

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Klinická a toxikologická analýza



Dagmar Hulová

LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA PRIMÁRNÍHO
HYPERALDOSTERONISMU – PŘÍNOS POSTURÁLNÍHO
A KONFIRMAČNÍHO TESTU

Laboratory Diagnosis of Primary Aldosteronism

Bakalářská práce

Konzultant bakalářské práce: doc. MUDr. Robert Holaj, CSc., MBA

Školitel bakalářské práce: RNDr. Markéta Martínková, Ph.D.

Praha 2013

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

Jsem si vědoma toho, že případné využití výsledků, získaných v této práci, mimo Univerzitu Karlovu v Praze je možné pouze po písemném souhlasu této univerzity.

V Praze dne 15. května 2013.

Poděkování

Ráda bych tímto poděkovala panu doc. MUDr. Robertu Holajovi, CSc., MBA za ochotu, trpělivost, cenné rady a pomoc při vypracovávání této práce. Dále bych ráda poděkovala paní RNDr. Markétě Martínkové, Ph.D. a panu doc. MUDr. Tomáši Zelinkovi, CSc. V neposlední řadě patří mé poděkování také rodičům a rodině za veškerou podporu.

Abstrakt

Primární hyperaldosteronismus je nejběžnější forma endokrinní hypertenze charakterizována nadměrnou produkcí aldosteronu kůrou nadledvin většinou v důsledku jednostranného adenomu (APA), nebo oboustranné hyperplazie (IHA).

Cílem této práce bylo zjistit, zda lze od sebe u nemocných jednoznačně odlišit formu APA a IHA za využití výsledků posturálního, nebo konfirmačního testu.

Z laboratorních výsledků posturálního testu bylo zjištěno, že k rozlišení dvou nejčastějších forem primárního hyperaldosteronismu APA a IHA je posturální test ve většině případů nepoužitelný.

Konfirmační test potvrdil fakt, že ve většině případů nedochází k supresi aldosteronu po podání fyziologického roztoku nemocným s primárním hyperaldosteronismem pod $100 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ (u APA u 85 %, u IHA u 65 %), u zbylých nemocných neklesá hodnota aldosteronu po podání fyziologického roztoku pod $50 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$. Vyšší hodnota aldosteronu u APA po podání fyziologického roztoku při konfirmačním testu by mohla být považována za laboratorní ukazatel jeho nadprodukce při APA.

Klíčová slova

Primární hyperaldosteronismus, aldosteron produkující adenom, idiopatický hyperaldosteronismus, posturální test, konfirmační test.

Abstract

Primary aldosteronism is a common form of endocrine hypertension, characterized by inappropriate production of aldosterone by the adrenal cortex, usually because of the unilateral adenoma (APA) or bilateral hyperplasia (IHA).

The aim of this study was answer the question, if it is possible to distinguish APA from IHA with the use of the postural or the confirmatory test.

From the laboratory results of the postural test, it was found that for the differentiation between the two most common forms of primary hyperaldosteronism APA and IHA is the postural test unusable in most cases.

By the confirmation test was confirmed that there is not suppression of aldosterone after the administration of the saline solution to patients with primary aldosteronism below $100 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ in most cases (for APA in 85 %, for IHA in 65 %), in the remaining cases the value of the aldosterone do not decrease below $50 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$

A higher value of the aldosterone in APA after the administration of the saline solution in the confirmation test could be considered a laboratory indicator of overproduction in APA.

Key words

Primary aldosteronism, aldosterone producing adenoma, idiopathic aldosteronism, postural test, confirmatory test.

Obsah

Seznam použitých zkratk a symbolů	8
1. Úvod	10
1.1 Primární hyperaldosteronismus.....	10
1.1.1 Hypertenze.....	11
1.1.2 Hypokalémie.....	12
1.1.3 Potlačení produkce reninu.....	12
1.2 Typy poškození nadledvin spojené s primárním hyperaldosteronismem.....	13
1.2.1 Aldosteron produkující adenom.....	13
1.2.2 Bilaterální hyperplazie nadledvin.....	13
1.2.3 Unilaterální hyperplazie.....	13
1.2.4 Aldosteron produkující karcinom.....	14
1.2.5 Tumory tvořené mimo nadledviny.....	14
1.2.6 Familiární forma primárního hyperaldosteronismu.....	14
1.3 Orgánová postižení spojená s primárním hyperaldosteronismem.....	15
1.3.1 Strukturní poškození kardiovaskulárního systému.....	15
1.3.2 Výskyt kardiovaskulárních příhod.....	16
1.3.3 Poškození ledvin.....	17
1.4 Diagnostika.....	18
1.4.1 Poměr plazmatický aldosteron-renin.....	18
1.4.2 Posturální test.....	19
1.4.3 Konfirmační testy.....	19
1.4.4 Další testování.....	21
1.5 Léčba.....	21
1.5.1 Léčba primárního hyperaldosteronismu podle typu.....	21
1.5.2 Pooperační komplikace po odstranění adenomu.....	22
1.5.2.1 Hypoaldosteronismus.....	22
1.5.2.2 Přetrvávající hypertenze.....	22
2. Cíl práce	23
3. Materiál a metody	24
3.1 Soubor nemocných.....	24
3.2 Měření krevního tlaku a laboratorní metody.....	24

3.3 Statistické metody.....	25
4. Výsledky.....	26
4.1 Posturální test.....	26
4.2 Konfirmační test.....	33
5. Diskuze.....	37
5.1 Posturální test.....	37
5.2 Konfirmační test.....	37
6. Závěr.....	39
Použitá literatura.....	40

Seznam použitých zkratk a symbolů

ACE	angiotensin I-konvertující enzym
ACTH	adrenokortikotropní hormon
APA	aldosteron produkující adenom
ARR	poměr plazmatický aldosteron-renin
BMI	index tělesné hmotnosti
cm	centimetr
CT	počítačová tomografie
DTK	diastolický krevní tlak
g	gram
HDL	vysokodenzitní lipoprotein
IHA	idiopatický hyperaldosteronismus
$\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$	kilogram na metr čtvereční
LDL	nízkodenzitní lipoprotein
l	litr
mg	miligram
ng	nanogram
ml	mililitr
mm	milimetr
mm Hg	milimetr rtuti
mmol	milimol
$\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$	milimol na litr
$\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$	mikrogram na litr za hodinu
$\text{ng}\cdot\text{dl}^{-1}$	nanogram na decilitr
$(\text{ng}\cdot\text{dl}^{-1}) / (\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}^{-1})$	nanogram na decilitr vztažený k nanogramu na mililitr za hodinu
$\text{ng}\cdot\text{l}^{-1}$	nanogram na litr
$\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$	nanogram na mililitr
$\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$	nanogram na mililitr za hodinu
NMR	nukleární magnetická rezonance
PRA	aktivita plazmatického reninu
STK	systolický krevní tlak

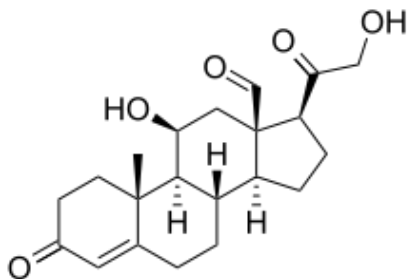
TAG	triglyceridy
TK	krevní tlak
VFN	všeobecná fakultní nemocnice
vs.	versus
1. LF UK	první lékařská fakulta Univerzity Karlovy
%	procenta
<	méně než
>	více než
≥	více než... nebo rovno

1. Úvod

1.1 Primární hyperaldosteronismus

Primární hyperaldosteronismus patří mezi primární hyperfunkční poruchy nadledvin. Deficit vzniká přímo v kůře nadledvin a je způsoben nadměrnou produkcí aldosteronu kůrou nadledvin, většinou v důsledku jednostranného adenomu, nebo oboustranné hyperplazie. Vzácně jde o variantu obou najednou, nebo jiné příčiny, jako je jednostranná hyperplazie, aldosteron produkující karcinom nebo familiární forma primárního hyperaldosteronismu, která je geneticky podmíněná.^{1, 2, 3, 4, 5}

Normální hodnoty plazmatické hladiny aldosteronu odebraného vleže jsou 20 až 160 ng·l⁻¹ a 30 až 300 ng·l⁻¹ odebraného vstoje.⁶ Vysoká koncentrace aldosteronu má za následek zadržování sodíku a vody v organismu. Naopak dochází ke ztrátám draslíku močí. To má za následek typické příznaky primárního hyperaldosteronismu, arteriální hypertenzi a sklon k hypokalémii. V důsledku zvýšené plazmatické koncentrace dochází sekundárně díky negativní zpětné vazbě k potlačení sekrece reninu.⁷



Obr. 1.1 Strukturní vzorec aldosteronu⁸

Dříve se předpokládalo, že onemocnění primárním hyperaldosteronismem se týká méně jak jednoho procenta nemocných s hypertenzí. Novější studie však poukazují na vyšší výskyt detekovaných případů, podle nichž se primární hyperaldosteronismus vyskytuje v rozmezí tři až dvacet procent nemocných s hypertenzí. Jedná se o nejčastější endokrinní příčinu hypertenze.^{5, 9, 10}

Kromě hypertenze, nadměrného vylučování draslíku močí a hypokalémie se dále primární hyperaldosteronismus projevuje potlačením produkce reninu a hypernatrémii. Mohou se objevit i nespecifické příznaky jako svalová slabost, únavnost, bolesti hlavy a nadměrné močení. Přičemž svalová slabost je důsledkem hypokalémie a bolesti hlavy

souvisí s hypertenzí. Primární hyperaldosteronismus se objevuje většinou u nemocných ve věkovém rozmezí od třiceti do padesáti let. Častěji se vyskytuje u žen než u mužů.^{1, 2}

1.1.1 Hypertenze

Hypertenze je způsobena zvýšeným vstřebáváním Na^+ v ledvinách, které je podporováno aldosteronem a zároveň pasivní resorpcí vody, čímž je zvyšován objem krevní plazmy.^{1, 2, 4}

Nemocní s primárním hyperaldosteronismem ve většině případů trpí hypertenzí. Mluvíme o takzvané sekundární hypertenzi. Na rozdíl od primární hypertenze není zvýšení krevního tlaku u sekundární hypertenze důsledkem řady patogenetických mechanismů, ale přesně definovaného patologického stavu. Správná diagnostika sekundární hypertenze je důležitá z důvodu možnosti specifické léčby.¹¹

Za normální tlak u dospělého člověka se považují hodnoty systolického tlaku (STK) nižší než 140 mm Hg a diastolického tlaku (DTK) nižší než 90 mm Hg. Za hypertenzi je považován stav, kdy je hodnota STK nebo DTK při opakovaném měření vyšší než uvedená. Případně jsou zvýšené hodnoty obě.¹² Tabulka Tab. 1.1 shrnuje klasifikaci krevního tlaku podle jeho hodnot.

Tab. 1.1: Klasifikace hodnot krevního tlaku. Tabulka popisuje rozdělení kategorií krevního tlaku podle naměřených hodnot systolického (STK) a diastolického (DTK) krevního tlaku.

(Upraveno podle Mancia G.; De Backer G.; Dominiczak A. *et al.*¹¹)

Kategorie	STK (mm Hg)		DTK (mm Hg)
Optimální TK	< 120	a	<80
Normální TK	120 – 129	a/nebo	80 – 84
Vysoký normální TK	130 – 139	a/nebo	85 – 89
Hypertenze 1. stupně	140 – 159	a/nebo	90 – 99
Hypertenze 2. stupně	160 – 179	a/nebo	100 – 110
Hypertenze 3. stupně	≥ 180	a/nebo	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	a	< 90

Krevní tlak u primárního hyperaldosteronismu je poměrně vysoký a nezdá se dosahuje 2. až 3. stupně hypertenze a neklesá ani v nočních hodinách. Mnohdy zůstává rezistentní na podávanou antihypertenzní léčbu.^{1,2}

1.1.2 Hypokalémie

Dalším z projevů primárního hyperaldosteronismu je hypokalémie. Nízká hladina draslíku je běžněji pozorována u nemocných, u nichž byla nemoc diagnostikována později v jejím průběhu. Dříve byla hypokalémie ukazatelem pro to, aby bylo u nemocného provedeno vyšetření na primární hyperaldosteronismus.^{1, 5, 9, 13} Dnes se ukazuje, že velká část nemocných s primárním hyperaldosteronismem má hladiny draslíku v normě a hypokalémie se ve skutečnosti vyskytuje jen u 9 až 37 % nemocných s primárním hyperaldosteronismem.⁷

Hypokalémie je důsledkem neustálého působení nadbytku aldosteronu. Ztráty draslíku přetrvávají i přes to, že se postupně při neustále zvýšené míře mineralokortikoidů zmenšuje množství vstřebaných iontů sodíku (fenomén úniku).¹

Částečně lze snížit úbytek draselných iontů snížením množství sodíku v jídle. Snížení koncentrace draselných iontů na hodnoty pod $3,5 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ představuje významnou ztrátu.¹

1.1.3 Potlačení produkce reninu

Normální hodnoty plazmatického reninu jsou vleže $0,5$ až $2,0 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ a vstoje $0,7$ až $2,6 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$.^[14] K potlačení produkce reninu dochází u nemocných s primárním hyperaldosteronismem v důsledku negativní zpětné vazby. Nemocní s primárním hyperaldosteronismem mají proto vždy nízkou hladinu plazmatického reninu (nebo dříve stanovované plazmatické reninové aktivity, jejíž normální hodnoty byly $0,5$ až $2,5 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$). Nízká koncentrace reninu u nemocných léčených na hypertenzi je klíčem upozorňujícím na primární hyperaldosteronismus, mnohdy dokonce dříve, než zvýšená plazmatická hladina aldosteronu. Proto je v praxi pro vyloučení, či potvrzení tohoto onemocnění mnohem důležitější stanovení poměru aldosteronu ku reninu, než vyšetření obou hormonů zvlášť.¹

1.2 Typy poškození nadledvin spojené s primárním hyperaldosteronismem

Primární hyperaldosteronismus vzniká většinou v důsledku vzniku adenomu na jedné nadledvině, nebo oboustranné hyperplazie nadledvin. Jen velmi málo časté jsou případy jednostranné hyperplazie, karcinomu kůry nadledvin, nebo familiární formy.¹

Důležité je rozlišovat i podle anatomie, ne jen testů. Někdy se může podle výsledků testů projevovat adenom jako hyperplazie a naopak.¹

1.2.1 Aldosteron produkující adenom

Aldosteron produkující adenom, zkráceně APA, se také někdy označuje jako Connův syndrom. Benigní adenomy jsou téměř vždy jednostranné a malé. Neváží více než 6 g a v průměru nemají více jak 3 cm. Histologicky je většina adenomů zabudována mezi lipidovou tkáň do útvarů podobných vzhledem i uspořádáním normální střední části kůry nadledvin, zona fasciculata.^{1, 2, 15}

1.2.2 Bilaterální hyperplazie nadledvin

Na konci šedesátých let 20. století byl popsán primární hyperaldosteronismus způsobený ne adenomem, ale hyperplazií obou nadledvin. Tento druh hyperaldosteronismu začal být označován jako idiopatický hyperaldosteronismus se zkratkou IHA. Projevy IHA jsou mírnější z hlediska biochemických a hormonálních abnormalit v porovnání s APA. IHA je nejčastější příčinou primárního hyperaldosteronismu.^{1, 2, 15}

Vznik bilaterální hyperplazie je těžko vysvětlitelný. Příčina jejího vzniku není známa. Bylo předpokládáno, že jde o sekundární odpověď na nějaký stimulační mechanismus. Za nejpravděpodobnější byla považována zvýšená citlivost zona glomerulosa kůry nadledvin na hypotetický faktor stimulující produkci aldosteronu.^{1, 2}

1.2.3 Unilaterální hyperplazie

Ve velmi výjimečných případech byla pozorována i jednostranná hyperplazie. Její vznik je však vysvětlitelný ještě obtížněji.¹

1.2.4 Aldosteron produkující karcinom

Pouze v ojedinělých případech se může objevit aldosteron produkující karcinom. Od roku 1955 do roku 2003 bylo zaznamenáno 68 případů. Většina je doprovázena zvýšenou sekrecí i jiných hormonů nadledvin. Jen malé množství karcinomů produkovalo pouze aldosteron.¹

1.2.5 Tumory tvořené mimo nadledviny

Aldosteron nemusí produkovat pouze adenomy nadledvin. Byly pozorovány také případy, kdy byl aldosteron produkován tumorem vzniklým na ledvině, nebo vaječníku.¹

1.2.6 Familiární forma primárního hyperaldosteronismu

Familiární forma primárního hyperaldosteronismu je dalším málo častým případem tohoto onemocnění. Je geneticky podmíněná.³

U familiární formy typu I je regulační část genu pro 11- β -hydroxylázu spojena s kódující částí genu pro aldosteron-syntasu. Následně je vytvářeno velké množství aldosteronu působením tohoto chimérického genu. Takto produkováný aldosteron je ovlivnitelný ACTH.³

U familiární formy typu II není podstata na molekulární úrovni zcela známa.

Nová autozomálně dominantně dědičná forma primárního hyperaldosteronismu byla popsána v roce 2008. Jedná se o familiární hyperaldosteronismu typu III, u kterého dochází k masivní oboustranné hyperplazii nadledvin. Příčinou je bodová mutace v genu kódujícím jeden z podtypů draslíkových kanálů v zona glomerulosa.¹⁷

Tab. 1.2 Frekvence výskytu jednotlivých podtypů primárního hyperaldosteronismu

(Upraveno podle Kaplan N. M. ¹)

Podtyp	Frekvence (%)
Idiopatický hyperaldosteronismus	65
Aldosteron produkující adenom	30
Unilaterální hyperplazie	3 (možná více)
Aldosteron produkující karcinom	< 1
Familiární hyperaldosteronismus 1. typu	< 1
Familiární hyperaldosteronismus 2. typu	Neznámá
Aldosteron produkující ovariální tumor	Extrémně vzácný

1.3 Orgánová postižení spojená s primárním hyperaldosteronismem

V posledních letech bylo prokázáno, že při dlouhodobém působení zvýšených koncentrací aldosteronu může docházet k ledvinnému a ke kardiovaskulárnímu poškození, přičemž nezáleží, jak vysoký je krevní tlak.^{18, 19, 20}

1.3.1 Strukturální poškození kardiovaskulárního systému

U nemocných s primárním hyperaldosteronismem byly zaznamenány kardiovaskulární poškození jako strukturální změny v cévách, endoteliální dysfunkce, porucha diastolické funkce levé srdeční komory nebo její hypertrofie, která je způsobena růstem buněk stimulovaným aldosteronem.²¹ Na zvířecích modelech bylo prokázáno, že je aldosteron schopen způsobit zánětlivé změny v perivaskulární tkáni, hypertrofii a fibrózu myokardu a aorty. Aldosteron má vliv na změny v extracelulární matrix, které vedou k ukládání kolagenu v cévách, čímž se stávají cévy tužší.²¹ Roli zde hraje i vysoký příjem soli v dietě. Naopak na výšce krevního tlaku nezáleží.^{23, 24, 25}

Tab. 1.3: Výsledky studií zaměřených na hypertrofii levé komory u PHA

PHA = primární hyperaldosteronismus; EH = esenciální hypertenze; LK = levá komora;

N/A = není k dispozici; * zaokrouhleno

(Upraveno podle Indra T. et Holaj R. ²⁶)

Studie	Počet pacientů s PHA (n)	Trvání hypertenze (roky*)	Chronická medikace	Hmotnost LK PHA > EH
Yoshihara	10	6 ± 5	N/A	NE
Shigematsu	23	7 ± 5	N/A	ANO
Rizzoni	14	N/A	známá	NE
Rossi	26	10 (0.5–32)	N/A	ANO
Goldkorn	35	N/A	N/A	NE
Kozáková	14	4 ± 3	známá	ANO
Matsumura	25	8 ± 1	známá	ANO
Catena	54	10 ± 7	známá	ANO
Muiesan	125	N/A	známá	ANO
Stowasser	8	0	dosud neléčení	NE

1.3.2 Výskyt kardiovaskulárních příhod

Změny, ke kterým dochází v kardiovaskulárním systému vlivem aldosteronu, jsou příčinou různých kardiovaskulárních příhod. Byly porovnány výsledky nemocných s primárním hyperaldosteronismem a nemocných s primární hypertenzí. U nemocných s primárním hyperaldosteronismem byl potvrzen častější výskyt fibrilace síní (7,3% vs. 0,6%), infarktu myokardu (4,0% vs. 0,6%) a cévní mozkové příhody (12,9% vs. 3,4%).²⁷ Častěji se také vyskytuje poškození koronárních tepen (5,6% vs. 1,0%) a srdeční selhání (7,4% vs. 3,6%).²⁸

Tab. 1.4 Procento výskytu jednotlivých kardiovaskulárních příhod podle různých studií

TIA – transientní ischemická ataka; AP- angina pectoris

(Upraveno podle Zelinka T. et Widimský J. ²⁹)

Studie	Milliez et al.	Catena et al.	Born Fronstberg et al.	– Nishimur a et al.	Takeda
Počet pacientů	124	54	553	58	224
Cévní mozková příhoda	12,9 %	11 % (včetně TIA)	4 %	15,5 %	10,8 % (krvácení 6,3; infarkt 4,5%)
Infarkt myokardu	3,8 %	11% (včetně AP)	3,8% (srdeční selhání 4%) 12,3%	Nezmíněn	1,8% (srdeční selhání 3,6%)
Arytmie	7,3% (pouze fibrilace síní)	15% (nespecifikováno)	(supraventrikulární i komorové)	Nezmíněny	Nezmíněny
Celkem	24%	37 %	24,1%	15,5 %	16,2 %

1.3.3 Poškození ledvin

Jako marker časného poškození ledvin byla zkoumána hlavně mikroalbuminurie. U nemocných s primárním hyperaldosteronismem se v porovnání s nemocnými s primární hypertenzí, častěji vyskytovala vyšší exkrece albuminu močí. Vyšší objem plazmy zvyšuje tlak v ledvinách a zároveň vede k potlačení plazmatické reninové aktivity, což má za následek renální glomerulární hyperfiltraci, a tudíž i větší ztráty albuminu močí.³⁰

Po zahájení odpovídající léčby většinou exkrece albuminu klesá na normální hodnoty a snižuje se glomerulární filtrace ledvinami a zůstává relativně stabilní. U podstatné části nemocných byla pozorována přetrvávající mikroalbuminurie i po zavedení specifické léčby, což je důkazem současných strukturálních změn.³¹

1.4 Diagnostika

1.4.1 Poměr plazmatický aldosteron-renin

Jako základní screeningová metoda k diagnostice primárního hyperaldosteronismu je používán poměr plazmatického aldosteronu k reninu (aldosteron – renin ratio – ARR). Primární hyperaldosteronismus je potvrzen ARR, je-li koncentrace aldosteronu vysoká a reninu nízká. Hypokalémie ale potlačuje vylučování aldosteronu dokonce i z hormonálně aktivního adenomu, což znamená, že koncentrace plazmatického aldosteronu u tohoto onemocnění se dokonce nemusí ani zvyšovat. U některých nemocných jsou tak někdy pozorovány jen nízké hodnoty reninu a pouze hraničně zvýšené hodnoty aldosteronu, a proto je třeba pro definitivní stanovení diagnózy měření opakovat.^{1, 2, 32}

ARR je odvozený od poměru koncentrace plazmatického aldosteronu k aktivitě plazmatického reninu (PRA). Koncentrace plazmatického aldosteronu je při normálních podmínkách 5 až 20 ng·dl⁻¹ a normální reninová aktivita má hodnotu 1 až 3 ng·ml⁻¹·h⁻¹. Normální poměr by měl mít hodnotu kolem 10. U primárního hyperaldosteronismu je tento poměr obvykle vyšší, 30 až 50 (ng·dl⁻¹) / (ng·ml⁻¹·h⁻¹).^{1, 2, 5, 33} V současné době se také začíná více laboratorně stanovovat přímý plazmatický renin a jeho koncentrace se tak začíná používat při výpočtu ARR namísto plazmatické reninové aktivity. V případě použití koncentrace přímého reninu by měl být ARR vyšší než 5,7 (ng·dl⁻¹) / (ng·ml⁻¹·h⁻¹). Hladina aldosteronu by měla být zároveň na horní hranici normy nebo vyšší.^{16, 33}

Vzorky krve pro určení tohoto poměru by měly být odebírány ráno po té, co nemocný seděl 5 až 15 minut. Čas odběru i poloha nemocného při odběru ovlivňuje získané výsledky.^{1, 2}

Léky s antihypertenzivními účinky a blokátory aldosteronových receptorů by měly být asi čtrnáct dní před odebráním vzorků vysazeny. Spironolakton je vysazován i měsíc před odběry. Antihypertenzní léčba může totiž ovlivnit renin-angiotensin-aldosteronový systém. Například β-blokátory mohou zvyšovat ARR potlačením PRA. Stejně tak mohou ovlivnit výsledky diuretika, která naopak PRA zvyšují a ARR tak snižují. Úplné vysazení léků může být obtížné u některých nemocných se špatně kontrolovatelnou hypertenzí bez antihypertenzní léčby. Z toho důvodu byly prováděny

studie na to, jak moc různé léky ovlivňují výsledky. Ukázalo se, že u nemocných, u kterých nelze léčbu antihypertenzivy úplně přerušit, lze zachovat α -blokátory a ACE inhibitory. Tyto dvě skupiny léků nijak významně neovlivňovaly diagnostiku.^{5,9}

1.4.2 Posturální test

Obecně lze u autonomních poškození, které mohou být léčeny chirurgickým zákrokem, jako adenomy a vzácně hyperplazie, prokázat jejich přítomnost pomocí kontroly aldosteronu produkovaného renin-angiotensinovým mechanismem. Možností je sledování odpovědi na stimulaci renin-angiotensinu při posturálním (polohovém) testu ve stoje.^{1,2}

Výsledky toho testu závisí na změnách plazmatického aldosteronu. Tyto změny jsou odpovědí na vnitřní podněty, které u nemocného vznikají během určité doby strávené vstoje či chůzí, většinou se jedná o dvě hodiny, po pozici vleže během nočního spánku.^{1, 2, 15, 34}

U nemocných s APA se během polohového testu ve vzpřímené poloze projevuje pokles koncentrace plazmatického aldosteronu. Tento pokles je paralelní s poklesem ACTH v brzkých ranních hodinách. Byly však pozorovány i výjimky (asi 20 %), u nichž koncentrace plazmatického aldosteronu mírně vzrostla. Posturální test může být správně interpretován, sníží-li se zároveň obsah plazmatického kortizolu, kvůli závislosti syntézy aldosteronu na aktivaci ACTH u APA.^{1, 2, 15, 34}

U nemocných s IHA dochází při pozici vstoje ke zvyšování plazmatického aldosteronu. Důvodem je zvyšující se citlivost zvětšených nadledvin k velmi malému nárůstu v cirkulaci angiotensinu II, způsobeného právě vzpřímenou pozicí.^{1, 2, 15, 34}

1.4.3 Konfirmační testy

Testování pomocí ARR je vysoce senzitivní, na druhou stranu, ale často poskytuje falešně pozitivní výsledek. Z tohoto důvodu se pro potvrzení diagnózy provádí konfirmační test.^{1, 2, 10, 35}

Nejčastěji je používán test s fyziologickým roztokem. Při použití tohoto konfirmačního testu jsou nemocnému podány intravenózně 2 l fyziologického roztoku s normální salinitou (0,9% NaCl), kdy nemocný leží na zádech. Plazmatický aldosteron je měřen před podáním roztoku a 4 hodiny po jeho podání.^{1, 2, 10, 35}

Důležitým faktem je, že nemocní s primárním hyperaldosteronismem nejsou schopni po podání fyziologického roztoku snížit koncentraci plazmatického aldosteronu pod $10 \text{ ng}\cdot\text{dl}^{-1}$. V případě, že je koncentrace plazmatického aldosteronu po podání fyziologického roztoku nižší než $5 \text{ ng}\cdot\text{dl}^{-1}$, primární hyperaldosteronismus je vyloučen.^{1, 2, 10, 35}

Test s fyziologickým roztokem není jediným konfirmačním testem. Jako další varianta může být použit orální zátěžový test sodíkem, kdy je příjem sodíku v jídle nemocného zvýšen na minimálně 6g (asi 200 mmol) za den během tří dnů. Aldosteron je pak změřen z dvaceti čtyř hodinového sběru moči od rána třetího dne do rána čtvrtého dne.^{1, 2, 10, 35}

Dále je někdy užíván test s kaptoprilem, kdy je nemocnému orálně podána dávka 25 až 50 mg kaptoprilu a je měřena koncentrace plazmatického aldosteronu před a jednu hodinu po jeho požití. Vysoký ARR (vyšší než dvacet) potvrzuje primární hyperaldosteronismus.^{1, 2, 10, 35}

Dalším z testů je test potlačení aldosteronu fludrokortisonem, kdy je tato látka podávána nemocnému čtyřikrát denně po 0,1 ng během 4 dní za současného příjmu čtyřikrát denně 20 až 30 mmol sodíku v jídle. Je měřena koncentrace před zahájením, třetí a čtvrtý den testu v deset hodin dopoledne ve vzpřímené poloze. Test je považován za pozitivní, je-li množství aldosteronu potlačeno na méně než $6 \text{ ng} / 100 \text{ ml}$.^{1, 2, 10, 35}

Důležité je poznamenat, že aldosteron a hodnoty PRA mohou být ovlivněny několika faktory, jako jsou podmínky a denní doba testování, příjem sodíku v jídle, pozice těla při odběru vzorku, věk, zavedená léčba antihypertenzivy, u žen dokonce fáze menstruačního cyklu a antikoncepčními tabletami. Proto by na tyto faktory měl být brán ohled.^{13, 35}

1.4.4 Další testování

V případě potvrzení primárního hyperaldosteronismu by dalším krokem mělo být zobrazení obou nadledvin. Jelikož hormonálně aktivní patologické nálezy na těchto orgánech mohou být velikosti několika milimetrů a mohou tak zůstat pod rozlišovací schopností ultrazvuku, měla by být použita k morfologické diagnostice počítačová tomografie (CT), nebo nukleární magnetická rezonance (NMR) nadledvin. Pokud zobrazovací metodou není nalezen morfologicky jasný zdroj jednostranné nadprodukce (např. uzel o velikosti větší než 25 mm v průměru), je třeba určit lateralizaci nadprodukce aldosteronu. Nejpřesnější výsledky poskytují separované odběry krve z nadledvinných žil. Tyto výsledky nejlépe zhodnotí, zda jde o jednostrannou či oboustrannou nadprodukcí. Toto vyšetření má smysl provést jen u nemocných, kteří souhlasí s eventuálním operačním řešením a jsou k němu únosní.^{1, 2, 36}

Při separovaných odběrech se zavede punkcí pravé nebo levé stehenní žíly Seldingerovou technikou katetr dolní dutou žílou až do ústí levé a pravé nadledvinné žíly a odeberou se z nich opakovaně vzorky krve, ve kterých se stanovuje aldosteron a kortizol. Kritérium úspěšnosti je poměr kortizolu v adrenální žíle k dolní duté žíle > 2 . Kritériem lateralizace je čtyřnásobný poměr aldosteronu ke kortizolu na jedné straně oproti opačné.³⁶

1.5 Léčba

1.5.1 Léčba primárního hyperaldosteronismu podle typu

Léčba primárního hyperaldosteronismu se liší podle toho, zda je nadprodukce aldosteronu způsobena adenomem, nebo hyperplazií. Z toho důvodu je identifikace daného typu primárního hyperaldosteronismu pro nemocného velmi důležitá.¹

Adenom lze chirurgicky odstranit a poskytnout tak jednoznačnou léčbu, kdy je mnohdy eliminována pacientova závislost na léčbě antihypertenzivy. Chirurgické odstranění je provedeno nejčastěji laparoskopicky, a to pokud je výsledky ze vzorků z nadledvinných žil jasně prokázáno, že se jedná o jednostranný zdroj nadprodukce.^{3, 34}

Při bilaterální hyperplazii nebo nekonkluzivním výsledku separovaných odběrů se zavádí medikamentózní terapie. Lékem volby je spironolakton, antagonist receptorů

pro aldosteron v dávce 25 až 100 mg denně nebo v případě jeho intolerance (nejčastěji v podobě gynekomastie u mužů) specifičtější eplerenon v dávce 50 až 100 mg denně. Aby nemusela být použita vyšší dávka spironolaktonu, resp. eplerenonu nebývají tyto léky užívány samostatně, ale obvykle se přidávají i jiná antihypertenziva účinná u nízkoreninového typu hypertenze, především thiazidová diuretika a kalcioví antagonisté nebo alfablokátory.^{9, 34}

Díky adrenalektomii či terapii blokátory receptorů pro aldosteron je možné u většiny nemocných s primárním hyperaldosteronismem docílit lepší kontroly vysokého krevního tlaku, či dokonce jeho normalizace, a tím zamezit i rozvoji poškození cílových orgánů, nebo navodit jeho regresi.^{2, 9, 34}

1.5.2 Pooperační komplikace po odstranění adenomu

1.5.2.1 Hypoaldosteronismus

Po operaci se může rozvinout hypoaldosteronismus, kdy tělo navíc není schopno zadržovat sodík a naopak vylučovat draslík. Pro zabránění vzniku hypoaldosteronismu doporučují někteří autoři podávat před operací aldosteronové blokátory, přesto k jeho rozvoji dochází.¹

Nedostatek aldosteronu však není nijak závažný a tento stav netrvá příliš dlouho. Řešením je užívání odpovídající soli. Léčba pomocí podávání kortikoidů nebo mineralokortikoidů není nutná a funkce zbylé nadledviny se do několika dnů normalizuje.¹

1.5.2.2 Přetrvávající hypertenze

Další obávanější pooperační komplikací je přetrvávající hypertenze. U vyléčených jedinců dochází ke zlepšení hypertenze nebo úplnému vymizení do několika dní.¹

Asi u necelé poloviny nemocných po adrenalektomii přetrvává hypertenze, která není důsledkem trvajících hyperaldosteronismu. Většinou se jedná o koincidenci s esenciální hypertenzí. Ke zlepšení krevního tlaku nemusí dojít ani tehdy, došlo-li vlivem dlouhotrvající sekundární hypertenze k poškození funkce ledvin.¹

2. Cíl práce

Cílem této práce bylo zjistit na základě poskytnutých laboratorních výsledků posturálního a konfirmačního testu nemocných s primárním hyperaldosteronismem, zda od sebe lze jednoznačně odlišit dvě nejčastější formy primárního hyperaldosteronismu, aldosteron produkující adenom a idiopatický hyperaldosteronismus.

3. Materiál a metody

3.1 Soubor nemocných

Byla provedena retrospektivní analýza dat nemocných hospitalizovaných v Centru pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze při 3. interní klinice VFN a 1. LF UK v Praze od roku 2003 do roku 2012.

Byl zpracován soubor 126 nemocných, z toho 76 nemocných s APA a 50 nemocných s IHA. Rozlišení mezi APA a IHA bylo učiněno na základě výsledků separovaných odběrů (viz kapitola 1.4. Diagnostika). Nemocní byli vybráni do obou souborů tak, aby se obě skupiny APA a IHA nelišily v základních antropometrických údajích (tj. věku, pohlaví, výšce, váze a hodnotě systolického krevního tlaku). Hodnoceny byly dále tyto parametry: diastolický krevní tlak, systolický a diastolický krevní tlak za 24 hodin, kalémie, koncentrace sodíku v krevním séru, cholesterol, HDL, LDL, triglyceridy a glykémie.

U všech nemocných byla vysazena antihypertenzivní léčba 2 týdny před odebráním vzorků. Spironolakton byl vysazen 4 týdny před testy. Antihypertenzivní léčba byla omezena pouze na užívání α -blokátorů (doxazosin) a pomalu se uvolňující blokátor kalciového kanálu (verapamil). Nemocní s hypokalémií pokračovali s orální léčbou k doplnění draslíku.

3.2 Měření krevního tlaku a laboratorní metody

Kauzální krevní tlak byl měřen pomocí oscilometrického tlakoměru (Dinamap, Critikon, Tampa, FL, USA). Nemocným byl měřen krevní tlak třikrát v pozici vsedě po pěti minutách v klidu. Jako kauzální krevní tlak byla určena průměrná hodnota druhého a třetího měření.

Krevní tlak za 24 hodin byl měřen během hospitalizace nemocných v nemocnici na oscilometrickém přístroji (SpaceLabs 90207; SpaceLabs Medical, Redmond, WA, USA).

Všechny hormonální testy byly provedeny pomocí radioimunoanalýzy za použití komerčních kitů (Immunotech, Beckman Coulter Company, Prague, Czech Republic).

Ostatní biochemické parametry byly získány pomocí multianalyzátoru (Hitachi 717, Boehringer Mannheim, Germany).

3.3 Statistické metody

Data byla zpracována v programu Microsoft Office Excel 2007.

Rozdíly mezi oběma skupinami byly analyzovány pomocí χ^2 testu pro kategorická data a nepárovým t – testem pro normální rozložení proměnných. Za statisticky významně odlišnou hodnotu byla považována P – hodnota $<0,05$.

Parametrická data jsou uváděna jako průměr hodnot \pm směrodatná odchylka. Neparametrická ve formátu medián a mezikvartilové rozpětí.

4. Výsledky

4.1 Posturální test

U souboru 126 nemocných trpících primárním hyperaldosteronismem byly porovnávány výsledky posturálního testu a antropometrických a biochemických hodnot mezi skupinami nemocných s APA a IHA. Tyto výsledky byly srovnány také pouze pro skupiny mužů z daného souboru a skupiny žen. Skupina s APA čítala 76 nemocných, z toho 36 mužů a 40 žen. Skupina IHA čítala 50 nemocných, mužů 29 a žen 21.

Hodnoty nemocných týkající se doby trvající hypertenze, hodnot krevního tlaku a BMI jsou srovnány v tabulce Tab. 4.1.

Tab. 4.1: Srovnání výsledků získaných od dvou nejčastějších skupin nemocných, trpících primárním hyperaldosteronismem, týkající se věku nemocných, doby hypertenze, krevního tlaku kauzálního a za 24 hodin a BMI. V tabulce je udána průměrná hodnota výsledků dané skupiny \pm směrodatná odchylka. A p-hodnota výsledků.

	APA (76 nemocných)	IHA (50 nemocných)	p-hodnota
Muži / ženy (% žen)	36 / 40 (53)	29 / 21 (42)	
Věk (roky)	49 \pm 10	51 \pm 6	0,433
Doba hypertenze (roky)	10 \pm 7	10 \pm 7	0,783
STK (mm Hg)	162 \pm 20	164 \pm 26	0,563
DTK (mm Hg)	98 \pm 13	100 \pm 16	0,535
24 hod. STK (mm Hg)	145 \pm 14	149 \pm 17	0,188
24 hod DTK (mm Hg)	91 \pm 9	93 \pm 12	0,238
BMI (kg·m ⁻²)	28,3 \pm 4,7	29,5 \pm 3,1	0,107

Kromě výskytu hypertenze a hodnot krevního tlaku byly dále sledovány u nemocných s primárním hyperaldosteronismem hodnoty kalémie a koncentrace sodíku v krevním séru. Hodnoty cholesterolu, triglyceridů a glykémie. Srovnání hodnot těchto parametrů pro obě hodnocené skupiny zahrnující muže i ženy ukazuje tabulka Tab. 4.2.

Tab. 4.2: Průměr hodnot \pm směrodatná odchylka a p-hodnota výsledků skupin nemocných s APA a s IHA, porovnávající kalémii a koncentraci sodíku v séru. Dále jsou srovnány hodnoty cholesterolu, triacylglycerolů a glykémie u daných skupin nemocných.

	APA (76 nemocných)	IHA (50 nemocných)	p-hodnota
Draslík ($\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$)	$3,4 \pm 0,5$	$3,7 \pm 0,5$	0,006
Sodík ($\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$)	143 ± 3	143 ± 3	0,524
Cholesterol ($\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$)	$4,75 \pm 0,95$	$4,97 \pm 0,95$	0,214
HDL ($\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$)	$1,21 \pm 0,24$	$1,19 \pm 0,33$	0,791
LDL ($\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$)	$2,95 \pm 0,83$	$2,94 \pm 0,69$	0,966
TAG ($\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$)	$1,34 \pm 0,63$	$1,79 \pm 0,81$	0,001
Glykémie ($\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$)	$5,2 \pm 1,3$	$5,3 \pm 1,0$	0,745

Nejdůležitější část dat je tvořena výsledky posturálního testu, kde jsou zahrnuty hodnoty koncentrace aldosteronu a plazmatické reninové aktivity získané při odběru vzorku nemocného v pozici vleže po celonočním klidu. Dále pak koncentrace aldosteronu a plazmatické reninové aktivity získané při odběru vzorku ve vzpřímené pozici po stimulaci chůzí. Mediány těchto hodnot, jejich odpovídajících aldosteron-reninových poměrů a poměru aldosteronu odebraného vleže a vstoje ve skupinách nemocných s APA a IHA jsou shrnuty v tabulce Tab. 4.3.

Tab. 4.3: Mediány hodnot, 25% a 75% kvartil a p-hodnota výsledků posturálního testu zahrnující muže i ženy v obou zkoumaných skupinách primárního hyperaldosteronismu. Jedná se o koncentrace aldosteronu a plazmatické reninové aktivity (PRA) ve vzorcích odebraných vleže po celonočním klidu a jejich příslušný aldosteron-reninový poměr (ARR). Dále o koncentrace aldosteronu a plazmatické reninové aktivity ve vzpřímené pozici a jejich odpovídajících aldosteron-reninových poměrů; poměru aldosteronu odebraného vleže a vstoje a rozdíly aldosteronu odebraného vstoje a vleže.

	APA (76 nemocných)	IHA (50 nemocných)	p-hodnota
Aldosteron vleže (ng·l ⁻¹)	307,7 (178,8 – 554,8)	232,5 (152,1 – 342,7)	0,003
PRA vleže (ng·ml ⁻¹ ·h ⁻¹)	0,306 (0,211 – 0,398)	0,340 (0,232 – 0,506)	0,362
ARR vleže [(ng·dl ⁻¹) / (ng·ml ⁻¹ ·h ⁻¹)]	101,4 (51,0 – 173,2)	70,5 (39,1 – 130,0)	0,026
Aldosteron vstoje (ng·l ⁻¹)	550,5 (346,7 – 888,8)	453,8 (323,3 – 681,9)	0,011
PRA vstoje (ng·ml ⁻¹ ·h ⁻¹)	0,437 (0,284 – 0,602)	0,510 (0,301 – 0,730)	0,458
ARR vstoje [(ng·dl ⁻¹) / (ng·ml ⁻¹ ·h ⁻¹)]	142,4 (73,1 – 225,0)	82,3 (59,3 – 172,3)	0,068
Aldosteron vleže/vstoje	1,6 (1,2 – 2,4)	1,9 (1,4 – 2,5)	0,406
Aldosteron vstoje – vleže (ng·l ⁻¹)	177,8 (81,4 – 328,9)	208,2 (110,8 – 297,2)	0,530

Tabulka Tab. 4.4 srovnává průměrné hodnoty výsledků stejných parametrů jako tabulka Tab. 4.1, ale je zaměřena pouze na výsledky mužů.

Tab. 4.4: Srovnání výsledků skupiny APA a skupiny IHA mužské části nemocných, trpících primárním hyperaldosteronismem, týkající se věku nemocných, doby hypertenze, krevního tlaku kauzálního a za 24 hodin a BMI. V tabulce je udána průměrná hodnota výsledků dané skupiny \pm směrodatná odchylka. A p-hodnota výsledků.

	APA (36 mužů)	IHA (29 mužů)	p-hodnota
Věk (roky)	52 \pm 8	51 \pm 6	0,748
Doba hypertenze (roky)	11 \pm 7	10 \pm 6	0,634
STK (mm Hg)	167 \pm 22	164 \pm 29	0,526
DTK (mm Hg)	99 \pm 13	101 \pm 16	0,632
24 hod. STK (mm Hg)	149 \pm 12	151 \pm 17	0,526
24 hod DTK (mm Hg)	92 \pm 9	95 \pm 12	0,374
BMI (kg·m ⁻²)	29,2 \pm 3,9	29,1 \pm 1,9	0,954

Tabulka Tab. 4.5 porovnává stejné parametry jako Tab. 4.2 u skupiny nemocných tvořené pouze muži.

Tab. 4.5: V tabulce je uveden průměr hodnot \pm směrodatná odchylka a p-hodnota výsledků mužů ze skupin nemocných s APA a s IHA, porovnávající kalémii a koncentraci sodíku v krevním séru. Dále srovnávající hodnoty cholesterolu, triglyceridů a glykémie u daných skupin nemocných.

	APA (36 mužů)	IHA (29 mužů)	p-hodnota
Draslík (mmol·l ⁻¹)	3,5 \pm 0,4	3,7 \pm 0,5	0,100
Sodík (mmol·l ⁻¹)	144 \pm 3	143 \pm 3	0,347
Cholesterol (mmol·l ⁻¹)	4,55 \pm 0,85	4,92 \pm 0,93	0,110
HDL (mmol·l ⁻¹)	1,09 \pm 0,17	1,07 \pm 0,19	0,609
LDL (mmol·l ⁻¹)	2,81 \pm 0,79	2,99 \pm 0,70	0,344
TAG (mmol·l ⁻¹)	1,44 \pm 0,68	1,88 \pm 0,71	0,015
Glykémie (mmol·l ⁻¹)	5,3 \pm 1,5	5,4 \pm 1,2	0,826

Mediány hodnot laboratorních výsledků posturálního testu ve skupině mužů jsou shrnuty v tabulce Tab. 4.6.

Tab. 4.6: : Mediány hodnot, 25% a 75% kvartil, p-hodnota výsledků posturálního testu zahrnující pouze muže v obou skupinách. Tabulka má srovnat koncentrace aldosteronu a plazmatické reninové aktivity (PRA) ve vzorcích odebraných vleže po celonočním klidu a jejich příslušný aldosteron-reninový poměr (ARR) v daných skupinách. Dále koncentrace aldosteronu a plazmatické reninové aktivity ve vzpřímené pozici po stimulaci chůzí a jejich odpovídající aldosteron-reninové poměry, poměry aldosteronu odebraného vleže a vstoje a rozdíly aldosteronu odebraného vstoje a vleže.

	APA (36 mužů)	IHA (29 mužů)	p-hodnota
Aldosteron vleže (ng·l ⁻¹)	278,0 (153,5 – 457,6)	231,0 (145,1 – 326,2)	0,298
PRA vleže (ng·ml ⁻¹ ·h ⁻¹)	0,318 (0,205 – 0,390)	0,390 (0,246 – 0,506)	0,718
ARR vleže [(ng·dl ⁻¹) / (ng·ml ⁻¹ ·h ⁻¹)]	84,6 (49,3 – 130,5)	57,5 (39,1 – 95,9)	0,454
Aldosteron vstoje (ng·l ⁻¹)	403,7 (318,5 – 775,9)	401,6 (328,8 – 621,4)	0,623
PRA vstoje (ng·ml ⁻¹ ·h ⁻¹)	0,440 (0,275 – 0,625)	0,530 (0,374 – 0,686)	0,972
ARR vstoje [(ng·dl ⁻¹) / (ng·ml ⁻¹ ·h ⁻¹)]	120,7 (70,7 – 184,9)	83,1 (63,0 – 133,2)	0,895
Aldosteron vleže/vstoje	1,6 (1,3 – 2,6)	2,0 (1,5 – 2,4)	0,822
Aldosteron vstoje - vleže (ng·l ⁻¹)	179,8 (84,3 – 339,4)	230,1 (126,9 – 293,3)	0,939

Průměrné hodnoty doby hypertenze, hodnot krevního tlaku a BMI Pro obě naše skupiny primárního hyperaldosteronismu u žen jsou zaznamenány v tabulce Tab. 4.7.

Tab. 4.7: Srovnání výsledků skupiny APA se skupinou IHA ženské části nemocných, trpících primárním hyperaldosteronismem, týkající se věku nemocných, doby hypertenze, krevního tlaku kauzálního a za 24 hodin a BMI. V tabulce je udána průměrná hodnota výsledků dané skupiny \pm směrodatná odchylka. A p-hodnota výsledků.

	APA (40 žen)	IHA (21žen)	p-hodnota
Věk (roky)	47 \pm 10	50 \pm 7	0,291
Doba hypertenze (roky)	10 \pm 8	11 \pm 8	0,654
STK (mm Hg)	157 \pm 18	164 \pm 22	0,230
DTK (mm Hg)	97 \pm 13	98 \pm 14	0,814
24 hod. STK (mm Hg)	141 \pm 15	146 \pm 17	0,320
24 hod DTK (mm Hg)	89 \pm 8	90 \pm 10	0,592
BMI (kg·m ⁻²)	27,5 \pm 5,2	29,9 \pm 4	0,066

Průměrné hodnoty koncentrací draslíku a sodíku v krevním séru, cholesterolu, triglyceridů a glykémie u skupin primárního hyperaldosteronismu u žen jsou uvedeny v tabulce Tab. 4.8.

Tab. 4.8: Tabulka uvádí průměry hodnot \pm směrodatné odchylky a p-hodnotu výsledků žen ze skupin nemocných s APA a s IHA, porovnávací kalémii a koncentraci sodíku v séru. Dále srovnávací hodnoty cholesterolu, triglyceridů a glykémie u daných skupin nemocných.

	APA (40 žen)	IHA (21žen)	p-hodnota
Draslík (mmol·l ⁻¹)	3,37 \pm 0,5	3,67 \pm 0,5	0,041
Sodík (mmol·l ⁻¹)	142 \pm 3	142 \pm 3	0,726
Cholesterol (mmol·l ⁻¹)	4,94 \pm 1,00	5,05 \pm 0,96	0,700
HDL (mmol·l ⁻¹)	1,32 \pm 0,25	1,36 \pm 0,40	0,713
LDL (mmol·l ⁻¹)	3,08 \pm 0,85	2,87 \pm 0,66	0,320
TAG (mmol·l ⁻¹)	1,25 \pm 0,57	1,67 \pm 0,93	0,075
Glykémie (mmol·l ⁻¹)	5,0 \pm 1,0	5,1 \pm 0,8	0,944

Mediány hodnot laboratorních výsledků posturálního testu ve skupině žen jsou shrnuty v tabulce Tab. 4.9.

Tab. 4.9: : Mediány hodnot, 25% a 75% kvartil a p-hodnota výsledků posturálního testu zahrnující pouze ženy v obou skupinách. Tabulka má srovnat koncentrace aldosteronu a plazmatické reninové aktivity (PRA) ve vzorcích odebraných vleže po celonočním klidu a jejich příslušný aldosteron-reninový poměr (ARR) v daných skupinách. Dále koncentrace aldosteronu a plazmatické reninové aktivity ve vzpřímené pozici po stimulaci chůzí a jejich odpovídající aldosteron-reninové poměry, poměry aldosteronu odebraného vleže a vstoje a rozdíly aldosteronu odebraného vstoje a vleže.

	APA (40 žen)	IHA (21žen)	p-hodnota
Aldosteron vleže ($\text{ng}\cdot\text{l}^{-1}$)	487,4 (213,8 – 634,5)	291,0 (187,6 – 379,9)	0,008
PRA vleže ($\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)	0,301 (0,217 – 0,399)	0,311 (0,212 – 0,537)	0,456
ARR vleže [($\text{ng}\cdot\text{dl}^{-1}$) / ($\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)]	121,3 (65,5 – 202,7)	85,5 (44,0 – 139,1)	0,051
Aldosteron vstoje ($\text{ng}\cdot\text{l}^{-1}$)	620,1 (384,4 – 1023,9)	471,6 (324,0 – 715,0)	0,008
PRA vstoje ($\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)	0,435 (0,300 – 0,595)	0,504 (0,292 – 0,772)	0,285
ARR vstoje [($\text{ng}\cdot\text{dl}^{-1}$) / ($\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)]	148,0 (86,3 – 295,3)	81,5 (58,0 – 190,7)	0,028
Aldosteron vleže/vstoje	1,5 (1,1– 2,2)	1,5 (1,2 – 2,7)	0,529
Aldosteron vstoje - vleže ($\text{ng}\cdot\text{l}^{-1}$)	169,7 (55,1 – 299,8)	163,1 (86,7 – 303,6)	0,305

V parametrech týkajících se věku, krevního tlaku a BMI nemocných nebyl žádný významný statistický rozdíl mezi skupinou APA a IHA jak v souboru mužů i žen, tak v souborech tvořených pouze muži a pouze ženami. Nemocní trpěli hypertenzí a to v průměru deset let. Navíc se ve většině případů objevovala nadváha až obezita.

V souboru všech nemocných byla pozorována významná statistická odlišnost u sérového draslíku, která se neprojevila u samostatného souboru mužů. Dále byla pozorována významná statistická odlišnost mezi skupinou APA a IHA ve výsledcích triglyceridů, která se naopak neprojevila v samostatném souboru žen.

Ve výsledcích posturálního testu byl v souboru všech nemocných pozorován významný statistický rozdíl mezi skupinami APA a IHA ve výsledcích aldosteronu odebraného vleže a aldosteronu odebraného vstoje. V souboru tvořeném pouze muži nebyly tyto odlišnosti pozorovány. Statisticky se významně nelišila ani jedna hodnota posturálního testu. Naopak u souboru tvořeného pouze ženami bylo možno pozorovat velký statistický rozdíl ve výsledcích aldosteronu odebraného vleže a aldosteronu odebraného vstoje.

4.2 Konfirmační test

Konfirmační test nebyl z provozních důvodů prováděn u všech nemocných. Z dané skupiny nemocných byl proveden u 26 nemocných ve skupině s APA a u 23 nemocných trpících IHA. V daných skupinách byly porovnávány výsledky jak konfirmačního testu, tak antropometrických a biochemických parametrů.

Tabulka Tab. 4.10 shrnuje průměrné hodnoty u těchto nemocných ve skupině APA a IHA týkající se průměrné doby hypertenze, jejich věku, BMI a krevního tlaku kauzálního i za 24 hodin.

Tab. 4.10: Srovnání výsledků nemocných s primárním hyperaldosteronismem, u kterých byl proveden konfirmační test, týkající se věku nemocných, doby hypertenze, krevního tlaku kauzálního a za 24 hodin a BMI. V tabulce je udána průměrná hodnota výsledků skupiny APA nebo IHA ± směrodatná odchylka a p-hodnota výsledků.

	APA (26 nemocných)	IHA (23 nemocných)	p-hodnota
Muži / ženy (% žen)	11 / 15 (58)	15 / 8 (35)	
Věk (roky)	46 ± 10	49 ± 5	0,098
Doba hypertenze (roky)	10 ± 7	10 ± 8	0,769
STK (mm Hg)	163 ± 17	169 ± 28	0,001
DTK (mm Hg)	102 ± 12	103 ± 17	0,003
24 hod. STK (mm Hg)	145 ± 15	155 ± 19	0,005
24 hod DTK (mm Hg)	92 ± 9	97 ± 13	0,007
BMI (kg·m ⁻²)	27,1 ± 3,7	29,6 ± 2,6	0,010

V tabulce Tab. 4.11 jsou srovnány hodnoty výsledků daných skupin nemocných, u kterých byl prováděn konfirmační test, týkající se kalémie a koncentrace sodíku v séru, dále cholesterolu, triglyceridů a glykémie.

Tab. 4.11: Průměr hodnot ± směrodatná odchylka a p-hodnota výsledků skupin nemocných s APA a s IHA, u kterých byl prováděn konfirmační test, porovnávající kalémii a koncentraci sodíku v séru. Dále srovnávající hodnoty cholesterolu, triglyceridů a glykémie u daných nemocných.

	APA (26 nemocných)	IHA (23 nemocných)	p-hodnota
Draslík (mmol·l ⁻¹)	3,3 ± 0,3	3,6 ± 0,4	0,001·10 ⁻²
Sodík (mmol·l ⁻¹)	144 ± 3	143 ± 3	0,002·10 ⁻⁵
Cholesterol (mmol·l ⁻¹)	4,77 ± 0,97	5,02 ± 1,02	0,005·10 ⁻²
HDL (mmol·l ⁻¹)	1,21 ± 0,21	1,07 ± 0,20	0,005·10 ⁻²
LDL (mmol·l ⁻¹)	3,01 ± 0,82	2,93 ± 0,77	0,016
TAG (mmol·l ⁻¹)	1,25 ± 0,60	2,08 ± 0,76	0,002·10 ⁻⁸
Glykémie (mmol·l ⁻¹)	5,12 ± 1,38	5,27 ± 0,88	0,092

Konfirmační test zaznamenává výsledky hodnot plazmatického aldosteronu a PRA před intravenózním podáním dvou litrů fyziologického roztoku a čtyři hodiny po jeho podání. Z výsledků plazmatického aldosteronu a PRA lze dále vypočítat poměr ARR. Mediány hodnot konfirmačního testu pro skupinu APA a IHA jsou shrnuty v tabulce Tab. 4.12.

Tab. 4.12: Mediány hodnot, 25% a 75% kvartil, p-hodnota výsledků konfirmačního testu u nemocných s APA a s IHA, porovnávající koncentraci plazmatického aldosteronu a plazmatickou reninovou aktivitu (PRA) před intravenózním podáním fyziologického roztoku a jejich příslušný aldosteron-reninový poměrů (ARR) a koncentraci plazmatického aldosteronu čtyři hodiny po jeho podání. Dále porovnává množství pacientů s koncentrací aldosteronu vyšší než $100 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ po podání fyziologického roztoku.

	APA (26 pacientů)	IHA (23 pacientů)	p-hodnota
Aldosteron před ($\text{ng}\cdot\text{l}^{-1}$)	443,5 (299,9 – 794,9)	292,6 (240,9 – 423,5)	0,009
PRA před ($\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)	0,334 (0,258 – 0,446)	0,356 (0,308 – 0,499)	0,521
ARR před [($\text{ng}\cdot\text{dl}^{-1}$) / ($\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)]	131,6 (79,1 – 230,2)	81,5 (54,6 – 110,5)	0,083
Aldosteron po ($\text{ng}\cdot\text{l}^{-1}$)	289,1 (158,7 – 487,8)	120,4 (85,6 – 184,7)	0,001
Aldosteron po (nad $100 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$) nemocní počet + %	22 (85%)	15 (65%)	

Výsledky STK, DTK a STK, DTK měřeného během 24 hodin a BMI se významně statisticky lišily. Průměrné hodnoty krevního tlaku měřeného v ambulanci a krevního tlaku měřeného během dvaceti čtyř hodin byly nižší ve skupině APA. I průměrná hodnota BMI u skupiny APA poukazovala na nadváhu, zatím co u skupiny IHA již téměř na obezitu.

Významné statistické rozdíly je možno pozorovat pro danou skupinu nemocných s APA a IHA i ve výsledcích koncentrace draslíku a sodíku v séru, dále cholesterolu, HDL i LDL a triglyceridů.

Výsledky konfirmačního testu bylo potvrzeno, že u většiny nemocných s primárním hyperaldosteronismem nedochází k supresi aldosteronu po podání fyziologického roztoku pod $100 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ (u APA u 85%, u IHA u 65%), u zbylých nemocných neklesá hodnota aldosteronu po podání fyziologického roztoku pod $50 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$.

Výsledky konfirmačního testu se významně lišily pouze v hodnotách aldosteronu změřeného před podáním fyziologického roztoku a po podání fyziologického roztoku.

5. Diskuze

5.1 Posturální test

Nejdůležitějším nálezem analýzy posturálního testu je jeho praktická nepoužitelnost k rozlišení APA a IHA, jako dvou nejčastějších příčin jednostranné a oboustranné nadprodukce aldosteronu. Tento nález se týká jak mužů, tak žen.

Naopak jediným významným rozlišovacím prvkem mezi APA a IHA se ukázala být hodnota aldosteronu vleže a vstoje, ale pouze u žen. Na druhou stranu se řada výsledků u obou skupin nemocných vzájemně překrývá, a proto je nutno výsledek aldosteronu vleže nebo vstoje u žen do jisté míry považovat pro rozlišení dvou nejčastějších forem primárního hyperaldosteronismu jen jako orientační. O jakou formu se jedná, je třeba potvrdit dalšími testy, jako provedením CT nebo odběru vzorků z nadledvinných žil, umožňuje-li to celkový zdravotní stav nemocného.

Dalším důležitým nálezem byla vyšší hodnota triglyceridů u nemocných s IHA, což zřejmě souvisí s vyšším zastoupením mužů s metabolickým syndromem v této skupině nemocných. Tento nález potvrzuje dřívější závěry z pracoviště školitele (Šomloová³⁶), a byl ještě více patrný při analýze biochemických výsledků konfirmačních testů.

Dalším, do jisté míry očekávaným, nálezem byla nižší hodnota kalémie u nemocných s APA oproti nemocným s IHA, což je dáno obecně známou výraznější nadprodukcí aldosteronu u nemocných s APA. Po rozdělení nemocných na muže a ženy se tento rozdíl dostatečně neprojevil ve skupině mužů.

5.2 Konfirmační test

Konfirmační test byl z provozních důvodů proveden pouze u 49 nemocných ze souboru 126 nemocných, u kterých byl proveden posturální test. Výsledky konfirmačního testu a některých antropometrických a laboratorních parametrů byly srovnávány mezi skupinami s APA a IHA u nemocných zahrnujících muže i ženy.

Podle očekávání nebylo dosaženo dostatečné suprese aldosteronu u většího počtu nemocných s APA, než s IHA, což jak bylo poznamenáno výše souvisí

s výraznější nadprodukcí aldosteronu u nemocných s APA, třebaže hodnoty krevního tlaku byly u našeho souboru nemocných o několik mm Hg vyšší u nemocných s IHA.

Nejdůležitějším nálezem konfirmačního testu je dosažení nižší suprese aldosteronu po podání nálože fyziologického roztoku u nemocných s APA. Teoreticky by proto mohla vyšší hodnota aldosteronu po supresním testu být považována za laboratorní ukazatel jeho nadprodukce při APA. K ověření této hypotézy by bylo zapotřebí provedení prospektivní studie na větším počtu nemocných, neboť náš soubor 49 nemocných se kromě uvedených hodnot krevního tlaku lišil i v dalších laboratorních hodnotách, a proto zobecnění jeho výsledků pro širší populaci nemocných s primárním hyperaldosteronismem by byla problematická.

6. Závěr

K rozlišení dvou nejčastějších forem primárního hyperaldosteronismu APA a IHA je posturální test u většiny nemocných prakticky nepoužitelný. Naopak vyšší hodnota aldosteronu u APA po podání fyziologického roztoku během konfirmačního testu by mohla být považována za laboratorní ukazatel jeho nadprodukce při APA. Toto tvrzení ale nelze zobecnit pro širší populaci z důvodu malého souboru nemocných a bylo by nutné ho potvrdit testováním na větším souboru.

Použitá literatura

1. Kaplan N. M.: Primary Aldosteronism. In: *Kaplan's Clinical Hypertension*. 9th ed. Kaplan N. M.; Flynn J. T. (Ed.). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2006, s. 410 – 433
2. Stárka L.; Blahoš J.; Svačina Š.; Juhaňák S.: *Endokrinologie*. Praha, TRITON 2010.
3. Pacák K.; Lazúrová I. et al.: *Endokrinní nádory nadledvin v současné klinické praxi*. Praha , Galén 2011
4. Widimský J. jr.: Endokrinní hypertenze. In: *Endokrinologie, interdisciplinární obor*. Blahoš J.; Zamrazil V. (Ed.). Praha, TRITON 2006
5. Mulatero P.; Rabbia F.; Milan A.; Paglieri C.; Morello F.; Chiandussi L.; Veglio F.: Drug Effects on Aldosterone/Plasma Renin Activity Ratio in Primary Aldosteronism. *Hypertension* **40**, 897–902 (2002)
6. <http://www.toplekar.cz/laboratorni-hodnoty/aldosteron.html>; 15.5.2013
7. Mulatero P.; Stowasser M.; Loh K. C. et al. Increased Diagnosis of Primary Aldosteronism, Including Surgically Correctable Forms. In Centers from Five Continents. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **89**:3, 1045–1050 (2004).
8. <http://cs.wikipedia.org/wiki/Aldosteron>; 28. 4. 2013
9. Seiler L.; Rump L. C.; Schulte-Mönting J.; Slawik M.; Borm K.; Pavenstädt H.; Felix Beuschlein F.; Reincke M.: Diagnosis of primary aldosteronism: value of different screening parameters and influence of antihypertensive medication. *European Journal of Endocrinology* **150**, 329–337 (2004)
10. Nanba K.; Tamanaha T.; Nakao K.; Kawashima S.-T.; Usui T.; Tagami T.; Okuno H.; Shimatsu A.; Suzuki T.; Naruse M.: Confirmatory Testing in Primary Aldosteronism. *J. Clin Endocrinol Metab* **97**:5, 1688–1694 (2012)
11. Mancia G.; De Backer G.; Dominiczak A. et al.: Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* **28**:12, 1462-1536 (2007)
12. Hynie S.: *Farmakologie v kostce*. 2. vyd. Praha. TRITON 2001
13. Balas M.; Zosin I.; Maser-Gluth Ch.; Hermsen D.; Cupisti K.; Schott M.; Schinner S.; Knoefel W. T.; Scherbaum W. A.; Willenberg H. S.: Indicators of

- mineralocorticoid excess in the evaluation of primary aldosteronism. *Hypertension Research* **33**, 850–856 (2010)
14. <http://www.toplekar.cz/laboratorni-hodnoty/renin.html>; 15.5.2013
 15. Feltynowski T.; Ignatowska-Swilalska H.; Wocial B.; Lewandowski J.; Chodakowska J.; Januszewicz W.: Postural stimulation test in patients with aldosterone producing adenomas. *Clinical Endocrinology* **41**, 309-314 (1994)
 16. Funder J. W.; Carey R. M.; Fardella C. *et al.*: Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **93**:9, 3266-3281 (2008)
 17. Ganguly A.: Primary Aldosteronism. *New England Journal of Medicine* **339**:25, 1828-1834 (1998)
 18. Greene E. L.; Kren S.; Hostetter T. H.; Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *The Journal of Clinical Investigation* **98**:4, 1063-1068 (1996)
 19. Hollenberg N. K.: Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int* **66**:1, 1-9 (2004)
 20. Rocha R.; Funder J. W.: The Pathophysiology of Aldosterone in the Cardiovascular System. *Annals of the New York Academy of Sciences* **970**:1, 89-100 (2002)
 21. Rossi G.; Boscaro M.; Ronconi V. *et al.*: Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends in Endocrinology and Metabolism* **16**:3, 104-107 (2005)
 22. Rizzoni D.; Paiardi S.; Rodella L. *et al.*: Changes in Extracellular Matrix in Subcutaneous Small Resistance Arteries of Patients with Primary Aldosteronism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **91**:7, 2638-2642 (2006)
 23. Rocha R.; Rudolph A. E.; Frierdich G. E. *et al.*: Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* **283**:5, H1802-H1810 (2002)
 24. Weber K.; Brilla C.: Pathological hypertrophy and cardiac interstitium fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* **83**, 1849-1865 (1991)

25. Neves M. F.; Amiri F.; Virdis A. *et al.*: Role of aldosterone in angiotensin II-induced cardiac and aortic inflammation, fibrosis, and hypertrophy. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* **83**, 999-1006 (2005)
26. Indra T.; Holaj R.: Je orgánové postižení u primárního hyperaldosteronizmu častější než u esenciální hypertenze? *Cor et vasa: časopis České kardiologické společnosti* **53**, 449–453 (2011)
27. Milliez P.; Girerd X.; Plouin P.-F. *et al.*: Evidence for an Increased Rate of Cardiovascular Events in Patients With Primary Aldosteronism. *Journal of the American College of Cardiology* **45**:8, 1243-1248 (2005)
28. Steichen O.; Amar L.; Plouin P.: Cardiovascular Complications in Patients With Primary Hyperaldosteronism: A Controlled Cross-Sectional Study: Pp.18.178. *Journal of Hypertension*
29. Zelinka T.; Widimský J.: "Primární hyperaldosteronismus - endokrinní onemocnění s kardiovaskulárními projevy." *Vaskulárna medicína* **3**:3, 132-134 (2011)
30. Halimi J.-M.; Mimran A.; Albuminuria in untreated patients with primary aldosteronism or essential hypertension. *Journal of Hypertension* **13**:12, 1801-1802 (1995)
31. Reincke M.; Rump L. C.; Quinkler M. *et al.*: Risk Factors Associated with a Low Glomerular Filtration Rate in Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* **94**:3, 869-875 (2009)
32. Rossi G. P.; Barisa M.; Belfiore A. *et al.*; The aldosterone–renin ratio based on the plasma renin activity and the direct renin assay for diagnosing aldosterone-producing adenoma. *Journal of Hypertension* **28**:9, 1892–1899 (2010)
33. Trenkel S.; Seifarth C.; Schobel H.; Hahn E. G.; Hensen J.: Ratio of serum aldosterone to plasma renin concentration in essential hypertension and primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **110**, 80–85 (2002)
34. Nomura K.; Toraya S.; Horiba N.; Ujihara M.; Aiba M.; Demura H.: Plasma Aldosterone Response to Upright Posture and Angiotensin II Infusion in Aldosterone-Producing Adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* **75**:1, 323–327 (1992)

35. Salvà M.; Cicala M. V.; Mantero F.: Primary Aldosteronism: The Role of Confirmatory Tests. *Horm Metab Res* **44**, 177–180 (2012)
36. Šomloová Z.; Widimský Jr. J.; et al.: The prevalence of metabolic syndrome and its components in two main types of primary aldosteronism. *J Hum Hypertens* **24**:10, 625-630 (2010)