

Univerzita Karlova  
1. lékařská fakulta  
Kateřinská 32  
121 08 Praha 2

**Oponentský posudek na habilitační práci MUDr. Ondřeje Petráka, Ph.D. z III. interní kliniky 1.LF UK a VFN v Praze, pro obor vnitřní nemoci**

Název práce: Metabolické a kardiovaskulární změny u endokrinní hypertenze.

Habilitační práce MUDr. Ondřeje Petráka, Ph.D., má 43 stran, 10 tabulek, 13 obrázků, 6 originálních článků týkajících se tématu práce, souhrn výsledků a závěr, seznam zkratk. Použitá literatura: 191 citací. Celkem 108 stran.

Vlastní publikace autora: 40 v impaktovaných časopisech, 41 v recenzovaných českých časopisech a sbornících, 2 knižní publikace.

Aktuálnost předkládané práce.

Autor se ve své práci zaměřil na dvě vybrané endokrinně podmíněné formy arteriální hypertenze – primární hyperaldosteronismus a feochromocytom. Důvodem je, že je členem Centra pro výzkum, diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze. V rámci týmu se zaměřuje na vybrané metabolické a kardiovaskulární změny u těchto forem sekundární hypertenze. Sekundární hypertenze tvoří asi 5-10 % všech forem vysokého krevního tlaku, především u těžších stupňů arteriální hypertenze a klinickou výhodou je, že vyvolávající příčina je často odstranitelná.

Cíl práce.

Ve vlastní výzkumné práci se věnoval vyšetření vlastností centrálních tepen elastického typu:

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

Výsledky.

V případě feochromocytomu autor zjistil vyšší rigiditu centrálních tepen ve srovnání s normotenzními kontrolami. Rok po úspěšné adrenalektomii dochází k poklesu, k hodnotám srovnatelným se zdravými kontrolami. Dále zjistil korelace rychlost šíření pulzové vlny (PWV) u pacientů s feochromocytomem a celkovým odpadem močového noradrenalinu za 24 hodin, hladinou C-reaktivního proteinu a glykemií nalačno. Změny v rigiditě centrálních tepen u pacientů s feochromocytomem jsou způsobené v důsledku nadprodukce katecholaminů. Lze předpokládat jejich nepřímý vliv na poruchy elasticity velkých tepen v důsledku paroxysmální či trvalé hypertenze, potencované výraznější variabilitou krevního tlaku, ale i přímým vlivem noradrenalinu na buňky hladké svaloviny a fibroblasty v cévní stěně. Další vliv může mít hyperglykémie a aktivace zánětlivého procesu. Všechny tyto faktory tak mohou potencovat vyšší kardiovaskulární riziko u nemocných s feochromocytomem.

U pacientů s primárním hyperaldosteronismem zjistil vyšší aortální rigiditu nejen ve srovnání s kontrolní skupinou, ale i ve srovnání se skupinou esenciálních hypertoniků. Tyto rozdíly zůstaly statisticky významné i po adjustaci na všechny ostatní sledované proměnné. Zjistil také výraznější pokles PWV u pacientů rok po adrenalektomii ve srovnání se skupinou léčenou farmakologicky spironolaktonem. Přestože neprokázal žádné korelace mezi hladinami aldosteronu a PWV, zjištěné změny v centrálním řečišti nasvědčují na významnější alteraci, než by odpovídalo pouhému vlivu krevního tlaku a nepřímo ukazuje na efekt aldosteronu na cévní stěnu. Tyto výsledky mohou přispět k vysvětlení vyššího výskytu kardiovaskulárních komplikací u nemocných s primárním hyperaldosteronismem ve srovnání s esenciálními hypertoniky.

Ve druhé části se zabýval studiem energetického metabolismu a známkami zánětu nízkého stupně pomocí biochemicky detekovatelných markerů.

U pacientů s feochromocytomem zjistil pomocí nepřímé kalorimetrie hypermetabolický stav charakterizovaný vzestupem klidové energetické potřeby průměrně o 10 % ve srovnání s predikovanou hodnotou a současně prokázal normalizaci klidové energetické potřeby rok po úspěšném odstranění tumoru. Dále také zjistil i regresi prozánětlivého stavu definovaného koncentrací leukocytů, C-reaktivního proteinu a prozánětlivých cytokinů (TNF-alfa, IL-6 a IL-8). Dále zjistil, že nadprodukce katecholaminů u pacientů s feochromocytomem vede k aktivaci nespecifické imunity s významně vyšší hladinou zánětlivých parametrů se srovnáním s ostatními formami hypertenze a zdravými kontrolami. Významný pokles opět nastává po úspěšném odstranění tumoru, což potvrzuje vliv katecholaminů. Nedochází však k úplné normalizaci ve srovnání s kontrolní skupinou. Chronický zánět se tak může podílet v ovlivnění kardiovaskulárního systému, neboť souvislost s aterosklerózou byla opakovaně popsána.

Diskuze.

Předložena práce přispívá ke zlepšení znalostí o patofyziologii a hlavně orgánových komplikacích u endokrinně podmíněných forem hypertenze. U pacientů s feochromocytomem dochází ke změně vlastností velkých tepen v souvislosti s nadprodukcí katecholaminů. Zvýšená cévní rigidita souvisí především s nadprodukcí noradrenalinu ale i sekundárně se zvýšenou hladinou glykémie. Stejně tak u pacientů s primárním hyperaldosteronismem dochází k výraznějším změnám v centrálním tepenném řečišti oproti esenciální hypertenzi při srovnatelných hodnotách krevního tlaku. To může být příčinou vyššího výskytu kardiovaskulárních komplikací u pacientů s primárním hyperaldosteronismem. Nadprodukce katecholaminů u nemocných s feochromocytomem je provázána hypermetabolickým stavem a řadou metabolických a biochemických abnormalit. Úspěšné odstranění nádoru vede k normalizaci tohoto stavu. Chronický prozánětlivý stav, oxidativní stres a inzulinorezistence se mohou tak podílet na postižení kardiovaskulárního systému.

Dotazy:

1. V diagnostice primárního hyperaldosteronismu se používají separované odběry z nadledvinových žil. Toto vyšetření závisí na vyšetřujícím, na počtu provedených vyšetření a také tato vyšetření nejsou zcela standardizována. Jsou jiné metody, kromě CT, které by diagnostiku zpřesnily a zjednodušily?
2. Využívá se ještě biopsie nadledvin. U kterých stavů?
3. Nejčastěji se setkáváme s drobnými, hypodenzními tumory nadledvin u starších, polymorbidních pacientů. Máme je dále došetřovat?
4. Sledovali jste kromě kardiovaskulárních a metabolických změn u feochromocytomu a primárního hyperaldosteronismu také poškození ledvin?

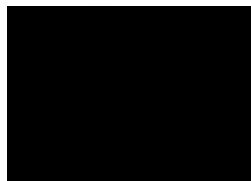
Shrnutí.

Předložená práce předkládá nové poznatky o patofyziologii a kardiovaskulárních a metabolických komplikacích u feochromocytomu a primárního hyperaldosteronismu. Pro praxi je zcela zásadní včasná diagnostika a odstranění nádorů, což může vést téměř k normalizaci stavu ve srovnání s pacienty s esenciální hypertenzí a normotenzními jedinci. Odstranění nádorů může vést nejen k ovlivnění tlaku, ale i k prevenci kardiovaskulárních a metabolických postižení. Zde se nabízí další možnosti pokračování tohoto sledování směrem k metabolickému syndromu, tedy dalším rizikovým faktorům, které navzájem úzce souvisí.

Na stanovené cíle práce jsou jasně formulované odpovědi se zasvěcenou diskuzí. Autor předloženou práci prokazuje, že je uznávaným odborníkem, jeho výstupy patří k prioritním v daném oboru. Habilitační práce je pečlivě sepsána, se srozumitelnými závěry a výhledem do budoucnosti. Má uvedenu rozsáhlou literaturu, která je vhodně doplněna grafy a tabulkami. Autor má bohatou přednáškovou a publikační činnost, jak u nás, tak v zahraničí.

Habilitační práce splnila stanové podmínky, a proto doporučuji přijmout ji v předložené formě a na jejím základě udělit MUDr. Ondřeji Petrákovi Ph.D. akademický titul docent pro obor vnitřní nemoci.

V Brně dne 7.8.2018



prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.  
přednosta II. interní kliniky  
FN u sv. Anny v Brně  
Pekařská 656/53  
656 91 Brno