u>11. Použitá literatura</u></b> .....	33

IHA – idiopatický hyperaldosteronismus  
 PH – primární hyperparatyreóza  
 PHA – primární hyperaldosteronismus  
 PTH – parathormon  
 PTX – paratyroidektomie  
 PWA – analýza pulzní vlny  
 PWV – rychlost šíření pulzní vlny  
 RH – rezistentní hypertenze  
 TK – krevní tlak

## **11. Použitá literatura**

- Asmar R., Benetos A., Topouchian J., et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995. 26(3): 485-90.
- Baykan M., Erem C., Erdogan T., et al. Impairment of flow mediated vasodilatation of brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007. 23(3): 323-8.
- Bitigen A., Tanalp A.C., Kaynak E., et al. Elastic properties of aorta in patients with primary hyperparathyroidism. *Int J Clin Pract* 2006. 60(12): 1572-5.
- Fallo F., Cella G., Casonato A., et al. Biochemical markers of endothelial activation in primary hyperparathyroidism. *Horm Metab Res* 2006. 38(2): 125-9.
- Glagov S., Vito R., Giddens D.P., et al. Micro-architecture and composition of artery walls: relationship to location, diameter and the distribution of mechanical stress. *J Hypertens Suppl* 1992. 10(6): S101-4.
- Guerin A.P., Pannier B., Marchais S.J., et al. Cardiovascular disease in the dialysis population: prognostic significance of arterial disorders. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006. 15(2): 105-10.
- Choi C.U., Kim E.J., Kim S.H., et al. Differing effects of aging on central and peripheral blood pressures and pulse wave velocity: a direct intraarterial study. *J Hypertens* 2010. 28(6): 1252-60.
- Intengan H.D. a Schiffrin E.L. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension* 2001. 38(3 Pt 2): 581-7.

to be beneficial for PWV decrease, which might be mainly determined by improved BP control after surgery. Since PTX indications for asymptomatic forms of PH have been discussed, our data suggest the potential benefit to the extent of subclinical organ damage after surgical treatment in these patients. Similarly, we proved higher PWV in patients with primary aldosteronism (PHA). Surgical treatment of PHA leads to a significant decrease of BP and PWV, whereas the conservative treatment with spironolactone was inferior to adrenalectomy in decreasing BP and PWV. Patients with benign pheochromocytoma have increased PWV in comparison with healthy controls. Age, mean blood pressure, hs-CRP and urine norepinephrine were independent predictors of PWV in these patients. The study also showed that all these abnormalities, including PWV, are entirely reversed after successful tumor removal. These studies, which are aimed at investigating the arterial stiffness assessed by aortic PWV in the specific forms of hypertension show the importance of this investigation in higher cardiovascular risk patients identification. Moreover, the results emphasize the effect of specific treatment in blood BP control and in cardiovascular risk reduction if harmful hormone overproduction is removed.

**Keywords:** arterial hypertension, pulse wave velocity, arterial stiffness, resistant hypertension, primary hyperparathyroidism, primary aldosteronism, pheochromocytoma

## **10. Seznam použitých zkratk**

AI – augmentační index

APA – aldosteron produkující adenom

BMI – body mass index

CRP – C-reaktivní protein

EH – esenciální hypertenze

hs-CRP – vysoce senzitivní CRP

## **1. Úvod**

Arteriální hypertenze patří mezi nejčastější kardiovaskulární onemocnění. Její prevalence je 30 – 35 % v dospělé populaci, se zřetelným nárůstem ve vyšších věkových skupinách. Sekundární neboli symptomatická hypertenze je stav, kdy je identifikovatelná příčina vzestupu krevního tlaku (TK). Vyskytuje se v 5 – 10% případů všech hypertoniků. Význam správného rozpoznání sekundární hypertenze spočívá v možnosti a nutnosti její specifické terapie, u řady z nich s možností chirurgického řešení a vyléčení hypertenze. Endokrinně podmíněná hypertenze je způsobena patologickou nadprodukcí hormonů, které přímo či nepřímo ovlivňují kardiovaskulární systém. Tato práce se zabývá alterací kardiovaskulárního systému u vybraných forem arteriální hypertenze – rezistentní esenciální hypertenze, primární hyperparatyreózy, primárního hyperaldosteronismu a feochromocytomu.

### **1.1 Změny tepenného řečiště u arteriální hypertenze**

Jednotlivé oddíly tepenného řečiště se morfologicky liší především složením cévní média. Centrální oběh tvoří tepny elastického typu, s velkým množstvím elastinu a kolagenu. Stěna distálních velkých tepen je tvořena především hladkou svalovinou a elastinem. U hypertoniků zde nedochází k výraznějším změnám v poddajnosti. V periferním rezistenčním řečišti převažuje hladká svalovina. K základním

fyziologickým funkcím tepen patří vedení krve (*conduit function*) a nárazníková funkce (*dampening function*) (O'Rourke 1995; Nichols et al. 2005). Hlavní poruchou funkce vedení je zúžení průsvitu tepny nebo její ucpání. K tomu dochází především na podkladě aterosklerózy a má za následek ischemii nebo infarkt tkáně zásobované příslušnou cévou. Projeví se periferně od postižené cévy. Nárazníková funkce je charakteristická pro velké centrální tepny elastického typu, které umožňují přeměnu pulzního toku krve z levé komory srdeční v kontinuální. Vzestup tuhosti cévní stěny důsledkem remodelace struktury média vede k porušení této funkce. Ztráta elasticity je fyziologická při stárnutí organismu, patologicky vzniká při dlouhodobém přetěžování centrálních tepen vysokým krevním tlakem. Tento proces se označuje jako arterioskleróza. Při selhání nárazníkové funkce centrálních tepen dochází k nadměrnému zvýšení systolického TK v centrálním řečišti, a tím ke zvýšení afterloadu levé komory. Důsledky se projeví především proximálně od postiženého řečiště (Souček 2002). Velké tepny reagují pod mechanickým stresem remodelací své cévní stěny. Vzestup krevního tlaku vede k distenzi a ztenčení cévní stěny a zvětšení průměru cévy. To způsobuje vzestup tenzního stresu a následně aktivaci buněk hladké svaloviny cév s produkcí extracelulární matrix takovým způsobem, že dojde k normalizaci cévního napětí (Glagov et al. 1992; Intengan et al. 2001). Dochází sice

léčby u asymptomatických pacientů s PH naznačují výsledky naší práce potenciální přínos v redukcí kardiovaskulárního rizika. I u pacientů s primárním hyperaldosteronismem jsme prokázali vyšší PWV ve srovnání s pacienty s EH. Naše výsledky ukazují na prospěch chirurgické léčby proti konzervativní léčbě spironolaktonem. Rovněž u pacientů s benigním feochromocytomem jsme prokázali, že nadprodukce katecholaminů a nespecifická aktivace zánětu vede ke zvýšení PWV. Chirurgickou léčbou dochází k normalizaci všech sledovaných abnormalit včetně tuhosti cévní stěny. Výsledky našich prací zabývající se vlastnostmi velkých tepen u různých forem endokrinně podmíněné hypertenze poukazují nejen na význam tohoto vyšetření v identifikaci vyššího kardiovaskulárního rizika, ale i na důležitost specifické léčby v kontrole TK a minimalizaci nežádoucích efektů hormonální nadprodukce s potenciální redukcí kardiovaskulární a celkové morbidity a mortality.

**Klíčová slova:** arteriální hypertenze, rychlost šíření pulzní vlny, tuhost cévní stěny, rezistentní hypertenze, primární hyperparatyreóza, primární hyperaldosteronismus, feochromocytom

**Abstract:** Arterial stiffness represented by carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) is considered to be an independent cardiovascular risk factor. This study was focused on large artery properties investigation in specific forms of hypertension using applanation tonometer Sphygmocor (Atcor Medical). PWV was significantly higher in resistant hypertension patients when compared to moderate essential hypertension (EH) patients. This difference appears to be independent of clinical blood pressure (BP). Night-time BP appears to be a more accurate predictor of PWV in EH. In another study we demonstrated that primary hyperparathyroidism (PH) (both hypertensive or non-hypertensive forms) might be associated with higher PWV when compared to EH patients or to normotensive controls and that this difference is independent of age and clinical BP. Neither calcium serum level, nor parathyroid hormone has been associated with PWV. Specific treatment by parathyroidectomy (PTX) seems

Rosa J., Petrák O., Štrauch B., Raška I., Zelinka T., Holaj R., Broulík P., Widimský J. jr.: Rychlost šíření pulzní vlny u primární hyperparatyreózy. *Cor et Vasa*, 2008; 50 (9): 164

Rosa J., Raška I., Petrák O., Štrauch B., Šomlóová Z., Zelinka T., Holaj R., Widimský J. jr.: Rýchlosť šírenia pulznej vlny u primárnej hyperparatyreózy a efekt chirurgickej liečby. *Vnitř Lék* 2010; 56(5):472

## 9. Identifikační záznam

ROSA, Ján. *Charakteristika veľkých tepen u primárnej a sekundárnej – endokrinné hypertenzie*. [Large artery properties in primary and secondary – endocrine hypertension]. Praha, 2010. 107 s., 2 přílohy. Disertační práce.

Univerzita Karlova v Praze, 1.lékařská fakulta, III.Interní klinika VFN a 1LF UK. Školitel Widimský, Jiří jr.

**Abstrakt:** Tuhost cévní stěny, vyjádřena pomocí aortální rychlosti šíření pulzní vlny (PWV), představuje nezávislý kardiovaskulární rizikový faktor. Cílem této práce bylo zhodnotit aortální tuhost cévní stěny u jednotlivých forem primární a sekundární (endokrinní) hypertenze. K vyšetření jsme používali přístroj SphygmoCor (AtCor Medical) využívající aplanační tonometrie. Prokázali jsme, že pacienti s rezistentní esenciální hypertenzí měli oproti pacientům se středně těžkou esenciální hypertenzí vyšší PWV při srovnatelném klinickém krevním tlaku (TK). Nejvýznamnější prediktor PWV byl noční TK. Prokázali jsme vyšší PWV u primární hyperparatyreózy (PH), jak u pacientů se současnou hypertenzí (ve srovnání s pacienty s esenciální hypertenzí [EH]), tak i u pacientů s PH bez hypertenze (ve srovnání s normotenzními kontrolami), a to nezávisle na klinickém TK a věku. Po operaci došlo k významnému poklesu PWV. Neprokázali jsme korelaci PWV ani s hladinami kalcia, ani s parathormonem. Při stále trvající diskuzi o indikaci chirurgické

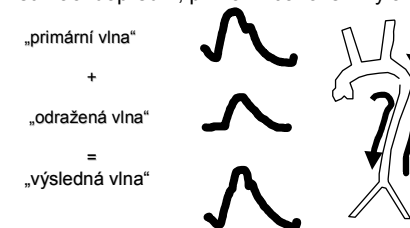
k zesílení média, ale zároveň k rozšíření a prodloužení cévy. Rovněž dochází ke snížení poddajnosti a zvýšení rigidity.

## 1.2 Vyšetření tuhosti cévní stěny

Činností levé komory myokardu je generována primární (dopředná) tlaková vlna, která se šíří podél velkých tepen do periferie, kde se odráží (v místě počátku rezistenčního řečiště s největším větvením tepen) a navrací zpět jako sekundární (odražená) tlaková vlna (Obr. č. 1). 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; O'Rourke et al. 2001). Zvýšení aortální rigidity se projeví ve změnách tvaru a rychlosti šíření pulzní (tlakové) vlny.

Vlastnosti velkých tepen lze vyšetřovat neinvazivně sphygmograficky, pomocí tlakových senzorů, které snímají signály z povrchově uložených tepen (a.radialis, a.carotis communis a a.femoralis).

**Obrázek č. 1** Výsledná křivka snímaná pomocí aplanačního tonometru vzniká sumací dopřední, primární tlakové vlny a odražené, sekundární vlny.



### 1.3 Rychlost šíření pulzní vlny (Pulse Wave Velocity, PWV)

Princip vyšetření PWV spočívá ve stanovení rychlosti šíření pulzní vlny cévní stěnou na základě vzdálenosti dvou míst na povrchu těla a následného časového posunu vln mezi těmito místy (Obr. č. 2). Vlastnosti aortálního řečiště se stanovují měřením karotido-femorálního šíření pulzní vlny se senzory umístěnými na společné krční tepně a stehenní tepně. Toto vyšetření je považováno za zlatý standard ve vyšetřování cévní rigidity (Laurent et al. 2006). Čím rychlejší je pulzní vlna, tím větší je rigidita stěny sledované cévy. Jedná se o parametr, který je závislý jak na struktuře, tak na funkci cévní stěny. Hlavní funkční determinantou je aktuální krevní tlak. PWV představuje významný biomarker a prediktor kardiovaskulární a celkové mortality u hypertoniků, diabetiků, pacientů s terminálním onemocněním ledvin, starších jedinců, dokonce i u zdravých osob (Sutton-Tyrrell et al. 2005; Guerin et al. 2006; van Popele et al. 2006; Willum-Hansen et al. 2006). I po adjustaci na běžné rizikové faktory (věk, pohlaví, krevní tlak, lipidové spektrum, kouření, přítomnost diabetu) představuje významný přínos v predikci kardiovaskulárních příhod (Mitchell et al. 2010). Při sledování prognostického významu různých segmentů tepenného řečiště má největší význam právě aortální krevní řečiště posuzované pomocí karotido-femorální PWV (Tsuchikura et al. 2010). Výsledky získané pomocí neinvazivního měření PWV jsou srovnatelné s invazivním měřením (Choi et al. 2010). Na základě předchozích

hyperparathyroidism and in acromegaly. *J Hypertens.* 2008 June ; 26(suppl 1): 67 (IF 4,988)

Rosa J., Raška I., Petrák O., Štrauch B., Zelinka T., Holaj R., Widimský J. jr: Arterial stiffness in primary hyperparathyroidism and effect of surgical therapy. *J Hypertens.* 2009 June ; 27(suppl 4): 292 (IF 4,988)

Rosa J., Raška I., Petrák O., Štrauch B., Šomlóová Z., Zelinka T., Holaj R., Widimský J. jr.: Does surgical therapy improve higher arterial stiffness in primary hyperparathyroidism? *J Hypertens.* 2010 June ; 28 e-supplement A:e302 (IF 4,988)

#### **abstrakta v časopisech bez IF (pouze první autor):**

Rosa J., Holaj R., Štrauch B., Petrák O., Píkus T., Zelinka T., Wichterle D., Widimský J. jr.: Increased arterial wall stiffness in resistant hypertensive patients in comparison with essential hypertension. *Artery Research* 2007; 1:54

Rosa J., Štrauch B., Petrák O., Píkus T., Zelinka T., Wichterle D., Holaj R., Widimský J. jr.: Rigidity of arterial wall in primary hyperparathyroidism. *Vnitř Lék* 2007; 53(9):P39



### bez IF, které jsou podkladem disertace:

Pikus T., Widimský J. jr., Zelinka T., Rosa J., Štrauch B., Petrák O., Holaj, R.: Prevalence a klinická charakteristika rezistentní hypertenze ve specializovaném centru. *Cor Vasa* 2007; 49(10): 351:354

Rosa J., Zelinka T., Petrák O., Štrauch B., Holaj R., Widimský J. jr.: Feochromocytom – kasuistika. *Kardiologie v primární péči*, 2008; 3: 116-117

Widimský J. Jr, Zelinka T., Petrák O., Štrauch B., Rosa J., Michalský M., Kasalický M., Šafarík L., Vranková A., Holaj R.: Pheochromocytoma: diagnosis and treatment. *Cas Lek Cesk.* 2009; 148(8): 365-9

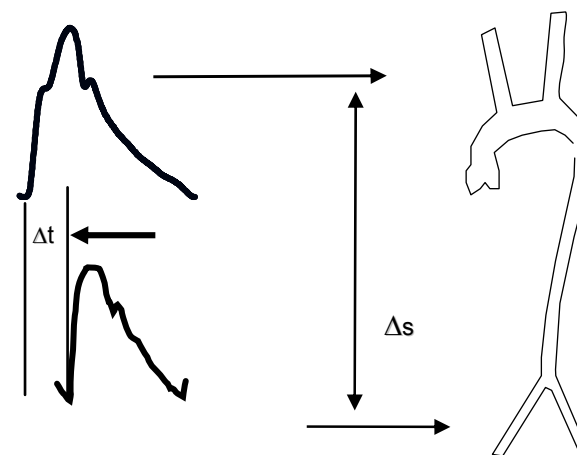
### s IF, které nejsou podkladem disertace:

Vránkova A., Škrámlíková T., Widimský J. jr, Zelinka T., Petrák O., Holaj R., Štrauch B., Rosa J., Škrha J., Júzová Z.: Determination of Metanephrine and Normetanephrine in Blood Plasma by HPLC with Electrochemical Detection. *Chemické listy.* 2010; 104(4): 251-256 (IF 0,717)

### abstrakta v časopisech s IF (pouze první autor):

Rosa J., Petrák, O.; Štrauch B., Raška I., Zelinka T., Holaj R., Hána V., Widimský J. jr: Pulse wave velocity in primary

prospektivních mortalitních a morbiditních studií byla jako prahová hodnota zvýšené PWV stanovena hladina 12 m/s pro pacienty středního věku (Laurent et al. 2001; Willum-Hansen et al. 2006). Hodnoty PWV však závisí na metodě měření PWV (druhu přístroje, místě měření, stanovení vzdálenosti mezi měřenými místy) a od studované populace. V případě námi použitého přístroje (Sphygmocor) a metody měření vzdálenosti odpovídá tato hodnota přibližně 9 až 11 m/s (Rajzer et al. 2008).

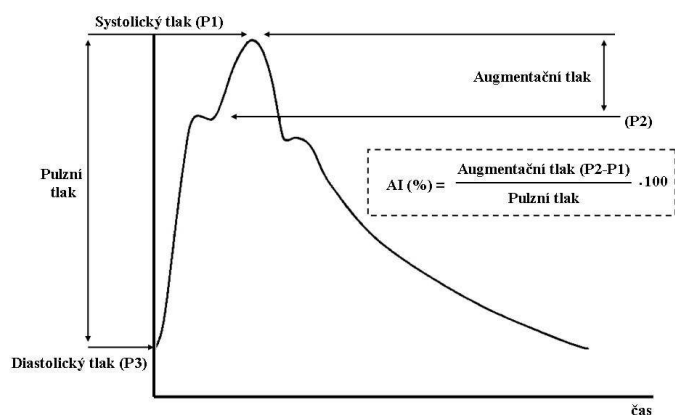


**Obrázek č. 2** Rychlost šíření pulzní vlny (PWV). PWV je stanovena poměrem vzdálenosti sledovaného tepenného segmentu (vzdálenost mezi místy měření)  $\Delta s$  a časové vzdálenosti mezi patami křivky (stanovena pomocí EKG)  $\Delta t$ .  $PWV = \text{vzdálenost } \Delta s \text{ (m)} / \text{časová vzdálenost } \Delta t \text{ (s)}$

### 1.4 Analýza pulzní vlny (Pulse Wave Analysis, PWA)

Další možností vyšetření vlastností velkých tepen je analýza pulzní vlny (PWA). Podobně jako při PWV se získává

tlaková křivka radiální arterie, ze které se pomocí definovaných funkcí odvodí centrální aortální tlaková křivka a jsou stanoveny jednotlivé parametry PWA, ze kterých největší význam má augmentační index (AI) adjustovaný na tepovou frekvenci 75/min. Představuje míru efektu odražené vlny na celkovou amplitudu tlakové vlny (O'Rourke et al. 2001) (Obr. č. 3).



**Obrázek č. 3** Augmentační index. Záznam ukazuje navýšení systolického tlaku důsledkem časného návratu odražené vlny. Rozdíl tlaků mezi odraženou (sekundární) vlnou (P1) a dopřednou (primární) vlnou (P2) se označuje jako augmentační tlak. Poměr augmentačního tlaku k pulznímu tlaku se označuje jako augmentační index (AI). Zpracováno dle (Laurent et al. 2006).

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

Štrauch B., Petrák O., Zelinka T., Wichterle D., Holaj R., Kasalický M., Safařík L., Rosa J., Widimský J. jr: Adrenalectomy Improves Arterial Stiffness in Primary Aldosteronism. *Am J Hypertens.* 2008; 21(10):1086-92 (IF 3,122)

Petrák O., Štrauch B., Zelinka T., Rosa J., Holaj R., Vránková A., Kasalický M., Kvasnička J., Pacák K., Widimský J. jr: Factors influencing arterial stiffness in pheochromocytoma and effect of adrenalectomy. *Hypert Res.* 2010 May;33(5):454-9. Epub 2010 Feb 26 (IF 2,426)

Šomlóová Z., Widimský J. jr, Rosa J., Wichterle D., Šrauch B., Petrák O., Zelinka T., Vlková J., Mašek M., Dvořáková J., Holaj R.: The prevalence of metabolic syndrome and its components in two main types of primary aldosteronism. *J Hum Hypertens.* 2010 June; Epub (IF 2,289)

Rosa J., Raška I. jr., Wichterle D., Petrák O., Štrauch B., Šomlóová Z., Zelinka T., Holaj R., Widimský J. jr.: Pulse wave velocity in primary hyperparathyroidism and effect of surgical therapy. *Hypertens Res.* V tisku (IF 2,426)

surgical treatment should be the preferred mode of treatment in all patients with unilateral forms of PHA.

Patients with benign pheochromocytoma have increased aortic stiffness as well, as evidenced by an increased PWV in comparison with healthy controls. Age, mean blood pressure, hs-CRP and urine norepinephrine were independent predictors of PWV in patients with pheochromocytoma. The study also showed that all abnormalities, including aortic stiffness, are entirely reversed after successful tumor removal.

These studies, which are aimed at investigating the arterial stiffness assessed by aortic PWV in the specific forms of hypertension show the importance of this investigation in higher cardiovascular risk patients identification. Moreover, the results emphasize the effect of specific treatment in blood pressure control and in cardiovascular risk reduction when harmful hormone overproduction is removed.

## **8. Vlastní publikace autora**

### **s IF, které jsou podkladem disertace:**

Rosa J., Štrauch B., Petrák O., Pikus T., Holaj R., Zelinka T., Wichterle D., Widimský J. jr.: Relationship Between Clinical, 24-Hour, Average Day-Time and Night-Time Blood Pressure and Measures of Arterial Stiffness in Essential Hypertension. *Physiol Res.* 2008; 57(2): 303-6 (IF 1,653)

chronické zánětlivé onemocnění a životním stylem, zejména kouřením.

Stanovení PWV a augmentačního indexu bylo zařazeno do Evropských i Českých doporučení pro léčbu hypertenze jako fakultativní vyšetřovací metoda sloužící k určení kardiovaskulárního rizika (Mancia et al. 2007; Widimský et al. 2008).

## **2. Hypotézy a cíle práce**

U pacientů s esenciální hypertenzí byla ve srovnání s normotenzními pacienty prokázána vyšší cévní tuhost tepen, vyjádřena pomocí PWV a to i při srovnatelném krevním tlaku (Asmar et al. 1995). Cílem naší práce bylo posouzení funkčních vlastností velkých tepen, neinvazivně pomocí aplanační tonometrie, u rezistentní arteriální hypertenze a u jednotlivých forem endokrinně podmíněné hypertenze a dále posouzení případné reverzibility změn po specifické léčbě.

V první části práce jsme sledovali pacienty s rezistentní esenciální hypertenzí s posouzením determinantů tuhosti cévní stěny vyšetřovanou rychlostí šíření pulzní vlny. Rezistentní hypertenze je definovaná jako stav, kdy i přes alespoň trojkombinaci antihypertenziv (včetně diuretik) jsou hodnoty 1) klinického krevního tlaku 140/90 mmHg a vyšší, nebo 2) domácího krevního tlaku 135/85 mmHg nebo vyšší, a/nebo průměrné hodnoty 24h monitorování krevního tlaku

130/80 mmHg a vyšší (Mancia et al. 2007; Widimský et al. 2008).

V druhé části práce jsme sledovali vlastnosti velkých tepen pomocí rychlosti šíření pulzní vlny u pacientů s primární hyperparatyreózou (s nebo bez hypertenze) a sledovali jsme efekt chirurgické léčby, paratyroidektomie. Zatím bylo provedeno pouze několik studií, které se zabývaly vlastnostmi velkých tepen u pacientů s primární hyperparatyreózou. Několik studií zkoumalo endoteliální dysfunkci (Fallo et al. 2006; Baykan et al. 2007), analýzu pulzní vlny s kalkulací augmentačního indexu (Smith et al. 2000; Rubin et al. 2005), nebo aortálního indexu tuhosti (Bitigen et al. 2006). Do dnešního dne se pouze jedna studie zabývala vyšetřením tuhosti cévní stěny pomocí PWV. Navíc, sledovala pouze pacienty bez arteriální hypertenze (Kosch et al. 2001). Dle našich informací není k dispozici studie s vyšetřením PWV u pacientů s primární hyperparatyreózou a současně s arteriální hypertenzí.

V třetí části práce jsme srovnávali efekt různých modalit specifické terapie primárního hyperaldosteronismu na vlastnosti velkých tepen. Byla srovnávána léčba chirurgická, adrenalectomie a konzervativní léčba spironolaktonem. V předchozí práci našeho pracoviště (Štrauch et al. 2006) jsme prokázali signifikantně vyšší PWV u pacientů s primárním hyperaldosteronismem oproti pacientům s esenciální hypertenzí a to nezávisle od sledovaných klinických

more accurate predictor of PWV in essential hypertension. It suggests the importance of 24h ambulatory blood pressure monitoring in order to identify higher cardiovascular risk patients and the importance of whole-day hypertension control.

In another study, we demonstrated that primary hyperparathyroidism (PH) (both hypertensive or non-hypertensive forms) might be associated with higher arterial stiffness (represented by carotid-femoral PWV) when compared to essential hypertensive patients or normotensive controls and that this difference is independent of age and clinical blood pressure. Neither calcium serum level, nor parathyroid hormone has been associated with PWV. Specific treatment by parathyroidectomy (PTX) seems to be beneficial for PWV decrease, which might be mainly determined by improved BP control after surgery. Since PTX indications for asymptomatic forms of PH have been discussed, our data suggest the potential benefit to the extent of subclinical organ damage after surgical treatment in these patients.

Similarly, we proved higher carotid-femoral PWV in patients with primary aldosteronism (PHA). The main finding of our study is that surgical treatment of PHA leads to a significant decrease of BP and arterial wall stiffness, whereas the conservative treatment with spironolactone was inferior to adrenalectomy in decreasing BP and arterial wall stiffness. To minimize the high cardiovascular risk of these patients,

feochromocytomu a u pacientů s rezistentní esenciální hypertenzí. Naše výsledky svědčí pro zvýšení aortální tuhosti u vybraných forem endokrinně podmíněné hypertenze a rezistentní hypertenze. Toto pozorování zdůrazňuje velký význam včasné diagnostiky a cílené léčby endokrinní hypertenze. Provedení funkčního vyšetření velkých tepen u těchto pacientů je navíc důležité i pro identifikaci vyššího kardiovaskulárního rizika.

## **7. Summary**

This study was focused on large artery properties investigation in endocrine forms of hypertension, especially in primary hyperparathyroidism, primary hyperaldosteronism, pheochromocytoma and resistant essential hypertension. Furthermore we investigated metabolic aspects in primary aldosteronism. Our results contribute to the knowledge of pathophysiology and subclinical organ damage in these pathological conditions.

Carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) was significantly higher in resistant hypertension patients when compared to moderate essential hypertension patients. This difference appears to be independent of clinical blood pressure (BP) at the time of measurement. After multiple regression analysis, PWV remains significantly correlated mainly with night-time pulse pressure and to a lesser extent with age. These findings indicate that night-time BP appears to be a

parametru, včetně klinického krevního tlaku a tlaku při 24h monitorování.

Ve čtvrté části jsme posuzovali vlastnosti velkých tepen pomocí PWV u pacientů s nadprodukcí katecholaminů, u pacientů s feochromocytomem. Byly zjišťovány determinanty rychlosti šíření pulzní vlny a byl sledován efekt specifické chirurgické léčby. U feochromocytomu nebyly dosud studie se zaměřením na vlastnosti velkých tepen publikovány. V důsledku paroxysmální či trvalé arteriální hypertenze, potencované zvýšenou variabilitou krevního tlaku (Zelinka et al. 2004), ale i v důsledku přímého působení katecholaminů na cévní stěnu s doprovodnou poruchou glukózové tolerance či diabetem, lze předpokládat změněné vlastnosti velkých tepen.

V poslední části jsme sledovali prevalenci metabolického syndromu a jeho komponent u dvou hlavních forem primárního hyperaldosteronismu, u aldosteron produkujícího adenomu (APA) a u idiopatického hyperaldosteronismu (IHA).

## **3. Materiál a metodika**

**3.1 Vztah mezi klinickým, 24hodinovým, průměrným denním a nočním krevním tlakem a tuhostí cévní stěny u esenciální hypertenze:** bylo vyšetřeno 64 pacientů s esenciální hypertenzí, z toho 29 pacientů s rezistentní hypertenzí (RH), 35 pacientů se středně těžkou hypertenzí

(EH) a 29 zdravých kontrol. PWV byla získána pomocí aplanačního tonometru přístroje Sphygmocor.

**3.2. Rychlost šíření pulzní vlny u primární hyperparatyreózy a efekt chirurgické terapie:** bylo vyšetřeno 28 pacientů s primární hyperparatyreózou a současně hypertenzí a 16 pacientů s primární hyperparatyreózou bez arteriální hypertenze, oproti 28 pacientům s esenciální hypertenzí a 18 zdravým kontrolám. Jednotlivé skupiny byly srovnatelné věkem, krevním tlakem, BMI, lipidovým spektrem a hladinami glykémie nalačno. Šest měsíců po operaci bylo znovu vyšetřeno 15 pacientů s hypertenzí i bez ní. PWV byla získána pomocí aplanačního tonometru přístroje Sphygmocor.

**3.3 Adrenalektomie u primárního hyperaldosteronismu zlepšuje tuhost cévní stěny:** dvacet devět pacientů s potvrzeným primárním hyperaldosteronismem (15 s aldosteron produkujícím adenomem, léčených unilaterální laparoskopickou adrenalektomií, 14 léčených spironolaktonem (převážně idiopatický hyperaldosteronismus) bylo vyšetřeno aplanačním tonometrem se stanovením PWV a AI v čase zjištění diagnózy a následně 1 rok po specifické léčbě.

**3.4. Faktory ovlivňující tuhost cévní stěny u feochromocytomu a efekt adrenalektomie:** bylo vyšetřeno 45 pacientů s feochromocytomem a 45 zdravých kontrol aplanačním tonometrem přístroje Sphygmocor. Byla

kardiovaskulárního rizika by měla být u pacientů s aldosteron produkujícím adenomem preferovaná chirurgická léčba.

Rovněž u pacientů s feochromocytomem jsme prokázali, že zvýšená nadprodukce katecholaminů a nespecifická aktivace zánětu vede ke změnám centrálního tepenného řečiště, ke zvýšení rychlosti šíření pulzní vlny. Kromě věku a krevního tlaku představují močový noradrenalin a hs-CRP nezávislé prediktory PWV. Na zvýšených hodnotách PWV se můžou navíc podílet vyšší hladiny glykémie, nebo denní variabilita TK. Chirurgickou léčbou dochází k normalizaci všech sledovaných abnormalit včetně tuhosti cévní stěny.

V poslední práci jsme sledovali metabolický profil u dvou nejčastějších forem primárního hyperaldosteronismu, aldosteron produkujícího adenomu a idiopatického hyperaldosteronismu s bilaterální nadprodukcí. Pacienti s IHA mají na rozdíl od pacientů s APA vyšší výskyt metabolických abnormalit včetně metabolického syndromu a jejich metabolický profil je tak bližší pacientům s esenciální hypertenzí. Přesné mechanismy a důvody těchto změn zůstávají nejasné a budou předmětem dalšího výzkumu.

## **6. Závěr**

Tato práce byla zaměřena převážně na studium vlastností velkých tepen (zejména aortální tuhosti) u pacientů s endokrinně podmíněnou arteriální hypertenzí, a to u primární hyperparatyreózy, primárního hyperaldosteronismu,

korelaci PWV ani s hladinami kalcia ani s PTH. Přesné mechanismy změn vlastností velkých tepen (či jiných kardiovaskulárních komplikací) u PH zůstávají nejasné, jisté jsou však výsledkem strukturálních, ale převážně funkčních abnormalit velkých a středně velkých tepen. Při stále trvající diskusi o indikaci chirurgické léčby u asymptomatických pacientů s PH naznačují výsledky naší práce potenciální přínos v redukci kardiovaskulárního rizika.

I u pacientů s primárním hyperaldosteronismem jsme prokázali vyšší rychlost šíření pulzní vlny oproti pacientům s esenciální hypertenzí. Naše výsledky ukazují ve prospěch chirurgické léčby oproti konzervativní léčbě spironolaktonem, a tedy pro eventuelní přínos ve snížení kardiovaskulárního rizika. Po operaci došlo k významnému poklesu PWV, ale i centrálního augmentačního indexu. Současně došlo k signifikantnímu poklesu krevního tlaku. I když byl při terapii spironolaktonem zjištěn podobný trend, tyto změny nebyly statisticky významné. Vysvětlení může být několik. Nesignifikantní pokles krevního tlaku a následně i parametrů tuhosti cévní stěny při léčbě spironolaktonem mohl být způsoben jeho nedostatečným dávkováním (které je velmi často limitované přítomností nežádoucích účinků), nebo jeho nemožnosti v blokaci negenomických efektů aldosteronu. Dalším vysvětlením může být opožděný vliv léčby spironolaktonem a fakt, že 1 rok není dostatečně dlouhá doba k posouzení jeho efektu. Můžeme říct, že k minimalizaci

stanovena karotido-femorální PWV a centrální AI u pacientů s feochromocytomem před a po operační léčbě.

**3.5. Prevalence metabolického syndromu a jeho komponent u dvou hlavních forem primárního hyperaldosteronismu:** Bylo vyšetřeno 100 pacientů s primárním hyperaldosteronismem (50 s IHA a 50 s IPA) a 90 pacientů s esenciální hypertenzí. Diagnóza konkrétní formy primárního hyperaldosteronismu byla stanovena na základě separovaných odběrů z nadledvinových žil a/nebo úspěšné operační léčby s histologickým vyšetřením. Byl sledován výskyt metabolického syndromu v jednotlivých skupinách a jiné klinické a biochemické odlišnosti.

### **3.6 Laboratorní metody**

Běžná laboratorní vyšetření (elektrolyty, kreatinin, lipoproteinové spektrum, glykémie) byla provedena pomocí standardního biochemického, plně automatizovaného analyzátoru (Hitachi 717, Boehringer Mannheim, Německo). Hormonální testy byly provedeny pomocí komerčních kitů radioimunoanalýzou nebo elektrochemiluminiscenční imunoesejí. Volné močové katecholaminy byly stanoveny pomocí kapalinové chromatografie s fluorometrickým detektorem (HPLC/FLD 1100S, Agilent Technologies, Santa Clara, USA).

### 3.7 Měření krevního tlaku

Brachiální krevní tlak byl měřen pomocí oscilometrického sphygmomanometru firmy Dinamap (Critikon, Tampa, USA) podle stávajících evropských doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze. 24hodinové monitorování krevního tlaku bylo prováděno pomocí oscilometrického přístroje Spacelabs 90207 (SpaceLabs Medical, Richmond, Washington, USA).

### 3.8 Vyšetření vlastností centrálních tepen

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

#### *- Vyšetření aortální rychlosti šíření pulzní vlny*

Sondou aplanačního tonometru jsme snímali jednotlivé pulzní vlny po dobu 20 sekund nejprve na pravé společné krční tepně a následně na pravé stehenní tepně. Současně je monitorováno EKG, pomocí kterého se stanoví časový posun. K určení vzdálenosti mezi měřenými místy se používá subtrakční metoda, kdy od femoro-jugulární vzdálenosti je odečtena karotido-jugulární vzdálenost. Následně je softwarem vypočítána rychlost šíření pulzní vlny v metrech za sekundu.

et al. 2007). Tato zjištění ukazují na význam 24hodinového monitorování v identifikaci pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem a důležitost celodenní kontroly krevního tlaku.

V dalších částech práce jsme sledovali vlastnosti velkých tepen centrálního, elastického typu u pacientů s různými formami endokrinní hypertenze. Prokázali jsme vyšší karotido-femorální rychlost šíření pulzní vlny u pacientů s primární hyperparatyreózou (PH), jak u pacientů s PH a současně hypertenzí (ve srovnání s pacienty s esenciální hypertenzí) tak i u pacientů s PH bez hypertenze (ve srovnání s normotenzními kontrolami) a to nezávisle od klinického krevního tlaku a věku. Po operaci došlo k poklesu PWV, který je po adjustaci na pokles krevního tlaku nevýznamný. Vyšší PWV u pacientů s PH s hypertenzí oproti pacientům s PH bez hypertenze, a dále pokles krevního tlaku a PWV po operaci značí, že krevní tlak může být jedním z hlavních determinantů PWV. Nicméně již zmiňovaný fakt vyšší PWV u obou forem PH oproti esenciálním hypertonikům a zdravým kontrolám a fakt, že multivariační regresní analýza neprokázala korelaci rychlosti šíření pulzní vlny s krevním tlakem značí, že krevní tlak nebude jediný mechanismus vyšší PWV u pacientů s PH. I hladiny kalcia a/nebo parathormon (PTH) mohou hrát roli. Předpokládá se stimulační efekt PTH na endoteliální expresi proaterosklerotických a prozánětlivých markerů, snížení relaxace buněk hladké svaloviny. Neprokázali jsme však



k signifikantnímu poklesu PWV ( $7,0 \pm 1,2$  vs.  $6,0 \pm 1,1$  m/s;  $p < 0,001$ ).

5. Metabolický profil pacientů s bilaterální nadprodukcí aldosteronu (idiopatický hyperaldosteronismus, IHA) byl podobný pacientům s esenciální hypertenzí (EH), ale odlišný od pacientů s aldosteron-produkujícím adenomem (APA) Prevalence metabolického syndromu (62% u IHA, 34% u APA, 56% u EH), BMI ( $30 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup> u IHA,  $27 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup> u APA,  $29 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup> u EH) a hladiny triglyceridů ( $1,9 \pm 0,9$  mmol/l u IHA,  $1,4 \pm 0,8$  mmol/l u APA,  $2,01 \pm 1,39$  mmol/l u EH) byly signifikantně vyšší u pacientů s IHA oproti pacientům s APA.

## **5. Diskuze**

V první části práce jsme sledovali vztah mezi jednotlivými parametry krevního tlaku, klinického i 24hodinového a vlastnostmi velkých tepen u pacientů s rezistentní esenciální hypertenzí. Pacienti s rezistentní esenciální hypertenzí měli oproti pacientům se středně těžkou esenciální hypertenzí vyšší hodnoty rychlosti šíření pulzní vlny při srovnatelném klinickém krevním tlaku. Hodnoty krevního tlaku při jeho 24hodinovém monitorování však byly vyšší. Právě tyto parametry, konkrétně noční pulzový tlak, se ukázal jako významný prediktor rychlosti šíření pulzní vlny. Naše výsledky jsou ve shodě s jinými studiemi, kde byla prokázána asociace cirkadiánní variace krevního tlaku nebo nočního TK s poškozením cílových orgánů (Mancia et al. 2007; Routledge

## ***- Analýza pulzní vlny***

Princip metody spočívá ve vyšetření radiální tepny pomocí aplanačního tonometru. Pomocí softwaru je derivována centrální, aortální pulzní vlna. Součástí výpočtu je stanovení hodnot aortálních (centrálních) tlaků včetně augmentačního indexu. Centrální augmentační index je vypočten jako rozdíl hodnot krevního tlaku mezi vrcholem sekundární a primární vlny (tzv. augmentační tlak) vyjádřen jako procento z pulzního tlaku. Následně byl augmentační index korigován na srdeční frekvenci 75/min.

## **3.9 Statistické metody**

Statistické zpracování dat bylo provedeno s použitím programu Statistica, verze 6.1 (StatSoft, Inc., Tulsa, USA). K meziskupinovému srovnání byl podle vhodnosti použit nepárový t-test, analýza rozptylu (ANOVA test), Kruskal-Wallisův test nebo test Mann-Whitney. K párovému srovnání byl použit párový t-test nebo párový Wilcoxonův test. Parametricky distribuovaná data byla vyjádřena jako průměr a směrodatná odchylka. Neparametrická distribuce dat byla ověřena pomocí Shapiro-Wilksova W testu a data byla vyjádřena jako medián a mezikvartilové rozpětí. Korelace mezi jednotlivými parametry byly stanovovány lineární regresní analýzou a vztah mezi jednotlivými veličinami vyjádřen korelačním koeficientem. Dále byla použita analýza kovariance (ANCOVA) a multivariační regresní analýza. Za statisticky

významné jsme považovali rozdíly a korelace, kde p bylo menší než 0,05.

#### **4. Výsledky**

**1.** PWV byla u pacientů s rezistentní hypertenzí signifikantně vyšší oproti pacientům s esenciální hypertenzí a oproti zdravým kontrolám (9,3±2,2 vs. 7,2±1,0 vs. 6,2±1,3; p<0,001) při srovnatelném klinickém TK a věku. Pacienti s rezistentní hypertenzí měli významně vyšší hodnoty TK při jeho 24h monitorování. Po multivariační regresní analýze PWV signifikantně korelovala převážně s nočním pulzovým tlakem a v menší míře s věkem.

**2.** PWV byla u pacientů s primární hyperparatyreózou a současně hypertenzí signifikantně vyšší oproti pacientům s esenciální hypertenzí (10,1 vs. 8,5 m/s, p=0,013). Tento rozdíl zůstal významný i po adjustaci na věk a TK (p=0,02). Podobně byla PWV vyšší i u pacientů s primární hyperparatyreózou bez arteriální hypertenze oproti zdravým kontrolám (7,6 vs. 5,8 m/s, p<0,001). Šest měsíců po paratyreoidektomii došlo kromě normalizace kalciofosfátového metabolismu k významnému poklesu systolického TK (131 vs. 123 mmHg, p=0,004) a PWV (9,1 vs. 8,5 m/s, p=0,024). Po adjustaci na pokles TK nebylo snížení PWV významné.

**3.** U pacientů s primárním hyperaldosteronismem se klinický TK adrenalectomií snížil ze 167±18 / 96±9 na 136±12 / 80±7

mmHg (p=0,001) a při terapii spironolaktonem ze 165±21 / 91±13 na 151±22 / 88±8 mmHg (p>0,05). Průměrný 24hodinový TK se po adrenalectomii snížil z 150±18 / 93±11 mmHg na 126±17 / 80±10 mmHg (p<0,01) a při léčbě spironolaktonem ze 155±16 / 94±12 na 139±18 / 88±8 mmHg (p>0,05). PWV se po operaci významně snížila z 9,5±2,7 m/s na 7,6±2 m/s (p=0,001) a centrální AI (přepočten na srdeční frekvenci 75/min) se významně snížil z 27±10 na 19±9% (p<0,01). U pacientů léčených spironolaktonem jsme však nezjistili významné rozdíly parametrů tuhosti cévní stěny (PWV 9,3±1,6 m/s vs. 8,8±1,3 m/s (p>0,05)).

**4.** Obě sledované skupiny byly srovnatelné pohlavím, věkem, BMI a lipidovým profilem. Skupiny se dle očekávání odlišovaly v hladině glykémie nalačno (p<0,001) a ve všech modalitách TK. U feochromocytomu byla oproti kontrole signifikantně vyšší PWV (7,2±1,4 vs. 5,8±0,5 m/s; P<0,001). Rozdíl mezi skupinami zůstal signifikantní i po adjustaci na věk, srdeční frekvenci, hladinu glykémie nalačno a na všechny parametry brachiálního (p<0,001) a 24hodinového TK (p<0,01). Rozdíly v AI nebyly mezi jednotlivými skupinami statisticky významné (19±14 vs. 16±13%; p>0,05). Věk (p<0,001), střední krevní tlak (P=0,002), vysoce senzitivní C-reaktivní protein (hs-CRP) (p=0,007) a 24hodinový močový noradrenalin (p=0,007) po multivariační regresní analýze nezávisle korelovaly s rychlostí šíření pulzní vlny. 27 pacientů bylo navíc vyšetřeno 1 rok po adrenalectomii. Úspěšné odstranění tumoru vedlo