

Bogomir Žižek¹

Esencialna arterijska hipertenzija – okvare tarčnih organov in pomen njihovega zgodnjega odkrivanja

Essential Hypertension – Damage of Target Organs and Significance of Early Detection

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: hipertenzija – etiologija – diagnostika – ultrasonografija, mikrocirkulacija, endotelij žilni – patologija

Arterijska hipertenzija je najpogostejša kronična bolezen obtočil v razvitem svetu. V Sloveniji v starostni dobi 25–64 let oboli med 40–50 % prebivalstva. Najpogostejša oblika je esencialna arterijska hipertenzija. Njena etiopatogeneza ni v celoti pojasnjena, raziskovalci pa so nabolj naklonjeni mikrocirkulacijski teoriji njenega nastanka in razvoja. V ospredje namreč postavljajo funkcijske in morfološke spremembe v področju upornega žilja. Pri tem igrajo pomembno vlogo motnje v delovanju endotelija, ki so posledica neravnovesja v izločanju različnih vazoaktivnih snovi, zlasti zmanjšane sproščanja dušikovega oksida. Esencialno hipertenzijo pogosto spremljajo še druge nenormalnosti: presnovne motnje maščob in sladkorja (presnovni sindrom), motnje hemostaze in viskoznost krvi ter kronično vnetje. Posledice hipertenzije je prizadetost tarčnih organov: večjih žil (ateroskleroza), srca (hipertrofija in diastolična disfunkcija levega prekata, zmanjšana koronarna rezerva) in ledvic (nefroskleroza). Zaenkrat še ne poznamo učinkovitega zdravljenja hipertenzije in njenih posledic. Zato je pomembno, da bolezen odkrijemo v najzgodnejšem obdobju, ko so preventivni ukrepi najučinkovitejši. Danes lahko s pomočjo neinvazivnih preiskavnih metod, zlasti ultrazvočnih, odkrivamo spremembe na različnih organih, ki napovedujejo neugoden potek hipertenzivne bolezni.

133

ABSTRACT

KEY WORDS: hypertension – etiology – diagnosis – ultrasonography, microcirculation, endothelium vascular – pathology

Epidemiological data shows that hypertension is the most frequent cardiovascular disease in western countries. The prevalence of disease in Slovenia at the ages of 25–64 years is between 40–50 %. Etiopathogenesis of essential hypertension, the most frequent form of hypertension is not well understood. In accordance with the microcirculation theory functional and morphological changes in small resistance vessels is thought to be the cause and consequence of the disease. The important role of this condition is played by abnormal endothelial cellular function, which is characterized by decreased production of nitric oxide and unbalanced production of other different vasoactive substances. Essential hypertension is also accompanied by lipid and glucose metabolic abnormalities (metabolic syndrome), changes in prothrombotic state and haemorheology and by low grade inflammation. The target organ

¹ Doc. dr. Bogomir Žižek, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

damage in the conduit arteries (atherosclerosis), heart (left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction, reduction of coronary reserve) and kidney (nephrosclerosis) are the consequence of the elevated blood pressure. There is currently no effective treatment known for hypertension. This is why it is important to detect it in its early stages, when preventive measures are most effective. Today, with help of non-invasive investigation methods which are mostly mostly ultrasound based, we can detect abnormalities in different organs that predict the unfavourable course of hypertensive disease.

ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Arterijska hipertenzija je najpogostejša kronična bolezen obtočil v razvitem svetu. Njena razširjenost v določeni populaciji je zelo različna. Odvisna je od številnih dejavnikov, med katerimi so najpomembnejši geografski, rasni, prehrabeni, starostni in spolni. Večina epidemioloških študij je pokazala, da v zreli dobi oboli za arterijsko hipertenzijo 15–25 % prebivalstva (1, 2). V Sloveniji so v eni od obsežnejših raziskav ugotovili njeno razširjenost pri 19 % odraslih (3), na podlagi novejših raziskav pa ocenjujejo, da je njena razširjenost v starostni dobi 25–64 let med 40–50 % prebivalstva (4).

Esencialna arterijska hipertenzija (EAH) je najpogostejša oblika hipertenzije in je eden pomembnih dejavnikov tveganja za nastanek srčno-žilnih bolezni in njenih posledic. Najdemo jo pri 90–95 % bolnikov s hipertenzijo (2, 3). EAH je resno bolezensko stanje, ki zahteva celostno obravnavo bolnika.

Teorije o nastanku in razvoju EAH

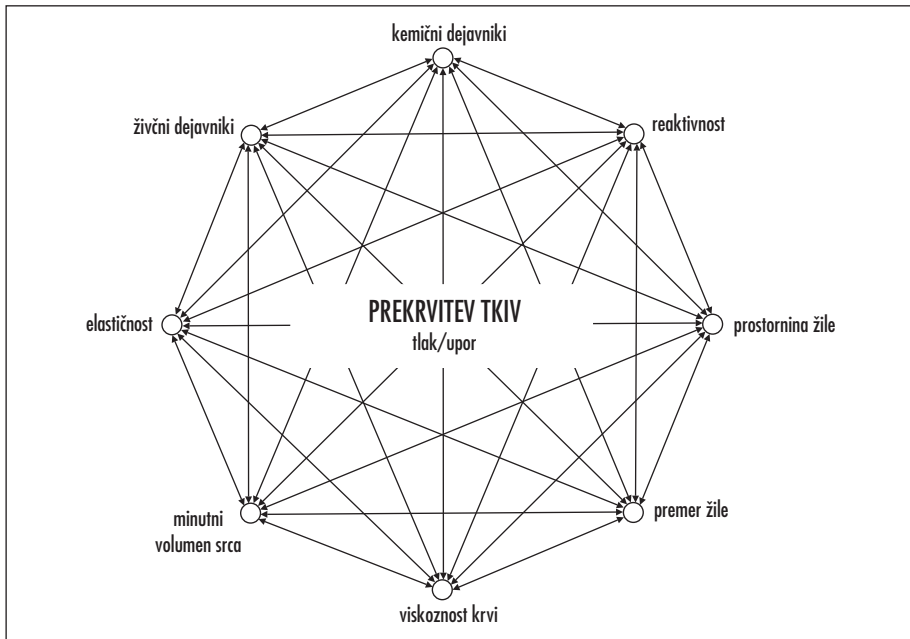
Etiologija EAH je kljub intenzivnemu raziskovanju v zadnjih letih še vedno neznan. Najverjetneje se nagnjenost poligensko deduje, dejavniki okolja pa sprožijo razvoj bolezni. Tudi patogeneza še ni razjasnjena. Ker je po fizikalnem modelu arterijski tlak enak zmnožku minutnega volumna srca in celokupnega periferne upora, je lahko vzrok za povišanje tlaka zvečanje tako prvega kot tudi drugega množca. Na osnovi opažanj so postavili tri hipoteze o nastanku in razvoju EAH. Guytonova govori o povišanju praga za tlačno diurezo zaradi funkcijskih in morfoloških motenj v ledvicah na ravni dovodnih arteriol in ledvičnih teles. Sprožilni dejavnik za razvoj EAH naj bi bil v tem primeru zvečan minutni volumen srca zaradi nezadostne diureze in

posledično zvečanega volumna krvi (5). Folkow zagovarja mikrocirkulacijsko hipotezo, ki trdi, da je primarno zvečan celotni periferni upor (6). Julius pa meni, da gre v osnovi za napako v uravnavanju krvnega tlaka kot posledico pretirane simpatične dejavnosti (7).

Zanimiva je več kot petdeset let stara zamisel o mozaičnem pojmovanju nastanka in razvoja EAH (slika 1). Irving Page namreč poudarja, da hipertenzijo sprožijo številni različni mehanizmi, ki so medsebojno povezani, zato spremembe v enem mehanizmu takoj sprožijo spremembe v več drugih sistemih (8). Mozaično pojmovanje nastanka in razvoja EAH temelji na dejstvu, da so civilizacijske bolezni večfaktorske in prizadenejo celotne integrirane sisteme ter se sčasoma dinamično spreminjajo.

Kljub obsežnosti raziskovanja EAH so nekateri izsledki študij najbolj naklonjeni **mikrocirkulacijski teoriji** nastanka hipertenzije, ki postavlja primarno poškodbo na raven uporovnega žilja. Osnovna značilnost ustaljene EAH je namreč povečan celotni periferni upor. Z uporabo venske okluzivne pletizmografije podlahti so dokazali zmanjšano sposobnost največje dilatacije perifernih žil (torej povečan najmanjši periferni upor) pri znanih bolnikih s hipertenzijo (9) in tudi pri tistih z mejno arterijsko hipertenzijo (10). Z enako metodo so dokazali zmanjšan največji pretok med reaktivno hiperemijo celo pri normotonikih, družinsko obremenjenih s hipertenzijo, kar kaže na povečanje periferne upora že v prehipertenzivnem obdobju razvoja EAH (11).

Mikrocirkulacijski hipotezi v prid govorijo tudi izsledki številnih bazičnih raziskav. Funkcijske in morfološke spremembe na mikrocirkulaciji se namreč pokažejo že zelo zgodaj v razvoju EAH. Zgodnejše naj bi bile funkcijske spremembe, ki so verjetno predhodnice trajnih nepovratnih morfoloških sprememb.

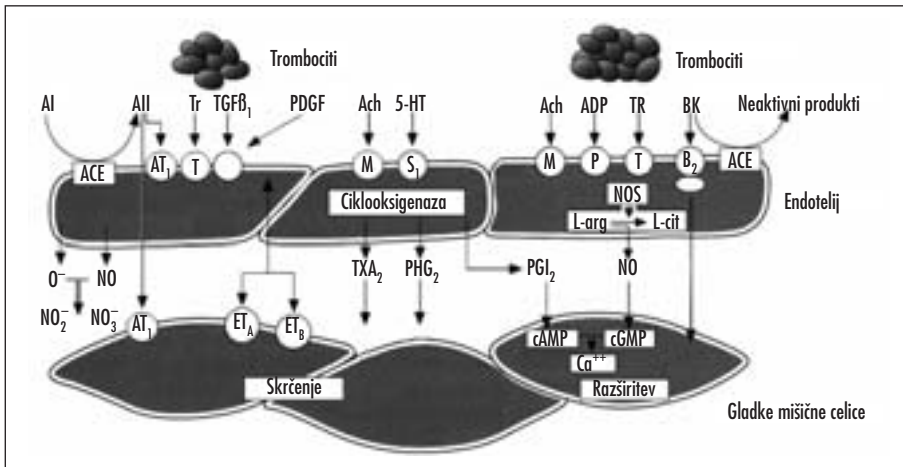


Slika 1. Mozaična teorija nastanka in razvoja hipertenzije. (Povzeto po 8).

Funkcijska okvara mikrocirkulacije se kaže kot povečana občutljivost gladkih mišičnih celic na različne lokalne in krožeče vazokonstriktorne snovi. Zlasti naj bi bila povečana občutljivost na noradrenalin (12), ki so jo opazovali že v prehipertenzivnem obdobju razvoja hipertenzije (13). Možno je, da je povečana odzivnost žilne stene posledica spremenjenih intrinzičnih lastnosti mišic (poudarjen mehanizem miogene avtoregulacije) (14). Morfološke spremembe na ravni malih arterij in arteriol, ki prispevajo največji delež k celotnemu perifernemu uporju, so odvisne od tipa žile (15). Male arterije kažejo povečano razmerje med debelino medije in žilno svetlino zaradi hipertrofije in/ali hiperplazije miocitov v žilni steni (6, 15). Na ravni arteriol pa opažajo predvsem t. i. razredčenje žilne mreže, ki je najprej funkcionalno (začasno), nato pa pride do trajnega zaprtja in morfološkega razredčenja arteriol in kapilar (16).

Pri vzdrževanju žilnega napona (tonusa) in uravnavanju perifernega upora imajo pomembno vlogo tudi endotelijske celice. V endoteliju namreč poteka sinteza številnih biološko pomembnih snovi, ki s svojim avtokrinim in parakrinim delovanjem vzdržujejo homeosta-

zo med krvjo in žilno steno. Endotelij izloča snovi z vazokonstriktornim delovanjem (endotelin-1, tromboksan, angiotenzin-II), po drugi strani pa tudi dejavnike z vazodilatatornim učinkom (prostaciklin, NO) (17, 18) (slika 2). Furchgott in Zawadzki sta leta 1980 v svoji pionirski raziskavi ugotovila, da acetilholin sproži tvorbo in sproščanje endotelijskega dejavnika z vazodilatatornim delovanjem, ki sta ga poimenovala »od endotelija odvisni sprostitveni dejavnik« (angl. *Endothelium Derived Relaxing Factor – EDRF*) (19). EDRF, ki je po kemijskih lastnostih identičen z NO (20), se pod vplivom strižnih sil nenehno izloča iz nepoškodovanih endotelijskih celic. V miocitih povzroči povečano sproščanje cGMP, zmanjšanje znotrajcelične koncentracije Ca^{++} in posledično relaksacijo gladkih mišičnih celic (od endotelija odvisna dilatacija žil) (20, 21) (slika 2). Na podlagi številnih eksperimentalnih poskusov so ugotovili, da predvsem NO odločilno vpliva na uravnavanje perifernega upora in s tem na uravnavanje krvnega tlaka (22, 23). Poleg neposrednega delovanja na gladke mišice pa novejšje raziskave na živalih dopuščajo možnost zaviralnega učinka NO na sproščanje noradrenalina in s tem kažejo na možnost



Slika 2. Endotelijski dejavniki v vazodilatatornim in vazokonstriktornim delovanjem. ACE – angiotenzinska konvertaza; Ach – acetylholin; L-arg – L-arginin; L-cit – L-citrulin; NO – dušikov oksid; NOS – NO-sintaza; cAMP/cGMP – ciklični adenozin/guanidin monofosfat; ADP – adenzin difosfat; BK – bradikinin; 5-HT – 5 hidroksitriptamin (serotonin); ET – endotelin-1; PGI₂ – prostaglandin H₂; Tr – trombin; AII – angiotenzin-II; TXA₂ – tromboksan A₂; O⁻ – prosti radikali; PDGF/TGF-β – trombocitni rastni dejavniki; krogi – receptorji. (Povzeto po 17)

uravnavanja aktivnosti simpatičnega živčnega sistema (24).

Na podlagi pletizmografskih rezultatov merjenj pretokov s farmakološkim provokacijskim testom (z acetylholinom) so pri EAH ugotovili motnjo od NO odvisne razširitve drobnih žil (25–27), čeprav naletimo v literaturi tudi na nasprotujoče ugotovitve (28). Strokovnjaki menijo, da nenormalnosti v delovanju endotelija lahko vplivajo na razvoj arterijske hipertenzije. Ni pa še povsem jasno, ali so spremembe v delovanju in sestavi mikrocirkulacije, ki jih najdemo pri povišanem krvnem tlaku, vzrok ali zgolj posledica hipertenzije. Navedene funkcijske motnje se lahko pojavijo v najzgodnejših fazah bolezni, odkrili so jih že pri družinsko obremenjenih normotenzivnih preiskovancih, kar govori v prid temu, da gre za vzročni dejavnik in ne za posledico EAH (29).

Tudi spremembe v sestavi krvi lahko igrajo pomembno vlogo v patofiziologiji nastanka in razvoja EAH. Splošno je znano, da je osnovna značilnost ustaljene arterijske hipertenzije povečan periferni upor, ki ga med drugim določajo tudi pretočne lastnosti krvi. Na to do nedavnega zapostavljeno dejstvo nas opozarjajo epidemiološke in klinične študije, v katerih so ugotovili zvezo med hipertenzi-

jo in viskoznostjo krvi/plazme (30, 31). Toda ni še dokončnega odgovora, ali je spremenjena hemoreologija pri EAH primarna sprememba in igra samostojno vzročno vlogo pri razvoju hipertenzije in ateroskleroze ali pa je le spremljevalka številnih kliničnih in biokemičnih sprememb, ki so sestavni del hipertenzivne bolezni (32). Na podlagi naših rezultatov se kljub temu zdi, da so spremembe v sestavi krvi pri hipertenziji le spremljajoč pojav in ne igrajo patogenetske vloge v razvoju žilne bolezni pri EAH (33).

Danes vemo, da pri EAH redko najdemo le en dejavnik tveganja, večkrat nastopajo v družbi z drugimi in tako sestavljajo profil celotne ogroženosti posameznika. Hipertenzijo namreč pogosto povezujejo s presnovnim (metaboličnim) sindromom, ki vključuje poleg povišanega krvnega tlaka še številne presnovne motnje. Epidemiološke študije so pokazale, da so (trebušna) debelost, motena toleranca za glukozo, dislipidemija in hipertenzija med seboj povezani (34). Predpostavljajo tudi, da je tkivna neodzivnost na delovanje inzulina osnova celotnega skupka presnovnih nepravilnosti (35). Osebe s presnovnim sindromom so zelo ogrožene. Imajo bolj napredovalo žilno bolezen (36), njihova celokupna umrljivost je povečana (37). V literaturi zasledimo delje-

na mnenja o tem, ali se neodzivnost na inzulin pojavi že v prehipertenzivnem obdobju in je torej genetsko pogojena, ali pa večja razširjenost debelosti med hipertenzivnimi bolniki pogojuje nastanek presnovnega sindroma (38, 39). Če predpostavimo, da je osnova vsemu dogajanju tkivna neodzivnost na delovanje inzulina (inzulinska rezistenca), se spremembe najverjetneje odvijajo po naslednjih mehanizmih. Zaradi tkivne neodzivnosti na inzulin se poveča koncentracija krvnega sladkorja, celice β trebušne slinavke pa začnejo izločati več inzulina. Visoka raven inzulina v krvi je škodljiva, saj povzroči številne nenormalnosti v delovanju maščobnega tkiva. To se ne povečuje z množenjem maščobnih celic, temveč z njihovo hipertrofijo (40). Takšne hipertrofične maščobne celice najverjetneje postanejo zelo presnovno aktivne. Poveča se izločanje adipokinov (41), ki neposredno ali posredno povzročajo pomembne presnovne motnje, zmanjšano fibrinolizo (presežek inhibitorja aktivatorja plazminogena) in kronično subklinično vnetje (zvišana koncentracija C-reaktivnega proteina, dejavnika tumorske nekroze α , interleukina-6) (42, 43).

Presnovne motnje, ki spremljajo presnovni sindrom, se vpletajo v proces ateroskleroze in ga na različnih stopnjah lahko pospešijo. V *in vitro* raziskavah so potrdili, da inzulin, glukoza in proste maščobne kisline vplivajo na delovanje endotelijskih celic, monocitov in trombocitov. Ob hiperglikemiji in hiperinzulinemiji pride do zmanjšane tvorbe NO, kar pripelje do okvare endotela (44). Inzulin spodbuja rast gladkih mišični celic medije in njihovo selitev v intimo ter na ta način pospešuje aterosklerozo (35, 45). Inzulin ima tudi številne druge učinke, ki postanejo pri višjih koncentracijah škodljivi. Obstajajo dokazi, da lahko neodzivnost na inzulin in/ali zvišana raven inzulina povzročijo nenormalnosti v delovanju nekaterih celičnih kationov (Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++}) in celičnih črpalk (Na^+/K^+ ATP-aze, Ca^{++} ATP-aze, Na^+/H^+ izmenjevalke in druge), kar prispeva k raznovrstnosti patogeneze EAH (46).

Raziskovalci so neenotni v oceni pomena simpatične živčne dejavnosti pri nastanku in razvoju hipertenzije ter presnovnega sindroma (7, 47). Na podlagi novejših spoznanj pa se jih večina nagiba v prid mnenju, da je

prevelika simpatična dejavnost možen skupni imenovalec za zvišanje krvnega tlaka in za sindrom, ki vključuje tkivno neodzivnost na delovanje inzulina in dislipidemijo (48). Predlagajo domnevo, da zaradi vazokonstrikcije zmanjšana oskrba s krvjo na mikrocirkulacijski ravni lahko moti porabo glukoze v skeletni mišici (49). Če vazokonstrikcija zmanjša površino kapilarne mreže, se difuzijska razdalja med kapilarami in celicami v presnovi zveča. To preprečuje prenos glukoze in inzulina do mišične celice in tako povzroči stanje relativne tkivne neodzivnosti na inzulin. Obstajajo številni dokazi, ki podpirajo to zamisel: pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom so namreč ugotovili morfološke in funkcijske spremembe žilja v mikrocirkulaciji (13–16). Simpatični živčni sistem se lahko vpleta še na druge načine v patogenezo EAH. V ledvicah lahko njegova prevelika dejavnost spodbudi jukstaglomerularne celice k večjemu izločanju renina, kar povzroči preveliko aktivnost renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (50).

POSLEDICE EAH – OKVARE TARČNIH ORGANOV

Funkcijske spremembe večjih žil – moteno delovanje endotelija

Poročila več raziskav kažejo, da arterijska hipertenzija poškoduje endotelne celice. Motnje v delovanju endotelija so raziskovali na živalih po poskusno povzročeni hipertenziji. Zmanjšana sposobnost dilatacije večjih arterij (aorte) naj bi bila posledica kvarnega učinka povišanega krvnega tlaka na endotelij (51, 52). Motnje v delovanju endotelija so posledica zmanjšane sproščanja NO, deloma pa so funkcijske motnje endotelija tudi posledica neravnovesja med vazodilatatornimi in vazokonstriktornimi snovmi, ki jih okvarjeni endotelij proizvaja v premajhni (prostaciklin – PGI_2) ali preveliki količini (endotelin-1, angiotenzin-II) (17, 18, 21), zato se zmanjša vazodilatatorni odgovor na različne fiziološke in farmakološke dražljaje (53) (slika 2).

Od provokacijskih testov za povečanja pretoka in premera perifernih arterij uporabljamo danes poleg draženja muskarinskih receptorjev z acetilholinom najpogosteje

nekajminutni zažem preiskovane podlahiti (54). Normalno se ob povečanem pretoku (zvečanje strižnih sil) vzdražijo od natega odvisni kationski (kalijeви) kanali (55). Endotelijske celice sproščajo NO, ki povzroči relaksacijo gladkih mišičnih celic (21, 53). Pri bolnikih z EAH so raziskovalci večinoma poročali, da je od endotelija odvisna vazodilatacija brahialne arterije okrnjena, kot je tudi zmanjšan odgovor v večjih, prevodnih, arterijah v področju koronarnega žilja (56–58). Domnevajo, da hipertenzija podobno kot drugi dejavniki tveganja za ateroskleroza (hiperholesterolemija, kajenje, sladkorna bolezen) pomembno okvarja endotelij žilja in spremeni njegovo delovanje (59, 60). Podobno velja tudi za potomce hipertonicov, ki imajo še normalen krvni tlak. To pomeni, da je endotelijska disfunkcija delno dedna, arterijska hipertenzija pa jo dodatno poslabšuje (57, 58).

Mnenja o vzrokih za moteno delovanje endotelija so deljena. V več raziskavah so ugotavljali mehanizme, ki so odgovorni za zmanjšano izločanje NO pri arterijski hipertenziji. Večina raziskovalcev pripisuje največji pomen prirojenemu ali pridobljenemu zmanjšanju aktivnosti NO-sintaze, ključnega encima pri sintezi NO (61, 62). V nedavnih raziskavah so potrdili obstoj naravnega zaviralca NO-sintaze, asimetrični dimetilarginin, ki ponuja eno od možnih razlag slabšanja endotelijske funkcije pri EAH (63). Pri ustaljeni EAH razlagajo zmanjšano dilatacijsko sposobnost tudi s pomanjkanjem substrata za tvorbo NO (26), z inaktivacijo NO zaradi prostih kisikovih radikalov (61), oviranim prehodom do gladkih mišičnih celic (64), z okvarjenim odgovorom gladkih mišičnih celic na vazodilatatoren dražljaj (65) in s povečano tvorbo dejavnikov, ki povzročajo skrčenje žilne stene (endotelin-1, angiotenzin-II) (17).

Pri delovanju endotelija je treba omeniti prostaciklin (PGI_2), ki v endotelijskih celicah nastaja iz arahidonske kisline, pri čemer sodeluje encim ciklooksigenaza (18). Prostaciklin zvišuje znotrajcelično koncentracijo cAMP, kar zmanjšuje napon gladkomišičnih celic (18) (slika 2). Na mestu poškodbe endotelija pride takoj do sproščanja NO in prostaciklina, ki preprečita skrčenje žile in delujeta zaviralno na aktivirane trombocite ter na nekatere encime koagulacijske kaskade (66). Pri tem

je zaviralen vpliv prostaciklina na agregabilnost trombocitov verjetno pomembnejši kot njegova vloga pri od endotelija odvisni razširitvi žilne stene (67).

Nedavno odkriti peptid endotelin-1 je ena od najmočnejših vazokonstriktornih snovi, ki dejavno sodeluje predvsem v regulaciji pretoka v uporovnih žilah. Znanе so tudi njegove interakcije z drugimi žilnimi vazoaktivnimi dejavniki. V eksperimentalnih raziskavah so z zaviranjem L-argininske/NO poti ugotovili, da angiotenzin-II in trombin povečata stvarjanje endotelina-1 (17). Po drugi strani pa povečano izločanje endotelina-1 lahko spodbudi endotelijske celice k večji sintezi NO in PGI_2 , ki po mehanizmu negativne povratne zanke zavreta povečano sproščanje vazokonstriktornega peptida (53). V novejših študijah na živalskih modelih pri eksperimentalno povzročeni hipertenziji raziskovalci poročajo, da ima endotelin-1 pomembno vlogo pri hipertrofiji gladkih mišičnih celic in razrastu vezivnega tkiva v žilni steni (68) (slika 2).

V razvoju poškodb endotelija pri EAH igra pomembno vlogo oksidativni stres. Definiran je kot moteno ravnotežje med nastajanjem reaktivnih spojin oz. prostih radikalov (PR) in delovanjem antioksidantov, ki nevtralizirajo PR (69, 70). V zadnjih letih se kopicijo dokazi o pomenu oksidativnega stresa za razvoj ateroskleroze (71). Za razvoj ateroskleroze so pomembni kisikovi PR, predvsem superoksidni anion (O_2^-), ki nastaja v arterijski steni. Reakcija PR z biološkimi makromolekulami, kot so maščobe, nukleinske kisline, ogljikovi hidrati lahko povzroči poškodbo tarčne molekule (71). Primarni vir O_2^- je delovanje NAD(P)H-oksidge (72). Poročajo, da se izražanje tega encima zveča ob pulzatilnem raztegovanju žilja, tako da obstaja pozitivna povratna zanka med oksidativnim stresom in hipertenzijo (73). Od NAD(P)H-oksidge odvisno zvečanje PR zmanjša biološko razpoložljivost NO in lahko povzroči povečano razgradnjo tetrahidrobiopterina, kofaktorja NO-sintaze (74).

Renin-angotenzin-aldosteronski sistem (RAAS) sodi med napomembnejše člene v patofiziologiji žilja. Osnovna shema delovanja je že dolgo znana, vendar se je v zadnjem času pokazalo, da poleg cirkulirajočega

RAAS-a obstajajo v mnogih organih tkivni renin-angotenzinski sistemi, ki so morda pomembnejši od tistega v plazmi (75). Tkivni renin-angotenzinski sistemi so najpomembnejši v žilni steni, srcu in ledvicah. Sestavine RAAS-a (renin, angiotenzinogen, angiotenzin-I, angiotenzin-II, aldosteron) lahko vstopajo v žilni endotelij, lahko pa tam tudi nastajajo (75). Dobro raziskana je vloga angotenzina-II pri nevrohormonskem uravnavanju krvnega tlaka. Angiotenzin-II deluje na tonus žile neposredno s aktivacijo receptorjev AT₁ na miocitih v steni žil ter posredno prek povečanja sproščanja noradrenalina iz živčnih končičev (76, 77). Akutni hemodinamski učinki angiotenzina-II so koristni, previsoka kronična raven angiotenzina-II pa ima številne škodljive nehemodinamske posledice. Angiotenzin-II lahko povzroči od krvnega tlaka neodvisno moteno delovanje endotelija, togost žilja in pospešeno aterosklerozo (76, 78). V pogojih nizke plazemske aktivnosti renina je za njegove nehemodinamske učinke pomembno tudi izražanje receptorjev AT₁ (slika 2). Zaradi zvečanega raztezanja žilne stene ob hipertenziji se namreč zveča izražanje receptorjev AT₁, kar zvečuje lokalne učinke angiotenzina-II in drugih sestavin RAAS-a, predvsem aldosterona (76). Škodljiv vpliv slednjega pa sega vse od motenega delovanja endotelija, poškodbe in vnetje žilne stene, do sistemskih elektrolitskih in hemodinamskih posledic (79). Poročajo, da sestavine RAAS-a, še posebno pa angiotenzin-II, vplivajo na nastajanje endotelina-1 na eni strani, na drugi strani pa angiotenzinska konvertaza razgrajuje bradikinin, ki je pomemben endotelijski dejavnik z vazodilatatornim delovanjem (76). Angiotenzin-II zvečuje oksidativni stres, ker sproži izražanje NAD(P)H-oksidge v gladkomišičnih celicah in s tem pospešuje nastajanje PR (80).

Endotelijska disfunkcija je najzgodnejša merljiva motnja v delovanju žilne stene, ki jo je možno spremljati *in vivo*. Iz zgoraj navedenega sledi, da imamo za ugotavljanje motenj v delovanju endotelija pri EAH na voljo tri vrste preiskav: merjenje hemodinamskih sprememb s pomočjo ultrazvoka in okluzivne pletizmografije ter določanje krvnih sestavin (endotelin-1, inhibitor aktivatorja plazminogena, adhezijske molekule, von Willebrandov dejav-

nik, asimetrični dimetilarginin), ki kažejo na okvaro endotelijskih celic (43, 56–60, 63, 81, 82). Opis posameznih metod za odkrivanje endotelijske disfunkcije presega namen tega poročila.

Okrnjeno delovanje endotelija je možno izboljšati ali povsem odpraviti s postopki, ki jih uporabljamo v preventivi ateroskleroze. Tako odstranjevanje dejavnikov tveganja ugodno vpliva na endotelijsko funkcijo, obstajajo pa tudi številni dokazi, da z zdravlili (statini, ACE-inhibitorji) pomembno izboljšamo ali v celoti odpravimo motnje v delovanju endotelija (83, 84). Endotelijsko funkcijo izboljšujejo tudi snovi, ki imajo zaščitno delovanje na endotel: L-arginin, analogi prostaciklina ter prehrana in telesna aktivnost (85). Pomen ukrepov za izboljšanje funkcije endotelija je še toliko večji, ker so v raziskavah ugotovili, da je tveganje za razvoj kardiovaskularnih dogodkov odvisno od stopnje prizadetosti endotelijske funkcije (86).

Morfološke spremembe večjih žil – ateroskleroz

Povišan krvni tlak sodi med najpomembnejše dejavnike tveganja za aterosklerozo. Ateroskleroz je kronična degenerativna bolezen velikih in srednje velikih arterij in je posledica številnih medsebojno prepletajočih se patofizioloških dogajanj (87). Toda še predno se izrazijo prvi klinični znaki, je žilna bolezen pogostokrat že močno napredovala. Takrat je sestava aterosklerotičnih sprememb zapletena, zato je na tej stopnji razvoja boleznijo težko ugotoviti in pojasniti patogenetske mehanizme ateroskleroze. Hipertenzija, zlasti sistolična, je povezana z večjo razširjenostjo tako zgodnje kot napredovale ateroskleroze (88).

Kot je omenjeno zgoraj, danes prevladuje mnenje, da je prvi in ključni dogodek pri razvoju ateroskleroze poškodba arterijskega endotelija, ki je sprva le funkcijska (18, 21, 51, 52). Zaradi motenega delovanja endotelija se pospeši vstopanje lipoproteinov v žilno steno, pojavijo se posebne adhezijske molekule na površini endotelijskih celic. Na te molekule se pritrdijo limfociti T in monociti, ki nato prehajajo v subendotelijsko plast. V nadaljevanju procesa se monociti spremenijo v makrofage, kopičijo predvsem lipoproteini majhne gostote (LDL) delce in postanejo t. i. penaste

celice. Nakopičene penaste celice skupaj z limfociti in gladkimi mišičnimi celicami tvorijo maščobno progo. Z delitvijo in pospešenim vstopanjem v arterijsko steno se v intimi nabira vse več celic. Pri tem zapletenem dogajanju sodelujejo različni rastni in kemotaktični dejavniki ter vazoaktivne snovi, ki jih izločajo spremenjene endotelijske in gladke mišične celice. Rastni dejavniki med drugim pospešujejo tvorbo izvenceličnih snovi v gladkih mišicah (elastičnih niti, kolagena, proteoglikanov). Tako nastala vezivno-maščobna leha (aterom) ima sredico sestavljeno iz razpadlih celic, zunajceličnih maščob, kristalov holesterola in nekaterih sestavin krvi. Sredico obdajajo gladke mišične celice, kolagenska vlakna, proteoglikani, makrofagi in limfociti (81, 89).

Pred dvemi desetletji so ugotovili, da pride pri aterogenezi še pred pojavom leh v arterijski steni do morfoloških sprememb, ki jih lahko zaznamo z ultrazvočnimi preiskavami. Sem sodi zlasti difuzna zadebelitev notranje plasti žilne stene (90). Pri ultrazvočnih preiskavi ni možno ločiti intime od medije, zato pri meritvah debeline arterijske stene obravnavamo intimo in medijo skupaj (DIM – debelina intime-medije) (90). Na ta način lahko preiskujemo periferne arterije kot so karotidne in femoralne arterije, ki so dovolj blizu površini (91). Glede na tesno povezavo med pojavnostjo ateroskleroze na vratnih (karotidnih) arterijah in v drugih odsekih obtočil, zlasti na venčnih (koronarnih) arterijah, so vratne arterije okno, ki omogočajo vpogled v razširjenost ateroskleroze v obtočilih (92). Raziskave so pokazale, da imajo največji vpliv na DIM vratnih arterij: starost, kajenje, koncentracija LDL, sladkorna bolezen in krvni tlak (33, 91, 93). V eni od naših raziskav smo dokazali, da imajo mlade zdrave normotenzivne osebe, ki so družinsko obremenjene z EAH, debelejšo intimo in medijo v primerjavi z neobremenjenimi, kar govori v prid dejstvu, da na DIM v prehipertenzivnem obdobju vplivajo predvsem od tlaka neodvisni dejavniki (33).

Povezavo med DIM in EAH potrjujejo tudi intervencijske raziskave. Ena od največjih raziskav ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis), v kateri so spremljali DIM pri bolnikih s hipertenzijo, je pokazala da lahko z antihipertenzivnimi zdravili pre-

prečimo napredovanje zadebeljevanja IM in da se antihipertenzivna zdravila razlikujejo po zaščitnem učinku na žilno steno kljub zmanjšanju tlaka v enakem obsegu (94). Ta ugotovitev je pomembna, kajti v zadnjih letih smo dobili neizpodbitne dokaze, da je DIM neodvisen dejavnik tveganja za srčno-žilne zaplete in da je bolj pomemben kot vsi doslej znani klasični dejavniki tveganja. V finski raziskavi, v kateri je sodelovalo 1257 moških, so namreč ugotovili, da se z zvečanjem DIM za 0,1 mm tveganje za miokardni infarkt zveča za 11 % (91).

Z ultrazvočnimi metodami lahko opazujemo tudi napredovale spremembe v sestavi žilne stene in proučujemo morfološke značilnosti aterosklerotičnih leh ter merimo dinamično togost arterij (92). Togost arterij ocenjujemo s tonometrom, napravo, s katero spremljamo časovni potek tlaka, obliko in hitrost pulznega vala ter odbitega pulznega vala. Na podlagi analize dinamičnih sprememb lahko sklepamo na morfološke spremembe žilne stene perifernih arterij (95). Povečana togost žilja pri hipertenziji pa je neodvisen kazalnik zvečanega tveganja za srčno-žilne zaplete (96).

Prizadetost ledvic

Ledvična bolezen je znana posledica nezdravljene EAH (97). Novejša spoznanja predvidevajo, da se pri EAH v ledvičnih arterijah še pred morfološkimi spremembami poveča žilni upor zaradi funkcionalne predglomerularne vazokonstrikcije (avtonomna regulacija). Zaradi napredovanja endotelijske disfunkcije mehanizem avtonomne regulacije popusti, dovodna arteriola se razširi in pripelje do prenosa sistemske hipertenzije v ledvična telesa. Zaradi povišanega tlaka v telescih pride do trajnih nepovratnih morfoloških sprememb, ki jih v literaturi opisujejo kot nefrosklerozo (98). Patohistološke spremembe se kažejo s hipertrofijo medije in fibroplastično zadebelitvijo intime, kar povzroči zoženje žilne svetline in odlaganje hialinu podobnega materiala v okvarjeno steno arteriol (99). S trajanjem hipertenzije začno ledvična telesa kazati globalno ali segmentno sklerozo in ishemični propad glomerularnih kapilar, kar se klinično odraža s slabšanjem ledvične funkcije in nadaljnjim višanjem krvnega tla-

ka (100). Ugotovili so, da igrajo pri funkcijskih in morfoloških spremembah v ledvičnih telescih ključno vlogo sestavine RAAS-a, med njimi predvsem angiotenzin-II (101). To dokazujejo tudi intervencijske raziskave z zaviralci angiotenzinske konvertaze in/ali blokatorji angiotenzinskih receptorjev, ki upočasnijo ali v celoti zaustavijo napredovanje ledvične bolezni (101).

Raziskovalci poročajo, da je že blago zmanjšanje delovanja ledvic eden od najpomembnejših neodvisnih dejavnikov tveganja za srčno-žilne zaplete (102). Ledvično okvaro lahko ugotovimo laboratorijsko (mikroalbuminurija, hematurija, proteinurija), s slikovnimi preiskavami (ultrazvok, računalniška tomografija, magnetna resonanca) ali z ledvično biopsijo (103). Najzgodnejšo motnjo v delovanju ledvic – mikroalbuminurijo lahko spremljamo z relativno enostavnim laboratorijskim testom (103). Ni sicer zanesljivih podatkov, da mikroalbuminurija napoveduje razvoj proteinurije in slabšanje ledvičnega delovanja, nedvomno pa je kazalnik zvečanega tveganja za razvoj aterosklerotične žilne bolezni (104).

Prizadetost srca

Prizadetost srca se pri EAH pojavlja zelo pogosto in včasih zelo zgodaj. Neposredna posledica zvišanega krvnega tlaka je hipertenzivna srčna bolezen, katere glavna značilnost je sprememba diastolične funkcije levega prekata (LP), hipertrofija LP in zmanjšana koronarna rezerva. Koronarna bolezen, ki jo označujejo aterosklerotične zožitve epikardialnih arterij, je posredna posledica hipertenzije. Vse navedene spremembe na srcu se med seboj prepletajo in lahko na koncu pripeljejo do miokardnega infarkta in zastoje srčne odpovedi (105).

Motnje diastolične funkcije LP

O moteni diastolični funkciji LP govorimo takrat, ko prekat ne zmore sprejeti ustreznega volumna krvi brez kompenzatornega zvišanja polnilnega tlaka. Diastolična disfunkcija spada med najzgodnejše funkcionalne motnje LP pri razvijajoči se EAH, ko večinoma še ne ugotovimo morfoloških sprememb LP (106). V naši nedavni raziskavi smo poročali, da se motnje polnitve LP pojavijo že v prehipertenzivnem obdobju razvoja EAH, kar navaja na

misel, da na diastolično disfunkcijo pretežno vplivajo od tlaka neodvisni dejavniki (107). V novejših epidemioloških raziskavah so dokazali, da je obolevnost in umrljivost bolnikov z diastolično disfunkcijo LP in znaki srčnega popuščanja večja (108).

Med vzroke za nastanek diastolične disfunkcije pri hipertenzivni srčni bolezni srca raziskovalci prištevajo: motnje v relaksaciji in večji delež fibroznega tkiva v miokardu (106). Med dejavnike, ki vplivajo na fibrozo miokarda pri EAH, sodijo sistemski in/ali lokalni RAAS ali njegove sestavine ter endotelin-1 (109). Mehanizmi, ki povzročajo moteno relaksacijo pri hipertenziji, niso v celoti pojasnjeni. Poročali so, da so nenormalnosti med relaksacijo miokarda pri EAH povezane z moteno presnovo energetske bogatih fosfatov (110). Pri hipertoničnih so ugotovili znižano koncentracijo ATP in zvišano koncentracijo drugih fosfatov v miocitih, kar povzroči motnje v homeostazi Ca^{++} (110). Zniža se koncentracija Ca^{++} v sarkoplazmatskem retikulumu, kar povzroči ne le motnje v sistolični funkciji LP, ampak tudi upočasnjeno relaksacijo in s tem motnje pri njegovem delovanju med diastolo (111). Danes menijo, da je diastolična disfunkcija kot najzgodnejša motnja v delovanju miokarda pri EAH med drugim odvisna tudi od NO, ki ga izločajo srčne endotelijske celice in miociti sami (107, 112). NO povzroči zgodnejšo in hitrejšo relaksacijo, reverzibilno upočasnijo porabo kisika v miocitih in tako ugodno vpliva na polnitvene lastnosti LP (113).

Za opredelitev diastolične disfunkcije LP se uporablja več neinvazivnih metod: radioizotopska ventrikulografija, računalniška tomografija, slikanje z magnetno resonanco in doplerska ehokardiografija (114). Pri odkrivanju diastolične disfunkcije veliko obeta tkivna doplerska ehokardiografija, ki je izvedenka uveljavljene ehokardiografske doplerske tehnike (115).

Hipertrofija LP

Arterijska hipertenzija je najpogostejši vzrok obremenitve srca s tlakom. Kot odgovor se razvije hipertrofija LP, ki je v začetku homeostatska in koristna prilagoditev, saj zmanjša napetost prekatne stene in s tem potrebo po kisiku (116). Hipertrofija LP predstavlja pri

bolnikov z EAH močan in od krvnega tlaka neodvisen dejavnik tveganja za srčno-žilno obolenost in umrljivost (117).

Mehanizmi nastanka in razvoja hipertrofije LP niso dokončno pojasnjeni, vendar so verjetno rezultat medsebojnega delovanja številnih hemodinamičnih in nehemodinamičnih dejavnikov. Srčni miociti so edine celice v srcu s sposobnostjo hipertrofiranja, večina preostalega tkiva (fibroblasti, vlaknati kolagen, žilne celice in nevroni) lahko le hiperplazira (118). Včasih opažajo hipertrofijo LP že zgodaj v poteku bolezni in celo pri normotenzivnih potomcih hipertenzivnih staršev (107). To navaja na misel, da imajo v razvoju hipertenzivne hipertrofije LP vlogo tudi drugi, od tlaka neodvisni dejavniki.

Danes so znani rastni dejavniki, ki so kot biološki posredniki osnova patofiziološkim mehanizmom, povezanim z morfološki spremembami LP in žilne stene (119). Vloga simpatičnega živčnega sistema (kateholamini) pri hipertrofiji LP je neposredno dokazana pri poskusih na živalih, na ljudeh pa so dokazi predvsem posredni. Izkazalo se je namreč, da ima zdravljenje s simpatikolitiki zelo dober učinek na povečano maso LP (120).

Pomembno vlogo pri hipertenzivni hipertrofiji LP ima tudi sistemski in/ali lokalni RAAS (120–122). Poskusi na živalih in na celičnih kulturah so potrdili kardirotrofičen učinek angiotenzina-II (123). Angiotenzin-II torej ne deluje samo preko zvišanja krvnega tlaka, ampak ima tudi neposreden učinek na mnoge nepravilnosti in delovanju srca (znatrajcelični metabolizem Ca⁺⁺, metabolizem kontraktilnih proteinov, remodelacija izven celičnega matriksa) (121, 122). Obstajajo tudi dokazi o vlogi plazemskega aldosterona pri nastanku hipertrofije LP (121–124). Raziskave na živalskih modelih in poskusno povzročeni hipertenziji so potrdile patogenetsko vlogo aldosterona pri razrastu fibroznega tkiva v hipertrofiranjem LP (125). Zdi se, da je aldosteron neodvisni kazalnik zvečanega tveganja za razvoj EAH in z njo povezanega tveganja razvoja srčno-žilnih bolezni (126).

Na morfološke spremembe LP pa imajo vpliv tudi drugi dejavniki, saj se pri dozvedno enaki hemodinamski obremenitvi hipertrofija LP ne razvije pri vseh bolnikih (122). Drugi znani dejavniki z vplivom na srčno-žil-

ni sistem so trombocitni rastni dejavnik, inzulin, inzulinu podobni rastni dejavnik, rastni hormon, vazopresin in tiroidni rastni dejavniki (122, 127, 128). Mehanizmi, ki so odgovorni za celično rast, niso v celoti pojasnjeni, verjetno pa gre za kombinacijo neposrednih in zgoraj omenjenih posrednih vplivov na miokard (46, 119). Rezultati raziskav o vlogi genetskih dejavnikov pri nastanku in razvoju hipertrofije LP so do sedaj različni in brez jasnega odgovora. V Framinghamski raziskavi so ugotovili, da se lahko okoli 30% razlik pri masi LP pripiše genetskim dejavnikom (129). Največ se raziskovalci ukvarjajo z genetsko raznolikostjo RAAS-a (130).

Do nedavnega sta bili elektrokardiografija (EKG) in fonomehanografska metoda zlati standard za odkrivanje hipertrofije LP. V drugi polovici osemdesetih let prejšnjega stoletja pa ju je zamenjala ehokardiografija, ki je dosti bolj občutljiva metoda, toda manj specifična v primerjavi z EKG-jem (128, 131).

Zmanjšana koronarna rezerva

Značilna posledica EAH je zmanjšana koronarna rezerva. Pojavi se tudi takrat, ko angiografija ne pokaže pomembno zoženih venčnih prevodnih arterij (132). Odkriti jo je mogoče že pri mladih hipertenzivnih bolnikih, ki še niso razvili hipertrofije LP (133). Vzrok zmanjšanja koronarne rezerve so funkcijske in/ali morfološke spremembe drobnih venčnih arterij. V začetku gre verjetno za funkcionalne motnje v mikrocirkulaciji, ki se kažejo kot nezadosten vazodilatacijski odziv na različne fiziološke in farmakološke dražljaje (59). Nenormalno delovanje endotelija z domnevno motenim sproščanjem NO pa je lahko patofiziološka osnova za t. i. mikrovaskularno angino pectoris pri bolnikih s hipertenzijo (134).

Morfološke spremembe koronarnega drobnega žilja in nesorazmerje med povečano mišično maso ter prekrvitvijo pri hipertenziji sta glavna vzroka zmanjšanja koronarne rezerve (122). Domnevajo, da predstavljajo morfološke spremembe uporovnih žil, kot sta hipertrofija medije žilne stene in prilagoditev na povečan pretok. Zmanjšanje premera svetline arterije poskuša obdržati prekrvitev srčne mišice v normalnem območju kljub zvečanemu prekrvitvenemu tlaku (135). V poteku

hipertenzije se upor v mikrocirkulaciji poveča tudi zaradi morfološkega razredčenja žilne mreže zlasti v subendokardialni plasti (136). Klinične posledice zmanjšane koronarne rezerve in energetske stanje srčne mišice pa se še dodatno poslabšata zaradi nezadostne prekrvitve ob zvečanih zahtevah nesorazmerno zadebeljene prekatne stene (122).

POMEN ZGODNJEGA ODKRIVANJA IN MOŽNI NAČINI PREPREČEVANJA SRČNO-ŽILNIH TER BIOKEMIČNIH SPREMENB PRI EAH

Funkcijske in morfološke spremembe tako v področju večjih, prevodnih arterij, srcu in drugih tarčnih organih se lahko pokažejo že zelo zgodaj v razvoju EAH. Odkrivanje funkcijskih motenj arterijske stene, ki sodijo med najzgodnejše zaznavne spremembe, so verjetno predhodnica trajnih nepovratnih morfoloških sprememb, ima tudi praktičen pomen. Raziskave zadnjih let so namreč pokazale, da lahko aterosklerotični proces na večjih žilah upočasnimo ali celo povzročimo njegovo nazadovanje (94, 137). Pri tem pa je pomembno, da začnemo s preventivnimi ukrepi že na samem začetku razvoja žilne bolezni. Tako lahko z odkrivanjem predkliničnih oblik ateroskleroze s pomočjo novejših neinvazivnih preiskavnih metod prepoznamo tiste posameznike, ki so najbolj ogroženi in ki potrebujejo dosledno izvajanje preventivnih in farmakoloških postopkov pri preprečevanju zapletov EAH (137).

To je še toliko bolj pomembno, ker se kliničnim zapletom lahko le do neke mere izognemo z rednim uravnavanjem krvnega tlaka. Znano je, da antihipertenzivno zdravljenje zmanjša pojavnost možganske kapi za 40 %, pojavnost ostalih srčno-žilnih zapletov pa le za 15 % (138, 139). To potrjuje domnevo, da so osebe s povišanim krvnim tlakom kljub antihipertenzivnemu zdravljenju še vedno izpostavljene razmeroma velikemu tveganju za razvoj akutnih ishemičnih sindromov. Postavlja se vprašanje, ali je pri zdravljenju povišanega krvnega tlaka pomembno zgolj zniževanje krvnega tlaka ali pa so morda celo

pomembnejši drugi učinki antihipertenzivnih zdravil. Vzrok večje srčno-žilne zbolelosti so verjetno presnovne motnje in drugi spremeljajoči dejavniki, ki so že primarno povezani s EAH ali pa jih vsaj deloma povzročijo tudi različna zdravila. Določena antihipertenzivna zdravila namreč lahko poslabšajo ali izboljšajo presnovo maščob, glukoze in inzulina (140).

Najbolj neugoden vpliv na presnovo maščob in glukoze imajo tiazidni diuretiki in blokatorji receptorjev beta (140, 141). Blokatorji kalcijevih kanalov (nifedipin) lahko motijo glukozno toleranco, večinoma pa so presnovno nevtralni (142). Po mnenju raziskovalcev zaviralci angiotenzinske konvertaze in predvsem blokatorji angiotenzinskih receptorjev najugodnejše vplivajo na že obstoječe presnovne motnje in lahko celo izboljšajo odzivnost na inzulini pri osebah s povišanim krvnim tlakom (141, 143).

V zadnjih letih je bilo objavljenih kar nekaj raziskav o vplivu antihipertenzivnih zdravil na hipertenzivno hipertrofijo LP (144, 145). Večina jih je pokazala, da zaviralci angiotenzinske konvertaze najučinkoviteje vplivajo na nazadovanje morfoloških sprememb. Možno je, da ta zdravila neodvisno od znižanja krvnega tlaka lokalno zmanjšajo hipertrofijo srčnih mišičnih celic (144). Med antagonisti kalcijevih kanalov pa naj bi bili učinkovitejši tisti, ki manj dražijo simpatični živčni sistem (verapamil, diltiazem) (145). Raziskav o vplivu zdravil na izboljšanje diastolične funkcije LP skoraj ni. Edina nedavna večja raziskava CHARM je na podlagi podanalize bolnikov s srčnim popuščanjem, toda ohranjeno sistolično funkcijo, pokazala, da ima zdravljenje z blokatorji angiotenzinskih receptorjev (candesartan) lahko vpliv na boljše polnitvene sposobnosti LP in s tem na boljše napoved bolezni (146).

Ni povsem jasno, v kolikšni meri antihipertenzivno zdravljenje izboljša motnje v koronarni mikrocirkulaciji pri arterijski hipertenziji. Ugoden učinek antagonistov kalcijevih kanalov na zmanjšanje minimalnega koronarnega upora so ugotovili v več študijah, vendar so mnenja o dejanski učinkovitosti še vedno deljena (147). Poročil o vplivu zaviralcev konvertaze je malo. Raziskovalci menijo, da so možni razlogi za izboljšanje koronarne rezerve

po antihipertenzivnem zdravljenju z zaviralci konvertaze v nazadovanju morfoloških sprememb v drobnem žilju (136).

Namen zdravljenja EAH je tudi preprečiti nastanek hipertenzivne nefroskleroze in posledično poglobljanja ledvične odpovedi. Ker igra pri funkcijskih in morfoloških spremembah v ledvičnih telescih ključno vlogo angiotenzin-II in druge sestavine RAAS-a (101), je pričakovati, da zaviralci angiotenzinske konvertaze in blokatorji angiotenzinskih receptorjev ščitijo ledvične žile (148, 149). Zdravljenje s temi zdravili namreč dejavno izboljša moteno avtoregulacijo v ledvičnih telescih pri EAH. Podoben učinek imajo tudi antagonisti kalcijevih kanalov, še posebno verapamil in diltiazem (150). V zdravljenju hipertenzije in njenih posledic na ledvicah in drugih organih veliko obeta novo zdravilo aliskiren, zaviralec tvorbe in sproščanja renina, s katerim bo mogoče v celoti zavreti vse sestavine RAAS-a (151).

V literaturi nadalje zasledimo nasprotujoča si mnenja o tem, ali je z zdravili možno vplivati na disfunkcijo endotelija v področju uporavnih žil ali ne. V eksperimentalnih poskusih na živalih so z različnimi vrstami zdravil dokazali izboljšanje ali celo normalizacijo od endotelija odvisne dilatacije (152). Pri človeku so sicer ugotovili izboljšanje endotelijske funkcije po enkratni aplikaciji učinkovine (kaptoprila) (153), po večmesečni uporabi zaviralcev angiotenzinske konvertaze, bloka-

torjev angiotenzinskih receptorjev ali blokatorjev kalcijevih kanalov pa je ugoden vpliv na endotelij izostal ali pa se je izboljšal le v manjši meri (154, 155). Od novejših antihipertenzivnih zdravil velja omeniti nebivolol, ki za razliko od drugih blokatorjev adrenergičnih receptorjev spodbuja izločanje NO in na ta način izboljša endotelijsko funkcijo (156). Danes vemo, da je pri zdravljenju EAH učinkovito le tisto zdravilo, ki prepreči razvoj funkcijskih in morfoloških sprememb v drobnem žilju ali ki pripelje do nazadovanja že prisotnih sprememb (136). Slednje je do neke mere dokazano le za zaviralce angiotenzinske konvertaze (83, 157).

ZAKLJUČEK

Izsledki novejših študij poudarjajo pomen motenj v delovanju endotelija v etiopatogenezi arterijske hipertenzije. Ta ugotovitev podpira mnenje, da imajo lahko preventivni ukrepi, zlasti zdravila, ki so usmerjeni v izboljšanje endotelijske funkcije, ugoden vpliv na preprečevanje razvoja hipertenzije na eni in njenih posledic na drugi strani. Za potrditev te zamisli so potrebne nadaljnje klinične študije. Dokler pa ne poznamo učinkovitega zdravljenja, nam uporaba novejših neinvazivnih preiskavnih metod pomaga odkrivati posameznike, pri katerih so spremembe v sestavi in delovanju srčno-žilnega sistema že prisotne in napovedujejo neugoden potek hipertenzivne bolezni.

LITERATURA

1. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: 26 year follow up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383-90.
2. Lasser U. Das Hochdruck Risiko: Entstehung und Erfassung. In: Rosenthal J ed. *Arterielle Hypertonie*. Berlin: Springer Verlag, 1986: 58-69.
3. Jezeršek P, Accetto R, Cibic B, et al. Epidemiološka študija arterijske hipertenzije v SR Sloveniji. *Zdrav Vestn* 1988; 57: 403-5.
4. Prevalenca arterijske hipertenzije, njenega zavedanja in urejenosti pri odraslih prebivalcih Ljubljanske regije. Rezultati raziskave CINDI (WHO Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention) Program Survey 2002/2003. *Slov Kardiol* 2006; 3: 106-14.
5. Guyton AC, Coleman TG. Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension. *Circ Res* 1969; 24 Suppl 5: S1-19.
6. Folkow B. Cardiovascular structural adaptation; its role in the initiation and maintenance of primary hypertension. *Clin Sci* 1978; 55 Suppl 4: S3-22.
7. Julius S, Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 9: 113-20.
8. Page IH. The mosaic theory 32 years later. *Hypertension* 1982; 4: 177.
9. Conway J. A vascular abnormality in hypertension. A study of blood flow in the forearm. *Circulation* 1963; 27: 520-9.
10. Takeshita A, Allyn ML. Decreased vasodilator capacity of forearm resistance vessels in borderline hypertension. *Hypertension* 1980; 2: 610-6.

11. Takeshita A, Imaizumi T, Ashihara T, et al. Limited maximal vasodilator capacity of forearm resistance vessels in normotensive young men with a familial predisposition to hypertension. *Circ Res* 1982; 50: 671-7.
12. Doyle AE, Black H. Reactivity to pressure agents in hypertension. *Circulation* 1955; 12: 974-80.
13. Bianchetti MG, Beretta-Piccoli C, Weidmann P, et al. Blood pressure control in normotensive members of hypertensive families. *Kidney Int* 1986; 29: 882-8.
14. Falcone JC, Granger HJ, Meininger GA. Enhanced myogenic activation in skeletal muscle arterioles from spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 1993; 265: H1847-55.
15. Schiffrin EL. Reactivity of small blood vessels in hypertension: relation with structural changes. *Hypertension* 1992; 19 Suppl 2: S1-9.
16. Henrich HA, Romen W, Heimgärtner W, et al. Capillary rarefaction characteristic of the skeletal muscle of hypertensive patients. *Klin Wochenschr* 1988; 66: 54-60.
17. Lüscher TF. Endothelium-derived relaxing and constricting factors: potential role in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1989; 10: 847-57.
18. Vane JR, Ånggård EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J* 1990; 323: 27-36.
19. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
20. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
21. Vallance P, Calver A, Collier J. The vascular endothelium in diabetes and hypertension. *J Hypertens* 1992; 10 Suppl 1: S25-9.
22. Griffith TM, Edwards DH, Davies RLL, et al. EDRF coordinates the behaviour of vascular resistance vessels. *Nature* 1987; 329: 442-5.
23. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989; 2: 997-1000.
24. Greenberg SS, Diecke FPJ, Peevy K, et al. Release of norepinephrine from adrenergic nerve endings of blood vessels is modulated by endothelium-derived relaxing factor. *Am J Hypertens* 1990; 3: 211-8.
25. Panza JP, Quyyumi AA, Brush JE, et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-7.
26. Panza JA, Casino PR, Badar DM, et al. Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium-dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87: 1475-81.
27. Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 929-33.
28. Cockcroft JR, Chowieńczyk PJ, Benjamin N, et al. Preserved endothelium-dependent vasodilatation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1994; 330: 1036-40.
29. Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Endothelium-dependent forearm vasodilation is reduced in normotensive subjects with familial history of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 Suppl 12: S193-5.
30. Sandhagen B, Frithz G, Waern U, et al. Increased whole blood viscosity combined with decreased erythrocyte fluidity in untreated patients with essential hypertension. *J Inter Med* 1990; 228: 623-6.
31. Koenig W, Sund M, Ernst E, et al. Association between plasma viscosity and blood pressure. Results from the MONICA-project Augsburg. *Am J Hypertens* 1991; 4: 529-36.
32. Koenig W, Ernst E. The possible role of hemorheology in atherothrombogenesis. *Atherosclerosis* 1992; 94: 93-107.
33. Žižek B, Poredoš P. Dependence of morphological changes of carotid arteries on essential hypertension and accompanying risk factors. *Int Angiol* 2002; 21: 70-7.
34. Modan M, Halkin H, Almog S et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-17.
35. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94.
36. Olijhoek J, JK, van der Graaf Y, Banga JD, et al. The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurism. *Eur J Cardiol* 2004; 25: 342-348.
37. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.
38. Widgren BR, Urbanavicius V, Attvall S, et al. Insulin sensitivity is more related to fat distribution than heredity for hypertension in normotensive men. *Metabolism* 1994; 43: 883-6.
39. Mino D, Wacher N, Amato D, et al. Insulin resistance in offspring of hypertensive subjects. *J Hypertens* 1996; 14: 1189-93.
40. Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci* 2002; 967: 363-78.

41. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab* 2004; 30: 13–9.
42. Festa A, D'Agostino R, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42–7.
43. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-I expression and activity in human aortic endothelial cells. Implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107: 398–404.
44. Ding Y, Vaziri ND, Coulson R, et al. Effects of simulated hyperglycemia, insulin, and glucagon on endothelial nitric oxide synthase expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: E11–7.
45. Sowers JR, Standley PR, Ram JL, et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and hyperglycemia: Contributing factors in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. *Am J Hypertens* 1993; 6: 260–70.
46. Žemva A, Batič M. Neodzivnost na insulin in arterijska hipertenzija. *Med Razgl* 1993; 32: 121–9.
47. Grassi G. Sympathetic overdrive and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Hypertens Res* 2006; 29: 839–47.
48. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007; 25: 909–20.
49. Juhlin-Dannfelt A, Frisk-Holmberg F, Karlsson J, et al. Central and peripheral circulation in relation to muscle-fibre composition in normo- and hyper-tensive man. *Clin Sci* 1979; 56: 335–40.
50. Grassi G. Renin-angiotensin-sympathetic crosstalks in hypertension: reappraising the relevance of peripheral interactions. *J Hypertens* 2001; 19: 1713–6.
51. Lüscher TF, Raji L, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent vascular responses in normotensive and hypertensive Dahl rats. *Hypertension* 1987; 9: 157–63.
52. Lockette W, Otsuka Y, Carretero O. The loss of endothelium-dependent vascular relaxation in hypertension. *Hypertension* 1986; 8 Suppl 2: S61–6.
53. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109–42.
54. Joannides R, Haefeli WE, Linder L et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91: 1314–9.
55. Olesen SP, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a K⁺ current in vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 331: 168–70.
56. Egashira K, Suzuki S, Hirooka Y, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation of large epicardial and resistance coronary arteries in patients with essential hypertension. Different responses to acetylcholin and substance P. *Hypertension* 1995; 25: 201–6.
57. Žižek B, Poredoš P, Videčnik V. Endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension. *Heart* 2001; 85: 215–6.
58. Žižek B, Poredoš P. Insulin resistance adds to endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension. *J Intern Med* 2001; 249: 189–97.
59. Drexler H, Zeiher AM. Endothelial function in human coronary arteries in vivo. Focus on hypercholesterolemia. *Hypertension* 1991; 18 Suppl 4: S90–9.
60. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, et al. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 391–401.
61. Mehta JL, Lopez LM, Chen L, et al. Alterations in nitric oxide synthase activity, superoxide anion generation, and platelet aggregation in systemic hypertension, and effects of celiprolol. *Am J Cardiol* 1994; 74: 901–5.
62. Bogle RG, MacAllister RY, Whitley GS, et al. Induction of N^G-monomethyl-L-arginine uptake: a mechanism for differential inhibition of NO synthases? *Am J Physiol* 1995; 269: C750–56.
63. Perticone F, Sciacqua A, Maio R, et al. Asymmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 518–23.
64. Van de Voorde JV, Leusen I. Endothelium-dependent and independent relaxation of aortic rings from hypertensive rats. *Am J Physiol* 1986; 250: H711–7.
65. Robinson BF, Dobbs RJ, Bayley S. Response of forearm resistance vessels to verapamil and sodium nitropruside in normotensive and hypertensive men: evidence for functional abnormality of vascular smooth muscle in primary hypertension. *Clin Sci* 1982; 63: 33–42.
66. Yang Z, Arnet U, Bauer E et al. Thrombin-induced endothelium-dependent inhibition and direct activation of platelet-vessel wall interaction. Role of prostacyclin, nitric oxide, and thromboxane A₂. *Circulation* 1994; 89: 2266–72.
67. Pearson JD, Wheeler-Jones CPD. Platelet-endothelial cell interactions: regulation of prostacyclin and von Willebrand factor secretion. In: Born GVR, Schwartz CJ eds. *Vascular endothelium: physiology, pathology, and therapeutic opportunities*. Stuttgart, New York: Schattauer, 1997: p. 157–67.
68. Rossi GP, Colonna S, Pavan E, et al. Endothelin-1 and its mRNA in the wall layers of human arteries ex vivo. *Circulation* 1999; 99: 1147–55.

69. Spieker LE, Noll G, Ruschitzka FT, et al. Working under pressure: the vascular endothelium in arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 617-30.
70. Landmesser U, Drexler H. Endothelial function and hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22: 316-20.
71. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, et al. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003; 91: 7-11.
72. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000; 86: 494-501.
73. Hishikawa K, Oemar BS, Yang Z, et al. Pulsatile stretch stimulates superoxide production and activates nuclear factor-kappa B in human coronary smooth muscle. *Circ Res* 1997; 81: 797-803.
74. Landmesser U, Dikalov S, Price SR, et al. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. *J Clin Invest* 2003; 111: 1201-9.
75. Campbell DJ. Circulating and tissue angiotensin systems. *J Clin Invest* 1987; 79: 1-6.
76. Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 11-34.
77. Williams B. Angiotensin II and the pathophysiology of cardiovascular remodeling. *Am J Cardiol* 2001; 87 Suppl 1: S10-17.
78. Blinc A. Posledice hipertenzije na žilah. V: Dobovišek J, Accetto R. Arterijska hipertenzija. 5. izdaja. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo; 2004. s. 19-31.
79. Brasier RA, Recinos A, Eleđriši MS. Vascular inflammation and the rennin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1257-66.
80. Hitomi H, Kiyomoto H, Nishiyama A. Angiotensin II and oxidative stress. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22: 311-5.
81. Jurčić V. Adhezijske molekule - izziv sodobne medicine. *Zdrav Vestn* 1996; 65: 357-60.
82. Poredoš P, Poredoš P, Visnovič - Poredoš A. Pomen odkrivanja predkliničnih oblik ateroskleroze. *Zdrav Vestn* 2006; 75: 475-81.
83. Iwatsubo H, Nagano M, Sakai T, et al. Converting enzyme inhibitor improves forearm reactive hyperemia in essential hypertension. *Hypertension* 1997; 29 [part 2]: 286-90.
84. Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001; 37: 1450-7.
85. Kabat A, Dhein S. L-arginine supplementation prevents the development of endothelial dysfunction in hyperglycemia. *Pharmacology* 2006; 76: 185-91.
86. Kita Y, Nakamura T, Kodama Y, et al. Endothelial vasomotor dysfunction in the brachial artery is associated with late in-stent coronary restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 648-55.
87. Badimon JJ, Fuster V, Chesebro JH, Badimon L. Coronary atherosclerosis, a multifactorial disease. *Circulation* 1993; 87 Suppl 2: S3-16.
88. Bondjers G, Glukhova M, Hansson GK, et al. Hypertension and atherosclerosis. Cause and effect, or two effects with one unknown cause? *Circulation* 1991; 84 Suppl 6: S2-16.
89. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-9.
90. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-406.
91. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87 Suppl 2: S56-65.
92. Poredoš P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc Med* 2004; 9: 46-54.
93. Kek Anita. Zgodnje funkcijske in morfološke spremembe arterijske stene pri sladkorni bolezni. *Med Razgl* 1996; 35: 309-36.
94. Tang R, Henning M, Thomasson B, et al. Baseline reproducibility of B-mode ultrasonic measurement of carotid artery intima-media thickness: the Europe Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2000; 18: 197-201.
95. Nichols WW. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens* 2005; 18: 3S-10S.
96. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41.
97. Fournier A, El Esper N, Makdassi R, et al. Hypertension and progression of renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 Suppl 3: S28-34.
98. Freedman BI, Iskandar SS, Appel RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 207-21.
99. Marin R, Gorostidi M, Fernández-Vega F, Alvarez-Navascués R. Systemic and glomerular hypertension and progression of chronic renal disease: the dilemma of nephrosclerosis. *Kidney Int Suppl* 2005; 99: S52-6.

100. Weisstuch JM, Dworkin LD. Does essential hypertension cause end-stage renal disease? *Kidney Int Suppl* 1992; 36: S33-7.
101. Volpe M, Savoia C, De Paolis P, et al. The renin-angiotensin system as a risk factor and therapeutic target for cardiovascular and renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 Suppl 3: S173-8.
102. Segura J, Campo C, Gil P, et al. Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1616-22.
103. Kaplan -Pavlovčič S. Ledvice pri esencialni hipertenziji. V: Dobovišek J, Accetto R. Arterijska hipertenzija. 5. izdaja. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo; 2004. s. 141-8.
104. Agewal S, Ljungman S, Wikstrand J, et al. Urinary albumin excretion-a predictor of risk of cardiovascular disease. A prospective 10-year follow-up of middle-aged nondiabetic normal and hypertensive men. *Am J Hypertens* 1996; 9: 770-8.
105. Accetto R. Esencialna arterijska hipertenzija. V: Dobovišek J, Accetto R. Arterijska hipertenzija. 5. izdaja. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo; 2004. s. 161-72.
106. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I and II: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002; 105: 1387-93, 1503-8.
107. Žižek B, Poredoš P. Increased left ventricular mass and diastolic dysfunction are associated with endothelial dysfunction in normotensive offspring of subjects with essential hypertension. *Blood Press* 2007; 16: 36-44.
108. Fischer M, Baessler A, Hense HW, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J* 2003; 24: 320-28.
109. Hart CY, Meyer DM, Tazelaar HD, et al. Load versus humoral activation in the genesis of early hypertensive heart disease. *Circulation* 2001; 104: 215-20.
110. Lamb HJ, Beyerbach HP, van der Laarse A, et al. Diastolic dysfunction in hypertensive heart disease is associated with altered myocardial metabolism. *Circulation* 1999; 99: 2261-7.
111. Piacentino V, Weber CR, Chen X, et al. Cellular basis of abnormal calcium transients of failing human ventricular myocytes. *Circ Res* 2003; 92: 651-8.
112. Paulus WJ, Shah AM. NO and cardiac diastolic function. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 595-606.
113. Grocott-Mason R, Fort S, Lewis MJ. Myocardial relaxant effect of exogenous nitric oxide in isolated ejecting hearts. *Am J Physiol* 1994; 266: H1699-705.
114. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, et al. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J* 2004; 147: 218-23.
115. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 474-80.
116. Grossman W. Cardiac hypertrophy: useful adaptation of pathologic process? *Am J Med* 1980; 69: 576-84.
117. Muesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, et al. Persistence of left ventricular hypertrophy is a stronger indicator of cardiovascular events than baseline LV mass or systolic performance. A ten years follow-up. *J Hypertens* 1996; 14 Suppl 5: S43-51.
118. Neyses L, Vetter H. Isolated myocardial cells: a new tool for the investigation of hypertensive heart disease. *J Hypertens* 1990; 10: 267-279.
119. Schneider MD, Parker TG. Cardiac myocytes as targets for the action of peptide growth factors. *Circulation* 1989; 80: 219-33.
120. Devereux RB. Hypertensive cardiac hypertrophy. Pathophysiology and clinical characteristics. V: Iaragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. New York: Raven Press 1990. p. 359-77.
121. Schunkert H, Hense HW, Muscholl M, et al. Associations between circulating components of the renin-angiotensin-aldosterone system and left ventricular mass. *Heart* 1997; 77: 24-31.
122. Agabiti-Rosei E, Muesan ML. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues. *Blood Press* 2001; 10: 288-98.
123. Brilla CG, Zhou G, Matsubara L, et al. Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 809-820.
124. Duprez DA, Bauwens FR, De Buyzere ML, et al. Influence of arterial blood pressure and aldosterone on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: 17-20.
125. Ramirez-Gil JF, Delcayre C, Robert V, et al. In vivo left ventricular function and collagen expression in aldosteron/salt-induced hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32: 927-34.
126. Vasan RS, Evans JC, Larson MG, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 33-41.
127. Böni-Schnetzler M, Schmid C, Meier PJ, et al. Insulin regulates insulin-like growth factor I mRNA in rat hepatocytes. *Am J Physiol* 1991; 260: 846-51.
128. Žižek B, Poredoš P, Trojar A, et al. Left ventricular diastolic dysfunction is associated with insulin resistance, but not with aldosterone level in normotensive offspring of hypertensive families. *Cardiology*. V tisku 2007.

129. Post WS, Larson MG, Myers RH, et al. Heritability of left ventricular mass. The Framingham Heart study. *Hypertension* 1997; 30: 1025–1028.
130. Glavnik N, Petrovič D. M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-1 converting enzyme gene in essential arterial hypertension in Caucasians. *Folia Biol (Praha)*. 2007; 53: 69–70.
131. Devereux RB, Reichel N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation* 1977; 55: 613–618.
132. Antony I, Nitenberg A, Foulst JM, et al. Coronary vasodilator reserve in untreated and treated hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 514–20.
133. Brush JE, Cannon RO, Schenke WH, et al. Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1988; 319: 1302–7.
134. Scheler S, Motz W, Strauer BE. Mechanism of angina pectoris in patients with systemic hypertension and normal epicardial coronary arteries by arteriogram. *Am J Cardiol* 1994; 73: 478–82.
135. Kozakova M, Palombo C, Pratali L, et al. Mechanisms of coronary flow reserve impairment in human hypertension. An integrated approach by transthoracic and transesophageal echocardiography. *Hypertension* 1997; 29: 551–9.
136. Mulvany MJ. Vascular growth in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 22: 7–11.
137. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–65.
138. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. *Lancet* 1990; 335: 827–38.
139. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
140. Lithell H. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991; 14: 203–9.
141. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321: 868–73.
142. Sowers JR. Effects of calcium antagonists on insulin sensitivity and other metabolic parameters. *Am J Cardiol* 1997; 79: 24–8.
143. Negro R, Formoso G, Hassan H. The effects of irbesartan and telmisartan on metabolic parameters and blood pressure in obese, insulin resistant, hypertensive patients. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 957–61.
144. Oren S, Grossman E, Frohlich ED. Reduction in left ventricular mass in patients with systemic hypertension treated with enalapril, lisinopril, or fosinopril. *Am J Cardiol* 1996; 77: 93–6.
145. Michalewicz L, Messerli FH. Cardiac effects of calcium antagonists in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1997; 79: 39–46.
146. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: CHARM-preserved trial. *Lancet* 2003; 362: 777–81.
147. Montorsi P, Cozzi S, Loaldi A, et al. Acute coronary vasomotor effects of nifedipine and therapeutic correlates in syndrome X. *Am J Cardiol* 1990; 66: 302–7.
148. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–8.
149. Stojiljkovic L, Bahnia R. Role of renin angiotensin system inhibitors in cardiovascular and renal protection: a lesson from clinical trials. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 1335–45.
150. Fournier A, El Esper N, Makdassi R, et al. Hypertension and progression of renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 Suppl 3: S28–34.
151. Danser AH. Novel drugs targeting hypertension: renin inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 105–11.
152. Rodrigo E, Maeso R, Munoz-Garcia R, et al. Endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats: consequences of chronic treatment with losartan or captopril. *J Hypertens*. 1997; 15: 613–8.
153. Hirooka Y, Imaizumi T, Masaki H, et al. Captopril improves impaired endothelium-dependent vasodilation in hypertensive patients. *Hypertension* 1992; 20: 175–80.
154. Kiowski W, Linder L, Neusch R, Martina B. Effects of cilazapril on vascular structure and function in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 27: 371–6.
155. Ghiadoni L, Virdis A, Maqquqa A, et al. Effect of the angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 2000; 35: 501–6.
156. Dawes M, Brett SE, Chowienzyk PJ, et al. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 1999; 48: 460–3.
157. Thybo NK, Stephens N, Cooper A, et al. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 474–81.