

**UNIVERZITA KARLOVA**

**1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**



**Metabolické a kardiovaskulární změny u endokrinní hypertenze.**

**Habilitační práce**

**MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D.**

**Praha 2018**

## Obsah:

<b>1. ÚVOD</b> .....	5
<b>2. ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKY VYBRANÝCH FOREM ENDOKRINNÍ HYPERTENZE</b> .....	6
2.1. PRIMÁRNÍ HYPERALDOSTERONISMUS .....	6
2.1.1. Patofyziologie .....	6
2.1.2. Geneticky podmíněné formy .....	8
2.1.2.1. <i>Familiární hyperaldosteronismus I. typu</i> .....	8
2.1.2.2. <i>Familiární hyperaldosteronismus II. typu</i> .....	9
2.1.2.3. <i>Familiární hyperaldosteronismus III. typu</i> .....	9
2.1.3. Klinické projevy .....	10
2.1.4. Diagnostika .....	11
2.1.4.1. <i>Screening</i> .....	11
2.1.4.2. <i>Laboratorní diagnostika</i> .....	12
2.1.4.3. <i>Morfologická diagnostika</i> .....	15
2.1.5. Terapie .....	17
2.1.5.1. <i>Spironolakton</i> .....	18
2.1.5.2. <i>Eplerenon</i> .....	19
2.1.5.3. <i>Inhibitory aldosteronsyntázy</i> .....	20
2.1.5.4. <i>Dexametazon</i> .....	20
2.2. FEOCHROMOCYTOM .....	22
2.2.1. Patofyziologie .....	22
2.2.2. Geneticky podmíněné formy .....	25
2.2.2.1. <i>Von Hippel-Lindauova choroba</i> .....	26
2.2.2.2. <i>Mnohočetná endokrinní neoplazie 2. typu</i> .....	26
2.2.2.3. <i>Syndrom mnohočetné familiární paragangliomatózy</i> .....	27
2.2.2.4. <i>Von Recklinghausenova neurofibromatóza</i> .....	27
2.2.2.5. <i>Pacákův-Zhuangův syndrom</i> .....	27
2.2.3. Klinické projevy .....	29
2.2.4. Diagnostika .....	32
2.2.4.1. <i>Laboratorní diagnostika</i> .....	32

2.2.4.2. <i>Morfologická diagnostika</i> .....	33
2.2.4.3. <i>Genetické testování</i> .....	34
2.2.5. <i>Terapie</i> .....	35
<b>3. SOUHRN PUBLIKOVANÝCH VÝSLEDKŮ</b> .....	36
3.1. Závěry publikované u primárního hyperaldosteronismu.....	36
3.2. Závěry publikované u feochromocytomu.....	37
3.3. Závěry publikované u těžké, nekontrolovatelné art.hypertenze.....	38
<b>4. VLASTNÍ VÝZKUMNÁ PRÁCE</b> .....	39
4.1. Práce sledující kardiovaskulární změny u pacientů s primárním hyperaldosteronismem a feochromocytomem .....	39
4.1.1. Vyšetření vlastností centrálních tepen elastického typu.....	39
4.1.2. Základní metodologie ve vyšetřování centrálních tepen.....	40
4.1.2.1. <i>Analýza pulzové vlny</i> .....	40
4.1.2.2. <i>Vyšetření rychlosti šíření pulzové vlny aortou</i> .....	42
4.1.3. Výsledky publikované v impaktovaných časopisech.....	43
4.2. Práce sledující metabolické a biochemické změny u pacientů s primárním hyperaldosteronismem a feochromocytomem.....	63
4.2.1. Výsledky publikované v impaktovaných časopisech .....	63
4.3. Souhrn výsledků .....	85
<b>6. ZÁVĚR</b> .....	87
<b>7. SOUHRN VŠECH DOSAVADNÍCH PUBLIKACÍ AUTORA</b> .....	88
<b>8. SEZNAM ZKRATEK</b> .....	95
<b>9. POUŽITÁ LITERATURA</b> .....	97

## Poděkování

V první řadě patří poděkování mému učiteli prof. MUDr. Jiřímu Widimskému, DrSc., za odborné vedení, všestrannou podporu a pomoc již od dob mého postgraduálního studia. Díky jeho trvalému zájmu, trpělivosti a porozumění mohu dnes předkládat tuto habilitační práci.

Dále bych rád poděkoval celému týmu lékařů Centra pro výzkum, diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze při III. interní klinice VFN a 1.LF UK, jmenovitě především doc. MUDr. T. Zelinkovi, CSc., doc. MUDr. R. Holajovi, CSc., MBA, as. MUDr. B. Štrauchovi, Ph.D., as. MUDr. J. Rosovi, Ph.D. a as. MUDr. Z. Krátké, Ph.D. za vynikající spolupráci, cenné rady a připomínky. Dobře fungující výzkumný tým je základem každé vědecké činnosti. Naše práce by se neobešla bez pomoci sesterského týmu a laborantek III. interní kliniky VFN a 1.LF UK a Laboratoře pro endokrinologii a metabolismus při III. interní klinice VFN a 1.LF UK, kterým patří také můj velký dík. Zvláštní poděkování patří i prof. MUDr. M. Haluzíkovi, DrSc. a jeho laboratornímu týmu.

V neposlední řadě bych chtěl poděkovat přednostovi III. interní kliniky VFN a 1.LF UK prof. MUDr. Š. Svačinovi, DrSc. MBA, díky němuž jsem mohl růst po stránce vědecké i odborné lékařské.

Velký obdiv a největší poděkování bych chtěl vyjádřit své manželce Radce a dětem Matějovi a Karolínce za jejich podporu, trpělivost a toleranci.

## 1. Úvod

Sekundární hypertenze je charakterizována přítomností konkrétní vyvolávající příčiny vysokého krevního tlaku, která je často odstranitelná. Tvoří asi 5-10% všech forem vysokého krevního tlaku a častěji se vyskytuje u těžších stupňů arteriální hypertenze. Základní formy sekundární hypertenze jsou renální (renovaskulární a renoparenchymatózní), endokrinně podmíněné (primární hyperaldosteronismus, feochromocytom, Suchánkův syndrom, primární hyperparatyreóza, poruchy funkce štítné žlázy a akromegalie), syndrom spánkové apnoe a dále řada dalších vzácnějších forem, často geneticky vázaných.

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

Ve své habilitační práci jsem zaměřil na dvě vybrané endokrinně podmíněné formy arteriální hypertenze – primární hyperaldosteronismus a feochromocytom. Jako jeden z členů Centra pro výzkum, diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze se na tato dvě onemocnění úzce specializují. V rámci celého týmu se snažíme sledovat vybrané metabolické a kardiovaskulární změny u těchto forem vysokého tlaku ve srovnání s esenciálními hypertonií a zdravou populací.

## 2. Základní charakteristiky vybraných forem endokrinní hypertenze

### 2.1. Primární hyperaldosteronismus

Je definován jako syndrom způsobený autonomní nadprodukcí aldosteronu z kůry nadledvin. Poprvé byl popsán polským autorem Litynským v roce 1953 (Litynski, 1953), ale do širšího povědomí se dostal až po zveřejnění J.W.Connem (Conn, 1955), po kterém se též nazývá Connův syndrom. Patří mezi nejčastější endokrinně podmíněné hypertenze a bývá diagnostikován v různých populacích mezi neselektovanými hypertoniky u 5 až 14% pacientů (Fardella et al., 2000; Gordon et al., 1994; Loh et al., 2000; Rossi et al., 2006; Young, 2003) a až u 20% pacientů s těžkou hypertenzí (Calhoun et al., 2002; Štrauch et al., 2003). Na našem pracovišti se prevalence primárního hyperaldosteronismu dlouhodobě nemění a dosahuje skoro 20% v preselektované populaci pacientů s těžkou arteriální hypertenzí (Petrák et al., 2016; Štrauch et al., 2003). Onemocnění je podmíněno buď bilaterální hyperplazií (tzv. idiopatický primární hyperaldosteronismus) anebo unilaterálním adenomem nadledviny, další varianty jako kombinace hyperplazie a adenomu, unilaterální adrenální hyperplazie, familiární hyperaldosteronismus I. a II. typu či karcinom kůry nadledviny jsou méně časté (tabulka 1) (Mattsson and Young, 2006; Young, 2007). Onemocnění se nejčastěji vyskytuje mezi 30. a 50. rokem života, více u žen než u mužů (Widimský Jr. and Widimský, 2014).

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

Upraveno dle (Mattsson and Young, 2006).

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

#### 2.1.1. Patofyziologie

Nadprodukce aldosteronu je charakterizována mírnou expanzí plazmatického volumu, retencí sodíku a zvýšenou periferní rezistencí (Williams et al., 1984). Jedná se o krajní formu

sůl senzitivní (nízkoreninové) hypertenze. Aldosteron zvyšuje krevní tlak prostřednictvím retence sodíku zprostředkované mineralokortikoidními receptory v ledvinách (obrázek 7).

Mineralokortikoidní receptor je lokalizován v cytosolu a po vazbě ligandu vytváří ligand-receptorový komplex, který vstupuje do jádra a váže se ke specifickým sekvencím nukleotidů (promotorům) sousedícími s geny, jejichž transkripci aktivuje (Arriza et al., 1987). Největší výskyt je v buňkách distálního tubulu, ale nalezneme je i ve sběrných kanálcích ledviny, v epiteliálních buňkách slinných žláz a tlustého střeva. Aldosteron se snadno váže na mineralokortikoidní receptor i za přítomnosti mnohem vyšších koncentrací glukokortikoidů, které mají k tomuto receptoru stejnou afinitu. Specificitu této vazby zajišťuje enzym 11- $\beta$ -hydroxysteroid-dehydrogenáza, která konvertuje kortikosteron na kortizon, který se na receptor neváže (Farman and Rafestin-Oblin, 2001). Za fyziologických okolností je syntéza aldosteronu stimulována především angiotensinem II a méně ACTH či hladinou kalémie.

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

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

K výši krevního tlaku u primárního hyperaldosteronismu mohou přispívat další biologické účinky aldosteronu, zprostředkované mineralokortikoidními receptory v ostatních tkáních, jistě potencované doprovodnou hypernatrémii. U pacientů s déle trvajícím formami

primárního hyperaldosteronismu byla popsána vysoká prevalence hypertrofie levé komory srdeční a ischemie myokardu (Indra et al., 2012; Matsumura et al., 2006; Napoli et al., 1999), cerebrovaskulárních příhod a renální insuficience (Nishimura et al., 1999) ve srovnání s esenciálními hypertoniky. Aldosteron má také rychlý negenomický účinek zprostředkovaný interakcí s minerokortikoidním receptorem, který vede k poškození cév (Duprez et al., 2000), stimuluje fibrózu myokardu (Weber, 2000) a ledvin s albuminurií (Brown, 2005), takže tyto změny nejsou pouze důsledkem přítomné hypertenze. Naše data ukazují, že nadprodukce aldosteronu vede k akceleraci cévních změn, jako je zvýšení rychlosti šíření pulzové vlny, jak centrální (Štrauch et al., 2006), tak periferní (Rosa et al., 2012) a zvětšení tloušťky komplexu intima-media krčních tepen (Holaj et al., 2007) ve srovnání s esenciálními hypertoniky. Tyto změny jsou do určité míry reverzibilní při kauzální léčbě tohoto onemocnění (Holaj et al., 2015; Indra et al., 2015; Štrauch et al., 2008)

U normotenzních pacientů s dexametazon supresibilním hyperaldosteronismem byla prokázána horší srdeční funkce ve srovnání s normotenzními kontrolami (Stowasser et al., 2005). Navíc u nepoznaných případů familiárního hyperaldosteronismu I. typu byla popsána zvýšená incidence cévních mozkových příhod (zejména krvácení z intrakraniálních aneuryzmat) (Litchfield et al., 1998).

Vliv aldosteronu není omezen jen na vlastní kardiovaskulární systém. U pacientů s primárním hyperaldosteronismem se vyskytuje častěji metabolický syndrom (Fallo et al., 2006) s inzulinovou rezistencí (Widimský et al., 2000), která se po úspěšné operaci upravuje (Šindelka et al., 2000). Zdá se však, že nemocní s jednotlivými formami primárního hyperaldosteronismu se fenotypově odlišují. Idiopatický primární hyperaldosteronismus je svým metabolickým profilem více podobný esenciálním hypertonikům s metabolickým syndromem, zatímco nemocní s aldosteronem produkujícím adenomem mají metabolický profil zcela odlišný (Šomlóová et al., 2012; Šomlóová et al., 2010).

Negativní působení aldosteronu je příčinou častějších kardiovaskulárních komplikací u pacientů s primárním hyperaldosteronismem ve srovnání s esenciálními hypertoniky (Milliez et al., 2005).

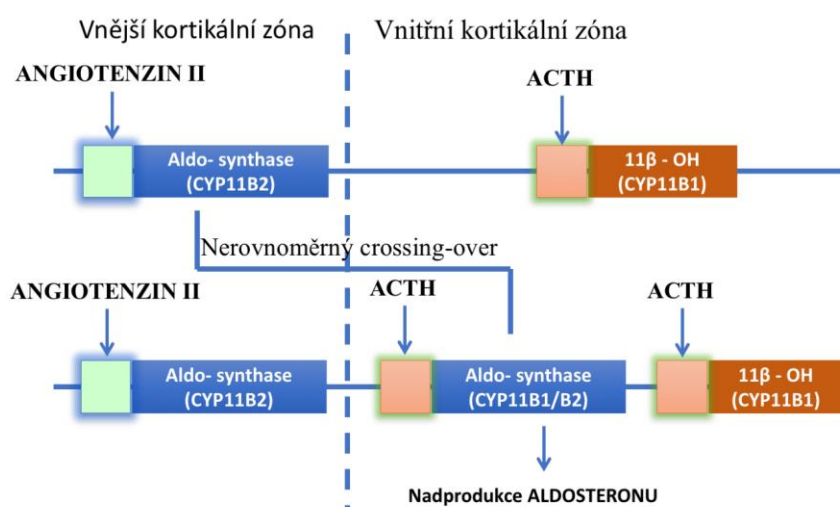
## **2.1.2. Geneticky podmíněné formy**

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

Familiární hyperaldosteronismus I. typu (dexametazon supresibilní typ) je vzácnou autosomálně dominantně dědičnou formou. Příčinou je přítomnost chimérického genu aldosteron-syntázy (řídícího syntézu aldosteronu) s regulační oblastí genu pro 11-beta



hydroxylázu, jenž vzniká poruchou crossing-overu (oba geny jsou lokalizovány vedle sebe na 8. chromozomu) (Dluhy and Lifton, 1999). Následkem je syntéza aldosteronu řízená ACTH v oblasti zona fasciculata, kde normálně k syntéze aldosteronu nedochází (obrázek 1). Podání nízké dávky dexamethazonu suprimuje ACTH a tudíž vede k ústupu hyperaldosteronismu a normalizaci krevního tlaku. U pacientů nacházíme často těžkou rezistentní hypertenzi, ale byly popsány i normotenzní rodiny (Dluhy and Lifton, 1999). Diagnóza se stanovuje pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) detekující přítomnost chimérického genu.



**Obrázek 1. Příčiny vzniku familiárního hyperaldosteronismu I. typu.** Schematické znázornění vzniku chimérického genu při inadekvátním crossing-overu (Mattsson and Young, 2006).

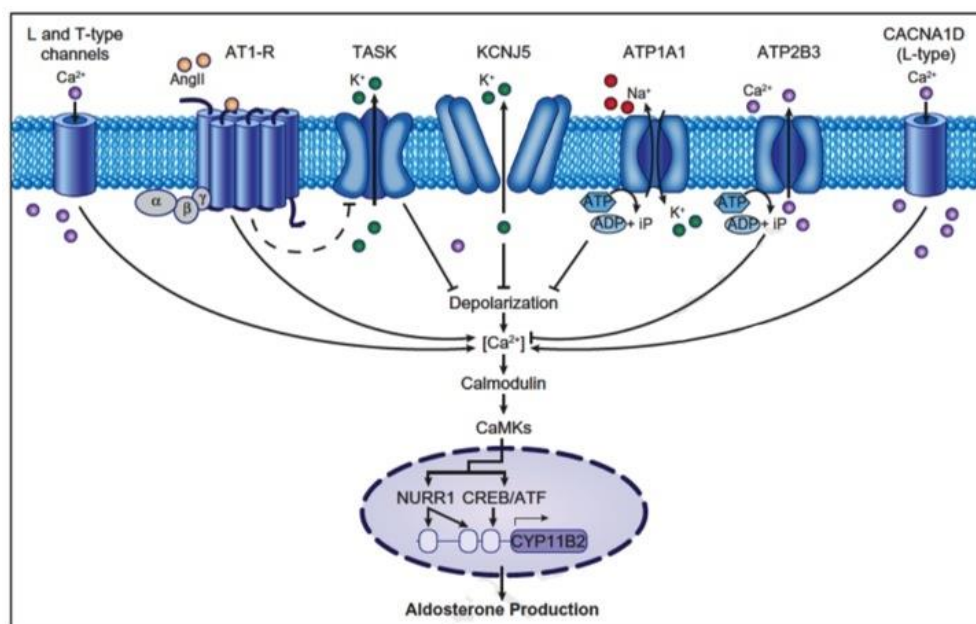
#### 2.2.2.2. *Familiární hyperaldosteronismus II. typu*

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

#### 2.2.2.3. *Familiární hyperaldosteronismus III. typu*

Familiární hyperaldosteronismus III. typu je podmíněn mutací genu *KCNJ5* (potassium voltage-gated channel subfamily J member 5) (Boukroun et al., 2012), který kóduje jeden z káliových kanálů obsažený hojně v zona glomerulosa nadledvin (obrázek 2), jehož funkce spočívá v udržování membránového potenciálu (Monticone et al., 2015). Porucha toho kanálu

vede k nadměrné depolarizaci a růstu buněk provázené kontinuální nadprodukcí aldosteronu (Choi et al., 2011). Germinální mutace byla popsána v rodině s výskytem těžké hypertenze na podkladě primárního hyperaldosteronismu s objemnými bilaterálními expanzemi nadledvin s rozvojem onemocnění v dětském věku (Geller et al., 2008). Zárodečná mutace je extrémně vzácná, ale výskyt somatické mutace se pohybuje mezi 30-65% pacientů s aldosteron produkujícím adenomem, přičemž častější je pozorován u asiátů, žen (70%) a mladších jedinců a bývá spojena s vyššími předoperačními hladinami aldosteronu (Taguchi et al., 2012; Williams et al., 2016). Mutace tak způsobuje více hormonálně aktivní formy aldosteronismu s těžkými hypokalémiemi.



**Obrázek 2. Znázornění funkce kaliového kanálu KCNJ5 v zona glomerulóza nadledviny.**

Převzato z Monticone et al., 2014.

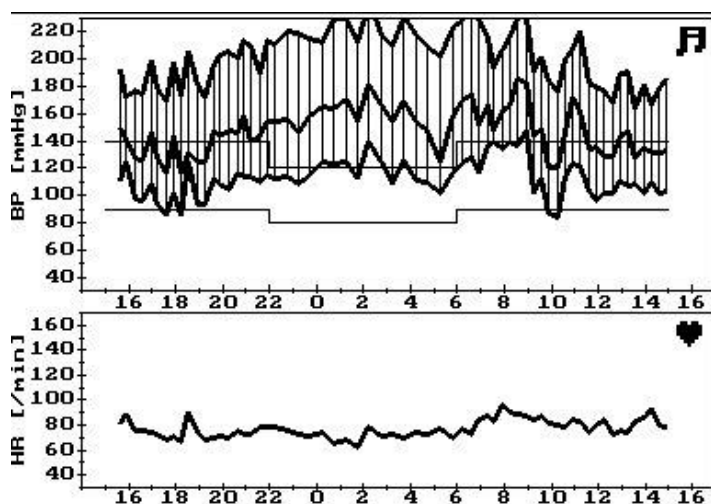
### 2.1.3. Klinické projevy

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

Arteriální hypertenze je většinou středně těžká až těžká, mnohdy farmakorezistentní. Ve studiích 24 hodinového monitorování arteriálního tlaku je popisován tzv. non-dipping fenomén, při kterém nedochází k fyziologickému poklesu krevního tlaku ve spánku, naopak je pozorován paradoxní vzestup tzv. reverzní dipping (obrázek 3) (Petrák and Widimský Jr., 2015; Uzu et al., 1998; Zelinka et al., 2004). Právě chybějící noční pokles krevního tlaku je považován za jeden z faktorů spolupodílející se na častějších orgánových komplikacích ve

srovnání s esenciálními hypertonií. Vymizelá diurnální variabilita krevního tlaku se obnovuje po úspěšné adrenalectomii u pacientů s aldosteron produkujícím adenomem (Uzu et al., 1998). Vzácně byly popsány případy normotenzních pacientů s prokázaným primárním hyperaldosteronismem (Vantighem et al., 1999).

Hypokalémie se může projevit neuromuskulárními poruchami, svalovou slabostí, poruchami srdečního rytmu (extrasystoly, fibrilace síní) a mírnou polyurií (při kaliopenické nefropatii). Vzácně může být prvním projevem primárního hyperaldosteronismu i maligní arytmie (komorová tachykardie typu torsade de pointes při prodloužení QT intervalu) (Maule et al., 2006; Zelinka et al., 2009). V současnosti je však výskyt hypokalémie méně častý, což je vysvětlováno časnějším záchytem počínajících forem primárního hyperaldosteronismu (Fogari et al., 2007).



**Obrázek 3. Záznam 24 hodinového krevního tlaku u 55leté ženy s primárním hyperaldosteronismem na terapii verapamilem a doxazosinem. Je patrna těžká systolicko-diastolická hypertenze s paradoxním nočním vzestupem tlaku (reverzní dipper). Průměrný krevní tlak za 24 hodin byl 201/112 mm Hg a tepová frekvence 77/min, v denní době 195/111 mm Hg, TF 79/min a v noční době 219/117 mm Hg, TF 72/min. (Zdroj: archiv autora)**

## 2.1.4. Diagnostika

### 2.1.4.1. Screening

Kdy bychom měli pomýšlet na tuto diagnózu?

- Při zjištění hypokalémie, ať již spontánní či diuretikem navozené.
- U každé farmakorezistentní hypertenze, ale i u hypertenze 2. či 3. stupně.
- U juvenilní hypertenze a/nebo u osob s prodělanou cévní mozkovou příhodou do 50 let věku.

- U nejbližších příbuzných pacienta s primárním hyperaldosteronismem.
- Při záchytu incidentalomu nadledviny.
- Při přítomnosti orgánového postižení větší míry než by mělo odpovídat tíži arteriální hypertenze.

#### 2.1.4.1. Laboratorní diagnostika

Základním screeningovým vyšetřením je poměr aldosteron : renin (ARR - aldosterone/renin ratio) (Hiramatsu et al., 1981; Stowasser et al., 2001). Po zavedení tohoto parametru se zvýšila četnost diagnózy primárního hyperaldosteronismu a bývá diagnostikován i u normokalemických hypertoniků (Fogari et al., 2007). Hladina aldosteronu by měla být vyšší nebo alespoň na horní hranici normy, neboť samotná suprese plazmatické reninové aktivity doprovází i jiné formy nízkoreninové hypertenze (Kaplan and Flynn, 2010). ARR může vzrůst po postavení (Montori et al., 2001) nebo při vysokém příjmu NaCl v potravě (Doulton et al., 2006). Ačkoliv se jedná o screeningové vyšetření, jeho senzitivita není optimální. Při trvajícím podezření a negativě prvního vyšetření je vhodné jeho další opakování (Tanabe et al., 2003). Pro zlepšení senzitivity je nutné dodržet standardní podmínky odběru (odběr provádět v ranních hodinách, nejméně 2 hodiny po probuzení ve stoji, substitucí korigovat hypokalémii a neomezovat perorální příjem soli).

Dříve se stanovovala plazmatická reninová aktivita, ale nově se přešlo na přímé stanovení imunoreaktivního reninu (DRC – direct renin concentration). Výhody této změny jsou jak v preanalytické, tak i analytické části vyšetření. Není již nutno vzorky ihned po odběru chladit a rychle transportovat do laboratoře a současně ke stanovení se používá ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) a nikoliv RIA (RadioImmunoAssay). Odpadá tak nutnost práce s radioaktivním materiálem. Hraniční hodnoty ARR závisí na užití metodě a zvolených jednotkách (tabulka 2).

	<i>PRA</i> (ng/ml/h)	<i>PRA</i> (pmol/l/h)	<i>DRC</i> (mU/l)	<i>DRC</i> (ng/l)
<b>Plazmatický aldosteron</b> (ng/dl)	30	2,5	3,7	5,7
<b>Plazmatický aldosteron</b> (pmol/l)	750	60	90	144

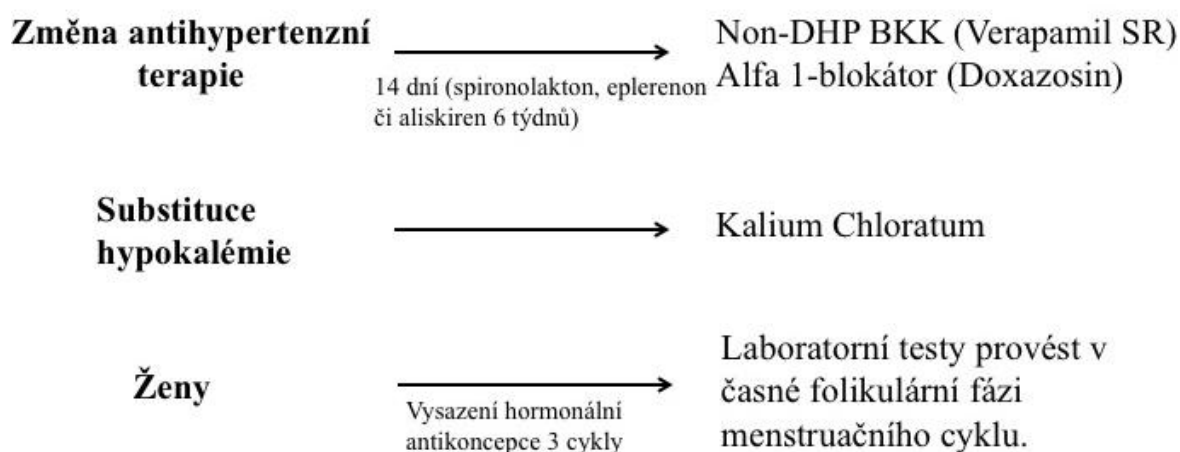
**Tabulka 2. Hraniční hodnoty poměru aldosteron/renin (ARR) dle užití metody a jednotek plazmatického imunoreaktivního reninu (DRC) resp. plazmatické reninové aktivity (PRA) a plazmatického aldosteronu (Funder et al., 2016).**

Před stanovením těchto hormonů je nutné vysadit antihypertenzní terapii, která jejich hladinu může ovlivňovat (beta-blokátory, diuretika, spironolakton, ACE inhibitory a sartany), nejlépe 2 týdny před plánovaným vyšetřením (u spironolaktonu, eplerenonu či aliskirenu nejméně 6 týdnů). Z bezpečnostních důvodů nahrazujeme chronickou terapii za léky minimálně ovlivňující ARR - selektivní  $\alpha$ -1 blokátor (doxazosin v postupně zvyšující se dávce dle hodnot tlaku a tolerance až do 16mg denně) a blokátor kalciového kanálu (verapamil v retardované formě, a to až do 480mg denně rozděleně do dvou denních dávek) (obrázek 3). Výjimku tvoří případy, kdy by tento postup byl pro pacienta rizikový (např. vysazení beta-blokátoru u ICHS po prodělaném infarktu myokardu, nebo u pacienta po cévní mozkové příhodě apod.). V takovém případě provádíme vyšetření bez vysazení doprovodné terapie. Nejsou to jen antihypertenziva, která mohou hodnoty poměru ARR ovlivnit. Tabulka 3 ukazuje seznam možných interferujících léků a dalších faktorů, které musíme při hodnocení laboratorního nálezu vzít do úvahy.

<i><b>Falešně pozitivní ARR</b></i>	<i><b>Falešně negativní ARR</b></i>
Beta - blokátory	Diuretika
Centrální alfa 2-agonisté ( $\alpha$ -methyl dopa)	Inhibitory ACE a AT-1 blokátory
Přímé inhibitory reninu	DHP-blokátory Ca kanálu
NSA	Přímé inhibitory reninu
Poškození ledvin	Hypokalemie
Nadměrný přívod NaCl v potravě	Restrikce NaCl v potravě
	SSRI
	Hormonální antikoncepce (progestin drosiprenon obsahuje spironolaktonové jádro)

**Tabulka 3. Vliv vybraných léků a dalších faktorů na ARR.** Přímé inhibitory reninu (aliskiren) jsou zmíněny v obou sloupcích, neboť zvyšují koncentrace přímého reninu (DRC), ale snižují plazmatickou reninovou aktivitu (PRA). Záleží tedy na metodě stanovení reninu (Funder et al., 2016). NSA- nesteroidní analgetika, SSRI – inhibitory zpětného vstřebávání serotoninu.

Další faktor, který může poměr ARR ovlivnit je fáze menstruačního cyklu u žen. Během luteální fáze dochází k poklesu přímého reninu, zatímco plazmatická reninová aktivita se nemění. Stanovení DRC v luteální fázi menstruačního cyklu tak může vést k vyšší incidenci falešně pozitivních výsledků u hypertoniček (Ahmed et al., 2011). Odběry by se měly plánovat do časně folikulární fáze. Obrázek 4 ukazuje zjednodušený postup přípravy před hormonálními odběry.



**Obrázek 4. Schematické znázornění postupu při diagnostice primárního hyperaldosteronismu.** Výjimku tvoří kardiovaskulárně riziková pacientka (s ICHS, po CMP, polymorbidita), kde je vysazení chronické antihypertenzní medikace kontraindikováno (Funder et al., 2016).

Jako pomocného vyšetření v diagnostice se užívalo tzv. posturálního testu (Hirohara et al., 2001). Dnes poskytuje pouze orientační informaci o možné formě primárního hyperaldosteronismu a na základě tohoto výsledku již neindikujeme pacienta k případné adrenalektomii. Test spočívá ve stanovení hladin plazmatického reninu, aldosteronu a kortizolu vleže po celonočním klidu a následně dvě hodiny po postavení. Hodnocení je založeno na odlišné regulaci sekrece aldosteronu u jednotlivých forem. V případě idiopatického hyperaldosteronismu (a také u zhruba 20% adenomů) je syntéza aldosteronu nadále regulována produkcí angiotenzinu II, a tedy dochází po postavení k vzestupu hladin aldosteronu o více než 30%. Naopak u 80% pacientů s aldosteron produkujícím adenomem či unilaterální hyperplazií je syntéza aldosteronu regulována pomocí ACTH a po postavení nedochází k vzestupu hladin plazmatického aldosteronu, dokonce může být i mírný pokles. Nezbytné je sledovat změny hladiny plazmatického kortizolu, protože výsledek můžeme interpretovat pouze při poklesu hladin kortizolu po postavení, a to z důvodu závislosti syntézy aldosteronu na aktivaci ACTH.

Dříve používané stimulační testy s furosemidem se již nepoužívají pro sporný diagnostický přínos a zhoršení hypokalémie.

Diagnózu primárního hyperaldosteronismu je nutné definitivně potvrdit některým ze supresních testů (tabulka 4). Principem těchto testů je posouzení míry supresibility aldosteronu po různých podnětech. Nejčastěji se provádí test se zátěží solí ve formě infúze 2 litrů fyziologického roztoku (Arteaga et al., 1985; Kem et al., 1971), perorální zátěží NaCl (Young and Klee, 1988) a nebo kaptoprilovým či fludrokortizonovým testem (Stowasser and Gordon,

2004), který je podstatně náročnější (vyžaduje cca 5 denní hospitalizaci). Na našem pracovišti se užívá test s infúzí fyziologického roztoku. Doporučený vyšetřovací algoritmus je ukázán na obrázku 6.

	<i>Postup provedení</i>	<i>Hodnocení</i>	<i>Nevýhody/ kontraindikace</i>
<b>Test s fyziologickým roztokem</b>	Podání 2 litrů fyziologického roztoku i.v. během 4 hodin. Před a po podání se měří hladiny plazm. aldosteronu.	Plazm. aldosteron: > 100 ng/l svědčí pro diagnózu PH 50-100 ng/l „šedá zóna“ < 50 ng/l vylučuje diagnózu PH	Kontraindikováno u pacientů s těžkou nekontrolovanou hypertenzí, renální insuficiencí, srdečním selháním a arytmiemi s těžkou hypokalémií.
<b>Perorální zátěž NaCl</b>	Zvýšení příjmu sodíku na 200 mmol denně (tj. cca 6g) po dobu 3 dnů. Sleduje se močový aldosteron ve 24 hodinovém sběru moči 3-4 den.	Močový aldosteron: >12ug/den (33,3 mmol/den) svědčí pro diagnózu PH < 10 ug/den (27,7 mmol/den) vylučuje PH	Kontraindikováno u pacientů s velmi těžkou nekontrolovanou hypertenzí, renální insuficiencí, srdečním selháním a arytmiemi s těžkou hypokalémií.
<b>Fludro-kortizonový supresní test</b>	Pacient užije 0,1mg fludrokortizonu á 6 hodin po dobu 4 dnů. Čtvrtý den se stanoví plazmatický renin, aldosteron a kortizol.	Plazmatický aldosteron po postavení v 10 hodin dopoledne >6 ng/dl potvrzuje diagnózu PH, za podmínky, že PRA je <1 ng/ml/h a koncentrace plazm. kortizolu je nižší než v 7 hodin ráno (k vyloučení vlivu ACTH)	Vyžaduje hospitalizaci několik dní.
<b>Kaptoprilový test</b>	Pacient užije 25–50 mg captoprilu p.o. po hodině stání či sezení. Odběry na plazm. aldosteron, renin a kortizol se provádí v čase 0, 1. a 2. hodinu po podání.	Za normálních okolností dochází k supresi aldosteronu o více než 30%.	Časté falešně negativní výsledky.

**Tabulka 4. Supresní testy užívané ke confirmaci primárního hyperaldosteronismu** (Funder et al., 2016). PH – primární hyperaldosteronismus, ACTH – adrenokortikotropní hormon

#### 2.1.4.2. Morfologická diagnostika

Po laboratorním potvrzení primárního hyperaldosteronismu se přistupuje k morfologické diagnostice. Provádí se CT či MRI vyšetření nadledvin. Onemocnění však může být způsobeno mikroadenomem, který je pod hranicí detekce obou metod a na druhé straně přítomná expanze nadledviny může být jen afunkčním adenomem (až 7% pacientů nad

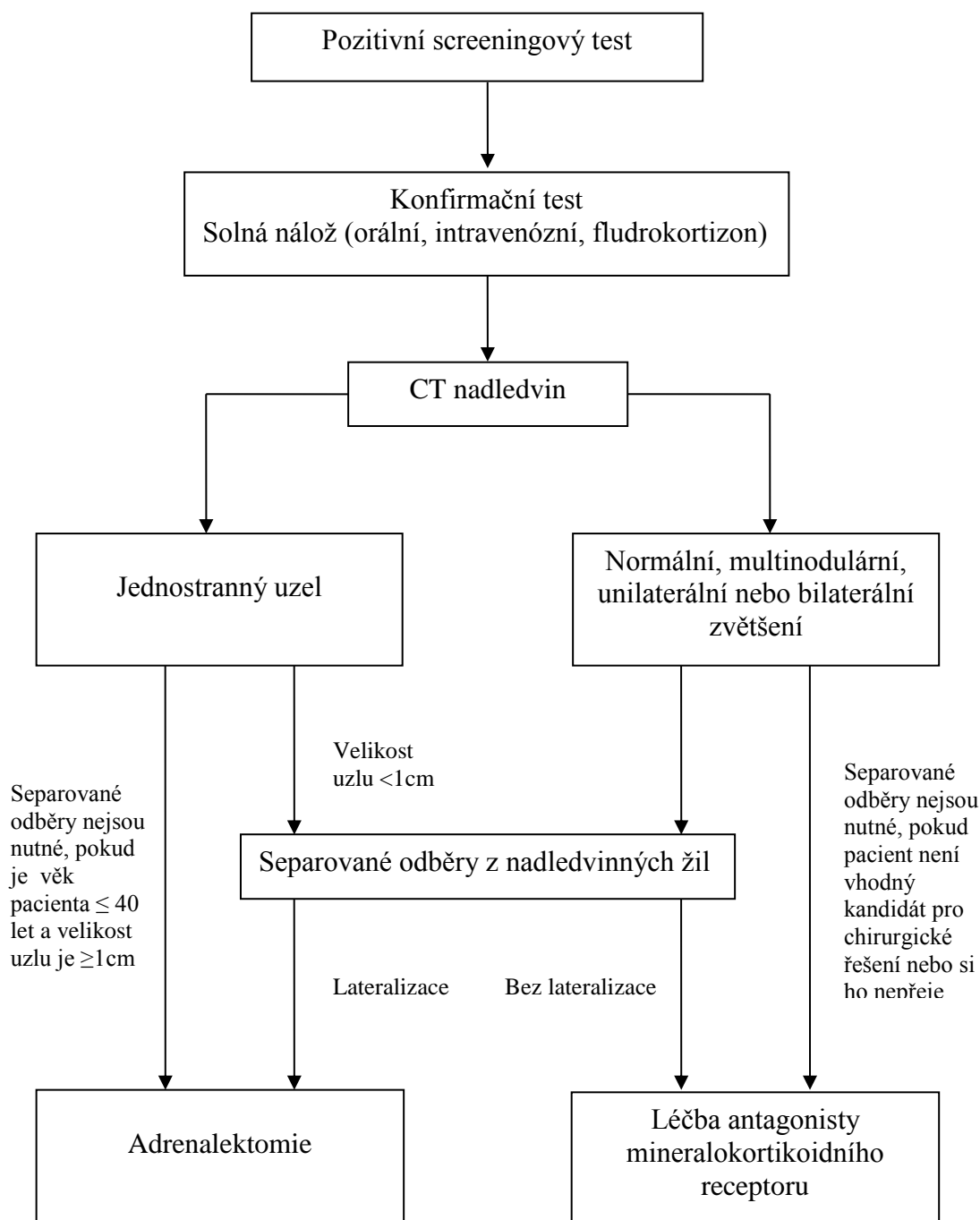
70 let může mít afunkční lézi nadledviny (Mansmann et al., 2004)). Samotná zobrazovací metoda v lokalizační diagnostice není dostatečná. Výjimku tvoří nález jednostranného hypodenzního solitárního adenomu nadledviny většího než 1 cm u osob do 40 let s plně vyjádřenou klinickou symptomatologií a výrazně zvýšeným plazmatickým aldosteronem ( $\geq 300$  ng/l). Zde je možné rovnou indikovat operační řešení (Funder et al., 2016). V ostatních případech se v současnosti k posouzení lateralizace nadprodukce aldosteronu volí selektivní odběry z nadledvinných žil (obrázek 5) (Gordon et al., 2001; Rossi et al., 2014; Young et al., 2004). Při tomto vyšetření se zavede cestou femorální žíly zavaděč a pomocí katetru se sonduje pravá a levá nadledvinná žíla. Selektivitu odběru určujeme pomocí stanovení hladin sérového kortizolu z pravé a levé nadledvinné žíly a dolní duté žíly. V současnosti máme k dispozici velmi rychlé stanovení tzv. rapid kortizolu, což umožňuje časnou analýzu a možnost opakování odběrů v jedné době (Auchus et al., 2014). Nevýhoda této metody spočívá v technické náročnosti (zejména kanylaci pravé nadledvinné žíly) (Doppman and Gill, 1996). Vyšetření by mělo být prováděno na specializovaném pracovišti zkušenými radiology. Správné hodnocení výsledků může být někdy obtížné (Zelinka et al., 2012a). Tato metoda je kontraindikována u pacientů s alergickou reakcí na kontrastní látku.

Další možností je scintigrafie nadledvin pomocí [ $^{131}$ I]-6- $\beta$ -jodomethyl-19-norcholesterolu po supresi dexametazonem (Sarkar et al., 1977). Nevýhodou této metody je délka vyšetření a možnost vizualizace pouze tumorů větších než 1,5cm (Nomura et al., 1990).



**Obrázek 5.** Skiagram zachycující katetr vsunutý do pravé nadledvinné žíly během separovaných odběrů z nadledvinných žil (zdroj: archiv autora)





**Obrázek 6. Algoritmus při vyšetření primárního hyperaldosteronismu.** Upraveno podle (Mattsson and Young, 2006).

### 2.1.5. Terapie

V případě, že byla diagnostikována jednostranná nadprodukce aldosteronu v důsledku adenomu či hyperplazie, je indikována laparoskopická adrenalektomie (Meria et al., 2003). Chirurgické řešení nabízí možnost trvalého vyléčení. Pooperačně dochází k poklesu krevního tlaku prakticky u všech pacientů, ale v dlouhodobém sledování přetrvává normotenze přibližně

ve 30-72% případů (Celen et al., 1996; Lumachi et al., 2005; Sawka et al., 2001). Rozhodující je věk pacienta, délka trvání onemocnění (<5 let), menší počet antihypertenzív (<2), stav renálních funkcí a pozitivní odpověď na léčbu spironolaktonem (Young, 2007). Přetrvávání hypertenze po operaci může být také způsobeno koincidencí primárního hyperaldosteronismu s esenciální hypertenzí (Proye et al., 1998). Současně je vždy nutno zvážit přínos a rizika vlastní diagnostiky. Pokud vyšetřujeme polymorbidního nemocného s podezřením na primární hyperaldosteronismus, kde by vlastní diagnostický postup s vysazením terapie a následná operace znamenaly zvýšené riziko komplikací, je na místě rovnou vyzkoušet konzervativní terapii (pokud nejsou její kontraindikace).

Pokud není indikováno operační řešení je základní léčbou primárního hyperaldosteronismu farmakoterapie blokátory mineralokortikoidního receptoru (Petrák, 2013b). Tyto léky dostává i pacient indikovaný k adrenalektomii až do operace.

#### **2.1.5.1. Spironolakton**

Spironolakton je neselektivní antagonist mineralokortikoidních receptorů řazený mezi kalium šetřící diuretika, jenž byl uveden na trh v 60. letech minulého století. Jedná se o tzv. "pro-drug" formu, která se k navození biologického účinku musí metabolizovat v játrech na aktivní formu - kanrenon. Má dostatečně dlouhý biologický poločas (více než 12 hodin u zdravých jedinců, 24 hodin u pacientů se srdečním selháním a až 58 hodin u nemocných s jaterní cirhózou), a tak se může podávat v jedné denní dávce. Hlavní mechanismus působení spočívá ve vazbě na solubilní mineralokortikoidní cytoplazmatický receptor v cílových tkáních, čímž zabraňuje působení aldosteronu. Nejvýznamnější cílové buňky jsou v distálním tubulu nefronu, kde spironolakton způsobuje nepřímou inhibici reabsorpce sodíku na epiteliální straně tubulu a retenci draslíku (obrázek 7). Spironolakton je indikován jako lék volby jak u idiopatické, tak unilaterální formy primárního hyperaldosteronismu, a to buď v přípravě před operací nebo v případě, že nemocný nechce či nemůže podstoupit adrenalektomii (Funder et al., 2008). Efektivita léčby spironolaktonem pro primární hyperaldosteronismus nebyla nikdy ověřena randomizovanou, placebem kontrolovanou studií. Ale z observačních studií a klinického pozorování máme dostatek důkazů o účinku tohoto léku nejen na krevní tlak a normalizaci kalemie, ale i na regresi (sub)klinického orgánového postižení (Sechi et al., 2010). V terapii primárního hyperaldosteronismu zahajujeme dávkou 100mg denně a po týdnu přecházíme na udržovací dávky kolem 25-75mg denně. Plný účinek léčby se dostaví až za 4-6 týdnů.

Neselektivita tohoto farmaka je příčinou jeho nežádoucích účinků, neboť současně antagonizuje androgenní receptory a vede k široké paletě sexuálních poruch jak u mužů, tak u žen. U mužů je to nejčastěji bolestivá gynekomastie a poruchy potence, zatímco u žen ve fertilním věku poruchy menstruačního cyklu (Petrák, 2013a). V souvislosti s vlivem spironolaktanu na prsní žlázu byly zvažovány i jeho možné kancerogenní účinky. Velká retrospektivní kohortová studie registru britských praktických lékařů zahrnující více než 1 milión žen starších 55 let tyto domněnky vyvrátila. Incidence karcinomu prsu u 28.000 žen léčených spironolaktanem a sledovaných průměrně 4,1 roku se nelišila od kontrolní skupiny, která spironolaktan neužívala (Mackenzie et al., 2012). Dále byly vyjádřeny obavy před možnou renální toxicitou spironolaktanu, neboť po uveřejnění výsledků studie RALES se spironolaktan začal více předepisovat v terapii srdečního selhání a současně byl zaznamenán zvýšený počet hospitalizací a úmrtí pro hyperkalemii (Juurlink et al., 2004). Skotská práce na velkém souboru tento vztah neprokázala (Wei et al., 2010). Ovšem nezbytné jsou pravidelné laboratorní kontroly renálních funkcí a mineralogramu. Opatrnosti je zapotřebí při kombinaci více hyperkalemizujících léků. Mezi prediktory hyperkalemie patří vyšší věk, vyšší bazální hladina kreatininu, současná léčba beta-blokátory nebo trimethoprim-sulfamethoxazolem. Rozvoj renálního selhání může být facilitován současným užíváním thiazidových diuretik. Samotná léčba spironolaktanem většinou nestačí a často je nutné sahout po kombinaci s dalšími antihypertenzivy, především thiazidovými diuretiky a blokátory kalciového kanálu (Lim et al., 2001). Spironolaktan lze použít i jako terapeutický test – v případě dobré odpovědi je diagnóza primárního hyperaldosteronismu pravděpodobnější.

#### **2.1.5.2. Eplerenon**

V posledních letech byl na náš trh uveden eplerenon se selektivnějším účinkem na mineralokortikoidní receptory a minimálním antiandrogenním efektem (Garthwaite and McMahon, 2004) (obrázek 7). Jedná se přímo o aktivní formu léku, ovšem s výrazně kratším biologickým poločasem (3-4 hodiny), a proto se často nevyhne podávání 2x denně. Navíc dávka eplerenonu není ekvipotentní se spironolaktanem a k dosažení stejného terapeutického efektu je zapotřebí většinou vyšších dávek.

Eplerenon je eliminován převážně játry prostřednictvím cytochromu P450, konkrétně enzymy CYP3A4, což může vést k řadě interakcí s jinými xenobiotiky. Za zmínku stojí potenciální interakce s nondihydropyridinovými blokátory kalciového kanálu (verapamil a diltiazem), které působí jako mírné až středně silné inhibitory CYP3A4. V případě současného

podávání této skupiny léků s eplerenonem je doporučováno nepřekračovat dávku 25mg eplerenonu denně.

Eplerenon nemá antiandrogenní efekt spironolaktonu, nicméně výskyt ostatních nežádoucích účinků se neliší od spironolaktonu (Parthasarathy et al., 2011). V České republice je bohužel registrován pouze v indikaci srdečního selhání.

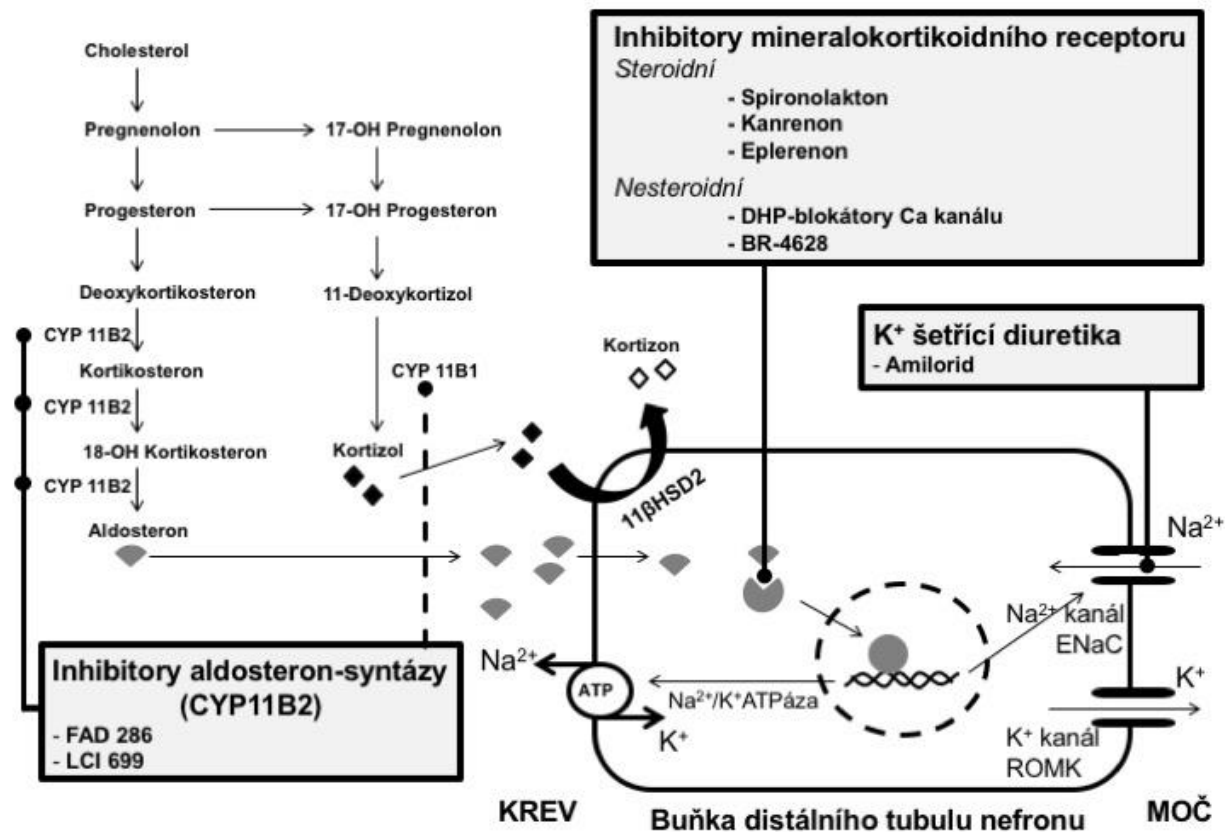
### ***2.1.5.3. Inhibitory aldosteronsyntázy***

Aldosteronsyntáza neboli CYP11B2 je enzym z rodiny cytochrom P450 společně se steroidní 18-hydroxylázou, 18-oxidázou a 11- $\beta$  hydroxylázou (obrázek 7). Tento komplex katalyzuje přeměnu 11-deoxykortikosteronu na aldosteron v zóna glomerulóza kůry nadledviny.

Vystupňovaná aktivita CYP11B2, která se vyskytuje u polymorfismu 344C/T, je spojena s rozvojem hypertrofie levé komory (Stella et al., 2004) a vyšší incidencí arteriální hypertenze (Sookoian et al., 2007). Protože CYP11B2 je nezbytným posledním krokem v syntéze aldosteronu, jeho selektivní inhibice by mohla být vhodným cílem v prevenci nežádoucích účinků aldosteronu zprostředkované jak mineralokortikoidním receptorem, tak na receptoru nezávislými cestami. Dosud však žádný z těchto léků (FAD 286 a LCI 699) neopustil fázi klinického testování.

### ***2.1.5.4. Dexamethazon***

Familiární hyperaldosteronismus I. typu léčíme nízkými dávkami dexamethazonu (0,125-0,25mg denně) s cílem suprese ACTH, často spolu s nízkými dávkami spironolaktonu (Funder et al., 2016; Seeman et al., 1999).



**Obrázek 7. Mechanismus působení léků inhibujících tvorbu a biologické působení aldosteronu**

Aldosteron a kortizol vznikají komplexní enzymatickou konverzí z cholesterolu v kůře nadledviny. Závěrečné kroky jsou zprostředkovány enzymy cytochromu P450 označené jako CYP11B2 a CYP11B1. Inhibitory aldosteron-syntázy blokuji aktivitu CYP11B2 a vedou tak k snížení tvorby aldosteronu, částečně také mohou snižovat aktivitu CYP11B1, což může ovlivnit dostupnost kortizolu. V epiteliálních buňkách distálního nefronu se nachází mineralokortikoidní cytoplazmatický receptor (MR), který se aktivuje po vazbě aldosteronu a vstupuje do jádra, kde inicializuje transkripci DNA a následnou syntézu strukturálních a regulačních proteinů, které zvyšují aktivitu iontových kanálů (epiteliální sodíkový kanál (ENaC), draslíkového kanálu (ROMK - renal outer medullary potassium channel) a sodíko/draslíkové ATPázové pumpy). Výsledný efekt vede k reabsorpci sodíku a zvýšené exkreci draslíku z primární moči. Nevhodná aktivace MR receptoru může být navozena i kortizolem, který však za normálních okolností bývá deaktivován na inaktivní kortizol cytoplazmatickým enzymem 11-β-hydroxysteroiddehydrogenázou 2. typu (11βHSD2), která je hojně obsažena v epiteliálních buňkách distálního nefronu. (Petrák, 2013b)

## 2.2. Feochromocytom

Feochromocytom je neuroendokrinní nádor vycházející z chromafinní tkáně nadledvin, jenž má schopnost produkovat, skladovat a metabolizovat katecholaminy (Lenders et al., 2005). Nádory z chromafinní tkáně vycházející z ganglií vegetativního nervového systému mimo oblast nadledvin jsou označovány jako paragangliomy (PGL). Dříve se extraadrenální tumory produkující katecholaminy nomenklaturně označovaly jako feochromocytomy a neprodukující jako paragangliomy (Fonseca and Bouloux, 1993; Whalen et al., 1992). Poslední klasifikace tumorů WHO však již termín extraadrenální feochromocytom neuvádí.

Prevalence feochromocytomu v populaci hypertoniků se pohybuje mezi 0,1-0,6% (Ariton et al., 2000; Omura et al., 2004). Výskyt paragangliomů je ještě nižší (Lenders et al., 2005). V případě nemocných s náhodně zjištěným incidentalomem nadledviny je výskyt feochromocytomu popisován kolem 3-7% (Mansmann et al., 2004). Průměrná doba od prvních projevů do diagnózy je 3 roky. Ze sekčních nálezů plyne, že u části nemocných (0,05-0,1%) zůstane diagnóza nepoznaná (Lenders and Eisenhofer, 2017). Prevalence feochromocytomu / PGL u dětí s arteriální hypertenzí je kolem 1,7% (Wyszynska et al., 1992).

Sporadický feochromocytom se vyskytuje nejčastěji mezi 40. až 50. rokem života, zatímco dědičně podmíněné formy se objevují již v časnějším věku (Bravo and Tagle, 2003). Zárodečná mutace bývá diagnostikována až u 35% nemocných s feochromocytomem a 15% u paragangliomů (Favier et al., 2015). Dříve udávané „pravidlo 10“ již neplatí. Lokalizace ve dřeni nadledviny je udávána mezi 80-85%, v ostatních sympatických gangliích hrudníku, břicha a pánve v 15-20%. Paragangliomy v oblasti hlavy a krku jsou původem z parasympatických ganglií. Maligní chování bývá přítomno u 10-15%, ale v případě specifických rizikových faktorů (nízký věk, SDHB mutace, objemný tumor, dopaminergní fenotyp, multifokální tumor či extraadrenální lokalizace) může dosahovat 30 až 40% (Amar et al., 2005; Ayala-Ramirez et al., 2011).

### 2.2.1. Patofyziologie

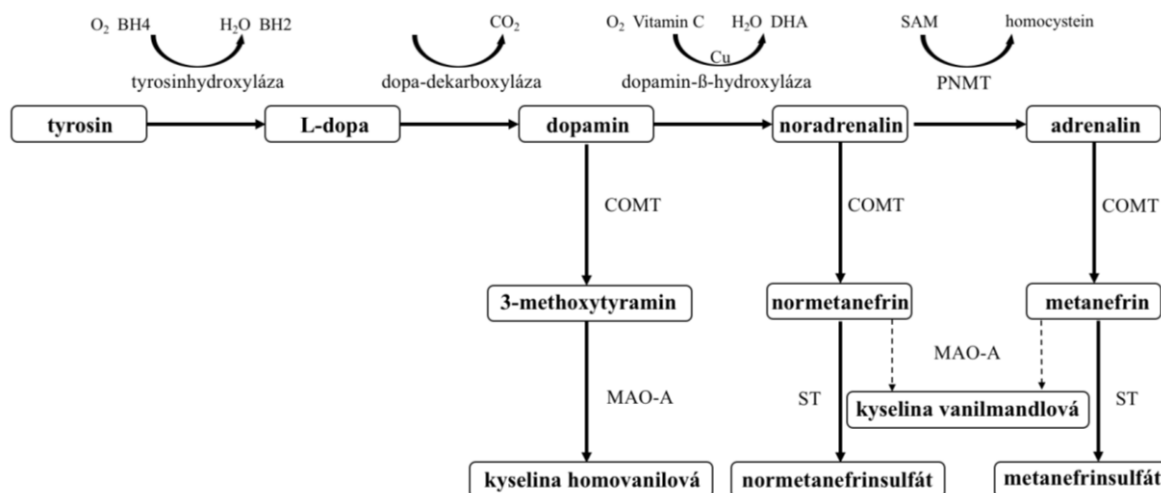
Chromafinní buňky pocházejí ontogeneticky z primitivních kmenových neurálních buněk označovaných jako sympatogonie. Ty vycestovávají z neurální lišty embrya do okolí formující se aorty a přeměňují se v sympatoblasty, které dávají základ jednak sympatickým gangliím lokalizovaným paraaortálně a jednak feochromoblastům, které se dále formují v chromafinní buňky, převážně lokalizované ve dřeni nadledvin. Nádor se může vytvořit

v různém vývojovém stupni (sympatoblast – neuroblastom; sympatická ganglionální buňka – ganglioneurom a chromafinní buňka – feochromocytom) (Joshi, 2000).

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

Katecholaminy se syntetizují z aminokyseliny tyrosinu, který je konvertován přes prekurzor L-dihydroxyfenylalanin (L-dopa) a dopamin na noradrenalin (obrázek 8). V nadledvinách je 75% noradrenalinu methylováno na adrenalin. Katecholaminy jsou skladovány v sekrečních granulech a jejich uvolnění je zprostředkováno exocytózou. Součástí granul jsou chromograniny A, B a C, které mohou sloužit jako senzitivní marker neuroendokrinního tumoru (Granberg et al., 1999). Pro pochopení diagnostiky je nutno znát biodegradční metabolismus katecholaminů. Degradace katecholaminů se odehrává prostřednictvím dvou enzymů - katechol-O-methyltransferázy (COMT) a monoaminoxidázy (MAO). MAO se vyskytuje převážně v nervových vláknech, zatímco COMT se vyskytuje zejména v tkáni chromafinních buněk (nervová ganglia, dřev nadledviny), v játrech a ledvinách. Činností COMT vznikají methylované metabolity katecholaminů tzv. volné metanefriny (normetanefrin a metanefrin). Ty se v další fázi konjugují v játrech se sulfátem a jako sulfáty jsou vyloučeny ledvinami do moči (tzv. konjugované metanefriny). Biodegradace prostřednictvím COMT se odehrává přímo v chromafinních buňkách. Tento proces je trvalý a nezávisí na množství katecholaminů vyloučených do krevního oběhu. Z dosud publikovaných prací plyne, že 90% metanefrinu a více než 40% normetanefrinu se tvoří v dřev nadledviny ještě před uvolněním adrenalinu či noradrenalinu do cirkulace (Eisenhofer et al., 2000). U nemocných s feochromocytomem / paragangliomem pochází až 94% metanefrinů z vlastní tkáně nádoru a nikoli z metabolismu v periferních tkáních (Eisenhofer et al., 1998). Z toho důvodu je pro diagnostiku feochromocytomu stanovení volných plazmatických nebo konjugovaných močových metanefrinů mnohem senzitivnější ukazatel než vlastní katecholaminy (Eisenhofer et al., 2000). Jen malá část feochromocytomem / paragangliomem produkovaných katecholaminů je metabolizována činností MAO na vanilmandlovou kyselinu. Enzym MAO metabolizuje katecholaminy na aldehydy a následně přes aldehyd reduktázu či dehydrogenázu přes glykoly na vanilmandlovou kyselinu. Vanilmandlová kyselina je tak

mnohem méně senzitivnějším ukazatelem patologické nadprodukce katecholaminů u nemocných s feochromocytomem / paragangliomem a nemá se v diagnostice používat.



**Obrázek 8. Schéma syntézy a degradace katecholaminů v chromafinní tkáni ganglií a dřene nadledviny** (volně dle Murray et al., 2012). Použité zkratky: BH<sub>4</sub> – tetrahydrobiopterin, BH<sub>2</sub> – dihydrobiopterin, DHA – dehydroaskorbová kyselina, SAM – S-adenosylmethionin, L-dopa – L-dihydroxyfenylalanin, PNMT - fenyletanolamin-N-metyltransferáza, COMT - katechol-O-methyltransferáza, MAO – monoaminoxidáza, ST – fenylsulfotransferáza, Cu – měď

Sekrece katecholaminů je velmi variabilní. Malé feochromocytomy mají sklon k výraznější produkci aktivních katecholaminů, zatímco velké tumory mají větší rezervoár a sekrece do oběhu může být výrazně menší či dochází k vyplavení již inaktivních forem (Crout and Sjoerdsma, 1964). Také může docházet ke konzumci katecholaminů již ve vlastní tkáni tumoru. Charakter klinických obtíží je závislý na sekreční schopnosti. Trvalá nadprodukce katecholaminů může způsobit jen mírnou hypertenzi s občasnými paroxysmy důsledkem desenzitizace adrenergických receptorů při jejich dlouhodobé stimulaci (Tsujimoto et al., 1987). Naopak méně sekrečně aktivní nádory s cyklickým uvolňováním biogenních aminů způsobují výraznější paroxysmální symptomatologii typickou pro feochromocytom.

Kromě sekreční aktivity závisí klinická symptomatologie na typu dominantně tvořené látky a její afinitě k příslušnému adrenergickým receptoru (tabulka 5). Noradrenalin vykazuje větší afinitu k alfa-adrenergickým receptorům a vede k vazokonstrikci s následným vzestupem diastolického tlaku (Ito et al., 1992). Adrenalin má vyšší afinitu k beta-adrenergickým receptorům. Vazbou na beta-1 receptory ovlivňuje především buňky myokardu, což může způsobovat převážně systolickou hypertenzi a tachykardii. Na druhou stranu vazba adrenalinu na beta-2 receptory cév navozuje vazodilataci s možným poklesem diastolického krevního tlaku. Nadprodukce noradrenalinu (noradrenergí fenotyp) způsobuje častěji hypertenzi oproti



nadprodukcí adrenalinu (adrenergní fenotyp), kde bývají spíše paroxysmální symptomy (Ito et al., 1992). Vzácněji můžeme pozorovat také sekreci vazodilatačně působícího dopaminu, kde většinou klinické symptomy chybějí (Eisenhofer et al., 2005; Proye et al., 1986). Současně s katecholaminy však může být produkována řada dalších biologicky aktivních látek, které mohou modifikovat klinické i laboratorní projevy (adrenomedulin, angiotensin konvertující enzym, atriální natriuretický peptid, chromograniny, endothelin, IL-6, IGF II, substance P, neuropeptid Y, VIP a řada dalších) (Fonseca and Bouloux, 1993).

<b>Orgán/soustava</b>	<b>Efekt stimulace katecholaminy</b>
<b>Myokard</b>	
$\beta_1 > \beta_2$	Pozitivně inotropní, chronotropní, dromotropní a bathmotropní účinek
<b>Cévy</b>	
$\alpha_1$	Vazokonstrikce periferních tepen a žil
$\beta_1$	Dilatace koronárních tepen
$\beta_2$	Dilatace většiny systémových tepen a dilatace žil
<b>Ledviny</b>	
$\beta_1$	Stimulace produkce reninu v juxtaglomerulárních buňkách
<b>Plíce</b>	
$\alpha_1$	Bronchokonstrikce
$\beta_1 > \beta_2$	Bronchodilatace
<b>Svaly</b>	
$\beta_2$	Třes a zvýšení kontrakce
<b>Trombocyty</b>	
$\alpha_2$	Stimulace antiagregace
<b>Pankreas</b>	
$\beta_2$	Zvýšení sekrece inzulínu a glukagonu

**Tabulka 5. Zastoupení jednotlivých adrenergních receptorů a důsledek jejich stimulace katecholaminy (Petrák and Widimský Jr., 2016).**

### 2.2.2. Geneticky podmíněné formy

V současné době je známo několik genů, jejichž mutace vede ke vzniku feochromocytomu či funkčního paragangliomu (tabulka 6). Hereditární feochromocytom může být součástí několika genetických syndromů, jejichž základní charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 7. Většina těchto forem je dědičná autosomálně dominantně s neúplnou penetrací (Pacák et al., 2005).

<i>Syndromy</i>	<i>Geny</i>
von Hippel-Lindau syndrom	VHL
Mnohočetná endokrinní neoplazie 2 typu	RET
Syndrom mnohočetné familiární paragangliomatózy	SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127, MAX, FH, MDH2
Neurofibromatóza 1 typu	NF-1
Paragangliom-polycytémie syndrom	EGLN-2, EGLN-1
Pacákův-Zhuangův syndrom	EPAS-1

**Tabulka 6.** Přehled genů, jejichž mutace může vést k rozvoji feochromocytomu / paragangliomu (Favier et al., 2015).

### **2.2.2.1. Von Hippel-Lindau syndrom**

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

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

Mnohočetná endokrinní neoplazie typu 2 (MEN 2) je způsobena mutací protoonkogenu RET kódujícího RET protein, který je součástí transmembránového proteinového komplexu, jenž váže růstové faktory ze skupiny GDNF (glial-derived neurogenic factor) a je spřažen s tyrosinkinázovou aktivitou. Mutace se projeví v patologické aktivaci tohoto receptoru a

klinicky se manifestuje ve 2 formách: typ A - medulární karcinom, feochromocytom, hyperparatyreóza a kožní lichen amyloidóza a typ B - medulární karcinom, feochromocytom, mnohočetné neurinomy a marfanoidní habitus (Marini et al., 2006). Medulární karcinom je prakticky vždy první manifestací tohoto syndromu.

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

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

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

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

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

#### **2.2.2.5 Syndrom Pacákův-Zhuangův**

Zcela nově popsán syndrom způsobený mutací genu HIF2A kódující podjednotku alfa, která vede k protrahované aktivitě hypoxií indukovaného indukibilního faktoru (HIF-2alfa) (Pacák et al., 2013). Onemocnění se manifestuje sekundární polycytémií s vysokými hladinami erytropoetinu, často již od narození, a dále mnohočetnými paragangliomy, převážně v abdominální oblasti a somatostatiny v oblasti duodena. Zatím byl tento vzácný syndrom popsán jen u žen.

**Tabulka 7. Souhrn základních genetických syndromů spojených s feochromocytomem.** Upraveno podle (Zelinka et al., 2007a).

	<b>VHL</b>	<b>MEN 2</b>	<b>Neurofibromatóza 1</b>	<b>PGS 1</b>	<b>PGS 4</b>
<b>Gen</b>	<i>VHL</i>	<i>RET</i>	<i>NF1</i>	<i>SDHD</i>	<i>SDHB</i>
<b>Chromozóm</b>	3p25-26	10q11.2	17q11.2	11q23	1p36.13
<b>Protein</b>	pVHL19 a pVHL30	tyrozinkinázový receptor	neurofibromin	membránou prostupující podjednotka ve vnitřní stěně mitochondrií (cybS)	katalytický Fe-S protein
<b>Četnost zárodečných mutací u sporadického feochromocytomu/funkčního paragangliomu (%)</b>	2-13	<5	3	0.5-7	3-10
<b>Četnost maligního postižení (%)</b>	5	3	3-11	3	40
<b>Katecholaminový fenotyp nádoru †</b>	NA	A	A	NA,DA	NA,DA
<b>Postižení nadledvin</b>	++	++	++	+	+
<b>Bilaterální postižení nadledvin</b>	++	++	+	+	-
<b>Extraadrenální postižení</b>	+	-	-	++	++
<b>Multifokální postižení</b>	-	-	-	++	+

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

*SDHB* - gen pro podjednotku B enzymu sukcinátdehydrogenázy

*SDHD* - gen pro podjednotku D enzymu sukcinátdehydrogenázy

cybS - malá podjednotka cytochromu b

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

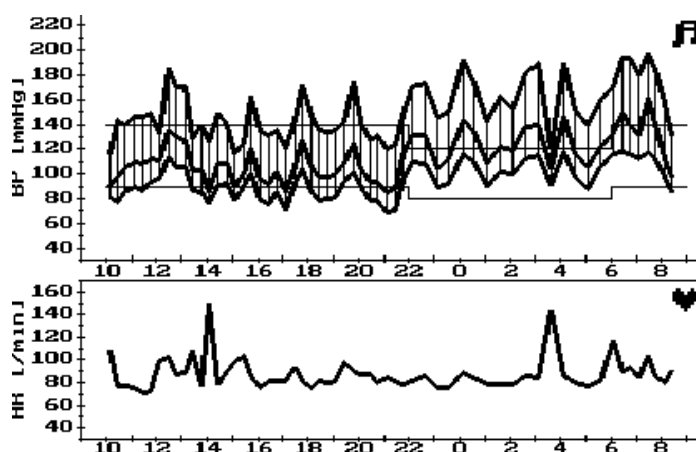
### 2.2.3. Klinické projevy

Nadprodukce katecholaminů vede k řadě symptomů, které častěji bývají záchvatovité. Bolesti hlavy, nadměrné pocení a palpitace patří k nespecifickým, ale typickým projevům feochromocytomu. Flushe jsou stavy náhlého zblednutí důsledkem vazokonstrikce cév v obličeji. Art. hypertenze bývá většinou mírná s paroxysmy náhlého výrazného vzestupu krevního tlaku v závislosti na uvolňování katecholaminů do krevního oběhu (obrázek 9) (Petrák and Widimský Jr., 2015). Typická je zvýšenou variabilitu krevního tlaku ve srovnání s esenciální hypertenzí, přičemž výraznější jsou změny u nemocných s nadprodukcí noradrenalinu a ustupují po úspěšné operaci (Zelinka et al., 2005). Vyvolávajícím faktorem paroxysmů může být fyzická aktivita, defekace, anestetika, kouření, tlak zvětšující se dělohy v těhotenství, ale také farmakoterapie – opiáty, antidepressiva (tricyklická a SSRI), prokinetika atd. (tabulka 8). Velkým nebezpečím může být úvod do anestezie u pacienta s nepoznaným feochromocytomem. Frekvence, tíže a trvání obtíží se individuálně značně liší – mohou se vyskytovat i několikrát denně včetně spánku, ale stejně tak mohou být zřídka, jen několikrát měsíčně i ročně. Někdy mohou dominovat psychické obtíže, zejména pocity úzkosti (Kaplan and Flynn, 2010).

<i>Třída farmaka</i>	<i>Lék</i>
<b>Antagonisté D2 dopaminových receptorů (včetně některých antiemetik a antipsychotik)</b>	Metoklopramid, Sulpirid, Amisulpirid, Tiapridal, Chlorpromazin, Perchlorpromazin
<b>Beta-blokátory (zejména neselektivní)</b>	Propranolol, Sotalol, Timolol, Nadolol
<b>Sympatomimetika</b>	Efedrin, Pseudoefedrin, Fenfluramin, Methylfenidát, Fenteramin
<b>Opiátová analgetika</b>	Morfin, Pethidin, Tramadol
<b>Inhibitory zpětného vstřebávání noradrenalinu</b>	Amitriptylin, Imipramin
<b>Inhibitory zpětného vstřebávání serotoninu (SSRI) – popsáno spíše raritně</b>	Paroxetin, Fluoxetin
<b>Inhibitory monoaminoxidázy</b>	Moklobemid
<b>Kortikosteroidy</b>	Dexametazon, Prednison, Hydrocortison
<b>Peptidy</b>	ACTH, Glukagon
<b>Neuromuskulární blokátory</b>	Sukcynylcholin, Tubokurarin, Atrakurium

**Tabulka 8. Farmaka, u kterých byla popsána souvislost s vyvoláním feochromocytomové krize dle Lenders et al., 2014.**

Excesivní nadprodukce katecholaminů s náhlými vzestupy krevního tlaku ohrožuje nemocného ischemií myokardu, rozvojem katecholaminové kardiomyopatie s akutním srdečním selháním či arytmiemi (Connolly and Mariathas, 1994; Lin et al., 2007; Scott et al., 1988; Shimizu et al., 1992). Jedním z prvních projevů feochromocytomu může být akutní srdeční selhání při Tako-Tsubo kardiomyopatii (Chiang et al., 2016). Naše retrospektivní analýza ukazuje, že výskyt kardiovaskulárních komplikací u nemocných s feochromocytomem je relativně častý (19,3%) (Zelinka et al., 2012b). Méně často mohou obtíže souviset s lokálním útlakem tumoru (bolesti břicha nebo náhlá příhoda břišní při ruptuře objemného tumoru) (Kobayashi et al., 2005). Vzácně jsou popisovány horečnaté projevy, nejspíše důsledkem nadměrné produkce pyrogenních substancí (IL-6) (Kang et al., 2005; Minetto et al., 2003; Suzuki et al., 1991). Doposud bylo zmíněno více než 80 různých projevů feochromocytomu (Manger, 2006). Souhrn nejčastějších klinických projevů a příznaků je obsažen v tabulce 9.



**Obrázek 9. Záznam 24 hodinového krevního tlaku u pacientky s feochromocytomem ukazující paroxysmální vzestupy krevního tlaku po celou dobu měření s paradoxním nočním vzestupem krevního tlaku (zdroj: archiv autora)**

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

S metabolickým působením katecholaminů souvisí i porucha glukózové tolerance až rozvoj sekundárního diabetes mellitus (Turnbull et al., 1980). Mechanismus je vysvětlován

jednak přímým působením katecholaminů na adrenoreceptory stimulující glykogenolýzu a jednak nepřímo modulací účinku inzulínu a glukagonu (di Paolo et al., 1989; Niklasson et al., 1998). Hypermetabolické působení katecholaminů může vést k hmotnostnímu úbytku i přes normální chuť k jídlu (Petrák et al., 2013).

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

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

**Tabulka 9. Klinické příznaky a projevy typické pro pacienty s feochromocytomem.**

Upraveno dle (Pacák and Küchel, 2004)

Maligní feochromocytom je definován přítomností metastáz, konkrétně jako přítomnost chromafinní tkáně v „nechromafinních“ orgánech, a to v době diagnózy či v průběhu sledování nemocného (Plouin et al., 2016). Histologicky většinou nelze biologickou povahu nádoru spolehlivě určit, byť současný užívaný skórovací systém PASS může nejistou biologickou

povahu naznačit (senzitivita 50%, specificita 45%). Nejčastěji bývají metastázy zachyceny v lymfatických uzlinách, kostech (50%), játrech (50%) a v plicích (30%) (Plouin et al., 2016).

## **2.2.4. Diagnostika**

### **2.2.4.1. Laboratorní diagnostika**

Základní diagnostický postup je zjištění nadprodukce katecholaminů či jejich metabolitů buď přímo v plazmě nebo v moči za 24 hodin. I zde je nutné vyšetření provádět při omezené antihypertenzní terapii s vyloučením léků, které stanovení katecholaminů nejvíce ovlivňují (centrální antihypertenziva, labetalol). Vzhledem k potenciální letalitě nádoru je důležité, aby diagnostické testy měly co největší senzitivitu, i za cenu falešné positivity. Význam stanovení kyseliny vanilmandlové v moči tak značně poklesl právě pro nízkou senzitivitu. Nejvyšší senzitivitu i specificitu má stanovení metanefrinů v plazmě a moči (tabulka 10) (Eisenhofer et al., 2003; Grossman et al., 2006; Lenders et al., 2002). Metanefriny jsou totiž produkovány chromafinními buňkami trvale, nezávisle na uvolňování katecholaminů (Eisenhofer et al., 2004). Plazmatické metanefriny jsou nejčastěji měřeny jako volné formy, zatímco močové bývají konjugované s kyselinou sírovou. Konjugace probíhá v buňkách gastrointestinálního traktu. To může vysvětlovat větší diagnostickou specificitu plazmatických metanefrinů ve srovnání s močovými (Lenders et al., 2002). Stanovení dopaminu či methyroxaminu může poskytnout doplňující diagnostické informace. Nadprodukce dopaminu může ukazovat na maligní potenciál tumoru (John et al., 1999). Výhodou stanovení plazmatických metanefrinů je menší interference s užívanými léky (omezuje se pouze kofein a paracetamol) a není nutná žádná dieta s omezením zejména rostlinné stravy bohaté na biogenní aminy (výjimku tvoří současné odběry na dopamin a jeho metabolity). Protokol pro odběr metanefrinů je standardizován a zahrnuje po celonočním lačnění zavedení periferní žilní kanyly s odběrem po 20 minutách klidu vleže. Sběr moči je pro pacienta náročnější, neboť vyjma dyskomfortu vlastního sběru nutno moč uchovávat okyselenou na pH 4 kyselinou chlorovodíkovou. K vlastnímu laboratornímu stanovení se využívá kapalinové chromatografie s tandemovou hmotností spektrometrií (HPLC-MS) nebo vysokotlaké kapalinové chromatografie s elektrochemickou detekcí.

V případě diagnostické pochybnosti lze provést i farmakologické testy, nejlépe bezpečnější supresní. Využívá se klonidinový test, jehož princip spočívá v stimulaci postsynaptických alfa-2 adrenoreceptorů centrálního nervového systému navozující hyperpolarizaci membrány a následně potlačení aktivity autonomního nervového systému.



Absence poklesu noradrenalinu nebo normetanefrinu po podání klonidinu svědčí s 97% pravděpodobností pro feochromocytom (Bravo, 1994; Eisenhofer et al., 2003).

Pomocným vyšetřením může být stanovení chromograninu A. Jedná se o peptid, který je součástí skladovacích granul chromafinní tkáně a jeho hodnoty bývají u neuroendokrinních nádorů zvýšené. Falešně pozitivní nález zjistíme u pacientů užívajících inhibitory protonové pumpy, které navozují hypergastrinémii s doprovodným vzestupem chromograninu A. Z toho důvodu je nutno tuto léčbu 14 dní před plánovaným vyšetřením vysadit. Měření chromograninu A se doporučuje i v dlouhodobém sledování po operaci (Plouin et al., 2016).

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

**Tabulka 10. Senzitivita a specificita jednotlivých testů pro diagnostiku feochromocytomu.** Převzato z (Lenders et al., 2002).

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

K lokalizaci tumoru se využívá CT či MRI vyšetření břicha. CT břicha je doporučeno jako metoda první volby. Při CT vyšetření bývá feochromocytom většinou ostře ohraničený, velikosti větší než 2cm, mnohdy heterogenní struktury s přítomností cystických degenerací, krvácení, nekrotizace a kalcifikací. Na nativním snímku bývá denzita tumorózní tkáně vyšší než 10 HU (Hounsfieldových jednotek) a po podání kontrastní látky se často velmi intenzivně sytí se zvýrazněním nekrotických okrsků a pozvolným vyplavováním kontrastní látky tzv. washout (Baez et al., 2012). Toho lze využít v diferenciální diagnostice, neboť běžné adenomy nadledviny jsou bohaté na tukové substance a tudíž mají nižší denzitu na nativním CT (pod 10 HU) a rychlý washout kontrastní látky (Baez et al., 2012). Současné užívané neionické kontrastní látky jsou bezpečné. Magnetická rezonance je výhodnější a preferovaná v diagnostice paragangliomů v oblasti hlavy a krku.

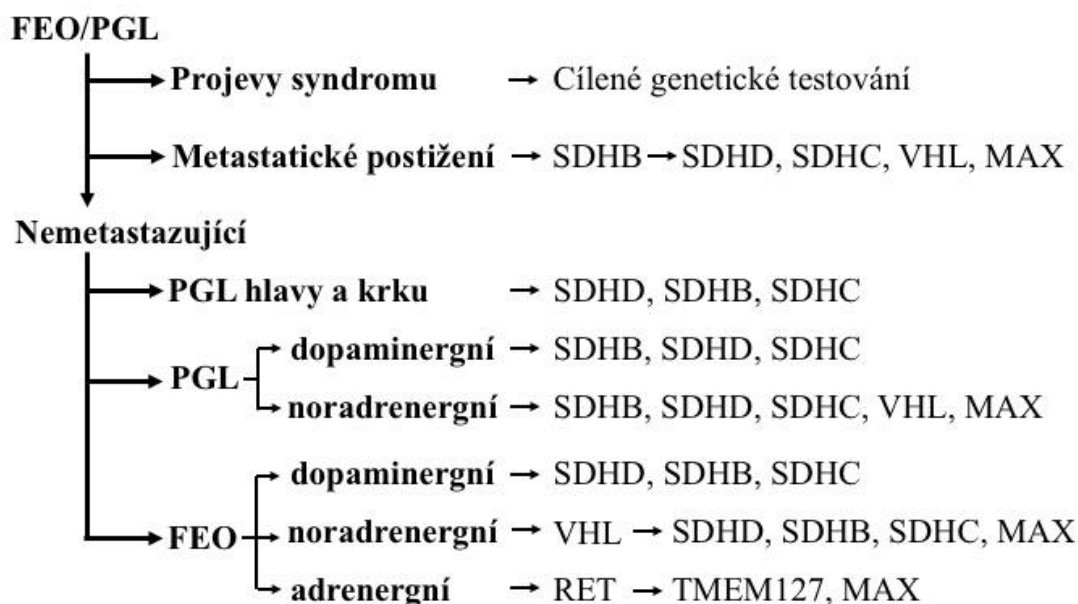
Jako další krok lze přistoupit k funkčnímu zobrazení. Tyto metody zaznamenaly v posledních letech velký rozvoj a stávají se rutinní součástí vyšetřování nemocných s již potvrzeným feochromocytomem či paragangliomem. Pomohou nám při pátrání po metastázách nebo u multilokulárních forem. Frekventně užívanou metodou byl SPECT s radionuklidem [<sup>123</sup>I]-metajodobenzylguanidinem (MIBG). Senzitivita tohoto vyšetření pro feochromocytom se

blíží 100%, ale pro paragangliomy je nízká (56-70%) a stejně tak pro metastatické postižení při mutaci SDHx (<50%) (Lenders and Eisenhofer, 2017). Na druhou stranu pokud se pomocí MIBG znázorní metastatické léze, může být tento radionuklid podáván i léčebně. Proto je v současné době doporučeno provést toto vyšetření u nemocných s metastatickou formou feochromocytomu (Lenders et al., 2014). Pro metastatické postižení lze také použít PET/CT s <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglukózou [<sup>18</sup>F-FDG] se senzitivitou v rozmezí 74-100%, zejména u nemocných s mutací SDHB.

Vysokou senzitivitu i specifitu má PET/CT s fluorodopou [<sup>18</sup>F-FDOPA] jako metabolickým prekurzorem syntézy katecholaminů a lze jej doporučit u všech nemocných s feochromocytomem / paragangliomem anebo nově s gadoliniem <sup>68</sup>Ga-DOTATATE, které v ČR bohužel není dostupné (Lenders and Eisenhofer, 2017).

### 2.2.4.3. Genetické testování

Genetické vyšetření se doporučuje provést všem pacientům s feochromocytomem / paragangliomem (Lenders et al., 2014). Důvodem je fakt, že téměř jedna třetina nemocných má přítomnou zárodečnou mutaci související s onemocněním. V případě SHDB mutace je riziko rozvoje metastáz více než 40% a časný záchyt přítomnosti zárodečné mutace může vést k včasné diagnostice a léčbě příbuzných nemocného. Doporučené genetické testování je uvedeno na obrázku 10.



**Obrázek 10.** Doporučené genetické testování u pacientů s feochromocytomem / paragangliomem dle biochemického fenotypu (preferenčně produkovaného katecholaminu dle Lenders et al., 2014).

### 2.2.5. Terapie

Základní terapeutický přístup spočívá v adrenalektomii či extirpaci extraadrenálně uloženého tumoru, nutná je však důkladná předoperační medikamentózní příprava k potlačení účinku katecholaminů. Nebezpečí hrozí zejména při úvodu do anestézie a při následné manipulaci s tumorem v dutině břišní. Základním lékem je alfa-blokátor, podávaný nejméně 14 dní před operací. Následně se s odstupem může přidat beta-blokátor ovlivňující sklon k tachykardii způsobený alfa-blokátory jako odpověď na vazodilataci tepenného řečiště. Podání samotných beta-blokátorů je nebezpečné, neboť dojde k relativní převaze alfa receptorů, jejichž stimulace vede k vazokonstrikci s možným rozvojem hypertenzní krize. V případě intolerance alfa-blokátoru je možné použít také dihydropyridonové blokátory kalciového kanálu (amlodipin či nifedipin) (Lenders et al., 2014).

Vlastní adrenalektomie se dnes provádí nejčastěji laparoskopicky (Walz et al., 2006). Při bilaterálním postižení je vhodné zvážit i operaci zachovávající kůru nadledviny (tzv. adrenal sparing surgery). Pooperačně je pacient ohrožen hypoglykemií a hypotenzí, které jsou způsobeny náhlým poklesem hladiny katecholaminů v krvi. Současně je nezbytná dostatečná volumexpanze. Časně po operaci lze provést odběry krve na stanovení metanefrinů jako kontroly úspěšnosti terapie (Zelinka et al., 2015).

Pacienty je nutné dlouhodobě sledovat, nejlépe v ročním intervalu (u nositelů mutace SDHB genu pro větší riziko malignity častěji (Pacák et al., 2007)). U benigních nádorů je prognóza velmi dobrá, ačkoliv je možné v 10 letém sledování očekávat až 10% recidivu tumoru s projevy vzdálených metastáz. Doporučuje se pravidelné stanovení metanefrinů a chromograninu A (Plouin et al., 2016).

Pro nemocné s maligní formou feochromocytomu není v současnosti k dispozici účinná léčba. Průměrné 5-leté přežívání je kolem 50% (Scholz et al., 2007). Terapeuticky se využívá opakované chirurgické zmenšení nádorové hmoty (cytoredukce) či terapeutické podávání [<sup>123</sup>I]- MIBG a také systémová chemoterapie (např. CVD – cyklofosfamid + vikristin + dakarbazin). Nově se zkouší i biologická léčba (Axitinib, Pazopanib a Sunitinib) (Angelousi et al., 2015).

### **3. Souhrn výsledků naší výzkumné skupiny**

#### **3.1. Závěry publikované u nemocných s primárním hyperaldosteronismem**

1. Zjistili jsme, že nadprodukce aldosteronu u pacientů s primárním hyperaldosteronismem vede k akceleraci cévních změn – zvýšení rychlosti šíření pulzové vlny, jak centrální (Štrauch et al., 2006), tak periferní (Rosa et al., 2012) a zvýšení tloušťky komplexu intima-media krčních tepen (Holaj et al., 2007) ve srovnání s esenciálními hypertoniky.
2. Úspěšná adrenalectomie u pacientů s primárním hyperaldosteronismem vede po roce od operace k významnému snížení rychlosti šíření centrální pulzové vlny ve srovnání s konzervativní léčbou blokátory mineralokortikoidních receptorů (Štrauch et al., 2008).
3. Na regresi zvýšeného intimomediálního komplexu (IMT) mají dostatečný vliv obě léčebné modality (adrenalectomie, léčba blokátory mineralokortikoidního receptoru), přičemž po roce od adrenalectomie je patrný výraznější efekt u nemocných po adrenalectomii. Avšak v delším horizontu (po 6 letech) je efekt obou léčebných přístupů na IMT srovnatelný (Holaj et al., 2015).
3. Muži s primárním hyperaldosteronismem mají vyšší výskyt excentrické hypertrofie levé komory ve srovnání s esenciálními hypertoniky s normálními hladinami reninu (Indra et al., 2012), přičemž po 5 letech od adrenalectomie dochází k výraznější regresi hypertrofie ve srovnání se skupinou léčenou spironolaktonem (Indra et al., 2015).
4. Nemocní s jednotlivými formami primárního hyperaldosteronismu se fenotypově odlišují. Idiopatický primární hyperaldosteronismus je svým metabolickým profilem více podobný esenciálním hypertonikům s metabolickým syndromem, zatímco nemocní s aldosteronem produkujícím adenomem nikoliv (Šomlóová et al., 2012; Šomlóová et al., 2010).
5. Míra fyzické zdatnosti nemocných s primárním hyperaldosteronismem souvisí s tíží arteriální hypertenze a nízkými hladinami kalémie (Tuka et al., 2017).
6. Pacienti s primárním hyperaldosteronismem mají vyšší hladiny N-terminálního propeptidu kolagenu typu 1 (P1NP), jakožto ukazatele metabolismu kolagenu ve srovnání s esenciálními hypertoniky (Šomlóová et al., 2016).

7. Demonstrovali jsme případy pacientů s primárním hyperaldosteronismem a těžkými hypokalémiemi provázené život ohrožujícími komorovými arytmiemi (Zelinka et al., 2009).
8. Upozornili jsme na některé problémy v hodnocení separovaných odběrů z nadledvinných žil u primárního hyperaldosteronismu (supraselektivní odběry, anomální žilní vyústění nebo fluktuace hladin plazmatického aldosteronu) (Zelinka et al., 2012a).

### **3.2. Závěry publikované u nemocných s feochromocytomem**

1. Nadprodukce katecholaminů u nemocných s feochromocytomem je spojena s akcelerací cévních změn v intimo-mediálním komplexu krčních tepen ve srovnání s esenciálními hypertonií (Holaj et al., 2009). Po úspěšné operaci dochází k poklesu tloušťky IMT trvající i v dlouhodobějším horizontu (Majtan et al., 2017).
2. Nemocní s feochromocytomem mají vyšší rychlost šíření centrální pulzové vlny s významným poklesem rok po úspěšném odstranění tumoru. K nezávislým prediktorům PWV patří věk, střední tlak, CRP a hladiny celkového noradrenalinu v moči (Petrák et al., 2010).
3. Pacienti s feochromocytomem mají zvýšenou variabilitu krevního tlaku ve srovnání s esenciální hypertenzí. Tyto změny jsou výraznější u nemocných s nadprodukcí noradrenalinu a ustupují po operaci (Zelinka et al., 2005).
4. Nadprodukce katecholaminů u pacientů s feochromocytomem je provázena zvýšením zánětlivých parametrů (leukocyty, proteiny akutní fáze) ve srovnání s esenciální hypertenzí a primárním hyperaldosteronismem. Adrenalektomie vede k jejich poklesu, ne však úplné normalizaci (Bošanská et al., 2009; Petrák et al., 2013; Zelinka et al., 2007b; Zelinka et al., 2005). Současně jsme nezjistili změny rok po operaci v endokrinních funkcích tukové tkáně (Bošanská et al., 2009).
5. Nadprodukce katecholaminů navozuje hypermetabolický stav charakterizovaný vzestupem klidové metabolické potřeby (REE – resting energy expenditure) průměrně o 10%. Po adrenalektomii dochází k normalizaci metabolického stavu, jenž je spojený se vzestupem tělesné hmotnosti (Petrák et al., 2013).

6. Nadprodukce katecholaminů ovlivňuje hladiny vitamínu C a malonyldialdehydu jako možných laboratorních ukazatelů aktivovaného oxidačního stresu. Po operaci dochází k normalizaci jejich hladin (Turková et al., 2013).
7. Biochemické ukazatele možné endoteliální dysfunkce se neliší mezi jednotlivými formami sekundární a esenciální hypertenze (Petrák et al., 2006)
8. Pacienti s feochromocytomem mají relativně vyšší výskyt kardiovaskulárních komplikací (19,3%). Časnou diagnózou tak můžeme těmto komplikacím předejít (Zelinka et al., 2012b).
9. Časný pooperační odběr plazmatických metanefrinů se neliší od hodnot získaných po jednorocím sledování od operace. Je tedy vhodné provádět časné pooperační vyšetření k ověření úspěšnosti léčby (Zelinka et al., 2015).

#### **Závěry publikované u nemocných s těžkou, nekontrolovanou arteriální hypertenzí (sekundární a esenciální)**

1. V podrobné analýze velkého souboru nemocných s těžkou, nekontrolovanou arteriální hypertenzí zahrnující jak sekundární, tak esenciální jsme poukázali na nedostatky a chyby v kombinační antihypertenzní terapii používané v běžné klinické praxi (Petrák et al., 2016)

## **4. Vlastní výzkumná práce**

V rámci habilitační práce jsem vybral články, ve kterých jsem buď prvním autorem nebo spoluautorem s významným podílem na publikaci. Podrobná diskuze je vždy součástí publikace a není samostatně uvedena ani přeložena do českého jazyka.

### **4.1. Práce sledující kardiovaskulární změny u pacientů s feochromocytomem a primárním hyperaldosteronismem**

#### **4.1.1. Vyšetření vlastností centrálních tepen elastického typu**

Vyšetření rychlosti šíření pulzové vlny (PWV) a analýzy pulzové vlny (PWA) patří k základním neinvazivním technikám, které umožňují studium vlastností centrálních tepen (Van Bortel et al., 2012). Zvýšená rigidita cévní stěny důsledkem remodelace s fibroprodukcí způsobuje vzestup rychlosti šíření pulzové vlny a podílí se společně se změnami v rezistenčním řečišti na vzestupu augmentačního indexu (AI). Důsledkem těchto změn dochází k poškození nárazníkové funkce centrálních tepen, což vede k vzestupu afterloadu s následným poškozením funkce myokardu (O'Rourke, 1995).

Hlavní faktory ovlivňující PWV jsou věk a krevní tlak, zatímco AI je navíc ovlivněn pohlavím, srdeční frekvencí a tělesnou výškou (Van Bortel et al., 2012). Obě hodnoty mohou být modifikovány přidruženými onemocněními jako je diabetes mellitus, dyslipidémie, generalizovaná ateroskleróza, akutní či chronické zánětlivé onemocnění a životním stylem, zejména kouřením. Aortální PWV a AI mají nezávislou prediktivní hodnotu v určování kardiovaskulární mortality, zejména fatálních a nefatálních koronárních syndromů a fatálních cévních mozkových příhod u pacientů s nekomplikovanou esenciální hypertenzí (Blacher et al., 1999; Boutouyrie et al., 2002; Laurent et al., 2001; Laurent et al., 2003), diabetem mellitem II. typu (Cruickshank et al., 2002), u nemocných v terminální fázi ledvinného selhání (Blacher et al., 2002; London et al., 2001), v populaci starých osob (Meaume et al., 2001), stejně tak jako v neselektované populaci (Amar et al., 2001; Willum-Hansen et al., 2006).

Hlavní cíle naší práce ve studiu aortální rigidity byly následující:

- posouzení vlastností centrálního tepenného řečiště, vyjádřené jako rychlost šíření pulzové vlny a augmentační index u pacientů s feochromocytomem a primárním hyperaldosteronismem
- porovnání zjištěných hodnot ukazatelů aortální rigidity mezi pacienty s endokrinní hypertenzí, esenciální hypertenzí a zdravými normotenzními osobami

- zjištění případného vztahu mezi centrálními hemodynamickými parametry a jednotlivými hormonálními působky

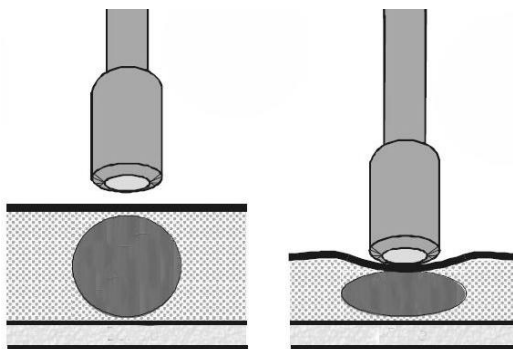
#### 4.1.2. Základní metodologie ve vyšetření centrálních tepen

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

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

##### 4.1.2.1. Analýza pulzové vlny

Princip metody spočívá ve vyšetření radiální artérie po přiložení sondy aplanačního tonometru, která po mírném tlaku tepny proti kostěnému podloží vytváří grafický záznam pulzové vlny (obrázek 11 a 12).



**Obrázek 11.** Vyšetření probíhá pomocí detektoru, kterým se mírně stlačuje sledovaná tepna proti kostěnému podloží.

Přístroj musí být kalibrován na aktuální hodnoty brachiálního krevního tlaku. K tomu jsme v naší studii využívali oscilometrický sphygmomanometr. Výsledný záznam radiální pulzové vlny je automaticky pomocí transfer funkce, která je součástí softwaru přístroje, převeden na aortální pulzovou vlnu. Součástí výpočtu je stanovení hodnot aortálních (centrálních) tlaků včetně centrálního augmentačního indexu. Augmentační index je korigován na srdeční frekvenci 75/min.



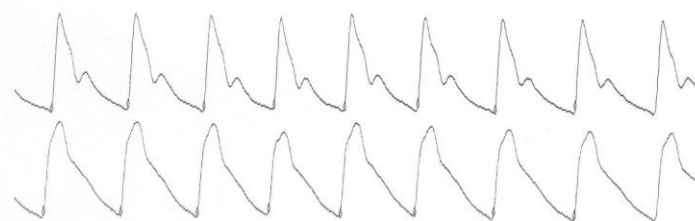
# SphygmoCor® Evaluation Report

## PATIENT DATA

Patient Name **H**  
 Patient ID  
 Patient Code **ht - kontrola** Address :  
 Age, Sex **41**, **MALE**

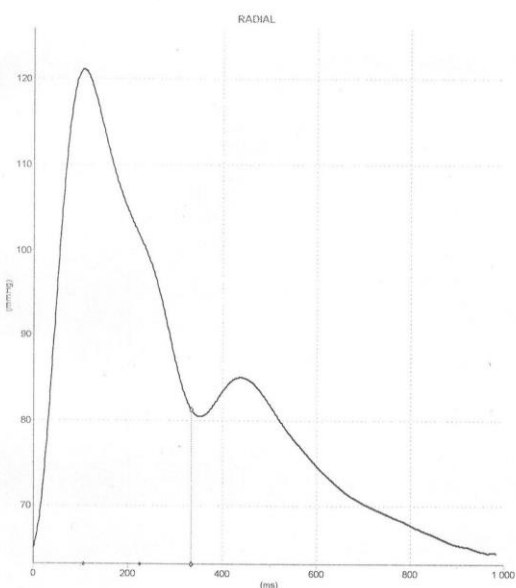
## STUDY DATA

**26 III 2007, 14:43:35** Height, Weight (BMI) **181cm, 87kg (26,56 kg/m.)** Operator ID: **op**  
 Medication:  
 Notes:

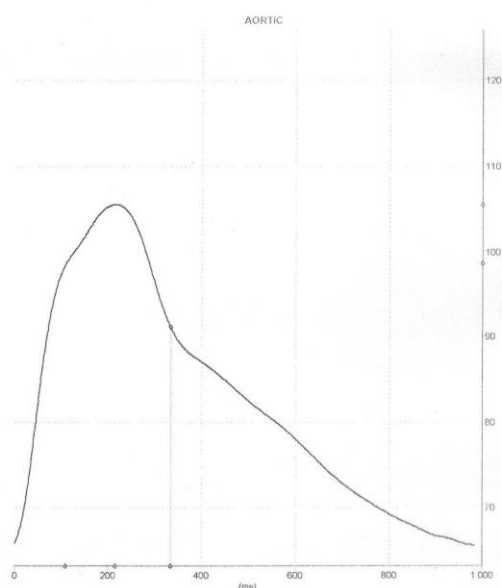


## QUALITY CONTROL

Pulse Height **108**  
 Pulse Height Variation **1%**  
 Diastolic Variation **2%**  
 Pulse Length Variation **4%**  
 dP/dt Max **843**



Sp	Sp
<b>121</b>	<b>106</b>
Dp	Dp
<b>65</b>	<b>66</b>
PP	PP
<b>56</b>	<b>40</b>
MP	MP
<b>83</b>	<b>83</b>



Peripheral T1, T2, Alx 106ms, 225ms, 66%

Aortic Alx (AG/PP) @HR75 11%

## CENTRAL HAEMODYNAMIC PARAMETERS

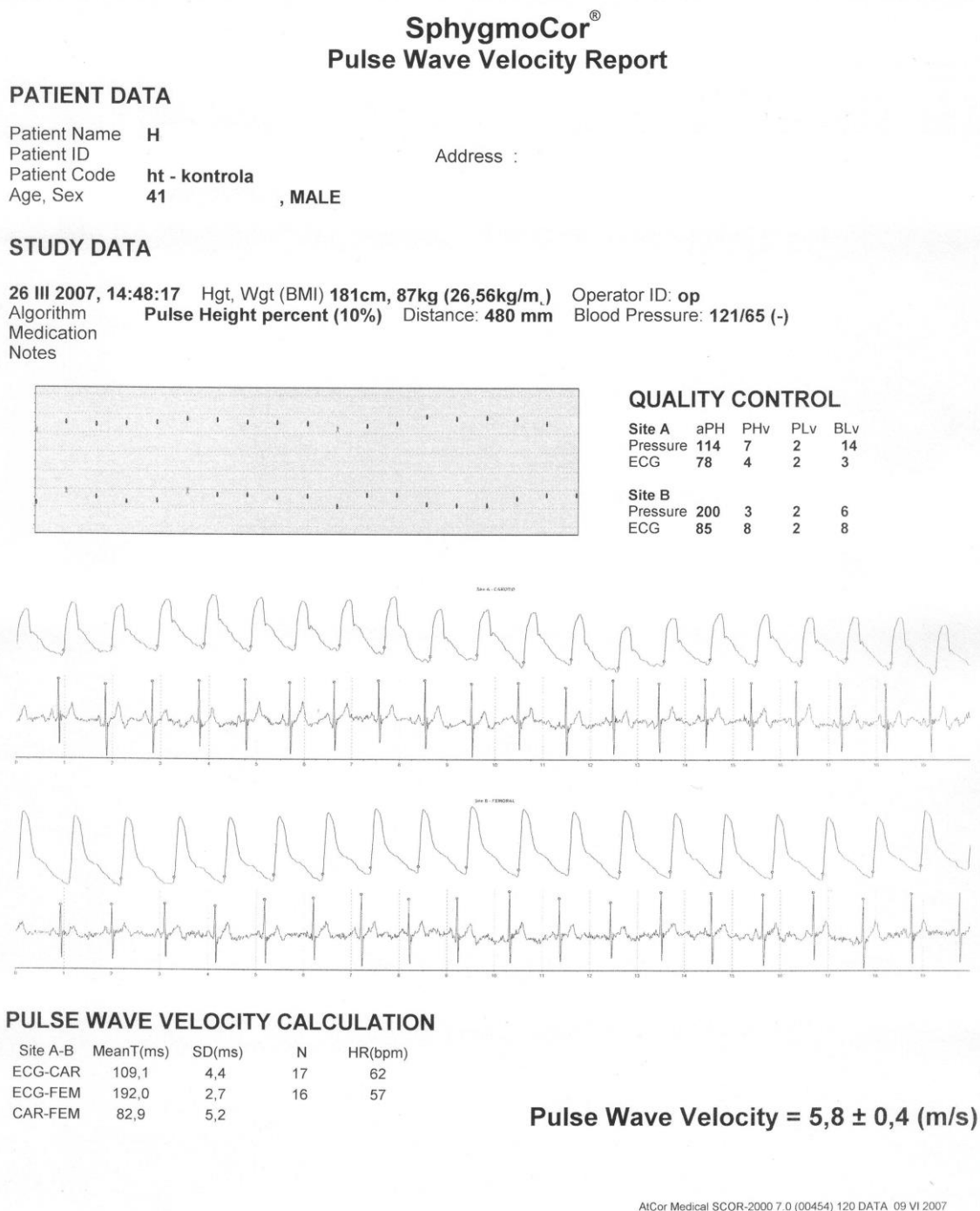
Heart Rate, Period	<b>61 bpm, 984 ms</b>	P1 Height(P1 - Dp)	<b>33 mmHg</b>	Buckberg SEVR (Ad/As)	<b>155% (3008/1943)</b>
Ejection Duration (ED)	<b>334 ms, 34%</b>	Augmentation (AG)	<b>7 mmHg</b>	MP. (Systole, Diastole)	<b>95, 76 mmHg</b>
Aortic T1, T2, Tr	<b>109, 216, 146 ms</b>	Aug. Index (AG/PP, P2/P1)	<b>17%, 121%</b>	End Systolic Pressure	<b>91 mmHg</b>

AIcCor Medical SCOR-2000 7.0 (00454) 120 DATA 09 VI 2007

**Obrázek 12. Sphygmokardiogram:** záznam z analýzy radiální artérie a automatického vypočtu aortální pulzové vlny včetně centrálních hemodynamických parametrů. Nejprve se po dobu 8 vteřin snímá záznam z radiální tepny a zjištěná série pulzových vln je převedena na aortální pulzovou vlnu. Vlna v levém dolním rohu ukazuje radiální pulzovou vlnu a v pravém dolním rohu ukazuje vypočtenou aortální pulzovou vlnu. (Zdroj: archiv autora)

### 5.1.2.2. Vyšetření rychlosti šíření pulzní vlny aortou

Princip spočívá ve zjištění časového posunu mezi tepovou vlnou na společné krční tepně a stehenní tepně. Sondou aplanačního tonometru snímáme jednotlivé pulzové vlny po dobu 20 sekund nejprve na krční tepně a následně na stehenní tepně za současného monitorování EKG. Výsledkem je hodnota rychlosti v metrech za sekundu (Obrázek 13).



**Obrázek 13. Protokol z vyšetření rychlosti šíření pulzní vlny. 20 vteřinový záznam z a. carotis communis synchronizovaný s EKG a následně záznam z a. femoralis communis. V pravém dolním rohu je výpočet rychlosti šíření pulzní vlny. (Zdroj: archiv autora)**

#### 4.1.3. Výsledky publikované v impaktovaných časopisech:

1. PETRÁK Ondřej, ŠTRAUCH Branislav, ZELINKA Tomáš, ROSA Ján, HOLAJ Robert, VRÁNKOVÁ Alice, KASALICKÝ Mojmir, KVASNIČKA Jan, PACÁK Karel, WIDIMSKÝ Jiří Jr. Factors influencing arterial stiffness in pheochromocytoma and effect of adrenalectomy. *Hypertension Research*. 2010, 33(5), 454-459.
2. ŠTRAUCH Branislav, PETRÁK Ondřej, ZELINKA Tomáš, WICHTERLE Dan, HOLAJ Robert, KASALICKÝ Mojmir, ŠAFAŘÍK Libor, ROSA Ján, WIDIMSKÝ Jiří Jr. Adrenalectomy improves arterial stiffness in primary aldosteronism. *American Journal of Hypertension*. 2008 Oct;21(10):1086-92.
3. ŠTRAUCH Branislav, PETRÁK Ondřej, WICHTERLE Dan, ZELINKA Tomáš, HOLAJ Robert, WIDIMSKÝ Jiří Jr. Increased arterial wall stiffness in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2006, 19(9), 909-914.

Naše pracovní skupina se také účastnila rozsáhlé multicentrické studie, která určila referenční hodnoty pro centrální hemodynamické parametry.

HERBERT Annie, CRUICKSHANG JK, LAURENT S, BOUTOUYRIE P; Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J*. 2014 Nov 21;35(44):3122-33.











































## 4.2. Práce sledující metabolické a biochemické změny u pacientů s feochromocytomem a primárním hyperaldosteronismem

V druhé části jsme se zabývali sledováním metabolických změn, markerů oxidativního stresu a zánětlivých působků u pacientů s feochromocytomem a primárním hyperaldosteronismem. Postulovali jsme následující cíle:

- posoudit vliv nadprodukce katecholaminů u nemocných s feochromocytomem na klidovou energetickou potřebu (REE) měřenou pomocí nepřímé kalorimetrie.
- stanovení markerů zánětu (počet leukocytů a jejich diferenciální rozpočet, fibrinogen, alfa-1 antitrypsin, alfa-2 makroglobulin, orosomukoid, transferin a prealbumin) u pacientů s feochromocytomem a primárním hyperaldosteronismem a jejich srovnání s esenciálními hypertoniky a zdravými kontrolami
- posoudit přítomnost oxidačního stresu pomocí vybraných ukazatelů (superoxid dismutáza, vitamin C a malondialdehyd) u pacientů s feochromocytomem
- zjištění efektu úspěšného odstranění tumoru na hladiny markerů zánětu a ukazatelů oxidačního stresu

### 4.2.1. Výsledky publikované v impaktovaných časopisech:

1. PETRÁK Ondřej, HALUZÍKOVÁ Denisa, KAVÁLKOVÁ Petra, ŠTRAUCH Branislav, ROSA Ján, HOLAJ Robert, BRABCOVÁ VRÁNKOVÁ Alice, MICHALSKÝ David, HALUZÍK Martin, ZELINKA Tomáš, WIDIMSKÝ Jiří Jr. Changes in energy metabolism in pheochromocytoma. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2013, 98(4), 1651-1658.
2. ZELINKA Tomáš, PETRÁK Ondřej (oba autoři uvedeni jako první), ŠTRAUCH Branislav, HOLAJ Robert, KVASNIČKA Jan, MAZOCH Jiří, PACÁK Karel, WIDIMSKÝ Jiří Jr. Elevated inflammation markers in pheochromocytoma compared to other forms of hypertension. Neuroimmunomodulation. 2007;14(1):57-64.
3. TURKOVÁ Hana, PETRÁK Ondřej, ŠKRHA Jan, WIDIMSKÝ Jr. Jiří, ZELINKA Tomáš. Pheochromocytoma and markers of oxidative stress. Physiological Research. 2013; 62(3): 331-5

















































### 4.3. Souhrn výsledků

Tato habilitační práce je zaměřena na studium změn kardiovaskulárního systému, metabolismu a zánětlivých parametrů u dvou forem endokrinně podmíněné hypertenze, a to primárního hyperaldosteronismu a feochromocytomu. Podrobný rozbor dané problematiky včetně diskuzí je obsažen v jednotlivých článcích.

V první části jsme se věnovali neinvazivnímu měření vlastností centrálních tepen. V případě feochromocytomu jsme zjistili vyšší rigiditu centrálních tepen ve srovnání s normotenzními kontrolami, přičemž rok po úspěšné adrenalektomii dochází k poklesu k hodnotám srovnatelným se zdravými kontrolami. Zjistili jsme také významné korelace PWV u pacientů s feochromocytomem s celkovým odpadem močového noradrenalinu za 24 hodin, hladinou C-reaktivního proteinu a glykémie nalačno. Tyto vztahy se v multiregresní analýze ukázaly jako nezávislé. Obdobné vyšetření cévních vlastností u feochromocytomu dosud nebylo publikováno. Změny v rigiditě centrálních tepen u pacientů s feochromocytomem jsou jistě způsobené v důsledku nadprodukce katecholaminů. Lze předpokládat jednak jejich nepřímý vliv na poruchu elasticity velkých tepen v důsledku paroxysmální či trvalé hypertenze, potencované výraznější variabilitou krevního tlaku, ale i přímým vlivem noradrenalinu na buňky hladké svaloviny a fibroblasty v cévní stěně. Nezanedbatelný vliv může mít i hyperglykémie a známky aktivace zánětlivého procesu mírného stupně. Všechny tyto faktory tak mohou potencovat vyšší kardiovaskulární riziko nemocných s feochromocytomem.

V případě pacientů s primárním hyperaldosteronismem jsme zjistili vyšší aortální rigiditu nejen ve srovnání s kontrolní skupinou, ale i ve srovnání se skupinou esenciálních hypertoniků s jinak srovnatelnými základními charakteristikami včetně hodnot krevního tlaku. Tyto rozdíly zůstaly statisticky významné i po adjustaci na všechny ostatní sledované proměnné. Navíc jsme v další práci zaznamenali výraznější pokles PWV u pacientů rok po adrenalektomii ve srovnání se skupinou léčenou farmakologicky spironolaktonem. Přestože jsme neprokázali žádné korelace mezi hladinami aldosteronu a PWV, zjištěné změny v centrálním řečišti nasvědčují na významnější alteraci, než by odpovídalo pouhému vlivu krevního tlaku a nepřímo tak ukazují na efekt aldosteronu na cévní stěnu. Výsledky této práce zároveň mohou přispět k vysvětlení vyššího výskytu kardiovaskulárních komplikací u nemocných s primárním hyperaldosteronismem ve srovnání s esenciálními hypertoniky.

Obě studie mají své limitace spočívající v relativně malém souboru sledovaných subjektů. Navíc v obou případech jsme nezjistili významnější změny v augmentačním indexu mezi jednotlivými studovanými skupinami. Pro tuto diskrepanci existuje několik možných

vysvětlení, z nichž nejvýznamnější může být důsledek podávané antihypertenzní terapie. Většina vyšetřovaných pacientů měla v relativně krátkém období v důsledku prováděných vyšetření zaměněnou antihypertenzní terapii za antihypertenziva s vazodilatačním účinkem (alfa blokátory a blokátory kalciových kanálů), která mohou ovlivnit hodnoty augmentačního indexu.

V druhé části jsme se zabývali studiem energetického metabolismu a známek zánětu nízkého stupně pomocí biochemicky detekovatelných markerů. U pacientů s feochromocytomem jsme pomocí nepřímé kalorimetrie detekovali hypermetabolický stav charakterizovaný vzestupem klidové energetické potřeby (REE) průměrně o 10% ve srovnání s predikovanou hodnotou a současně jsme prokázali normalizaci REE rok po úspěšném odstranění tumoru. Doprovodně jsme zaznamenali i regresi prozánětlivého stavu definovaného koncentrací leukocytů, C-reaktivního proteinu a prozánětlivých cytokinů (TNF-alfa, IL-6 a IL-8). V práci zabývající se zánětlivými ukazateli u jednotlivých forem hypertenze jsme zjistili, že nadprodukce katecholaminů u pacientů s feochromocytomem vede k aktivaci nespecifické imunity s významně vyšší hladinou zánětlivých parametrů (leukocytů, trombocytů a proteinů akutní fáze včetně C-reaktivního proteinu) ve srovnání s ostatními formami hypertenze a zdravými kontrolami. Významný pokles nastává po úspěšném odstranění nádoru, což jen potvrzuje vliv katecholaminů. Nedochází však k úplné normalizaci ve srovnání s kontrolní skupinou. Chronický zánět se může podílet v alteraci kardiovaskulárního systému, neboť jeho souvislost s aterosklerózou, včetně arteriosklerózy, byla opakovaně popsána. Nadprodukce katecholaminů také ovlivňuje hladiny vitamínu C a malonyldialdehydu jako možných laboratorních ukazatelů aktivovaného oxidačního stresu, přičemž po operaci dochází k normalizaci jejich hladin.

## 5. Závěr

Výše uvedené výsledky přispívají ke znalostem o patofyziologii orgánových komplikací u endokrinně podmíněných forem hypertenze. Studie s feochromocytomem ukazuje na změny vlastností velkých tepen v souvislosti s nadprodukcí katecholaminů. Poukazuje na možnou souvislost zvýšené cévní rigidity s nadprodukcí především noradrenalinu, ale i sekundární hyperglykemií. Obdobně i u studie u pacientů s primárním hyperaldosteronismem jsme zjistili výraznější změny v centrálním tepenném řečišti /zvýšení aortální rigidity/ oproti esenciální hypertenzi při srovnatelných hodnotách krevního tlaku. Tento nález je jeden z dalších faktorů, který může být příčinou vyššího výskytu kardiovaskulárních komplikací u pacientů s primárním hyperaldosteronismem.

Nadprodukce katecholaminů u nemocných s feochromocytomem je provázena hypermetabolickým stavem provázeným řadou metabolických a biochemických abnormalit jako je diabetes mellitus, oxidativní stresu a aktivace nespecifické imunity. Úspěšné odstranění nádoru vede k normalizaci tohoto stavu. Chronický prozánětlivý stav, oxidativní stres a inzulinorezistence se mohou podílet v alteraci kardiovaskulárního systému, neboť jejich souvislost s aterosklerózou, včetně arteriosklerózy, byla opakovaně popsána. Práce zaměřená na zánětlivé ukazatele u feochromocytomu tak nabízí další možnost, jak mohou katecholaminy nepřímo ovlivňovat cévní vlastnosti včetně endoteliální dysfunkce.

V současnosti se v rámci grantového projektu snažíme objasnit mechanismy interakce mezi nadprodukcí katecholaminů, metabolismem glukózy a tukovou tkání s využitím moderních metod molekulární biologie, metabolomiky a průtokové cytometrie a současně identifikovat nové faktory zodpovědné za patofyziologické důsledky těchto interakcí. Výsledky mají přinést nové poznatky o účinku sympatoadrenálního systému v rozvoji inzulinorezistence.

Výše uvedené závěry mají svůj význam i pro klinickou praxi a přinášejí důležitou prognostickou informaci ve vztahu ke kardiovaskulární morbiditě a mortalitě u nemocných s endokrinně podmíněnou hypertenzí. Tato prognóza je navíc ovlivnitelná včasným terapeutickým zásahem, neboť v případě obou sledovaných forem sekundární hypertenze se může jednat o potenciálně vyléčitelná onemocnění. Nezbytné je tedy na tyto diagnózy pomýšlet v běžné praxi a v případě podezření pacienta odeslat k dalšímu vyšetření do diagnostického centra.

## 6. Vlastní publikace autora

### Publikace v impaktovaných časopisech (seřazeno chronologicky)

1. ROSA Ján, WIDIMSKÝ Petr, WALDAUF Petr, ZELINKA Tomáš, PETRÁK Ondřej, TÁBORSKÝ Miloš, BRANNY Marian, TOUŠEK Petr, ČURILA Karol, LAMBERT Lukáš, BEDNÁŘ František, HOLAJ Robert, ŠTRAUCH Branislav, VÁCLAVÍK Jan, KOCIÁNOVÁ Eva, NYKL Igor, JIRAVSKÝ Otakar, RAPPOVÁ Gabriela, INDRA Tomáš, KRÁTKÁ Zuzana, WIDIMSKÝ Jiří Jr. Renal denervation in comparison with intensified pharmacotherapy in true resistant Hypertension: 2-year outcomes of randomized PRAGUE-15 study. *Journal of Hypertension*. 2017; 35(5): 1093-1099
2. GUPTA Pankaj, PATEL Prashanth, ŠTRAUCH Branislav, LAI Y. Florence, AKBAROV Artur, MAREŠOVÁ Věra, WHITE Christobelle, PETRÁK Ondřej, GULSIN S. Gaurav, PATEL Veena, ROSA Ján, COLE Richard, ZELINKA Tomáš, HOLAJ Robert, KINNELL Angela, SMITH R. Paul, THOMPSON John, SQUIRE Alain, WIDIMSKÝ Jiří jr., SAMANI Nilesh J., WILLIAMS Bryan, TOMASZEWSKI Maciej Tomaszewski. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension*. 2017;69:1113-1120.
3. MAJTAN Bohumil, ZELINKA Tomáš, ROSA Ján, PETRÁK Ondřej, KRÁTKÁ Zuzana, ŠTRAUCH Branislav, TUKA Vladimír, VRÁNKOVÁ Alice, MICHALSKÝ Davis, NOVÁK Květoslav, WICHTERLE Dan, WIDIMSKÝ Jiří Jr, HOLAJ Robert. Longterm effect of adrenalectomy on cardiovascular remodeling in patients with pheochromocytoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017 Apr 1; 102 (4):1208-1217.
4. ROSA Ján, WIDIMSKÝ Petr, WALDAUF Petr, ZELINKA Tomáš, PETRÁK Ondřej, TÁBORSKÝ Miloš, BRANNY Marian, TOUŠEK Petr, ČURILA Karol, LAMBERT Lukáš, BEDNÁŘ František, HOLAJ Robert, ŠTRAUCH Branislav, VÁCLAVÍK Jan, KOCIÁNOVÁ Eva, NYKL Igor, JIRAVSKÝ Otakar, RAPPOVÁ Gabriela, INDRA Tomáš, KRÁTKÁ Zuzana, WIDIMSKÝ Jiří Jr. Renal denervation in comparison with intensified pharmacotherapy in true resistant hypertension: 2-year outcomes of randomized PRAGUE-15 study. *Journal of Hypertension*. 2017 May;35(5):1093-1099.
5. ROSA Ján, ZELINKA Tomáš, PETRÁK Ondřej, ŠTRAUCH Branislav, HOLAJ Robert, WIDIMSKÝ Jiří Jr. Should all patients with resistant Hypertension receive spironolactone? *Current Hypertension Report*. 2016 Nov;18(11):81. Review.
6. TUKA Vladimír, MATOULEK Martin, ZELINKA Tomáš, ROSA Ján, PETRÁK O, MIKEŠ Ondřej, KRÁTKÁ Zuzana, ŠTRAUCH Branislav, HOLAJ Robert, WIDIMSKÝ Jiří Jr. Lower physical fitness in patients with primary aldosteronism is linked to the severity of Hypertension and kalaemia. *Physiological Research*. 2017 Mar 31;66(1):41-48.
7. ROSA Ján, WIDIMSKÝ Petr, WALDAUF Petr, LAMBERT Lukáš, ZELINKA Tomáš, TÁBORSKÝ Miloš, BRANNY Marian, TOUŠEK Petr, PETRÁK Ondřej, ČURILA Karol, BEDNÁŘ František, HOLAJ Robert, ŠTRAUCH Branislav, VÁCLAVÍK Jan, NYKL Igor, KRÁTKÁ Zuzana, KOCIÁNOVÁ Eva, JIRAVSKÝ Otakar, RAPPOVÁ Gabriela, INDRA Tomáš, WIDIMSKÝ Jiří Jr. Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant



Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study. *Hypertension*. 2016 Feb;67(2):397-403.

8. ŠOMLÓOVÁ Zuzana, PETRÁK Ondřej, ROSA Ján, ŠTRAUCH Branislav, INDRA Tomáš, ZELINKA Tomáš, HALUZÍK Martin, ZIKÁN Vít, HOLAJ Robert, WIDIMSKÝ Jr. Jiří. Inflammatory markers in primary aldosteronism. *Physiological Research*. 2016 Jun 20;65(2):229-37.
9. FADL Emula, JIN Yu, YANG Wen-Yi, THIJLS Lutgarde, LU Yi-Chao, LARSTORP Anne C, PERSU Alexandre, SAPOVAL Marc, ROSA Ján, WIDIMSKÝ Petr, JACOBS Lotte, RENKIN Jean, PETRÁK Ondřej, CHATELLIER Gilles, SHIMADA Kazuyuki, WIDIMSKÝ Jr. Jiří, KARIO Kazuomi, AZIZI Michel, KJELDSEN Sverre E, STAESSEN Jan A, and For The European Network Coordinating Research On Renal Denervation (ENCOREd) Consortium. Meta-analysis of randomized controlled trials of renal denervation in treatment-resistant Hypertension. *Blood Pressure* 2015; 24(5):263-74
10. ZELINKA Tomáš, PETRÁK Ondřej, HAMPLOVÁ Barbora, TURKOVÁ Hana, WALDAUF Petr, ROSA Ján, ŠOMLÓOVÁ Zuzana, HOLAJ Robert, ŠTRAUCH Branislav, INDRA Tomáš, KRŠEK Michal, BRABCOVÁ VRÁNKOVÁ Alice, MUSIL Zdeněk, DUŠKOVÁ Jaroslava, KUBINYI Jozef, MICHALSKÝ David, NOVÁK Květoslav, WIDIMSKÝ Jiří Jr. Biochemical Testing After Pheochromocytoma Removal: How Early? *Horm Metab Res*. 2015 Aug;47(9):633-6
11. PETRÁK Ondřej, ZELINKA Tomáš, ŠTRAUCH Branislav, ROSA Ján, ŠOMLÓOVÁ Zuzana, INDRA Tomáš, TURKOVÁ Hana, HOLAJ Robert, WIDIMSKÝ Jiří Jr. Combination antihypertensive therapy in clinical practice. The analysis of 1254 consecutive patients with uncontrolled hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2016; 30(1): 35-9.
12. VÁCLAVÍK Jan, VYSOČANOVÁ Petra, SEIDLEROVÁ Jitka, ZAJÍČEK Petr, PETRÁK Ondřej, DLASK Jaroslav, KRÝZA Jan. Reasons for switching antihypertensive medication in general practice: a cross-sectional Czech nationwide survey. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Dec;93(27):e168
13. HOLAJ Robert, ROSA Ján, ZELINKA Tomáš, ŠTRAUCH Branislav, PETRÁK Ondřej, INDRA Tomáš, ŠOMLÓOVÁ Zuzana, MICHALSKÝ David, NOVÁK Květoslav, WICHTERLE Dan, WIDIMSKÝ Jr. Jiří. Long-term effect of specific treatment of primary aldosteronism on carotid intima-media thickness. *Journal of Hypertension*. 2015; 22(4): 874-82.
14. ROSA Ján, WIDIMSKÝ Petr, TOUŠEK Petr, PETRÁK Ondřej, ČURILA Karol, WALDAUF Petr, BEDNÁŘ František, ZELINKA Tomáš, HOLAJ Robert, ŠTRAUCH Branislav, ŠOMLÓOVÁ Zuzana, TÁBORSKÝ Miloš, VÁCLAVÍK Jan, KOCIÁNOVÁ Eva, BRANNY Marian, NYKL Igor, JIRAVSKÝ Otakar, WIDIMSKÝ Jiří Jr. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension*. 2015, 65(2), 407-413.
15. INDRA Tomáš, HOLAJ Robert, ŠTRAUCH Branislav, ROSA Ján, PETRÁK Ondřej, ŠOMLÓOVÁ Zuzana, WIDIMSKÝ Jr. Jiří. Long-term effect of adrenalectomy or spironolactone on blood pressure control and regression of left ventricle hypertrophy in patients with primary aldosteronism. *Journal of Renin Angiotensin Aldosterone System*. 2015; 16(4): 1109-17.

16. HERBERT Annie, CRUICKSHANG JK, LAURENT S, BOUTOUYRIE P; Reference Values for Arterial Measurements Collaboration Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J*. 2014 Nov 21;35(44):3122-33.
17. ROSA Ján, ZELINKA Tomáš, PETRÁK Ondřej, ŠTRAUCH Branislav, ŠOMLÓOVÁ Zuzana, INDRA Tomáš, HOLAJ Robert, ČURILA Karol, TOUŠEK Petr, ŠENITKO Michal, WIDIMSKÝ Petr, WIDIMSKÝ Jiří Jr. Importance of thorough investigation of resistant hypertension before renal denervation: should compliance to treatment be evaluated systematically? *J Hum Hypertens*. 2014 Nov;28(11):684-8.
18. ŠTRAUCH Branislav, PETRÁK Ondřej, ZELINKA Tomáš, ROSA Ján, ŠOMLÓOVÁ Zuzana, INDRA Tomáš, CHYTIL Lukáš, MAREŠOVÁ Věra, KURCOVÁ Ivana, HOLAJ Robert, WICHTERLE Dan, WIDIMSKÝ Jiří Jr. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *Journal of Hypertension*. 2013, 31(12), 2455-61.
19. TURKOVÁ Hana, PETRÁK Ondřej, ŠKRHA Jan, WIDIMSKÝ Jr. Jiří, ZELINKA Tomáš. Pheochromocytoma and markers of oxidative stress. *Physiological research*. 2013; 62(3): 331-5.
20. PETRÁK Ondřej, HALUZÍKOVÁ Denisa, KAVÁLKOVÁ Petra, ŠTRAUCH Branislav, ROSA Ján, HOLAJ Robert, BRABCOVÁ VRÁNKOVÁ Alice, MICHALSKÝ David, HALUZÍK Martin, ZELINKA Tomáš, WIDIMSKÝ Jiří Jr. Changes in energy metabolism in pheochromocytoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013, 98(4), 1651-1658.
21. WIDIMSKÝ Jiří Jr, ŠTRAUCH Branislav, PETRÁK Ondřej, ROSA Ján, ŠOMLÓOVÁ Zuzana, ZELINKA Tomáš, HOLAJ Robert. Vascular disturbances in primary aldosteronism: clinical evidence. *Kidney Blood Press Res*. 2012;35(6):529-33.
22. ROSA Ján, ŠOMLÓOVÁ Zuzana, PETRÁK Ondřej, ŠTRAUCH Branislav, INDRA Tomáš, ŠENITKO Michal, ZELINKA Tomáš, HOLAJ Robert, WIDIMSKÝ Jr. Jiří. Peripheral arterial stiffness in primary aldosteronism. *Physiological Research*. 2012; 61(5):462-8.
23. ŠOMLÓOVÁ Zuzana, INDRA Tomáš, ROSA Ján, PETRÁK Ondřej, ŠTRAUCH Branislav, ZELINKA Tomáš, HOLAJ Robert, WIDIMSKÝ Jr. Jiří. Have main types of primary aldosteronism different phenotype? *Physiological Research*. 2012; 61(4): 431-6.
24. INDRA Tomáš, HOLAJ Robert, ZELINKA Tomáš, PETRÁK Ondřej, ŠTRAUCH Branislav, ROSA Ján, ŠOMLÓOVÁ Zuzana, MALÍK Jan, JANOTA Tomáš, HRADEC Jaromír, WIDIMSKÝ Jr. Jiří. Left ventricle remodeling in men with moderate to severe volume-dependent hypertension. *Journal of Renin Angiotensin Aldosterone System*. 2012; 13(4): 426-34.
25. ZELINKA Tomáš, PETRÁK Ondřej, TURKOVÁ Hana, HOLAJ Robert, ŠTRAUCH Branislav, KRŠEK Michal, BRABCOVÁ VRÁNKOVÁ Alice, MUSIL Zdeněk, DUŠKOVÁ Jaroslava, KUBINYI Jozef, MICHALSKÝ David, NOVÁK Květoslav, WIDIMSKÝ Jiří Jr. High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma. *Hormone and Metabolic Research*. 2012, 44(5), 379-384.

26. ZELINKA Tomáš, MAŠEK Martin, VLKOVÁ Jana, KASALICKÝ Mojmir, MICHALSKÝ David, HOLAJ Robert, PETRÁK Ondřej, ŠTRAUCH Branislav, ROSA Ján, DVOŘÁKOVÁ Jana, WIDIMSKÝ Jr. Jiří. Discrepant results of adrenal venous sampling in seven patients with primary aldosteronism. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2012; 35(4):205-10.
27. ROSA Ján, RAŠKA Jr. Ivan, WICHTERLE Dan, PETRÁK Ondřej, ŠTRAUCH Branislav, ŠOMLŔOVÁ Zuzana, ZELINKA Tomáš, HOLAJ Robert, WIDIMSKÝ Jr. Jiří. Pulse wave velocity in primary hyperparathyroidism and effect of surgical therapy. *Hypertension Research* 2011; 34(3): 296-300.
28. PETRÁK Ondřej, ŠTRAUCH Branislav, ZELINKA Tomáš, ROSA Ján, HOLAJ Robert, VRÁNKOVÁ Alice, KASALICKÝ Mojmir, KVASNIČKA Jan, PACÁK Karel, WIDIMSKÝ Jiří Jr. Factors influencing arterial stiffness in pheochromocytoma and effect of adrenalectomy. *Hypertension Research*. 2010, 33(5), 454-459. ISSN 0916-9639.
29. ŠOMLŔOVÁ Zuzana, WIDIMSKÝ Jr. Jiří, ROSA Ján, WICHTERLE Dan, ŠTRAUCH Branislav, PETRÁK Ondřej, ZELINKA Tomáš, VLKOVÁ Jana, MAŠEK Martin, DVOŘÁKOVÁ Jana, HOLAJ Robert. The prevalence of metabolic syndrome and its components in two main types of primary aldosteronism. *Journal of Human Hypertension*. 2010. 24(10): 625-30.
30. ZELINKA Tomáš, HOLAJ Robert, PETRÁK Ondřej, ŠTRAUCH Branislav, KASALICKÝ Mojmir, HANUŠ Tomáš, MELENOVSKÝ Vojtěch, VANČURA V, BURGLOVÁ M, WIDIMSKÝ Jr. Jiří. Life-threatening arrhythmia caused by primary aldosteronism. *Med Sci Monit*. 2009 Dec;15(12):CS174-7.
31. HOLAJ Robert, ZELINKA Tomáš, WICHTERLE Dan, PETRÁK Ondřej, ŠTRAUCH Branislav, VRÁNKOVÁ Alice, MAJTAN Bohumil, SPÁČIL Jiří, MALÍK Jan, WIDIMSKÝ Jiří Jr. Increased carotid intima-media thickness in patients with pheochromocytoma in comparison to essential hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2009 May; 23(5): 350-358
32. ŠTRAUCH Branislav, PETRÁK Ondřej, ZELINKA Tomáš, WICHTERLE Dan, HOLAJ Robert, KASALICKÝ Mojmir, ŠAFAŘÍK Libor, ROSA Ján, WIDIMSKÝ Jiří Jr. Adrenalectomy improves arterial stiffness in primary aldosteronism. *American Journal of Hypertension*. 2008 Oct;21(10):1086-92.
33. BOŠANSKÁ Lenka, PETRÁK Ondřej, ZELINKA Tomáš, MRÁZ Miloš, WIDIMSKÝ Jiří Jr, HALUZÍK Martin. The effect of pheochromocytoma treatment on subclinical inflammation and endocrine function of adipose tissue. *Physiol Res*. 2009;58(3):319-25.
34. ROSA Ján, ŠTRAUCH Branislav, PETRÁK Ondřej, PIKUS Tomáš, HOLAJ Robert, ZELINKA Tomáš, WICHTERLE Dan, WIDIMSKÝ Jiří 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.
35. ZELINKA Tomáš, PETRÁK Ondřej (**oba autoři uvedeni jako první**), ŠTRAUCH Branislav, HOLAJ Robert, KVASNIČKA Jan, MAZOCH Jiří, PACÁK Karel, WIDIMSKÝ Jiří Jr. Elevated inflammation markers in pheochromocytoma compared to other forms of hypertension. *Neuroimmunomodulation*. 2007;14(1):57-64.

36. HOLAJ Robert, ZELINKA Tomáš, WICHTERLE Dan, PETRÁK Ondřej, ŠTRAUCH Branislav, WIDIMSKÝ Jiří Jr. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *Journal of Hypertension*. 2007 Jul;25(7):1451-7.
37. JAKUBÍK Peter, JANOTA Tomáš, WIDIMSKÝ Jiří Jr, ZELINKA Tomáš, ŠTRAUCH Branislav, PETRÁK Ondřej, BENÁKOVÁ Hana, BEZDIČKOVÁ Dana, WICHTERLE Dan, ZIMA Tomáš, HRADEC J. Impact of essential hypertension and primary aldosteronism on plasma brain natriuretic peptide concentration. *Blood Press*. 2006;15(5):302-7
38. ŠTRAUCH Branislav, PETRÁK Ondřej, WICHTERLE Dan, ZELINKA Tomáš, HOLAJ Robert, WIDIMSKÝ Jiří Jr. Increased arterial wall stiffness in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2006, 19(9), 909-914. ISSN: 0895-7061.
39. PETRÁK Ondřej, WIDIMSKÝ Jiří Jr, ZELINKA Tomáš, KVASNIČKA Jan, ŠTRAUCH Branislav, HOLAJ Robert, ŠTULC Tomáš, KVASNIČKA Tomáš, BÍLKOVÁ Jana, ŠKRHA Jan. Biochemical markers of endothelial dysfunction in patients with endocrine and essential hypertension. *Physiol Res*. 2006;55(6):597-602.
40. ZELINKA Tomáš, ŠTRAUCH Branislav, PETRÁK Ondřej, HOLAJ Robert, VRÁNKOVÁ Alice, WEISSEROVÁ Hana, PACÁK Karel, WIDIMSKÝ Jiří Jr. Increased blood pressure variability in pheochromocytoma compared to essential hypertension patients. *Journal of Hypertension*. 2005 Nov;23(11):2033-9.

### **Publikace v recenzovaných českých časopisech a sbornících (seřazeno chronologicky)**

1. PETRÁK Ondřej. Další důkaz pro existenci J křivky (Clarify – Registry Study). *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*, 2017, roč. 6, č. 2, s. 13-14.
2. VYSOČANOVÁ Petra, MLÍKOVÁ SEIDLEROVÁ Jitka, VÁCLAVÍK Jan, PETRÁK Ondřej. Twynsta a metabolický syndrom. *Medicína po promoci*, 2016, roč. 17, č. 3, s. 301-302.
3. PETRÁK Ondřej. Negativní metabolické působení antihypertenziv. Je to vůbec klinicky relevantní? *Atheroreview*, 2016, roč. 1, č. 2, s. 74-79.
4. KRÁTKÁ Zuzana, PETRÁK Ondřej. Hypertenze z úhlu pohledu méně běžných situací. *Medicína pro praxi*, 2016, roč. 13, č. 3, s. 120-123. ISSN: 1214-8687.
5. PETRÁK Ondřej. Komentář k post hoc analýze studie EUROPA. *Farmakoterapie*, 2016, roč. 12, č. 1, s. 69-70.
6. PETRÁK Ondřej, WIDIMSKÝ Jiří. Vazodilatační účinky beta-blokátorů. In: Arteriální hypertenze - současné klinické trendy. Praha : Triton, 2016, s. 133-150.
7. PETRÁK Ondřej, WIDIMSKÝ Jiří. Speciality v léčbě hypertenze - případ rezistentní hypertenze. In: *Aktuality z vnitřního lékařství 2015*. První vydání. Praha : Axonite, 2015. 2015, s. 9-14.
8. WIDIMSKÝ Jiří, PETRÁK Ondřej. Aktuality v léčbě arteriální hypertenze: nové látky s antihypertenzním účinkem. In: *Aktuality z vnitřního lékařství 2015*. První vydání. Praha : Axonite, 2015. 2015, s. 3-8.

9. PETRÁK, Ondřej. Jaké jsou příčiny nedostatku kontroly krevního tlaku a jak to změnit. *Acta medicae*, 2015, roč. 4, č. 8, s. 32-34.
10. ROSA Ján, WIDIMSKÝ Petr, TOUŠEK Petr, et al. Randomizované srovnání renální denervace s intenzifikovanou farmakologickou léčbou včetně spironolaktonu u osob s pravou rezistentní hypertenzí. 6-ti měsíční výsledky studie PRAGUE-15. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*, 2015, roč. 4, č. 1, s. 24-26.
11. PETRÁK Ondřej, WIDIMSKÝ Jiří. Praktické kasuistiky z 24hodinového monitorování krevního tlaku. Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře, 2015, roč. 7, č. 2, s. 70-74.
12. PETRÁK Ondřej. Duální inhibitory AT1-receptorů a neprilyzinu (ARNI): nový přístup k léčbě srdečního selhání a hypertenze. In: *Arteriální hypertenze - současné klinické trendy*. Praha : Triton, 2015, roč. 13, s. 169-180.
13. PETRÁK Ondřej. Léčba arteriální hypertenze u diabetiků. *Farmakoterapie*, 2015, roč. 11, č. 1, s. 128-132.
14. PETRÁK Ondřej. Komentář ke studii. *Farmakoterapie*, 2014, roč. 10, č. 4, s. 501-502.
15. PETRÁK Ondřej. Nová antihypertenziva. In: *Arteriální hypertenze - současné klinické trendy*. Praha: Triton, 2014, roč. 12, s. 161-174.
16. HOLAJ Robert, PETRÁK Ondřej, LAMBERT Lukáš a kol. Angiographic finding of the asymptomatic lusorian artery. *Kazuistiky v angiologii*, 2014, roč. 1, č. 1, s. 10-11.
17. PETRÁK, Ondřej. Gynekomastie – více než nezvyklý postup v léčbě nežádoucích účinků spironolaktonu. Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře, 2013, roč. 5, č. 4, s. 146-149.
18. PETRÁK Ondřej. Proč nejsme úspěšní v léčbě těžké hypertenze? Odstrašující případ mladého hypertonika. Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře, 2013, roč. 5, č. 3, s. 106-109
19. PETRÁK Ondřej. Lercanidipin v kombinační léčbě. *Farmakoterapie*, 2013, roč. 9, č. 4, s. 380. ISSN: 1801-1209.
20. ZELINKA Tomáš, PETRÁK Ondřej, WIDIMSKÝ Jr. Jiří. Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*, 2013, roč. 2, č. 5, s. 38-40.
21. PETRÁK, Ondřej. Rezistentní hypertenze - stručný průvodce základními postupy. *Practicus*, 2013, roč. 12, č. 6, s. 25-28..
22. PETRÁK Ondřej. Kombinační léčba hypertenze. *Farmakoterapie*, 2013, roč. 9, č. 1, s. 65-70.
23. PETRÁK Ondřej. Domácí měření krevního tlaku – dobrý pomocník v léčbě hypertenze. Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře, 2013, roč. 5, č. 2, s. 52-55.
24. PETRÁK Ondřej. Zimní škola hypertenze - St. Moritz 2012. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*, 2012, roč. 1, č. 1, s. 39-40.
25. PETRÁK Ondřej. Chyby a omyly v léčbě rezistentní hypertenze. In: *Arteriální hypertenze - současné klinické trendy*. Praha : Triton, [2004]-. 2012, roč. 10, s. 87-96.
26. PETRÁK, Ondřej. Jaké jsou časté chyby a omyly v léčbě rezistentní hypertenze. *Medical tribune*, 2012, roč. 8, č. 18, B8.
27. LANG Pavel, PETRÁK Ondřej, NEDBAL Pavel. Případ rezistentní arteriální hypertenze u 37letého muže. *Medicína pro praxi*, 2012, roč. 9, č. 12, s. 499-501.
28. PETRÁK Ondřej. Léčbu hypertenze stále provázejí nejasnosti. *Zdravotnické noviny*, 2012, roč. 61, č. 15, s. 4.
29. PETRÁK Ondřej. Arteriální hypertenze a cévní mozková příhoda. *Medicína po promoci*, 2011, roč. 12, Suppl. 4 (Cévní mozkové příhody), s. 30-34.
30. PETRÁK, Ondřej. Primární hyperaldosteronismus - častá a vyléčitelná forma endokrinní hypertenze. *Cor et vasa*, 2011, roč. 53, č. 8-9, s. 444-448.
31. ŠTRAUCH Branislav, CHYTIL Lukáš, KURCOVÁ Ivana, et al. Jak posoudit non-compliance k farmakoterapii u těžké rezistentní hypertenze?. *Cor et vasa*, 2011, roč. 53, č. 8-9, s. 429-432. ISSN:

- 0010-8650.
32. ŠOMLÓOVÁ Zuzana, ROSA Ján, PETRÁK Ondřej, et al. Diagnostika sekundární hypertenze v ambulantní praxi. *Vnitřní lékařství*, 2011, roč. 57, č. 9, s. 772-776. ISSN: 0042-773X.
  33. ZELINKA Tomáš, PETRÁK Ondřej, ŠTRAUCH Branislav a kol. Kardiovaskulární komplikace u pacientů s feochromocytomem. *Cor et vasa*, 2010, roč. 52, č. 9, s. 576-577. ISSN: 0010-8650.
  34. ŠTRAUCH Branislav, PETRÁK Ondřej, ROSA Ján a kol. Prevalence non-compliance k léčbě u pacientů s rezistentní hypertenzí - využití stanovení sérové koncentrace antihypertenziv. *Cor et vasa*, 2010, roč. 52, č. 9, s. 575-576. ISSN: 0010-8650.
  35. ROSA Ján, PETRÁK Ondřej, ŠTRAUCH Branislav a kol. Periferní tuhost cévní stěny u primárního hyperaldosteronismu. *Cor et vasa*, 2010, roč. 52, č. 9, s. 574. ISSN: 0010-8650.
  36. WIDIMSKÝ Jiří, ŠTRAUCH Branislav, VRANKOVÁ A. a kol. Ovlivnění periferního a centrálního krevního tlaku losartanem. *Cor et vasa*, 2010, roč. 52, č. 3, s. 183-186. ISSN: 0010-8650.
  37. VRÁNKOVÁ Alice, ŠKRAMLÍKOVÁ Tereza, WIDIMSKÝ Jr. Jiří a kol. Stanovení metanefrinu a normetanefrinu v krevní plazmě pomocí hplc s elektrochemickou detekcí. *Chemické listy*, 2010, roč. 104, č. 4, s. 251-256. ISSN: 0009-2770.
  38. WIDIMSKÝ Jr. Jiří, ZELINKA Tomáš, ŠTRAUCH Branislav a kol. Feochromocytom: diagnostika a léčba. *Časopis lékařů českých*, 2009, roč. 148, č. 8, s. 365-369. ISSN: 0008-7335.
  39. PETRÁK Ondřej, ZELINKA Tomáš, ŠTRAUCH Branislav a kol. Endokrinně podmíněná hypertenze v primární péči: část první – primární hyperaldosteronismus. *Medicína pro praxi*, 2009, roč. 6, č. 3, s. 122-125. ISSN: 1214-8687.
  40. ROSA Ján, ZELINKA Tomáš, PETRÁK Ondřej a kol. Feochromocytom. *Kardiologie v primární péči*, 2008, roč. 3, č. 3, s. 116-117. ISSN: 1802-1379.
  41. ŠTRAUCH Branislav, ZELINKA Tomáš, PETRÁK Ondřej, HOLAJ Robert, WEISSEROVÁ Hana, WIDIMSKÝ Jr. Jiří – Sekundární hypertenze u pacientů vyšetřovaných na specializovaném pracovišti – *Cor et vasa* 2005; 47(2):70-72

### **Knižní publikace:**

1. TUKA Vladimír a kol. Preventivní kardiologie pro praxi. NOL-nakladatelství odborné literatury s.r.o. 1.vydání. Praha, 2018. ISBN: 978-80-903929-6-0  
PETRÁK Ondřej – kapitola Arteriální hypertenze (str.152-181).
2. ZLATOHLÁVEK Lukáš a kol. Interna pro bakalářské a magisterské obory. Current Media s r.o. 1.vydání. Praha, 2017. ISBN: 978-80-88129-23-3.  
PETRÁK Ondřej – kapitola 7 - Kardiologie, arteriální hypertenze (str. 127-175);  
kapitola 8 - Onemocnění aorty a periferních tepen (str. 187-200).

## 7. Seznam použitých zkratk

ACE – angiotensin konvertující enzym

ACTH – adrenokortikotropní hormon

AI – augmentační index

ARR – poměr plazmatického aldosteronu k plazmatické reninové aktivitě

AT 1 – angiotensinový receptor 1

ATP – adenosintrifosfát

AVS – separované odběry z nadledvinných žil (adrenal venous sampling)

CMP – cévní mozková příhoda

DOTATATE – konjugát somatostatinového analoga

DRC – koncentrace přímého reninu (direct renin concentration)

DRI – přímý inhibitor reninu (direct renin inhibitor)

CRP – C reaktivní protein

CT – počítačová tomografie

ELISA - enzyme-linked immuno sorbent assay

F – fluor

FDG – fluorodeoxyglukóza

FDOPA - fluorodopa

FEO – feochromocytom

Ga – gadolinium

H<sup>+</sup> – proton vodíku

HIF - hypoxií indukibilní faktor

HPLC-MS – kapalinová chromatografie s tandemovou hmotností spektrometrií

HT – arteriální hypertenze

ICHS – ischemická choroba srdeční

IL-1 – interleukin 1

IL-6 – interleukin 6

INF gama – interferon gama

K<sup>+</sup> – draselný kation

KV – kardiovaskulární

LDL – lipoproteiny s nízkou hustotou

MAX – gen kódující protein ozn. jako myc-associated factor

MEN 2 – syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie 2  
MIBG - [<sup>123</sup>I]-metajodobenzylguanidin  
MRI - magnetická rezonance  
mRNA – „messenger“ ribonukleová kyselina  
Na<sup>+</sup> – sodný kation  
NaCl – chlorid sodný  
NF-1 – protoonkogen, který kóduje protein neurofibromin  
NO – oxid dusnatý  
NSA – nesteroidní analgetika  
PA – plazmatický aldosteron  
PAF – faktor aktivující krevní destičky  
PET – pozitronová emisní tomografie  
PGL – paragangliom  
PGS – syndrom mnohočetné familiární paragangliomatózy  
PH – primární hyperaldosteronismus  
PRA – plazmatická reninová aktivita  
PWA – analýza pulzové vlny  
PWV – rychlost šíření pulzové vlny  
REE – klidová energetická potřeba (resting energy expenditure)  
RET - protoonkogen kódujícího RET protein  
RIA - Radio Immuno Assay  
SDH - sukcinátdehydrogenáza  
SDHB – podjednotka B enzymu sukcinátdehydrogenázy  
SDHC – podjednotka C enzymu sukcinátdehydrogenázy  
SDHD - podjednotka D enzymu sukcinátdehydrogenázy  
TMEM127 – gen kódující transmembránový protein situovaný na 2. chromozomu  
TNF alfa – tumor nekrotizující faktor alfa  
VBC – komplex VHL proteinu a Elonginu B a C  
VHL - Von Hippel-Lindauova choroba  
VIP - vazoaktivní intestinální peptid  
WHO – Světová zdravotnická organizace



## 8. Použitá literatura

- Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ, Ward G, Pimenta E, Stowasser M: Are women more at risk of false-positive primary aldosteronism screening and unnecessary suppression testing than men? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011;96:E340-346.
- Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, Drouet L, Ferrieres J: Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *Journal of hypertension* 2001;19:381-387.
- Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin PF: Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005;90:2110-2116.
- Angelousi A, Kassi E, Zografos G, Kaltsas G: Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *European journal of clinical investigation* 2015;45:986-997.
- Ariton M, Juan CS, AvRuskin TW: Pheochromocytoma: clinical observations from a Brooklyn tertiary hospital. *Endocr Pract* 2000;6:249-252.
- Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, Glaser TM, Handelin BL, Housman DE, Evans RM: Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science (New York, NY)* 1987;237:268-275.
- Arteaga E, Klein R, Biglieri EG: Use of the saline infusion test to diagnose the cause of primary aldosteronism. *The American journal of medicine* 1985;79:722-728.
- Auchus RJ, Brown M, Lenders JW, Naruse M, Plouin PF, Satoh F, Young WF, Jr., Rossi GP: Response to implementation of rapid cortisol during adrenal vein sampling. *Hypertension* 2014;63:e89.
- Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, Ejaz S, Habra MA, Rich T, Busaidy N, Cote GJ, Perrier N, Phan A, Patel S, Waguespack S, Jimenez C: Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011;96:717-725.
- Baez JC, Jagannathan JP, Krajewski K, O'Regan K, Zukotynski K, Kulke M, Ramaiya NH: Pheochromocytoma and paraganglioma: imaging characteristics. *Cancer Imaging* 2012;12:153-162.
- Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME: Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1111-1117.
- Blacher J, Safar ME, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, London GM: Prognostic significance of arterial stiffness measurements in end-stage renal disease patients. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2002;11:629-634.
- Bošanská L, Petrák O, Zelinka T, Mráz M, Widimský J, Jr., Haluzík M: The effect of pheochromocytoma treatment on subclinical inflammation and endocrine function of adipose tissue. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 2009;58:319-325.
- Boukroun S, Beuschlein F, Rossi GP, Golib-Dzib JF, Fischer E, Amar L, Mulatero P, Samson-Couterie B, Hahner S, Quinkler M, Fallo F, Letizia C, Allolio B, Ceolotto G, Cicala MV, Lang K, Lefebvre H, Lenzini L, Maniero C, Monticone S, Perrocheau M, Pilon C, Plouin PF, Rayes N, Seccia TM, Veglio F, Williams TA, Zinamosca L, Mantero F, Benecke A, Jeunemaitre X, Reincke M, Zennaro MC: Prevalence, Clinical, and

- Molecular Correlates of KCNJ5 Mutations in Primary Aldosteronism. *Hypertension* 2012.
- Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S: Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10-15.
- Bravo EL: Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocrine reviews* 1994;15:356-368.
- Bravo EL, Tagle R: Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocrine reviews* 2003;24:539-553.
- Brown NJ: Aldosterone and end-organ damage. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2005;14:235-241.
- Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P: Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002;40:892-896.
- Celen O, O'Brien MJ, Melby JC, Beazley RM: Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism. *Arch Surg* 1996;131:646-650.
- Conn JW: Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 1955;45:3-17.
- Conn JW, Cohen EL, Rovner DR: Suppression of Plasma Renin Activity in Primary Aldosteronism. *Jama* 1964;190:213-221.
- Connolly DL, Mariathas DA: Phaeochromocytoma presenting acutely as severe cardiac failure. *Journal of accident & emergency medicine* 1994;11:125-126.
- Crout JR, Sjoerdsma A: Turnover and Metabolism of Catecholamines in Patients with Pheochromocytoma. *The Journal of clinical investigation* 1964;43:94-102.
- Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG: Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085-2090.
- di Paolo S, de Pergola G, Cospite MR, Guastamacchia E, Cignarelli M, Balice A, Cospite MR, Nardelli GM, Giorgino R: Beta-adrenoceptors desensitization may modulate catecholamine induced insulin resistance in human pheochromocytoma. *Diabetes & metabolism* 1989;15:409-415.
- Dluhy RG, Lifton RP: Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1999;84:4341-4344.
- Doppman JL, Gill JR, Jr.: Hyperaldosteronism: sampling the adrenal veins. *Radiology* 1996;198:309-312.
- Doulton TW, Saggarr-Malik AK, He FJ, Carney C, Markandu ND, Sagnella GA, MacGregor GA: The effect of sodium and angiotensin-converting enzyme inhibition on the classic circulating renin-angiotensin system in autosomal-dominant polycystic kidney disease patients. *Journal of hypertension* 2006;24:939-945.
- Duprez D, De Buyzere M, Rietzschel ER, Clement DL: Aldosterone and vascular damage. *Current hypertension reports* 2000;2:327-334.
- Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM, Cheung NK, Dahia PL, de Krijger RR, Giordano TJ, Greene LA, Goldstein DS, Lehnert H, Manger WM, Maris JM, Neumann HP, Pacak K, Shulkin BL, Smith DI, Tischler AS, Young WF, Jr.: Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocrine-related cancer* 2004;11:423-436.
- Eisenhofer G, Goldstein DS, Sullivan P, Csako G, Brouwers FM, Lai EW, Adams KT, Pacak K: Biochemical and clinical manifestations of dopamine-producing paragangliomas: utility of plasma methoxytyramine. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005;90:2068-2075.

- Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JW, Keiser HR, Pacak K: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003;88:2656-2666.
- Eisenhofer G, Keiser H, Friberg P, Mezey E, Huynh TT, Hiremagalur B, Ellingson T, Duddempudi S, Eijsbouts A, Lenders JW: Plasma metanephrines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1998;83:2175-2185.
- Eisenhofer G, Walther M, Keiser HR, Lenders JW, Friberg P, Pacak K: Plasma metanephrines: a novel and cost-effective test for pheochromocytoma. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:1157-1169.
- Erem C, Kocak M, Onder Ersoz H, Ersoz S, Yucel Y: Epinephrine-secreting cystic pheochromocytoma presenting with an incidental adrenal mass: a case report and a review of the literature. *Endocrine* 2005;28:225-230.
- Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della Mea P, Ermani M, Rabbia F, Federspil G, Mulatero P: Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91:454-459.
- Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C, Cortes P, Soto J, Gomez L, Pinto M, Huete A, Oestreicher E, Foradori A, Montero J: Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000;85:1863-1867.
- Farman N, Rafestin-Oblin ME: Multiple aspects of mineralocorticoid selectivity. *American journal of physiology* 2001;280:F181-192.
- Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP: Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:101-111.
- Fetics B, Nevo E, Chen CH, Kass DA: Parametric model derivation of transfer function for noninvasive estimation of aortic pressure by radial tonometry. *IEEE transactions on bio-medical engineering* 1999;46:698-706.
- Filipovský J, Svobodová V, Pecen L: Reproducibility of radial pulse wave analysis in healthy subjects. *Journal of hypertension* 2000;18:1033-1040.
- Fogari R, Preti P, Zoppi A, Rinaldi A, Fogari E, Mugellini A: Prevalence of primary aldosteronism among unselected hypertensive patients: a prospective study based on the use of an aldosterone/renin ratio above 25 as a screening test. *Hypertens Res* 2007;30:111-117.
- Fonseca V, Bouloux PM: Pheochromocytoma and paraganglioma. *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism* 1993;7:509-544.
- Fountoulakis S, Tsatsoulis A: Molecular genetic aspects and pathophysiology of endocrine hypertension. *Hormones (Athens, Greece)* 2006;5:90-106.
- Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF, Jr., Montori VM, Endocrine S: Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008;93:3266-3281.
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF, Jr.: The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2016;101:1889-1916.
- Garthwaite SM, McMahon EG: The evolution of aldosterone antagonists. *Molecular and cellular endocrinology* 2004;217:27-31.

- Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV, Shackleton C, Kashgarian M, Lifton RP: A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008;93:3117-3123.
- Gordon RD, Stowasser M, Rutherford JC: Primary aldosteronism: are we diagnosing and operating on too few patients? *World journal of surgery* 2001;25:941-947.
- Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC: High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 1994;21:315-318.
- Granberg D, Stridsberg M, Seensalu R, Eriksson B, Lundqvist G, Oberg K, Skogseid B: Plasma chromogranin A in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1999;84:2712-2717.
- Grossman A, Pacak K, Sawka A, Lenders JW, Harlander D, Peaston RT, Reznik R, Sisson J, Eisenhofer G: Biochemical diagnosis and localization of pheochromocytoma: can we reach a consensus? *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006;1073:332-347.
- Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, Nagata H, Izumiyama T: A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Archives of internal medicine* 1981;141:1589-1593.
- Hirohara D, Nomura K, Okamoto T, Ujihara M, Takano K: Performance of the basal aldosterone to renin ratio and of the renin stimulation test by furosemide and upright posture in screening for aldosterone-producing adenoma in low renin hypertensives. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001;86:4292-4298.
- Holaj R, Rosa J, Zelinka T, Štrauch B, Petrák O, Indra T, Šomlóová Z, Michalský D, Novák K, Wichterle D, Widimský J, Jr.: Long-term effect of specific treatment of primary aldosteronism on carotid intima-media thickness. *Journal of hypertension* 2015;33:874-882; discussion 882.
- Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrák O, Štrauch B, Vránková A, Majtan B, Spáčil J, Malík J, Widimský J, Jr.: Increased carotid intima-media thickness in patients with pheochromocytoma in comparison to essential hypertension. *Journal of human hypertension* 2009;23:350-358.
- Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrák O, Štrauch B, Widimský J, Jr.: Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *Journal of hypertension* 2007;25:1451-1457.
- Chen CH, Nevo E, Fetics B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA: Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997;95:1827-1836.
- Chen CH, Ting CT, Nussbacher A, Nevo E, Kass DA, Pak P, Wang SP, Chang MS, Yin FC: Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension* 1996;27:168-175.
- Chiang YL, Chen PC, Lee CC, Chua SK: Adrenal pheochromocytoma presenting with Takotsubo-pattern cardiomyopathy and acute heart failure: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4846.
- Choi M, Scholl UI, Yue P, Bjorklund P, Zhao B, Nelson-Williams C, Ji W, Cho Y, Patel A, Men CJ, Lolis E, Wisgerhof MV, Geller DS, Mane S, Hellman P, Westin G, Akerstrom G, Wang W, Carling T, Lifton RP: K<sup>+</sup> channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* 2011;331:768-772.
- Indra T, Holaj R, Štrauch B, Rosa J, Petrák O, Šomlóová Z, Widimský J, Jr.: Long-term effects of adrenalectomy or spironolactone on blood pressure control and regression of left ventricle hypertrophy in patients with primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015;16:1109-1117.

- Indra T, Holaj R, Zelinka T, Petrák O, Štrauch B, Rosa J, Šomlóová Z, Malík J, Janota T, Hradec J, Widimský J, Jr.: Left ventricle remodeling in men with moderate to severe volume-dependent hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012;13:426-434.
- Ito Y, Fujimoto Y, Obara T: The role of epinephrine, norepinephrine, and dopamine in blood pressure disturbances in patients with pheochromocytoma. *World journal of surgery* 1992;16:759-763; discussion 763-754.
- John H, Ziegler WH, Hauri D, Jaeger P: Pheochromocytomas: can malignant potential be predicted? *Urology* 1999;53:679-683.
- Joshi VV: Peripheral neuroblastic tumors: pathologic classification based on recommendations of international neuroblastoma pathology committee (Modification of shimada classification). *Pediatr Dev Pathol* 2000;3:184-199.
- Juurink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA: Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *The New England journal of medicine* 2004;351:543-551.
- Kaelin WG, Jr.: Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nature reviews* 2002;2:673-682.
- Kang JM, Lee WJ, Kim WB, Kim TY, Koh JM, Hong SJ, Huh J, Ro JY, Chi HS, Kim MS: Systemic inflammatory syndrome and hepatic inflammatory cell infiltration caused by an interleukin-6 producing pheochromocytoma. *Endocrine journal* 2005;52:193-198.
- Kaplan NM, Flynn JT: *Kaplan's clinical hypertension*, ed 9th. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
- Karamanoglu M, O'Rourke MF, Avolio AP, Kelly RP: An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *European heart journal* 1993;14:160-167.
- Kem DC, Weinberger MH, Mayes DM, Nugent CA: Saline suppression of plasma aldosterone in hypertension. *Archives of internal medicine* 1971;128:380-386.
- Kobayashi T, Iwai A, Takahashi R, Ide Y, Nishizawa K, Mitsumori K: Spontaneous rupture of adrenal pheochromocytoma: review and analysis of prognostic factors. *Journal of surgical oncology* 2005;90:31-35.
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A: Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-1241.
- Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P: Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2003;34:1203-1206.
- Lee S, Nakamura E, Yang H, Wei W, Linggi MS, Sajan MP, Farese RV, Freeman RS, Carter BD, Kaelin WG, Jr., Schlisio S: Neuronal apoptosis linked to EglN3 prolyl hydroxylase and familial pheochromocytoma genes: developmental culling and cancer. *Cancer cell* 2005;8:155-167.
- Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF, Jr., Endocrine S: Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014;99:1915-1942.
- Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacák K: Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665-675.
- Lenders JW, Pacák K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Keiser HR, Goldstein DS, Eisenhofer G: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *Jama* 2002;287:1427-1434.

- Lenders JWM, Eisenhofer G: Update on Modern Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2017;32:152-161.
- Liang YL, Teede H, Kotsopoulos D, Shiel L, Cameron JD, Dart AM, McGrath BP: Non-invasive measurements of arterial structure and function: repeatability, interrelationships and trial sample size. *Clin Sci (Lond)* 1998;95:669-679.
- Lim PO, Young WF, MacDonald TM: A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *Journal of hypertension* 2001;19:353-361.
- Lin PC, Hsu JT, Chung CM, Chang ST: Pheochromocytoma underlying hypertension, stroke, and dilated cardiomyopathy. *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St* 2007;34:244-246.
- Litchfield WR, Anderson BF, Weiss RJ, Lifton RP, Dluhy RG: Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Hypertension* 1998;31:445-450.
- Litynski M: [Hypertension caused by tumors of the adrenal cortex.]. *Polski tygodnik lekarski* 1953;8:204-208.
- Loh KC, Koay ES, Khaw MC, Emmanuel SC, Young WF, Jr.: Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000;85:2854-2859.
- London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME: Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001;38:434-438.
- Lumachi F, Ermani M, Basso SM, Armanini D, Iacobone M, Favia G: Long-term results of adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: multivariate analysis of factors affecting unresolved hypertension and review of the literature. *The American surgeon* 2005;71:864-869.
- Mackenzie IS, Macdonald TM, Thompson A, Morant S, Wei L: Spironolactone and risk of incident breast cancer in women older than 55 years: retrospective, matched cohort study. *BMJ* 2012;345:e4447.
- Majtan B, Zelinka T, Rosa J, Petrak O, Kratka Z, Strauch B, Tuka V, Vrankova A, Michalsky D, Novak K, Wichterle D, Widimsky J, Jr., Holaj R: Long-Term Effect of Adrenalectomy on Cardiovascular Remodeling in Patients With Pheochromocytoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2017;102:1208-1217.
- Manger WM: An overview of pheochromocytoma: history, current concepts, vagaries, and diagnostic challenges. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006;1073:1-20.
- Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR: The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocrine reviews* 2004;25:309-340.
- Marini F, Falchetti A, Del Monte F, Carbonell Sala S, Tognarini I, Luzi E, Brandi ML: Multiple endocrine neoplasia type 2. *Orphanet journal of rare diseases* 2006;1:45.
- Matsumura K, Fujii K, Oniki H, Oka M, Iida M: Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy in hypertension. *Am J Hypertens* 2006;19:13-18.
- Mattsson C, Young WF, Jr.: Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:198-208; quiz, 191 p following 230.
- Maule S, Mulatero P, Milan A, Leotta G, Caserta M, Bertello C, Rabbia F, Veglio F: QT interval in patients with primary aldosteronism and low-renin essential hypertension. *Journal of hypertension* 2006;24:2459-2464.
- Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME: Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2001;21:2046-2050.

- Meria P, Kempf BF, Hermieu JF, Plouin PF, Duclos JM: Laparoscopic management of primary hyperaldosteronism: clinical experience with 212 cases. *The Journal of urology* 2003;169:32-35.
- Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ: Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;45:1243-1248.
- Minetto M, Dovio A, Ventura M, Cappia S, Daffara F, Terzolo M, Angeli A: Interleukin-6 producing pheochromocytoma presenting with acute inflammatory syndrome. *Journal of endocrinological investigation* 2003;26:453-457.
- Monticone S, Else T, Mulatero P, Williams TA, Rainey WE: Understanding primary aldosteronism: impact of next generation sequencing and expression profiling. *Molecular and cellular endocrinology* 2015;399:311-320.
- Montori VM, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E, Turner ST: Validity of the aldosterone-renin ratio used to screen for primary aldosteronism. *Mayo Clinic proceedings* 2001;76:877-882.
- Muto S: Action of aldosterone on renal collecting tubule cells. *Current opinion in nephrology and hypertension* 1995;4:31-40.
- Napoli C, Di Gregorio F, Leccese M, Abete P, Ambrosio G, Giusti R, Casini A, Ferrara N, De Matteis C, Sibilio G, Donzelli R, Montemarano A, Mazzeo C, Rengo F, Mansi L, Liguori A: Evidence of exercise-induced myocardial ischemia in patients with primary aldosteronism: the Cross-sectional Primary Aldosteronism and Heart Italian Multicenter Study. *J Investig Med* 1999;47:212-221.
- Niklasson M, Holmang A, Lonroth P: Induction of rat muscle insulin resistance by epinephrine is accompanied by increased interstitial glucose and lactate concentrations. *Diabetologia* 1998;41:1467-1473.
- Nishimura M, Uzu T, Fujii T, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G: Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 1999;33:261-266.
- Nomura K, Kusakabe K, Maki M, Ito Y, Aiba M, Demura H: Iodomethylnorcholesterol uptake in an aldosteronoma shown by dexamethasone-suppression scintigraphy: relationship to adenoma size and functional activity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1990;71:825-830.
- O'Rourke M: Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995;26:2-9.
- O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ: Pulse wave analysis. *British journal of clinical pharmacology* 2001;51:507-522.
- Oelkers W, Diederich S, Bahr V: Primary hyperaldosteronism without suppressed renin due to secondary hypertensive kidney damage. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000;85:3266-3270.
- Okuda H, Saitoh K, Hirai S, Iwai K, Takaki Y, Baba M, Minato N, Ohno S, Shuin T: The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein mediates ubiquitination of activated atypical protein kinase C. *The Journal of biological chemistry* 2001;276:43611-43617.
- Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T: Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004;27:193-202.
- Opocher G, Rocco S, Carpena G, Vettoretti A, Cimolato M, Mantero F: Usefulness of atrial natriuretic peptide assay in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 1992;5:811-816.
- Pacák K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, Kimura N, Mannelli M, McNicol AM, Tischler AS: Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nature clinical practice* 2007;3:92-102.

- Pacák K, Ilias I, Adams KT, Eisenhofer G: Biochemical diagnosis, localization and management of pheochromocytoma: focus on multiple endocrine neoplasia type 2 in relation to other hereditary syndromes and sporadic forms of the tumour. *Journal of internal medicine* 2005;257:60-68.
- Pacák K, Jochmanová I, Prodanov T, Yang C, Merino MJ, Fojo T, Prchal JT, Tischler AS, Lechan RM, Zhuang Z: New syndrome of paraganglioma and somatostatinoma associated with polycythemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013;31:1690-1698.
- Pacák K, Küchel O: *Nové postupy v diagnostice a léčbě feochromocytomu a pseudofeochromocytomu*. Praha, Galén, 2004.
- Parthasarathy HK, Menard J, White WB, Young WF, Jr., Williams GH, Williams B, Ruilope LM, McInnes GT, Connell JM, MacDonald TM: A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *Journal of hypertension* 2011;29:980-990.
- Petrák O: Gynekomastie – více než nezvyklý postup v léčbě nežádoucích účinků spironolaktonu. *Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře* 2013a;5:146-149.
- Petrák O: *Inhibice aldosteronu u hypertenze: update.*, Triton, 2013b.
- Petrák O, Haluzíková D, Kaválková P, Štrauch B, Rosa J, Holaj R, Brabcová Vránková A, Michalský D, Haluzík M, Zelinka T, Widimský J, Jr.: Changes in energy metabolism in pheochromocytoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013;98:1651-1658.
- 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. *Hypertens Res* 2010;33:454-459.
- Petrák O, Widimský J, Jr., Zelinka T, Kvasnička J, Štrauch B, Holaj R, Štulec T, Kvasnička T, Bílková J, Škrha J: Biochemical markers of endothelial dysfunction in patients with endocrine and essential hypertension. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 2006;55:597-602.
- Petrák O, Widimský Jr. J: *Praktické kasuistiky z 24hodinového monitorování krevního tlaku*. Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře 2015;7:70-74.
- Petrák O, Widimský Jr. J: *Vazodilatační účinky beta-blokátorů*. Praha, Triton, 2016.
- Petrák O, Zelinka T, Štrauch B, Rosa J, Šomlóová Z, Indra T, Turková H, Holaj R, Widimský J, Jr.: Combination antihypertensive therapy in clinical practice. The analysis of 1254 consecutive patients with uncontrolled hypertension. *Journal of human hypertension* 2016;30:35-39.
- Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JW, Lusse-Lepoutre C, Steichen O, Guideline Working G: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2016;174:G1-G10.
- Proye C, Fossati P, Fontaine P, Lefebvre J, Decoux M, Wemeau JL, Dewailly D, Rwamasirabo E, Cecat P: Dopamine-secreting pheochromocytoma: an unrecognized entity? Classification of pheochromocytomas according to their type of secretion. *Surgery* 1986;100:1154-1162.
- Proye CA, Mulliez EA, Carnaille BM, Lecomte-Houcke M, Decoux M, Wemeau JL, Lefebvre J, Racadot A, Ernst O, Huglo D, Carre A: Essential hypertension: first reason for persistent hypertension after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism? *Surgery* 1998;124:1128-1133.



- Rosa J, Somloova Z, Petrak O, Strauch B, Indra T, Senitko M, Zelinka T, Holaj R, Widimsky J, Jr.: Peripheral arterial stiffness in primary aldosteronism. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 2012;61:461-468.
- Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JW, Naruse M, Plouin PF, Satoh F, Young WF, Jr.: An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension* 2014;63:151-160.
- Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F: A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48:2293-2300.
- Sarkar SD, Cohen EL, Beierwaltes WH, Ice RD, Cooper R, Gold EN: A new and superior adrenal imaging agent, 131I-6beta-iodomethyl-19-nor-cholesterol (NP-59): evaluation in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1977;45:353-362.
- Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, van Heerden JA: Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Annals of internal medicine* 2001;135:258-261.
- Scott I, Parkes R, Cameron DP: Pheochromocytoma and cardiomyopathy. *The Medical journal of Australia* 1988;148:94-96.
- Seeman T, Widimský J, Hampf M, Bernhardt R: Abolished nocturnal blood pressure fall in a boy with glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Journal of human hypertension* 1999;13:823-828.
- Sechi LA, Colussi G, Di Fabio A, Catena C: Cardiovascular and renal damage in primary aldosteronism: outcomes after treatment. *Am J Hypertens* 2010;23:1253-1260.
- Shimizu K, Miura Y, Meguro Y, Noshiro T, Ohzeki T, Kusakari T, Akama H, Watanabe T, Honma H, Imai Y, et al.: QT prolongation with torsade de pointes in pheochromocytoma. *American heart journal* 1992;124:235-239.
- Shionoiri H, Hirawa N, Ueda S, Himeno H, Gotoh E, Noguchi K, Fukamizu A, Seo MS, Murakami K: Renin gene expression in the adrenal and kidney of patients with primary aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1992;74:103-107.
- Shuin T, Yamasaki I, Tamura K, Okuda H, Furihata M, Ashida S: Von Hippel-Lindau disease: molecular pathological basis, clinical criteria, genetic testing, clinical features of tumors and treatment. *Japanese journal of clinical oncology* 2006;36:337-343.
- Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K, Dralle H, Lehnert H: Clinical review: Current treatment of malignant pheochromocytoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007;92:1217-1225.
- Siebenhofer A, Kemp C, Sutton A, Williams B: The reproducibility of central aortic blood pressure measurements in healthy subjects using applanation tonometry and sphygmocardiography. *Journal of human hypertension* 1999;13:625-629.
- So A, Duffy DL, Gordon RD, Jeske YW, Lin-Su K, New MI, Stowasser M: Familial hyperaldosteronism type II is linked to the chromosome 7p22 region but also shows predicted heterogeneity. *Journal of hypertension* 2005;23:1477-1484.
- Sookoian S, Gianotti TF, Gonzalez CD, Pirola CJ: Association of the C-344T aldosterone synthase gene variant with essential hypertension: a meta-analysis. *Journal of hypertension* 2007;25:5-13.
- Stella P, Bigatti G, Tizzoni L, Barlassina C, Lanzani C, Bianchi G, Cusi D: Association between aldosterone synthase (CYP11B2) polymorphism and left ventricular mass in human essential hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43:265-270.

- Stokes JB: Understanding how aldosterone increases sodium transport. *Am J Kidney Dis* 2000;36:866-870.
- Stowasser M, Gordon RD: Primary aldosteronism--careful investigation is essential and rewarding. *Molecular and cellular endocrinology* 2004;217:33-39.
- Stowasser M, Gordon RD, Rutherford JC, Nikwan NZ, Daunt N, Slater GJ: Diagnosis and management of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001;2:156-169.
- Stowasser M, Sharman J, Leano R, Gordon RD, Ward G, Cowley D, Marwick TH: Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005;90:5070-5076.
- Suzuki K, Miyashita A, Inoue Y, Iki S, Enomoto H, Takahashi Y, Takemura T: Interleukin-6-producing pheochromocytoma. *Acta haematologica* 1991;85:217-219.
- Šindelka G, Widimský J, Haas T, Prazný M, Hilgertová J, Škrha J: Insulin action in primary hyperaldosteronism before and after surgical or pharmacological treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108:21-25.
- Šomlóová Z, Indra T, Rosa J, Petrák O, Štrauch B, Zelinka T, Holaj R, Widimský J, Jr.: Have main types of primary aldosteronism different phenotype? *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 2012;61:431-436.
- Šomlóová Z, Petrák O, Rosa J, Štrauch B, Indra T, Zelinka T, Haluzík M, Zikán V, Holaj R, Widimský J, Jr.: Inflammatory markers in primary aldosteronism. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 2016;65:229-237.
- Šomlóová Z, Widimský J, Jr., Rosa J, Wichterle D, Štrauch 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. *Journal of human hypertension* 2010;24:625-630.
- Štrauch B, Petrák O, Wichterle D, Zelinka T, Holaj R, Widimský J, Jr.: Increased arterial wall stiffness in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2006;19:909-914.
- Štrauch B, Petrák O, Zelinka T, Wichterle D, Holaj R, Kasalický M, Šafařík L, Rosa J, Widimský J, Jr.: Adrenalectomy improves arterial stiffness in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 2008;21:1086-1092.
- Štrauch B, Zelinka T, Hampf M, Bernhardt R, Widimský J, Jr.: Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *Journal of human hypertension* 2003;17:349-352.
- Taguchi R, Yamada M, Nakajima Y, Satoh T, Hashimoto K, Shibusawa N, Ozawa A, Okada S, Rokutanda N, Takata D, Koibuchi Y, Horiguchi J, Oyama T, Takeyoshi I, Mori M: Expression and mutations of KCNJ5 mRNA in Japanese patients with aldosterone-producing adenomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012;97:1311-1319.
- Tanabe A, Naruse M, Takagi S, Tsuchiya K, Imaki T, Takano K: Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003;88:2489-2494.
- Theos A, Korf BR: Pathophysiology of neurofibromatosis type 1. *Annals of internal medicine* 2006;144:842-849.
- Tsujimoto G, Honda K, Hoffman BB, Hashimoto K: Desensitization of postjunctional alpha 1- and alpha 2-adrenergic receptor-mediated vasopressor responses in rat harboring pheochromocytoma. *Circulation research* 1987;61:86-98.

- Tuka V, Matoulek M, Zelinka T, Rosa J, Petrák O, Mikeš O, Krátka Z, Štrauch B, Holaj R, Widimský J, Jr.: Lower physical fitness in patients with primary aldosteronism is linked to the severity of hypertension and kalemia. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 2017;66:41-48.
- Turková H, Petrák O, Škrha J, Widimský J, Jr., Zelinka T: Pheochromocytoma and markers of oxidative stress. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 2013;62:331-335.
- Turnbull DM, Johnston DG, Alberti KG, Hall R: Hormonal and metabolic studies in a patient with a pheochromocytoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1980;51:930-933.
- Uzu T, Nishimura M, Fujii T, Takeji M, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G: Changes in the circadian rhythm of blood pressure in primary aldosteronism in response to dietary sodium restriction and adrenalectomy. *Journal of hypertension* 1998;16:1745-1748.
- Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, Filipovsky J, Huybrechts S, Mattace-Raso FU, Protogerou AD, Schillaci G, Segers P, Vermeersch S, Weber T, Artery S, European Society of Hypertension Working Group on Vascular S, Function, European Network for Noninvasive Investigation of Large A: Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of hypertension* 2012;30:445-448.
- Vantghem MC, Ronci N, Provost F, Ghulam A, Lefebvre J, Jeunemaitre X, Tabarin A: Aldosterone-producing adenoma without hypertension: a report of two cases. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 1999;141:279-285.
- Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Koch JA, Neumann HP, Petersenn S, Schmid KW, Mann K: Laparoscopic and retroperitoneoscopic treatment of pheochromocytomas and retroperitoneal paragangliomas: results of 161 tumors in 126 patients. *World journal of surgery* 2006;30:899-908.
- Weber KT: Heart-hitting tales of salt and destruction. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 2000;136:7-13.
- Wei L, Struthers AD, Fahey T, Watson AD, Macdonald TM: Spironolactone use and renal toxicity: population based longitudinal analysis. *BMJ* 2010;340:c1768.
- Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH: Extra-adrenal pheochromocytoma. *The Journal of urology* 1992;147:1-10.
- Widimský J, Jr., Šindelka G, Haas T, Prazný M, Hilgertová J, Škrha J: Impaired insulin action in primary hyperaldosteronism. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 2000;49:241-244.
- Widimský Jr. J, Widimský J: *Hypertenze* ed Vyd. 4. Praha, Triton, 2014.
- Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, Webb DJ: Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *Journal of hypertension* 1998;16:2079-2084.
- Williams ED, Boddy K, Brown JJ, Cumming AM, Davies DL, Harvey IR, Haywood JK, Lever AF, Robertson JI: Body elemental composition, with particular reference to total and exchangeable sodium and potassium and total chlorine, in untreated and treated primary hyperaldosteronism. *Journal of hypertension* 1984;2:171-176.
- Williams TA, Peitzsch M, Dietz AS, Dekkers T, Bidlingmaier M, Riester A, Treitl M, Rhayem Y, Beuschlein F, Lenders JW, Deinum J, Eisenhofer G, Reincke M: Genotype-Specific Steroid Profiles Associated With Aldosterone-Producing Adenomas. *Hypertension* 2016;67:139-145.

- Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J: Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006;113:664-670.
- Wyszynska T, Cichočka E, Wieteska-Klimczak A, Jobs K, Januszewicz P: A single pediatric center experience with 1025 children with hypertension. *Acta Paediatr* 1992;81:244-246.
- Young WF: Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clinical endocrinology* 2007;66:607-618.
- Young WF, Jr.: Minireview: primary aldosteronism--changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 2003;144:2208-2213.
- Young WF, Jr., Klee GG: Primary aldosteronism. Diagnostic evaluation. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 1988;17:367-395.
- Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA: Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004;136:1227-1235.
- Zelinka T, Eisenhofer G, Pacák K: Pheochromocytoma as a catecholamine producing tumor: implications for clinical practice. *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 2007a;10:195-203.
- Zelinka T, Holaj R, Petrák O, Štrauch B, Kasalický M, Hanuš T, Melenovský V, Vančura V, Burgelová M, Widimský J, Jr.: Life-threatening arrhythmia caused by primary aldosteronism. *Med Sci Monit* 2009;15:CS174-177.
- Zelinka T, Mašek M, Vlková J, Kasalický M, Michalský D, Holaj R, Petrák O, Štrauch B, Rosa J, Dvořáková J, Widimský J, Jr.: Discrepant results of adrenal venous sampling in seven patients with primary aldosteronism. *Kidney Blood Press Res* 2012a;35:205-210.
- Zelinka T, Petrák O, Hamplová B, Turková H, Waldauf P, Rosa J, Šomlóová Z, Holaj R, Štrauch B, Indra T, Kršek M, Brabcová Vránková A, Musil Z, Dušková J, Kubinyi J, Michalský D, Novák K, Widimský J, Jr.: Biochemical Testing After Pheochromocytoma Removal: How Early? *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 2015;47:633-636.
- Zelinka T, Petrák O, Štrauch B, Holaj R, Kvasnička J, Mazoch J, Pacák K, Widimský J, Jr.: Elevated inflammation markers in pheochromocytoma compared to other forms of hypertension. *Neuroimmunomodulation* 2007b;14:57-64.
- Zelinka T, Petrák O, Turková H, Holaj R, Štrauch B, Kršek M, Vránková AB, Musil Z, Dušková J, Kubinyi J, Michalský D, Novák K, Widimský J: High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 2012b;44:379-384.
- Zelinka T, Štrauch B, Pecan L, Widimský J, Jr.: Diurnal blood pressure variation in pheochromocytoma, primary aldosteronism and Cushing's syndrome. *Journal of human hypertension* 2004;18:107-111.
- Zelinka T, Štrauch B, Petrák O, Holaj R, Vránková A, Weissarová H, Pacák K, Widimský J, Jr.: Increased blood pressure variability in pheochromocytoma compared to essential hypertension patients. *Journal of hypertension* 2005;23:2033-2039.