

Klemen Bedenčič¹, Boštjan Berlot², Bogomir Žizek³

Pomen zgodnjih kliničnih in biokemičnih sprememb pri esencialni arterijski hipertenziji

Significance of Early Clinical and Biochemical Changes in Essential Arterial Hypertension

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: hipertenzija, inzulinska rezistenca, presnovni sindrom, adiponektin

IZHODIŠČA. Esencialna arterijska hipertenzija je ena najpogostejših kroničnih boleznih obtočil. Pogosto jo povezujejo s presnovnim sindromom, ki vključuje številne klinične in biokemične spremembe krvi. V raziskavi smo želeli natančneje ugotoviti prisotnost biokemičnih sprememb v sestavi krvi še pred pričakovanim zvišanim krvnim tlakom pri zdravih mladih osebah s pozitivno družinsko anamnezo o hipertenziji. **METODE.** V presečno študijo primerov in kontrol smo vključili 77 preiskovancev, med katerimi jih je bilo 38 družinsko obremenjenih, 39 pa njim primerljivih po starosti, vendar s starši normotoniki. Določili smo stopnjo prehranjenosti in izmerili krvni tlak. Vsem preiskovancem smo določili serumsko koncentracijo glukoze, holesterola in trigliceridov, adiponektina in asimetričnega dimetilarginina po encimski metodi, raven serumskega inzulina in C-reaktivnega proteina pa po radioimunski metodi. **REZULTATI.** V primerjavi z neobremenjenimi so imeli družinsko obremenjeni višjo stopnjo prehranjenosti in višji sistolični krvni tlak. Pri družinsko obremenjenih smo ugotovili pomembno višje serumske koncentracije glukoze, celotnega holesterola in lipoproteinov nizke gostote (holesterola LDL), trigliceridov, C-reaktivnega proteina, inzulina ter pomembno nižjo koncentracijo adiponektina, ni pa bilo razlik v koncentraciji asimetričnega dimetilarginina. Pri vseh družinsko obremenjenih preiskovancih smo ugotovili pozitivne povezave med koncentracijo inzulina in družinsko obremenitvijo, stopnjo prehranjenosti, višino sistoličnega krvnega tlaka, koncentracijo trigliceridov, glukoze in C-reaktivnega proteina, negativno povezavo pa s koncentracijo adiponektina. Model multiple regresijske analize je pokazal neodvisen vpliv družinske obremenitve, moškega spola, indeksa telesne mase, koncentracije trigliceridov in adiponektina na zvišane vrednosti koncentracije inzulina. **ZAKLJUČKI.** Preiskovanci z družinsko obremenitvijo so se razlikovali od neobremenjenih ne le po višini krvnega tlaka, ampak tudi po določenih drugih kliničnih značilnostih in po biokemičnih spremembah v krvi, ki so del presnovnega sindroma. Raven adiponektina, ne pa tudi C-reaktivnega proteina, je neodvisno povezana s hiperinzulinemijo/tkivno neodzivnostjo na inzulini. Razlik v koncentraciji asimetričnega dimetilarginina med skupinama ni.

¹ Klemen Bedenčič, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; klemen.bedencic@gmail.com

² Boštjan Berlot, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Prim. dr. Bogomir Žizek, dr. med., Železniški zdravstveni dom Ljubljana, Celovška cesta 4, 1000 Ljubljana

ABSTRACT**KEY WORDS:** hypertension, insulin resistance, metabolic syndrom, adiponectin

BACKGROUND. Essential arterial hypertension is one of the most common chronic diseases of the circulation system. It is often linked to metabolic syndrome with corresponding clinical and biochemical changes of blood. We evaluated clinical and biochemical changes in serum in young healthy normotensive offspring of subjects with essential arterial hypertension in comparison to control group. **METHODS.** This cross-sectional study included 77 subjects, 38 of whom were normotonic with familial trait and 39 age matched controls without familial trait. We evaluated anthropometric indexes and measured blood pressure. Serum concentrations of glucose, cholesterol, triglycerides, adiponectin and asymmetric dimethylarginine were measured by enzymatic method, while insulin and C reactive protein were assessed by radio-immunoassay kit. **RESULTS.** Subjects with familial trait had increased anthropometric indexes – body mass index and higher systolic blood pressure. They had also significantly higher concentrations of glucose, total and low-density lipoproteins cholesterol, triglycerides, C reactive protein, insulin and significantly lower concentrations of adiponectin however there were no differences in concentrations of asymmetric dimethyl arginine. In all subjects values of insulin was positively correlated with familial trait, body mass index, systolic blood pressure, concentration of triglycerides, glucose, C reactive protein and negatively correlated to adiponectin concentrations. Multiple regression model analysis revealed independent influence of positive family history, male gender, body mass index, triglyceride and adiponectin concentrations on hyperinsulinaemia. **CONCLUSIONS.** Subjects with familial trait differed from control group not only in blood pressure level, but also in certain clinical parameters and biochemical blood parameters. These parameters are a constitutive part of metabolic syndrome. We revealed independent influence of adiponectin but not of C reactive protein on hyperinsulinaemia (insulin resistance). There were no significant differences between groups in asymmetric dimethylarginine values.

UVOD

Arterijska hipertenzija je najpogostejša kronična bolezen obtočil v razvitem svetu. Večina epidemioloških študij je pokazala razširjenost v zreli dobi, ki je 15–30 %, v Sloveniji je razširjenost pri odraslih, starejših od 40 let 19 % (1). Odvisna je od številnih dejavnikov, med katerimi so najpomembnejši geografski, rasni, prehrabneni, starostni in spolni. Esencialna arterijska hipertenzija (EAH) je najpogostejša oblika hipertenzije in je eden pomembnih dejavnikov za nastanek srčno-žilnih bolezni in njenih posledic. Najdemo jo pri 90–95 % bolnikov s hipertenzijo. EAH je resno bolezensko stanje, ki zahteva celostno obravnavo bolnika.

Teorije o nastanku in razvoju esencialne arterijske hipertenzije

Etiologija in patogeneza EAH je kljub intenzivnemu raziskovanju v zadnjih desetletjih še vedno neznana. Na osnovi opažanj so postavili več hipotez o razvoju in nastanku arterijske hipertenzije (2–4). V zadnjem času so izsledki raziskav najbolj naklonjeni mikrocirkulacijski teoriji nastanka hipertenzije, ki zagovarja nastanek primarne poškodbe na ravni žilja z visokim perifernim uporom. Funkcijske in morfološke spremembe na ravni mikrocirkulacije se namreč pokažejo že zelo zgodaj v razvoju hipertenzije. Funkcijska okvara se kaže kot povečana občutljivost gladkih mišičnih celic na lokalno in sistemsko prisotne vazo-

konstriksijske snovi. Morfološke spremembe se odražajo na malih arterijah kot povečano razmerje med debelino medije in žilno svetlino, na ravni arteriol pa kot razredčenje žilne mreže. Sprva je funkcionalno oz. začasno, nato pa pride do trajnega zaprtja in morfološkega razredčenja perifernega žilja (5, 6).

Pri vzdrževanju žilnega tonusa in perifernega upora ima pomembno vlogo tudi nemoteno delovanje žilnega endotelija, ki s svojim avtokrinim in parakrinim delovanjem izloča vazokonstriksijske (endotelin-1, tromboksan, angiotenzin II) in vazodilatacijske dejavnike (prostaciklin, dušikov oksid (NO)). Na podlagi številnih eksperimentalnih študij so ugotovili, da predvsem NO odločilno vpliva na uravnavanje perifernega upora in s tem na uravnavanje krvnega tlaka (7–9). Ni pa še povsem jasno, ali so spremembe v delovanju mikrocirkulacije, ki jih najdemo pri povišanem tlaku, vzrok ali posledica EAH. Omenjene funkcijske motnje so opazili v najzgodnejših fazah bolezni, odkrili so jih že pri družinsko obremenjenih normotenzivnih preiskovancih, kar govori v prid tezi, da gre za vzročni dejavnik EAH in ne za posledico (10, 11).

Epidemiološke študije so pokazale, da so trebušna debelost, motena toleranca za glukozo, dislipidemija in hipertenzija med seboj povezane (12). Predpostavljajo tudi, da je tkivna neodzivnost na delovanje inzulina oz. inzulinska rezistenca (IR) osnova celotnega skupka presnovnih nepravilnosti. Osebe z metaboličnim sindromom (debelost, visok krvni tlak, nepravilna presnovna maščob in sečne kisline ter sladkorna bolezen odraslih) so zelo ogrožene. Imajo bolj napredovalo žilno bolezen, njihova celokupna umrljivost je povečana (13, 14). Quiñones v nedavno objavljeni raziskavi poroča, da inzulinska rezistenca lahko okvari funkcijo žilne stene sama po sebi brez prisotnosti pridruženih dejavnikov tveganja (15). V literaturi zasledimo deljena mnenja o tem, ali se neodzivnost na inzulin pojavlja že v prehipertenzivnem obdobju in je torej genetsko pogojena, ali pa večja razširjenost debelosti med hipertenzivnimi bolniki pogojuje nastanek metabolnega sindroma (16–18). Če predpostavimo, da je osnova vsemu dogajanju tkivna neodzivnost na delovanje inzulina, se spremembe najverjetneje odvijajo po naslednjih mehanizmih:

- zaradi IR se poveča koncentracija krvnega sladkorja,
- celice β trebušne slinavke začnejo izločati več inzulina in
- visoka raven inzulina v krvi je škodljiva, saj povzroči številne nenormalnosti v delovanju različnih organov, med drugim tudi maščevja.

Pomen maščevja kot endokrinega organa pri razvoju esencialne arterijske hipertenzije

Maščevje smo tradicionalno obravnavali kot mesto shranjevanja energije, znanstveni izsledki zadnjega desetletja pa govorijo v prid tezi, da gre pravzaprav za največji endokrini organ (19). V pogojih IR se maščevje ne povečuje z množenjem maščobnih celic, temveč z njihovo hipertrofijo (20). Takšne hipertrofične maščobne celice postanejo zelo presnovno aktivne. Poveča se izločanje adipocitokinov: leptina, adiponektina, rezistina in nedavno odkritega omentina, ki neposredno ali posredno povzročajo pomembne presnovne motnje, zmanjšano fibrinolizo (presežek inhibitorja aktivatorja plazminogena) in vnetje – povečana koncentracija C-reaktivnega proteina (CRP), dejavnika tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- α) in interleukina 6 (IL-6) (21–24).

Pri hiperinzulinemiji se zaradi zaviranja lipaze dvigne koncentracija trigliceridov predvsem na račun povišane koncentracije lipoproteinov zelo majhne gostote (angl. *very low-density lipoprotein*, VLDL) in znižanja koncentracije lipoproteinov velike gostote (angl. *high-density lipoprotein*, HDL). Nadalje naj bi se zaradi večje aktivnosti receptorjev povečalo vstopanje in sinteza lipoproteinov majhne gostote (angl. *low-density lipoprotein*, LDL) v celicah žilne stene (25, 26). Inzulini spodbujata tudi rast gladkih mišičnih celic medije in njihovo selitev v intimo ter na ta način pospešuje aterosklerozo (27, 28).

Biokemične spremembe pri esencialni arterijski hipertenziji

Adiponektin

Adiponektin je adipocitokin, ki ga izločajo le maščobne celice (29). Maščobno tkivo ga izloča v kri, kjer se nahaja v večjih količinah kot

katerikoli drug hormon. Predstavlja 0,01 % vseh beljakovin v plazmi (30). Koncentracija adiponektina v plazmi je v obratnem sorazmerju s količino maščevja, predvsem visceralnega, in se ob prisotnosti presnovnega sindroma lahko še zniža (31–34). Za razliko od ostalih adipocitokinov, adiponektin deluje protivnetno in inhibira delovanje TNF- α . Epidemiološke študije so pokazale obratno sorazmerje med koncentracijo serumskega adiponektina in označevalci žilnega vnetja, kot sta CRP in fibrinogen (35).

Deloma je njegovo delovanje odvisno od specifičnih receptorjev, ki so jih našli v jetrih, mišicah in žilju (36). Adiponektin spodbuja občutljivost na inzulin, izboljšuje toleranco za glukozo in izboljšuje presnovo maščob (37). Z ravnijo celotnega holesterola (LDL in trigliceridi) je v obratnem sorazmerju, z ravnijo HDL pa v premem sorazmerju. Adiponektin zavira aktivnost številnih vnetnih posrednikov, ki jih izloča maščobno tkivo. Tako zavira aktivnost TNF- α , ki spodbuja izločanje IL-6, pa tudi nastanek CRP-ja v jetrih, vnetnega kazalca, ki je značilno povezan z debelostjo, IR, endotelno disfunkcijo in torej ogroženostjo za razvoj in nastanek srčno-žilnih bolezni. Adiponektin tudi neposredno zaščitno učinkuje na žilno steno (38). Kopiči se v subendotelijski plasti in preprečuje lepljenje adhezivskih molekul na površino endotelijskih celic ter ovira vstopanje aterogenih dejavnikov (holesterol) in vnetic (limfociti T, monociti) v žilno steno (39, 40).

Znižana vrednost adiponektina je tudi tesno povezana z obolenostjo in umrljivostjo za srčno-žilnimi boleznimi (41). V nedavnem poročilu je Schnabel s sodelavci na podlagi prospektivno dobljenih rezultatov z gotovostjo dokazal povezanost med adiponektinom in akutnim koronarnim sindromom pri bolnikih z že prej ugotovljeno žilno boleznijo (42).

C-reaktivni protein

Vnetje igra ključno vlogo pri nastanku in razvoju ateroskleroze. Epidemiološke študije so pokazale, da je CRP dober kazalnik vnetja in močan napovedni dejavnik za nastanek in razvoj srčno-žilnih bolezni tudi brez običajnih dejavnikov tveganja (43, 44).

Sintezo CRP-ja, ki poteka večinoma v jetrih, uravnava predvsem IL-6. Aktivirani levkociti ter v manjši meri fibroblasti in endotelijske celice so glavni vir v krvi krožečega IL-6 (45). Najnovejše študije kažejo na pomen maščevja pri izločanju tega citokina. Domnevajo, da pri zdravih ljudeh maščevje prispeva kar 30% k celokupni ravni IL-6, delež pa je pri debelih ljudeh še višji (46). *In vitro* so dokazali, da maščobno tkivo izloča tako IL-6 kot tudi TNF- α , za oba navedena citokina pa velja, da zmanjšujeta odzivnost na inzulin ter povečujeta hipertrigliceridemijo in aktivacijo endotelija (47–50). CRP je še posebej tesno povezan s presnovnim sindromom oz. njegovimi posameznimi sestavinami (51). CRP se vpleta v proces ateroskleroze in ga na različnih stopnjah lahko pospešuje. Dokazali so, da lahko zmanjšuje učinkovitost fibrinolize, aktivira posamezne sestavine kompleksa, spodbuja izločanje vnetnih citokinov (TNF- α), pospešuje vstop lipoproteinov v žilno steno in njihovo kopičenje v makrofagih, zvišuje raven asimetričnega dimetilarginina (ADMA) ter s tem zmanjšuje bio-razpoložljivost NO (52).

Novejša spoznanja nas opozarjajo, da morada igra vnetje pomembno vlogo v nastanku in razvoju hipertenzivne bolezni. Dokazi so se utrdili na podlagi rezultatov opazovalne raziskave, v katero so vključili več kot 20.000 žensk (53). Raven CRP-ja je bila samostojen dejavnik tveganja za razvoj hipertenzije neodvisno od višine krvnega tlaka, izmerjenega na začetku študije.

Asimetrični dimetilarginin

ADMA nastaja kot stranski produkt pri katabolizmu proteinov, ki vsebujejo metilirane arginine. Ko se ti proteini hidrolizirajo, se sprostitjo metilirani arginini, ki se izločajo v urinu (54). Posledično je ADMA povišan v plazmi bolnikov z ledvičnim popuščanjem. Valance s sodelavci je v svoji pionirski raziskavi ugotovil, da endogen ADMA kot naravni inhibitor encima, ki sodeluje pri sintezi NO (NO-sintaza) zmanjšuje od endotelija odvisno vazodilatacijo. V eksperimentu je uporabil plazmo ledvičnih bolnikov s povišano ravnijo ADMA in *in vitro* povzročil zožitev inkubiranih žilnih obročkov (55, 56). Vpliv ADMA na funkcijo endotela so potrdile številne eksperimental-

ne in klinične raziskave (57). S poskusi na živalih so ugotovili, da 9-kratno povišanje koncentracije ADMA v plazmi zviša periferni žilni upor in sistolični tlak do 15 % (58). Intraarterijska infuzija ADMA (8 nmol/l) zmanjša pri zdravih prostovoljcih prekrvavitev podlahti do 30 % in poviša krvni tlak. Pri izpostavljenosti visokim koncentracijam ADMA raziskovalci poročajo o spremembah endotelija, podobnih tistim, ki jih opazujemo pri zvišanih vrednostih holesterola. Opazili so pritrditev vnetic (monocitov) na površino in njihovo prehajanje v subendotelijsko plast (59–62). Endotelijska disfunkcija pa je reverzibilna ob dodajanju L-arginina, kompetitivnega inhibitorja encima arginin metiltransferaze tipa I, odgovornega za sintezo ADMA (63). Ugotovitve govorijo v prid pomembnemu vplivu ADMA na bio-razpoložljivost NO in s tem na funkcijo endotelija (64).

V kliničnih študijah so potrdili povečane ravni ADMA pri dejavnih tveganja kot so sladkorna bolezen v sklopu presnovega sindroma, hipertenzija in srčno popuščanje, za katere je dobro znano, da povzročajo motnje v delovanju endotelija, te pa so prvi in ključni dogodek v razvoju ateroskleroze (65). Vlogo ADMA kot pomembnega dejavnika tveganja za razvoj ateroskleroze potrjujejo tako klinične kot eksperimentalne študije.

Raziskovalci so zaključili, da je raven ADMA ne le kazalnik motenj v delovanju endotelija, ampak tudi kazalnik napredovalih žilnih poškodb. To domnevo je potrdila nedavna raziskava, ki je proučevala bolnike s koronarno boleznijo (66). Pokazala je, da je raven ADMA neodvisen napovedovalec celokupne in srčno-žilne umrljivosti.

NAMEN IN HIPOTEZE NALOGE

V raziskavi smo želeli natančneje ugotoviti prisotnost biokemičnih sprememb v sestavi krvi še pred pričakovanim zvišanim krvnim tlakom pri zdravih mladih osebah s pozitivno družinsko anamnezo o hipertenziji. Pri tem smo želeli ugotoviti, ali se družinsko obremenjene osebe v določenih kliničnih (indeks telesne mase (ITM), razmerje pas-boki, obseg pasu) in biokemičnih značilnostih (koncentracije inzulina, glukoze, CRP-ja, adiponektina, ADMA) razlikujejo od zdravih preiskovan-

cev. Nadalje smo iskali povezave med posameznimi biokemičnimi dejavniki ter dejavniki in kliničnimi spremenljivkami. Želeli smo določiti, kateri od navedenih dejavnikov najbolj odločilno vpliva na pričakovane spremembe v sestavi krvi in ima morda vpliv tudi na nastanek in razvoj EAH.

METODE

Preiskovanci

K raziskavi smo povabili 86 ljudi, ki so sodelovali v raziskavi leta 2004/2005, od teh smo jih vključili 77 (67). Zaradi novih podatkov o hipertenziji pri starših, bratih ali sestrah v vmesnem času, smo nekatere osebe iz kontrolne skupine vključili v opazovano skupino. Izključili pa smo osebe, ki so v vmesnem času začele kaditi, noseče in doječe ženske. Študija obravnava dve skupini preiskovancev: družinsko obremenjene mlade normotenzivne osebe (n = 38) ter mlade preiskovance, ki niso obremenjeni z družinsko anamnezo o povišanem krvnem tlaku (kontrolna skupina) (n = 39). Vse preiskovance smo seznanili z namenom in potekom raziskave, ki je bila izvedena v skladu s helsinško-tokijsko deklaracijo o biomedicinskih raziskavah. Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije na seji dne 10. 2. 2004. Komisija je ugotovila, da je načrt raziskave z etičnega vidika neoporečen.

Anamneza in klinični pregled

Ugotavljali smo družinsko obremenjenost preiskovancev z EAH. Za družinsko obremenjene so veljali naslednji kriteriji: starši so imeli (imajo) povišan krvni tlak oz. se zdravijo zaradi povišanega krvnega tlaka, ali pa je kdo od ožjih sorodnikov prebolel srčni infarkt, možgansko kap ali periferno arterijsko obliterativno bolezen. Zbirali smo tudi podatke o navzočih dejavnih tveganja za kardiovaskularno obolevnost in umrljivost (sladkorna bolezen, hiperholesterolemija, kajenje) in podatke o uživanju zdravil.

Krvni tlak je bil pri vseh preiskovancih določen kot povprečje treh meritev z živosrebrnim sfigmoidnim ročnim merilnikom po Riva-Roccijevi metodi. Merili smo v sedečem

položaju, po 10-minutnem počitku, med vsako meritvijo je bil 5-minutni premor. Stopnja prehranjenosti je bila ocenjena z ITM, ki ga določijo razmerje med telesno težo in kvadratno telesno višino, z razmerjem obsega pasu in bokov ter z obsegom pasu.

Odvzem krvi in laboratorijske preiskave

Odvzem krvi iz komolčne vene je pri vseh preiskovancih potekal po 12-urnem postu. V krvi smo določali koncentracijo glukoze, holesterola, trigliceridov, inzulina, adiponektina, ADMA in CRP-ja.

Statistična analiza podatkov

Rezultate raziskave smo statistično analizirali s pomočjo programskega paketa *SPSS for Windows* – različica 16.0. Razporeditev rezultatov smo ugotavljali s Kolmogorov-Smirnovim testom. Z neodvisnim dvosmernim Studentovim t-testom (oziroma Mann-Whitneyevim testom za neparametrične spremenljivke) smo najprej opredelili statistično primerljivost obeh skupin po povprečnih vrednostih preiskovanih parametrov. Za kriterij statistične značilnosti smo izbrali raven tveganja (angl. *permutation*, p) $p < 0,05$. Z metodo Pearsonove korelacije (Spearmanove za neparametrične spremenljivke (r)) smo ugotavljali pomembnejše linearne povezave med posameznimi spremenljivkami. Končno smo s pomočjo metode multiple regresije skušali poiskati model, ki bi najbolje pokazal obseg vzročne povezanosti in možnosti medsebojne napovedi med spremenljivkami.

REZULTATI

Klinične značilnosti preiskovancev

Družinsko obremenjeni normotenzivni preiskovanci so se od družinsko neobremenjenih preiskovancev statistično pomembno razlikovali ($p < 0,001$) po višjih vrednostih krvnega tlaka ter po večji stopnji prehranjenosti. Skupini se po starosti nista razlikovali. Tabela 1 predstavlja klinične značilnosti dedno obremenjenih in kontrolne skupine.

Biokemične preiskave

V laboratorijski analizi odvzete krvi smo med skupinama preiskovancev ugotovili pomembne razlike v serumski koncentraciji glukoze, inzulina, lipoproteinov (celotnega in LDL-holesterola ter trigliceridov) in adiponektina ($p < 0,001$). Po koncentracijah HDL-holesterola, ADMA ($p > 0,001$) se preiskovanci obeh skupin niso razlikovali. V tabeli 2 so predstavljene biokemične preiskave dedno obremenjenih in kontrolne skupine.

Analiza povezanosti med različnimi spremenljivkami

Povezava serumske koncentracije inzulina s kliničnimi in biokemičnimi spremenljivkami

Pri obeh skupinah preiskovancev smo z metodo Spearmanove korelacije, ranga za neparametrične spremenljivke, ugotovili, da koncentracija inzulina narašča linearno v odvisnosti ($p < 0,001$) od družinske obremenitve s hipertenzijo ($r = 0,64$), višje stopnje prehranjenosti (obseg pasu, razmerje pas-boki, ITM) ter višjega sistoličnega krvnega tlaka ($r = 0,57$).

Tabela 1. Klinične značilnosti dedno obremenjenih in kontrolne skupine. p – raven tveganja, ITM – indeks telesne mase.

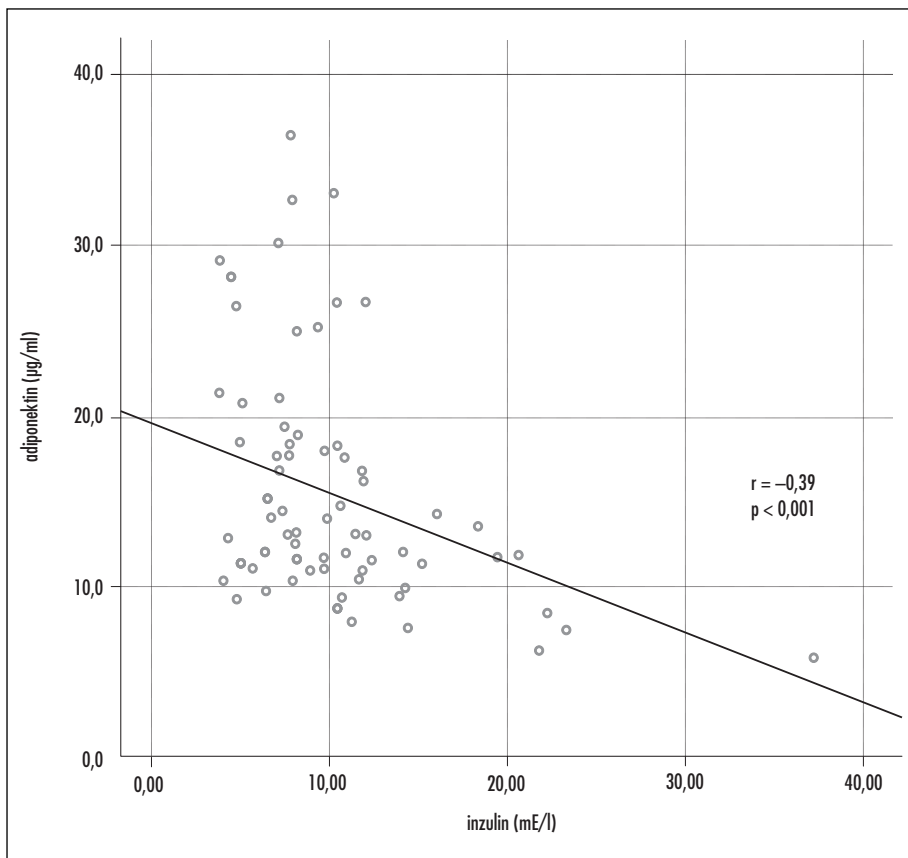
	dedno obremenjeni		kontrolna skupina	
	povprečna vrednost	absolutna napaka	povprečna vrednost	absolutna napaka
diastolični tlak	81,44	±7,30	74,38	±6,32
sistolični tlak	125,77	±10,42	114,06	±7,86
srednji tlak	96,26	±7,90	87,56	±6,39
obseg pasu	93,03	±9,62	80,76	±9,38
ITM	26,27	±3,17	22,34	±2,70

Tabela 2. Biokemične preiskave dedno obremenjenih in kontrolne skupine.

	dedno obremenjeni		kontrolna skupina	
	povprečna vrednost	absolutna napaka	povprečna vrednost	absolutna napaka
serumska koncentracija glukoze	5,21	± 0,61	4,72	± 0,40
serumska koncentracija inzulina	13,65	± 6,70	7,09	± 2,20
serumska koncentracija lipoproteinov in adiponektina	13,60	± 5,98	17,27	± 7,17

Med biokemičnimi spremenljivkami so se z ravni inzulina najtesneje povezovala koncentracije glukoze ($r = 0,56$), adiponektina ($r = -0,39$), celotnega in LDL-holesterola ter trigliceridov. Spol in starost preiskovancev ter

serumska koncentracija ADMA ne kaže povezave s koncentracijo inzulina ($p > 0,001$). Na sliki 1 je ponazoritev povezave med koncentracijo inzulina in adiponektina pri vseh preiskovancih.

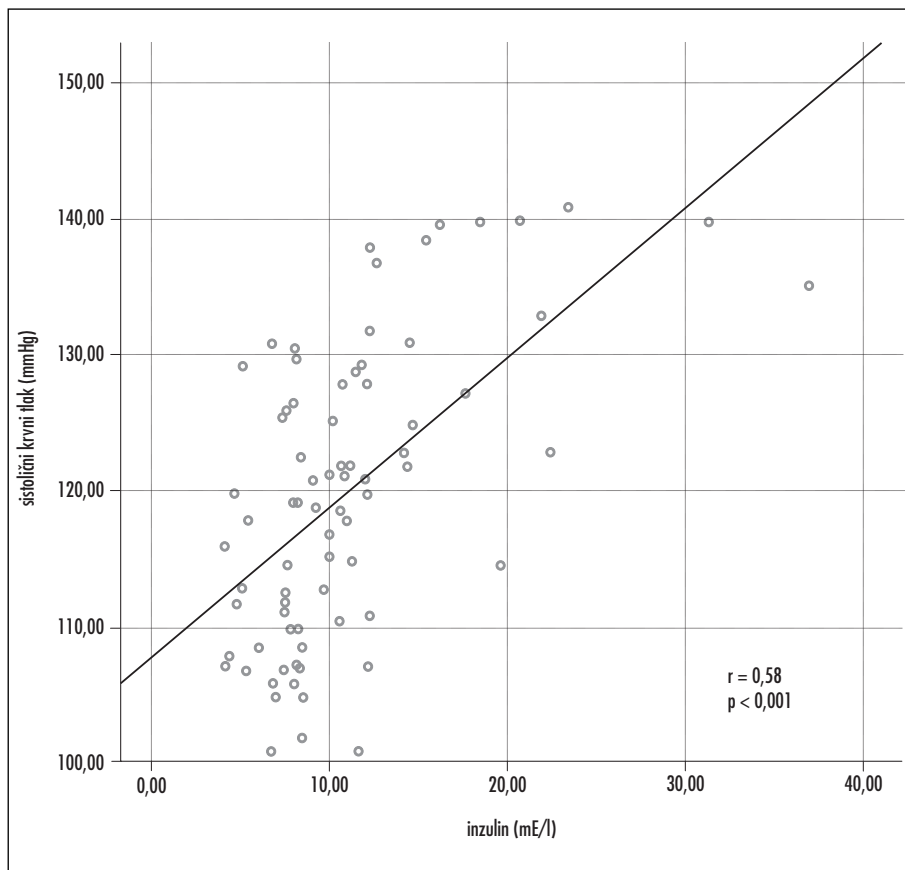
Slika 1. Povezava med koncentracijo inzulina in adiponektina pri vseh preiskovancih. r – Spearmanov koeficient relacije, p – raven tveganja.

Analiza neodvisnih povezav med serumsko koncentracijo inzulina ter kliničnimi in biokemičnimi spremenljivkami

Najboljši model linearne multiple regresijske analize (regresijski koeficient, β) je pokazal neodvisen vpliv koncentracije trigliceridov ($\beta = 0,43$), moškega spola ($\beta = -0,24$), serumске koncentracije adiponektina ($\beta = -0,21$), ITM ($\beta = 0,31$) in družinske obremenitve s hipertenzijo ($\beta = 0,23$) na koncentracijo inzulina. Naštete spremenljivke pojasnijo 58 % variabilnost koncentracije inzulina (determinacijski koeficient modela – $R^2 = 0,58$, $p < 0,001$). K temu modelu največ prispeva koncentracija trigliceridov.

Povezava sistoličnega krvnega tlaka s kliničnimi in biokemičnimi spremenljivkami

Pri obeh skupinah preiskovancev smo s statistično metodo Pearsonove korelacije (Spearmanova korelacija ranga za inzulina) ($p < 0,001$) ugotovili linearno povišanje sistoličnega krvnega tlaka v odvisnosti od družinske obremenjenosti preiskovancev (pozitivna družinska anamneza o hipertenziji) ($r = 0,45$), spola preiskovancev (moški spol) ($r = 0,37$) in stopnje prehranjenosti (obseg pasu, razmerje pas-boki, ITM). Od biokemičnih spremenljivk kažejo značilno povezavo z višjim sistoličnim tlakom krvne koncentracije glukoze ($r = 0,52$), inzulina ($r = 0,58$), adiponektina ($r = -0,43$) in tri-



Slika 2. Povezava med koncentracijo inzulina in sistoličnim krvnim tlakom pri vseh preiskovancih. r – Spearmanov koeficient relacije, p – raven tveganja.

gliceridov ($r=0,44$). Slika 2 prikazuje pove-zavo med koncentracijo inzulina in sistoličnim krvnim tlakom pri vseh preiskovancih.

Analiza neodvisnih povezav med sistoličnim krvnim tlakom ter kliničnimi in biokemičnimi spremenljivkami

Pri družinsko obremenjenih in neobremenjenih preiskovancih smo za ugotavljanje neodvisne povezanosti sistoličnega krvnega tlaka z drugimi spremenljivkami uporabili model multiple regresijske analize. Odvisno spremenljivko je predstavljal sistolični krvni tlak, najboljši model pa je kot neodvisne napovedne spremenljivke opredelil moški spol ($\beta=0,26$), ITM ($\beta=0,24$) in serumska koncentracija inzulina ($\beta=0,44$). Omenjeni model nam je pojasnil 48% variabilnost sistoličnega krvnega tlaka ($R^2=0,48$, $p<0,001$). K celotni variabilnosti je v tem modelu največ prispeval inzulini.

RAZPRAVA

EAH je ena najpogostejših kroničnih boleznih obtočil. 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 sindromom, ki vključuje poleg povišanega krvnega tlaka še številne presnovne motnje. Predpostavljajo tudi, da je tkivna IR in posledična hiperinzulinemija osnova celotnega skupka presnovnih nepravilnosti (68). Toda hiperinzulinemije ne najdemo pri vseh bolnikih s hipertenzijo, niti ne najdemo zvišane ga krvnega tlaka pri številnih bolnikih s tkivno neodzivnostjo na delovanje inzulina (69).

V raziskavi smo opazili, da so preiskovanci z družinsko obremenitvijo imeli višje vrednosti krvnega tlaka, čeprav še vedno v normalnem območju. Razlikovali so se po večji stopnji prehranjenosti, ki smo jo v raziskavi opredelili na podlagi ITM, obsega pasu in razmerja pas-boki. Razlike smo ugotovili tudi v koncentraciji skupnega holesterola, trigliceridov, adiponektina, CRP-ja ter v koncentraciji inzulina. Zaznali smo neodvisno povezavo s koncentracijo inzulina, z ITM in tudi z razmerjem pas-boki, ki se je izkazal kot najboljši pokazatelj razporeditve maščevja. To

se sklada z nekaterimi predlogi etioloških razlag hiperinzulinemije s t. i. sindromom visceralne zamaščenosti oz. androidnim tipom debelosti (70, 71). V literaturi smo zasledili deljena mnenja o tem, ali je tkivna odpornost na delovanje inzulina in posledična hiperinzulinemija predhodnica debelosti ali pa večja razširjenost debelosti med bolniki s hipertenzijo pogojuje nastanek presnovnega sindroma. Nekaj raziskav je pokazalo povezavo med rezistenco na inzulini in debelostjo, drugi tako povezavo zanikajo in smatrajo, da tkivna neodzivnost na inzulini in odvisna od debelosti in je verjetno kot taka neposredno dedno pogojena (72–79). Izsledki ene izmed študij govorijo v prid mnenju, da se debelost in z njo povezana hiperinzulinemija pojavita že v prehipertenzivnem obdobju razvoja EAH in sta verjetno podedovani (80).

Naša raziskava je pokazala, da sta debelost in koncentracija trigliceridov med seboj povezani in sta sestavni del presnovnega sindroma. Tej domnevi v prid govori dejstvo, da se z zmanjšanjem telesne teže izboljšata občutljivost na inzulini in presnova lipoproteinov, predvsem pa trigliceridov (81). Rezultati epidemioloških in kliničnih rezultatov o vplivu trigliceridov na srčno-žilna obolenja so različni, večina avtorjev pa meni, da ima hipertrigliceridemija vlogo pri poškodbi tarčnih organov le v sklopu še drugih motenj presnove v okviru presnovnega sindroma (82–90).

Hiperinzulinemija v okviru presnovnega sindroma lahko na različne načine vpliva na razvoj arterijske hipertenzije. Na podlagi različnih raziskav so dokazali zvezo med hiperinzulinemijo in večjo aktivnostjo simpatičnega živčevja, zvezo z nenormalnostmi v izločanju natrija v ledvicah ter drugimi motnjami v ravnotežju elektrolitov, predvsem v izmenjavi kalcija v celicah (91–94, 112). Izsledki naše raziskave so pokazali neodvisno povezavo med koncentracijo inzulina in višino krvnega tlaka pri družinski obremenitvi. Rezultati raziskave kažejo na možnost vpliva inzulina na značilno večje vrednosti krvnega tlaka v prehipertenzivnem obdobju razvoja hipertenzije; morda je hiperinzulinemija celo neposredno vzročno povezana z razvojem EAH. Izsledki drugih raziskovalcev, ki so proučevali mlajše preiskovance hipertenzivnih staršev, podpirajo domnevo o povezanosti med hiper-

tenzijo in inzulinom, ki naj bi nastala na dednih osnovah (95).

Adiponektin je adipocitokin, ki ga izločajo le maščobne celice (39). Koncentracija adiponektina v plazmi je v obratnem sorazmerju s količino maščevja, predvsem visceralnega, in se lahko še zniža ob prisotnosti presnovnega sindroma (24, 42–45). Adiponektin spodbuja občutljivost na inzulin, izboljša tkivno porabo glukoze, izboljša presnovo maščob in s tem ugodno vpliva na ravnotežje med aterogenimi dejavniki (96). Adiponektin tudi neposredno zaviralno učinkuje na razvoj žilne bolezni (52). O vzročni povezanosti znižane vrednosti adiponektina in srčno-žilne bolezni so poročali raziskovalci v nedavnih zasledovalnih raziskavah (97).

Nižja raven adiponektina pri družinski obremenitvi je glavna ugotovitev naše študije. Seveda se zastavlja vprašanje, ali so morda nenormalnosti v izločanju adiponektina iz maščevja vpletene v patogenetske mehanizme nastanka in razvoja EAH in ali lahko adiponektin predstavlja povezovalni člen med debelostjo in hipertenzijo. Raziskav na tem področju je malo, rezultati pa so si nasprotujoči. Nekateri poročajo o povezavi adiponektina s hipertenzijo, drugi to zanikajo (57, 58, 98). Vzroki za neskladne rezultate so majhne skupine, neuravnotežene po starosti in spolu, ter prisotnost drugih zavajajočih dejavnikov vključno z maščobami in neupoštevanjem ledvične funkcije (59). Večina študij je bila presečnih, kar onemogoča zaznavanje vzročnih povezav med biokemičnimi označevalci in razvojem hipertenzije.

V naši raziskavi smo potrdili obratno sorazmerno povezanost med ravnijo adiponektina in ravnijo inzulina. Povezanost je ostala značilna tudi v modelu multivariatne analize. Rezultati se skladajo z mnenji drugih raziskovalcev, ki so proučevali bolnike z ustaljeno hipertenzijo in s hipertenzijo družinsko obremenjene preiskovance (57, 99). Nismo pa zaznali neodvisnega vpliva adiponektina na krvni tlak. Ti rezultati podpirajo zamisel, da adiponektin v prvi vrsti spodbuja občutljivost na inzulin, zvišana raven inzulina v pogojih IR pa predstavlja temeljni patogenetski mehanizem, ki verjetno vpliva na razvoj hipertenzivne bolezni na eni in

nastanek dislipidemije ter razvoj žilne bolezni na drugi strani.

Vnetje nizke intenzivnosti igra ključno vlogo pri nastanku in razvoju ateroskleroze. CRP se vpleta v proces ateroskleroze in ga na različnih stopnjah lahko pospešuje. Dokazali so, da lahko zmanjšuje učinkovitost fibrinolize, aktivira posamezne sestavine kompleksa, spodbuja izločanje vnetnih citokinov (TNF- α), pospešuje vstop lipoproteinov v žilno steno in njihovo kopičenje v makrofagih, zmanjšuje izločanje NO iz endotelijskih celic in zvišuje raven ADMA ter s tem zmanjšuje bio-razpoložljivost NO (100). Epidemiološke študije so pokazale, da je CRP dober kazalnik vnetja in močan napovedni dejavnik za nastanek in razvoj srčno-žilnih bolezni tudi brez drugih običajnih dejavnikov tveganja (62, 63). Vnetje in večjo ogroženost spremlja tudi presnovni sindrom oz. njegove posamezne sestavine (27). V prospektivnih študijah so namreč avtorji v pogojih IR nedvomno dokazali višje vrednosti CRP-ja in njegovo tesno in neodvisno povezanost z večjo srčno-žilno obolevnostjo (101).

Etiologija in patogeneza EAH sta kljub intenzivnemu raziskovanju v zadnjih desetletjih še vedno neznani. Novejša spoznanja nas opozarjajo, da vnetje verjetno ne igra pomembne vloge le pri poškodbi žilne stene pri povišanem krvnem tlaku, ampak predstavlja tudi temeljni patogenetski mehanizem pri nastanku in razvoju hipertenzivne bolezni. CRP lahko vpliva na povišan krvni tlak z zmanjšanjem izločanja NO iz endotelija, povečanjem aktivnosti močnih vazokonstriktorjev endotelina-1 in renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS), ki je tudi pomemben zaviralec izločanja soli (71).

V naši raziskavi so se vrednosti CRP-ja povezovali z vrednostmi krvnega tlaka, inzulina in drugimi sestavinami presnovnega sindroma (ITM, trigliceridi). Rezultati se skladajo z ugotovitvami raziskovalcev v presečnih in zasledovalnih študijah, kjer so proučevali vpliv CRP-ja na razvoj hipertenzije in na nastanek presnovnega sindroma (102). Glede na rezultate multivariatne analize pa se zdi, da zvišane vrednosti CRP-ja ne igrajo samostojne vzročne vloge pri razvoju hipertenzivne bolezni niti ne pri nastanku presnovnega sindroma, temveč je verjetno CRP le spremljevalec EAH

kot dejavnika tveganja in znanilec večjih presnovnih in žilnih sprememb pri ustaljeni in dalj časa trajajoči hipertenziji (121).

Kot neodvisni napovedni dejavnik za nastanek neodzivnosti na delovanje insulina se je izkazal moški spol. To kaže na to, da je potek inzulinske rezistence v svojem začetku drugačen pri ženskah kot pri moških. Mladi moški v naši študiji so bili močnejše postave in so imeli nižje vrednosti adiponektina (adipocitokina), ki odločilno spodbuja občutljivost na inzulin in zavira izločanje številnih vnetnih posrednikov. Adiponektin se tudi tesneje povezuje z insulinom v skupini moških v primerjavi z ženskami. Na podlagi podatkov iz literature sklepamo, da je lahko vzrok za razliko med spoloma različen hormonski status. V eksperimentalnih in kliničnih študijah so namreč ugotovili, da estrogen neposredno uravnava presnovo glukoze in lipidov, drugačno razmerje med estrogeni in androgeni pri moških pa lahko neugodno vpliva na razvoj presnovnega sindroma in posledično na zgodnji pojav srčno-žilnega obolenja (103). Nena zadnje to domnevo potrjujejo intervencijske študije, kjer so ugotovili zaščitni vpliv nadomestnega estrogenskega zdravljenja na IR in na nastanek ter razvoj žilne bolezni (104).

Moški so imeli tudi višje vrednosti krvnega tlaka, čeprav so bile le-te še vedno v normalnih mejah. Ta ugotovitev skupaj z neodvisno povezavo moškega spola s sistoličnim/diastoličnim krvnim tlakom se sklada z epidemiološkimi podatki razširjenosti EAH pri mlajših preiskovancih (105). Mehanizmi zgodnejšega pojavljanja hipertenzije pri moških niso v celoti pojasnjeni, so pa verjetno posledica drugačnih patofizioloških dogajanj ob drugačnem hormonskem statusu. Na podlagi eksperimentalnih in kliničnih raziskav so namreč dognali, da v primerjavi z androgeni in estrogeni nimajo pomembnejšega vpliva na vrednosti krvnega tlaka (106, 107).

Univariatna in multivariatna regresijska analiza sta pokazali, da ima družinska obremenitev največji vpliv na vrednosti insulina, kar kaže na prevladujoč vpliv podedovane predispozicije za biokemične nenormalnosti v prehipertenzivnem obdobju razvoja bolezni. Ta ugotovitev se sklada s poročili nekaterih avtorjev, ki predpostavljajo, da se lahko okoli 30% razlik pri funkcijskih in morfoloških

spremembah srca in žilja ter biokemičnih sprememb pri EAH pripiše genetskimi dejavniki (108). Temu v prid govorijo tudi izsledki naših predhodnih raziskav na podobnih skupinah preiskovancev, kjer smo pri normotenzivnih družinsko obremenjenih preiskovancih ugotovili funkcijske motnje žilne stene in levega prekata, spremljane z nekaterimi biokemičnimi spremembami že v zgodnjem življenjskem obdobju (109, 110). Zdi se, da pri marni, dedno pogojene motnje, lahko igrajo pomembno patofiziološko vlogo pri zgodnjem nastanku in razvoju hipertenzivne bolezni in njenih posledic na tarčnih organih (111).

NO-sintaza je ključni endoteljski encim, ki sproži tvorbo NO iz L-arginina. Ob prisotnosti dejavnikov tveganja in posledičnega vnetja ter povečanega oksidativnega stresa se iz proteinskega kompleksa, ki vsebuje metilirane arginine, sprošča ADMA. Natančen mehanizem delovanja ADMA ni v celoti pojasnjen, zdi pa se, da z zaviralnim delovanjem na NO-sintazo ADMA vpliva na zmanjšano biološko razpoložljivost NO, ki je temeljni patološki mehanizem pri nastanku in razvoju srčno-žilnih bolezni (112). V študijah so potrdili povečane ravni ADMA pri dejavniki tveganja in kliničnih stanjih, kot so sladkorna bolezen (presnovni sindrom), hipertenzija, srčno in ledvično popuščanje, napredovala srčno-žilna bolezen. Za omenjena stanja je dobro znano, da povzročajo motnje v delovanju endotelija (90). Najnovejše ugotovitve kažejo, da je raven ADMA ne le kazalnik motenj v delovanju endotelija, ampak tudi napovedovalec srčno-žilnih dogodkov. To domnevo sta potrdili raziskavi Meinitzerja in Mittermayer s sod., ki sta proučevala bolnike s srčno-žilno boleznijo in bolnike z napredovalo boleznijo perifernega žilja (97, 113). Nekateri eksperimentalni podatki iz literature kažejo tudi na to, da lahko povečana raven ADMA igra pomembno vlogo pri razvoju EAH (114).

V nasprotju s predvidevanji izsledki naše študije niso pokazali značilne razlike med skupinami v koncentraciji ADMA niti nismo opazili njene povezanosti s krvnim tlakom ali drugimi biokemičnimi spremembami. Razlag za te ugotovitve je več. Naši preiskovanci z družinsko obremenitvijo so sicer imeli višje vrednosti krvnega tlaka, razlikovali so se v stopnji prehranjenosti in v koncentraciji biokemičnih

spremenljivk, vendar so bile vrednosti še vedno v tistem normalnem območju, v katerem imajo lahko razlike v koncentracijah ADMA pri relativno majhnem vzorcu premajhno statistično moč.

Druga, bolj verjetna razlaga za naša opažanja je, da v prehipertenzivnem obdobju razvoja arterijske hipertenzije raven ADMA nima zaznavne vloge pri nastanku in razvoju EAH in njenih posledic na žilju, kot tudi ne v pogojih IR. Domnevamo, da imajo na od NO odvisno funkcijsko motnjo žilne stene pri normotenzivnih družinsko obremenitvah, ki smo jo odkrili v eni od naših predhodnih raziskav na enaki skupini preiskovancev, prevladujočo vlogo predvsem drugi, od ADMA neodvisni endotelijski dejavniki z vazokonstriktornim delovanjem (prirojeno zmanjšanje aktivnosti NO-sintaze, endotelina-1, angiotenzina II) (115, 116).

ZAKLJUČKI

Naša raziskava je pokazala, da se družinsko obremenjene mlade in zdrave normotenzivne osebe razlikujejo od neobremenjenih zdravih preiskovancev po določenih kliničnih značilnostih (večji ITM, večji obseg pasu, večje razmerje pas-boki) in po biokemičnih spremembah v krvi (višja koncentracija glukoze, inzulina, celotnega in LDL- holesterola, trigliceridov, CRP-ja ter nižja koncentracija adiponektina). Krvni tlak (čeprav še v normalnem območju) je višji pri tistih, ki so s hipertenzijo družinsko obremenjeni. Omenjeni dejavniki so sestavni del presnovnega sindroma. Raven adiponektina, ne pa tudi CRP-ja, je neodvisno povezana s hiperinzulinemijo (tkivno neodzivnostjo na inzulin). Razlik v koncentraciji ADMA med skupinama ni.

LITERATURA

1. Moravec-Berger D. Epidemiologija arterijske hipertenzije in nekaterih drugih srčno-žilnih bolezni v Sloveniji. In: Dobovišek J, Accetto R, eds. Arterijska hipertenzija. 5th ed. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo; 2004. p. 19–31.
2. Guyton AC, Coleman TG. Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension. *Circ Res.* 1969; 24 Suppl 5: 1–19.
3. Folkow B. Cardiovascular structural adaptation; its role in the initiation and maintenance of primary hypertension. *Clin Sci.* 1978; Suppl 4: 3–22.
4. Julius S, Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. *Am J Hypertens.* 1996; 9 (11): 113–20.
5. Hutchins PM, Darnell AE. Observation of decreased number of small arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Circ Res.* 1974; 34 Suppl 1: 161–5.
6. Henrich HA, Romen W, Heimgartner W, et al. Capillary rarefaction characteristic of the skeletal muscle of hypertensive patients. *Klin Wochenschr.* 1988; 66 (2): 54–60.
7. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet.* 1989; 2 (8670): 997–1000.
8. Rees DD, Palmer RM, Moncada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989; 86 (9): 3375–8.
9. Persson MG, Gustafsson LE, Wiklund NP, et al. Endogenous nitric oxide as a modulator of rabbit skeletal muscle microcirculation in vivo. *Br J Pharmacol.* 1990; 100 (3): 463–6.
10. 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: 193–5.
11. Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation.* 1996; 94 (6): 1298–303.
12. Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest.* 1985; 75 (3): 809–17.
13. Olijhoek 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 aneurysm. *Eur J Cardiol.* 2004; 25 (4): 342–8.

14. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24: 683-9.
15. Quinones MJ, Hernandez-Pampaloni M, Schelbert H, et al. Coronary vasomotor abnormalities in insulin-resistant individuals. *Ann Intern Med*. 2004; 140 (9): 700-8.
16. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism*. 1990; 39: 167-74.
17. 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 (7): 883-6.
18. Mino D, Wacher N, Amato D, et al. Insulin resistance in offspring of hypertensive subjects. *J Hypertens*. 1996; 14 (10): 1189-93.
19. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipocyte specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 257 (1): 79-83.
20. 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.
21. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab*. 2004; 30 (1): 13-9.
22. 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 (1): 42-7.
23. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells. Implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*. 2003; 107 (3): 398-404.
24. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes*. 2003; 27 (4): 443-9.
25. Chait A, Bierman EL, Albers JJ. Low density lipoprotein receptor activity in cultured human skin fibroblasts: mechanism of insulin-induced stimulation. *J Clin Invest*. 1979; 64 (5): 1309-19.
26. 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 (7 Suppl 2): 260-70.
27. Capron L, Jarnet J, Kazandjian S, et al. Growth-promoting effects of diabetes and insulin on arteries. An in vivo study of rat aorta. *Diabetes*. 1986; 35 (9): 973-8.
28. Stout R. Insulin as a mitogenic factor: Role in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Med*. 1991; 90 Suppl 2: 62-5.
29. Diez JJ, Inglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol*. 2003; 148 (3): 293-300.
30. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999; 100 (25): 2473-6.
31. Kumada M, Kihara S, Sumitsui S, et al. Association of hypo adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vase Biol*. 2003; 23 (1): 85-9.
32. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetes patients. *Arterioscler Thromb Vase Biol*. 2000; 20 (6): 1595-9.
33. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes*. 2001; 50 (5): 1126-33.
34. Matsuzawa Y, Shimomura I, Kihara S, et al. Importance of adipocytokines in obesity-related diseases. *Horm Res*. 2003; 60 Suppl 3: 56-9.
35. Whitehead JP, Richards AA, Hickman JJ, et al. Adiponectin - a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2006; 8 (3): 264-80.
36. Lihn AS, et al. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev*. 2005; 6 (1): 13-21.
37. Kaski JC. Hypertension contributes to atherosclerotic disease via inflammatory mechanisms. *The Europ Cardio*. 2006; 9: N44.
38. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem*. 2002; 277 (29): 25863-6.
39. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001; 103 (8): 1057-63.
40. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al. An adipocyte-derived plasma protein adiponectin adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res*. 2000; 32 (2): 47-50.
41. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004; 291 (14): 1730-7.
42. Schnabel R, Ferrante G, Cosentino N, et al. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J*. 2008; 29 (5): 649-57.

43. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340 (2): 115-26.
44. Ridker P. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003; 107 (3): 363-9.
45. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin - 6 and the acute phase response. *Biochem J.* 1990; 265 (3): 621-36.
46. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Human subcutaneous adipose tissue releases IL6 but not TNF- α in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82 (12): 4196-200.
47. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, et al. The expression of TNF- α in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest.* 1995; 95 (5): 2111-9.
48. Hotamisligil GS, Budavari A, et al. Reduced tyrosin kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes: central role of TNF- α . *J Clin Invest.* 1994; 94 (4): 1543-9.
49. Hardardottir I, Grunfeld C, Feingold KR. Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 1994; 5 (3): 207-15.
50. van der Poll T, van Deventer SJH, Pasterkamp G, et al. TNF induces von Willebrand factor release in healthy humans. *Thromb Haemost.* 1992; 67 (6): 623-6.
51. Wang CH, Li SH, Weisel RD, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation.* 2003; 107 (13): 1783-90.
52. Yudkin SJ, Stehouwer CDA, Emeis JJ, et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19 (4): 972-8.
53. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA.* 2003; 290 (22): 2945-51.
54. Kakimoto Y, Akazawa S. Isolation and identification of NG \cdot , NG- and NG, N'-G-dimethyl-arginine, N-mono-, di-, and trimethyllysine, and glukosyl galaktosyl-, and galaktosyl- δ -hydroxylysine from human urine. *J Biol Chem.* 1970; 245 (21): 5751-8.
55. Keilstein J, Boeger R, Bode-Boeger S, et al. Asymmetric dimethyl arginine plasma concentration differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10 (3): 594-600.
56. Hand MF, Haynes WG, Webb DJ. Hemodialysis and L-arginine, but not D-arginine, correct renal failure-associated endothelial dysfunction. *Kidney Int.* 1998; 53 (4): 1068-77.
57. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20 (9): 2032-7.
58. Vallance P, Leone A, Calver A, et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthases in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339 (8793): 572-5.
59. Chan J, Boeger R, Bode-Boeger S, et al. Asymmetric dimethylarginine increases mononuclear cell adhesiveness in hypercholesterolemic humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20 (4): 1040-6.
60. Tsao P, McEvoy LM, Drexler H, et al. Enhanced endothelial adhesiveness in hypercholesterolemia is attenuated by L-arginine. *Circulation.* 1994; 89 (5): 2176-82.
61. Theilmaier G, Chan J, Zalpour C. Adhesiveness of mononuclear cells in hypercholesterolemic humans is normalized by dietary arginine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17 (12): 3557-64.
62. Adams MR, McCredie R, Jessup W, et al. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilatation and reduces monocyte adhesion to endothelial cells in young men with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 1997; 129 (2): 261-9.
63. Boger RH, Bode-Boeger SM, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation.* 1998; 98 (18): 1842-7.
64. Matsuoka H, Itoh S, Kimoto M, et al. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in experimental hypertension. *Hypertension.* 1997; 29 (1 Suppl 2): 242-7.
65. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20 (9): 2032-7.
66. Meinitzer A, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease. *Clin Chem.* 2007; 53 (2): 273-83.
67. Žižek B. Zgodnje funkcijske spremembe levega prekata pri esencialni arterijski hipertenziji [raziskovalno delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2005.
68. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991; 14 (3): 173-94.
69. Zavaroni I, Mazza S, Dall'Aglio E, et al. Prevalence of hyperinsulinemia in patients with high blood pressure. *J Intern Med.* 1992; 231 (3): 235-40.
70. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23 (1): 85-9.
71. Ohno Y, Suzuki H, Yamakawa H, et al. Impaired insulin sensitivity in young, lean normotensive offspring of essential hypertensives: possible role of disrupted calcium metabolism. *J Hypertens.* 1993; 11 (4): 421-6.
72. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23 (1): 85-9.

73. Whitehead JP, Richards AA, Hickman JJ, et al. Adiponectin – a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2006; 8 (3): 264–80.
74. Spallarossa P, Cordera R, Andraghetti G, et al. Association between plasma insulin and angiographically documented significant coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1994; 74 (2): 177–9.
75. Leschke M, Motz W, Strauer BE. Beeinflusst eine antihypertensive Therapie Bluttheology? *Klin Wschr*. 1987; 20: 1006–7.
76. DeFronzo RA, Cooke RC, Andres R, et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. *J Clin Invest*. 1975; 55 (4): 845–55.
77. Baum M. Insulin stimulates volume absorption in the rabbit proximal convoluted tubule. *J Clin Invest*. 1987; 79 (4): 1104–9.
78. Lissner L, Bengtsson C, Lapidus L, et al. Fasting insulin in relation to subsequent blood pressure changes in hypertension in women. *Hypertension*. 1992; 20 (6): 797–801.
79. Weisser B, Grüne S, Spühler T, et al. Plasma insulin is correlated with blood pressure only in subjects with family history of hypertension or diabetes mellitus: results from 11001 participants in the Heureka study. *J Hypertens*. 1993; 11 Suppl 5: 308–9.
80. Papadopoulos DP, Makris TK, Perrea D, et al. Adiponectin-insulin and resistin plasma levels in young healthy offspring of patients with essential hypertension. *Blood Pressure*. 2008; 17 (1): 50–4.
81. NIH Consensus development panel on triglyceride, high density lipoprotein, and coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1993; 269 (4): 505–10.
82. Criqui M, Heiss G, Cohn R, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1993; 328 (17): 1220–5.
83. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J*. 1984; 289 (6454): 1257–61.
84. Donahue RP, Abbot RD, Bloom E, et al. Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet*. 1987; 1 (8537): 821–4.
85. Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, et al. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest*. 1989; 83 (4): 1168–73.
86. Licata G, Scaglione R, Avellone G, et al. Obesity, hypertension and atherosclerosis. *Int Angiol*. 1993; 12 (4): 326–30.
87. Poli A, Tremoli E, Colombo A, et al. Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*. 1988; 70 (3): 235–61.
88. Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S, et al. Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size and physical activity. *Stroke*. 1994; 25 (1): 66–73.
89. Garipey J, Massonneau M, Levenson J, et al. Evidence for in vivo carotid and femoral wall thickening in human hypertension. *Hypertension*. 1993; 22 (1): 111–8.
90. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Thickening of carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? *Stroke*. 1996; 27 (2): 224–31.
91. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation*. 1996; 93 (10): 1809–17.
92. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, et al. Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in healthy population: The Paris Prospective Study, 15 year follow-up. *Diabetologia*. 1991; 34 (5): 356–61.
93. Fuji K, Abe I, Ohya Y, et al. Association between hyperinsulinemia and intima-media thickness of carotid artery in normotensive men. *J Hypertens*. 1997; 15 (2): 167–72.
94. Rett K, Lotz N, Wicklmayr M, et al. Verbesserte Insulinwirkung durch ACE-Hemmung beim Typ-II-Diabetiker. *Dtsch Med Wschr*. 1988; 113 (7): 243–9.
95. Grandi AM. Hyperinsulinemia, family history of hypertension, and essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1996; 9 (8): 732–8.
96. Kaski JC. Hypertension contributes to atherosclerotic disease via inflammatory mechanisms. *The Europ Cardio*. 2006; 9: N44.
97. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation*. 2006; 114 (7): 623–9.
98. Soon Jun Hong, Chang Gyu Park, Hong Seog Seo, et al. Associations among plasma adiponectins, hypertension, left ventricular diastolic function and left ventricular mass index. *Blood press*. 2004; 13 (4): 236–42.
99. Punthakee Z, Delvin EE, O'loughlin J, et al. Adiponectin, adiposity, and insulin resistance in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (6): 2119–25.
100. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, et al. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation*. 2002; 106 (12): 1439–41.
101. Rutter MK. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004; 110 (4): 380–5.

102. Bautista LE., Is C reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens* 2001; 19 (5): 857–61.
103. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Mahmoodzadeh S. Gender aspects of the role of the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease. *Gend Med*. 2007; 4 Suppl B: S162–77.
104. Muscat-Baron Y, Brincat M, Galea R. Carotid artery wall thickness in women treated with hormone replacement therapy. *Maturitas*. 1997; 27: 47–53.
105. Kidambi S, Kotchen JM, Krishnaswami S, et al. Hypertension, insulin resistance, and aldosterone: sex-specific relationships. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009; 11 (3): 130–7.
106. Khatibi A, Agardh CD, Nyberg P, et al. Blood pressure in middle-aged women: are androgens involved? A population-based study of Swedish women: the Women's Health in the Lund Area study. *J Hypertens*. 2007; 25 (10): 2044–50.
107. Hak AE, Westendorp IC, Pols HA, et al. High-dose testosterone is associated with atherosclerosis in postmenopausal women. *Maturitas*. 2007 20; 56 (2): 153–60.
108. Post W, Larson M, Myers RH, et al. Heritability of left ventricular mass. *Hypertension*. 1997; 30 (5): 1025–8.
109. Žižek B, Poredoš P, Videčnik V. Endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension. *Heart*. 2001; 85 (2): 215–7.
110. Žižek B, Poredoš P, Trojar A, et al. Diastolic dysfunction is associated with insulin resistance, but not with aldosterone level in normotensive offspring of hypertensive families. *Cardiology*. 2008; 111 (1): 8–15.
111. Lacolpy P, Gautier S, Poirier O, et al. Nitric oxide synthase gene polymorphisms, blood pressure and aortic stiffness in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypert*. 1998; 16 (1): 31–5.
112. Antoniadis C, Shirodaria C, Leeson P, et al. Association of plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: implications for endothelial function in human atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2009; 30 (9): 1142–50.
113. Mittermayer F, Krzyzanowska K, Exner M, et al. Asymmetric dimethylarginine predicts major adverse cardiovascular events in patients with advanced peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26 (11): 2536–40.
114. Achan V. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23 (8): 1455–9.
115. Žižek B, Poredoš P. Insulin resistance adds to endothelial dysfunction in hypertensive patients and normotensive offspring of subjects with essential hypertension. *J Intern Med*. 2001; 249 (2): 189–97.
116. Sütsch G, Wenzel R, Kiowski W, et al. Endothelin and its role in vascular physiology/biology. In: Born GVR, Schwartz CJ, eds. *Vascular endothelium: physiology, pathology, and therapeutic opportunities*. Stuttgart, New York: Schattauer; 1997. p. 221–42.

Prispelo 25. 11. 2010