

V Praze, dne 6.2.2013

Posudek na dizertační práci MUDr. Zuzany Šomlóové s názvem „**Metabolické a strukturální rozdíly u primárního hyperaldosteronismu a esenciální hypertenze**“.

Úvod a celkové shrnutí výsledků dizertační práce

Předložená dizertační práce se zabývá významnou problematikou, protože hypertenze je bezesporu hlavním rizikovým faktorem v rozvoji kardiovaskulárních chorob a přidruženého orgánového poškození. Primární hyperaldosteronismus představuje nejčastější formu endokrinně podmíněné hypertenze a v poslední době se navíc uvádí, že by to měla být nejčastější forma sekundární hypertenze. Avšak dosavadní výsledky studií zabývajících se rozvojem tzv. „metabolického syndromu“ a orgánových komplikací u pacientů s primární hypertenzí a u pacientů se sekundární hypertenzí na podkladě primárního hyperaldosteronismu jsou velmi rozporuplné. Existují studie, které dokazují, že pacienti s primárním hyperaldosteronismem mají vyšší prevalenci metabolického syndromu v porovnání s pacienty s primární hypertenzí, ale jsou rovněž studie, které toto tvrzení popírají.

Hlavním cílem této Ph.D. práce bylo zhodnotit metabolické rozdíly a výskyt orgánových komplikací u pacientů s primární (esenciální) hypertenzí a u pacientů s primárním hyperaldosteronismem. V případě primárního hyperaldosteronismu byly speciálně studovány jeho dvě nejčastější formy, a to a) idiopatický hyperaldosteronismus při bilaterální hyperplazii nadledvin (IHA) a b) jednostranný aldosteron produkující adenom (APA).

V úvodní části vlastní práce je diskutována problematika primární a sekundární hypertenze, problematika metabolického syndromu a zejména úloha tepenného systému v patofyziologii hypertenze a přidruženého orgánového poškození. Z tohoto úvodu je zřejmé, že autorka je stoupcem tzv. „Folkowy školy“ v oblasti patofyziologie hypertenze, která zdůrazňuje klíčovou úlohu periferní cévní rezistence v patofyziologii hypertenze. Celý úvod je napsán velmi fundovaně, argumenty jsou vystavěny velmi dobře a všechny závěry (až na jeden, který budu rozporovat níže) jsou logické a podloženy buď výsledky vlastních studií, či literárními údaji od jiných autorů. Již z této úvodní části je zřejmé, že autorka má předpoklady k samostatné, tvořivé vědecké práci.

Ph.D. práce se zabírala čtyřmi specifickými vědeckými problémy.

V první části se autorka zaměřila na problematiku výskytu metabolického syndromu u pacientů s esenciální (primární) hypertenzí a u pacientů s výše uvedenými dvěma formami primárního hyperaldosteronismu.

Ukázalo se, že výskyt metabolického syndromu u pacientů s primárním hyperaldosteronismem na podkladě IHA byl stejný jako u pacientů s esenciální hypertenzí. Naopak pacienti s primárním hyperaldosteronismem na podkladě APA měli nižší výskyt metabolického syndromu ve srovnání s pacienty s esenciální hypertenzí.

V druhé části se autorka zaměřila na posouzení výskytu subklinického orgánového poškození u výše uvedených typů primárního aldosteronismu.

Ze získaných dat vyplynulo, že kromě zvýšeného výskytu metabolického syndromu mají pacienti s primárním hyperaldosteronismem na podkladě IHA rovněž vyšší tuhost centrálních tepen (měřeno pomocí rychlosti šíření pulzní vlny – PWV) a vyšší stupeň poškození ledvin (na základě měření mikroalbuminurie) v porovnání s pacienty s primárním hyperaldosteronismem na podkladě APA.

Ve třetí části se autorka zaměřila na posouzení úlohy zvýšené produkce aldosteronu na rozvoj periferní cévní tuhosti.

Výsledky měření ukázaly, že centrální i periferní PWV je signifikantně vyšší u pacientů s primárním hyperaldosteronismem ve srovnání s pacienty s primární hypertenzí, a to za podmínek srovnatelných hodnot klinického krevního tlaku. Navíc bylo zjištěno, že výše plazmatické hladiny aldosteronu byla hlavním prediktivním faktorem pro stupeň PWV.

Ve čtvrté části se autorka věnovala porovnání rozvoje hypertrofie levé komory srdeční u pacientů s esenciální hypertenzí a u pacientů s primárním hyperaldosteronismem.

V rámci studie bylo zjištěno, že pacienti s primárním hyperaldosteronismem mají vyšší procento excentrické hypertrofie levé komory srdeční ve srovnání s pacienty s esenciální hypertenzí a to přes skutečnost, že hodnoty krevního tlaku, věku a pohlaví jsou mezi skupinami srovnatelné. Autorka interpretuje výsledky studie tak, že nejvýznamnějším faktorem ovlivňujícím remodelaci levé komory srdeční u pacientů s primárním hyperaldosteronismem je objemové přetížení oběhu v důsledku nadprodukce aldosteronu.

Zhodnocení dizertační práce ze strany oponenta

Předloženou práci považuji za velmi kvalitní. Po formální stránce je práce velmi pečlivě zpracovaná, je dobře strukturovaná, je čtivá. Zvolený formát práce, tj. úvod do celkové problematiky, představení cílů studie, krátké shrnutí vlastních výsledků a přílohy původní práce *in extenso*, je velmi dobrým způsobem prezentace.

1. Výhrada oponenta

Jakožto oponent souhlasím se všemi závěry této dizertační práce s výjimkou jediného a to se týká problematiky studované ve čtvrté části práce a publikované v časopise JRAAS. Autoři (a nejsou jediní, i autoři jiných studií publikovaných v prestižních časopisech – například Gaddman et al. Hypertension. 2010) tvrdí, že objemové přetížení oběhu u pacientů s primárním hyperaldosteronismem je rozhodujícím faktorem ovlivňujícím remodelaci levé komory srdeční. Toto tvrzení vychází z představy, že nadprodukce aldosteronu způsobuje retenci sodíku a následnou expanzi extracelulární tekutiny a zvýšení intravaskulárního objemu.

Dle mého názoru se toto tvrzení nezakládá na pravdě, neboť ani u pacientů s primárním hyperaldosteronismem, ani u experimentálních modelů nebyla trvalá expanze extracelulární tekutiny (natož intravaskulárního objemu) prokázána. V souladu s Guytonovou teorií (viz. experimenty Hall et al. na psech), ke zvýšení krevního tlaku dochází právě proto, aby bylo vyloučeno přiměřené množství sodíku a vody za účelem zachování stabilního objemu extracelulární tekutiny – tzv. „*sodium and aldosterone escape phenomenon*“. Mimochodem, sama autorka v úvodu své práce (strana 21 a 22) hovoří o tomto fenoménu a zmiňuje pouze „iniciální“ expanzi intravaskulárního objemu za podmínek zvýšených koncentrací mineralokortikoidů. Osobně si myslím, že za rozdíly v remodelaci u pacientů s primárním hyperaldosteronismem a u pacientů s esenciální hypertenzí je odpovědný tzv. „přímý účinek aldosteronu na myokard“.

Prosím o vysvětlení výše uvedeného tvrzení autorů.

2. Dotaz oponenta

Autorka ve své práci velmi dobře diskutuje diagnostický nástroj využívaný ve screeningu primárního hyperaldosteronismu a to poměr aldosteron-renin (ARR). Velmi oceňuji diagnostické schéma na straně 28 (obrázek číslo 2) atd. Avšak rád bych se zeptal, zda se ve světle nedávného komentáře profesora Kaplana (J Hypertens. 30: 1899-1902, 2012) neuvažuje o „zprísnění“ diagnostiky primárního hyperaldosteronismu, protože dle této debaty má oponent dojem, že používání pouze poměru ARR (i přes určité modifikace s ohledem na plazmatickou koncentraci aldosteronu) vede k falešně pozitivní diagnostice a vyvolává tak dojem zvýšeného výskytu primárního hyperaldosteronismu v hypertenzní populaci.

Prosím autorku o komentář k této problematice.

Závěr

Na základě předložené dizertační práce a publikací ve vědeckých časopisech shledávám, že autorka plně prokazuje předpoklady k samostatné, tvořivé vědecké práci a v případě úspěšné ústní obhajoby **doporučuji autorku k udělení „Ph.D.“ titulu za jménem.**

S pozdravem,

Prof. MUDr. Luděk Červenka, CSc., MBA