

Hypertenze jako součást metabolického syndromu

H. Němcová

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Metabolický syndrom je soubor symptomů a onemocnění, jejichž integrujícím faktorem je snížená citlivost tkání k inzulinu. Jeho následky nabývají na významu a jsou prognosticky závažné, protože se týkají onemocnění s masovým výskytem, jako je obezita, hypertenze, cukrovka, hyperlipoproteinemie. Zvýšená hladina inzulinu v důsledku inzulinorezistence vede ke zvyšování hmotnosti, krevního tlaku a aterogenních lipidů, což podstatně urychluje aterosklerózu, která je tak hlavní příčinou úmrtí. Je proto nutná včasná detekce metabolického syndromu ještě před rozvojem orgánových komplikací a zavést taková preventivní a léčebná opatření, aby se kardiovaskulární riziko co možná nejvíce snížilo. U hypertenze je nutná její včasná detekce a komplexní účelná léčba tak, abychom u konkrétního jedince dosáhli optimálních hodnot jak krevního tlaku, tak ovlivnění přítomných metabolických abnormalit. Nezbytná je úprava životního stylu, protože faktory zevního prostředí zásadním způsobem ovlivňují to, do jaké míry se genetická predispozice nakonec uplatní.

Klíčová slova: metabolický syndrom – inzulinová rezistence – hypertenze – diabetes mellitus – prevence – úprava životního stylu – farmakoterapie

Hypertension as a part of metabolic syndrome

Summary: Metabolic syndrome is a set of symptoms and diseases the integrating factor of whose is decreased tissue insulin sensitivity. Its consequences are still more important and they are prognostically serious since they relate to the diseases with mass occurrence, as obesity, hypertension, diabetes, hyperlipoproteinemy. Increased insulin level as a consequence of insulinresistance leads to the weight, blood pressure and aterogenous lipids increase, significantly accelerating atherosclerosis, which is the main death cause. Therefore early detection of metabolic syndrome before the development of organ complications is necessary as well as introduction of the preventive and therapeutical measures that would decrease the cardiovascular risk as much as possible. In hypertension it means its early detection and complex effective treatment to reach both optimal blood pressure values at the concrete individual and the influence of present metabolic abnormalities. Lifestyle modification is necessary because the environmental factors significantly influence the extent to which the genetic predisposition will be exerted at last.

Key words: metabolic syndrome – insulin resistance – hypertension – diabetes mellitus – prevention – lifestyle modification – pharmacotherapy

Úvod

Metabolický syndrom není ničím novým. V epidemiologických i klinických studiích byly již před mnoha lety zaznamenávány určité vztahy mezi antropometrickými změnami – obezita a distribuce tuku, metabolickými abnormalitami jako diabetes a hyperlipidemie a změnami hemodynamickými – hypertenze, kardiovaskulární onemocnění.

Původ a historický vývoj pojmu

Existuje jasný vztah mezi distribucí tělesného tuku a metabolickými komplikacemi obezity. První, kdo publikoval již v roce 1956 klinickou zkušenosť, že častější jsou komplikace

u osob s formou obezity postihující horní část těla, byl Francouz Jean Vague [12]. Tento typ obezity je typickou součástí metabolického syndromu (MS). Vague nazval tento typ obezity *androidní*, a obezitu, která se soustřeďuje na dolní polovině těla, pak nazval *gynoidní*. Jako komplikace spojené s obezitou uváděl jednak choroby kardiovaskulární – hypertenzi, ischemickou chorobu srdeční a cévní mozkovou příhodu, jednak metabolické – diabetes mellitus, dnu. Těmto pozorováním nebyla věnována žádná pozornost až do 80. let minulého století, kdy se v epidemiologických studiích začal používat jako ukazatel rozložení tělesného tuku

poměr mezi obvodem pasu a boků (WHR). Tyto studie potvrdily Vagueova pozorování, z nichž plynulo, že kardiovaskulární riziko je spojeno s obezitou horní části těla, tedy androidní, nyní označovanou jako *centrální typ*. Obezita a hypertenze spolu úzce souvisejí – asi 50 % obézních osob má hypertenzi.

Současně bylo v polovině 80. let 20. století zjištěno, že s centrální obezitou je spojena také inzulinorezistence. Genetická predispozice těchto chorob je jasná, ale velmi důležitou roli hrají i vlivy zevního prostředí [10]. Svědčí pro to mimo jiné fakt, že výskyt těchto onemocnění výrazně stoupá v posledních desetiletích,

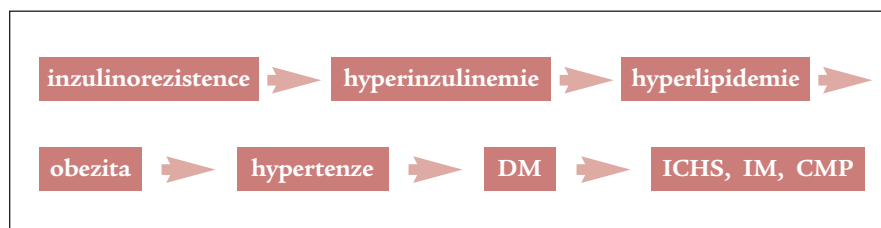


Schéma 1. Časový vývoj syndromu inzulinové rezistence.

v nichž se vzhledem k výraznému technickému pokroku, který zasahuje do všech oblastí našeho života, podstatně snižuje objem fyzické aktivity.

Jako první popsal v roce 1988 syndrom inzulinové rezistence prof. Reaven, a proto se tento syndrom často nazývá *syndromem Reavenovým*. Protože je v současné době jednoznačně doloženo, že základní příčinou metabolického syndromu je inzulinorezistence, stále častěji se pro tento syndrom používá označení *syndrom inzulinové rezistence* (SIR). Jako inzulinorezistence se označuje stav, při němž je snížena citlivost tkání k inzulínu. Je zhoršeno vychytávání glukózy zprostředkované inzulínem, zejména v kosterních svalech a snižuje se kapacita odstraňování glukózy z oběhu po glukózové zátěži, a vzniká hyperinzulinemie [7].

Metabolický syndrom nevzniká v jediném okamžiku a neprojevuje se ihned všemi symptomy současně. Onemocnění se vyvíjí postupně, první změny můžeme nalézt již v pubertálním období a s postupujícím věkem symptomů přibývá. Prvním projevem je inzulinová rezistence s hyperinzulinemií, která je následována centrální obezitou a hyperlipidemií [8].

Důležitou součástí metabolického syndromu je hypertenze, která většinou předchází manifestaci diabetes mellitus. Na tuto souvislost jako první upozornili v polovině 80. let 20. století Modan [5] a Monicardi. Vztah mezi inzulinorezistencí a hypertenzí byl nalezen i u neobézních hypertenziků. Byl tak přesvědčivě prokázán vztah mezi hypertenzí a hyperinzulinemií.

Mechanismy, kterými se inzulinorezistence podílí na rozvoji hypertenze

1. Změna aktivity a buněčné koncentrace elektrolytů

Cílovým orgánem pro působení inzulínu na elektrolyty je ledvina. Zvyšuje se tubulární resorpce Na^+ . Zvýšená koncentrace sodíku v buňkách byla dříve přisuzována hlavně snížené aktivitě Na^+/K^+ -ATPázy a vzestupu aktivity Na^+/H^+ -pumpy. Nyní bylo prokázáno, že se na hladině nitrobuňčného natria podílí také výměna magnezia za sodík ($\text{Mg}^{2+}/\text{Na}^+$) [2]. Změny koncentrace sodíku, a tím pádem i chloridových iontů v ledvinách, vedou ke zvyšování syntézy reninu, a z toho vyplývají další změny jak v systému RAS, tak v aktivitě sympatiku.

Zvýšený Na/Li -kotransport přispívá k buněčné alkalóze a zvyšování kalcia v buňce, obsah kalcia v buňce signifikantně zvyšuje také inzulín [10].

2. Změny v cévní stěně a mikrocirkulaci

Kalcium výrazně ovlivňuje vlastnosti buněčné membrány jak erytrocytů, tak i ostatních krevních buněk, což může být příčinou změn reologických vlastností krve v mikrocirkulaci. To by se mohlo zčásti také uplatnit v patogenezi hypertenze. Polymorfonukleáry a erytrocyty mají u hypertenziků vyšší intracelulární obsah kalcia, který koreluje s plazmatickým inzulínem a krevním tlakem. Tímto mechanismem mohou polymorfonukleáry hrát roli v patogenezi aterosklerózy. Inzulín a obsah intracelulárního kalcia se tak u hypertenze podílí na rozvoji cévního postižení [11]. Inzulinová rezistence a triglyceridy vedou ke zvýšení synté-

zy a sekrece PAI-1. Také vyšší hodnoty fibrinogenu mají vztah k inzulinorezistenci. Metabolický efekt inzulínu vede k proliferaci buněk hladkého svalstva arteriální stěny. Zvýšená hladina katecholaminů vede k aktivaci trombocytů, a je navozen prokoagulační stav. Nitrobuňčné iontové změny v konečném důsledku vedou ke zvýšení celkové cévní periferní rezistence.

3. Zvýšená sekrece katecholaminů, a tím stimulace sympatiku

V posledních letech bylo získáno mnoho důkazů o tom, že zvýšená sympatická aktivita u hypertenziků může hrát podstatnou roli v patogenezi hypertenze. Plazmatické katecholaminy mají metabolický vliv již při malém zvýšení. Dokonce jen přechodné a s jistotou pak dlouhodobé zvýšení plazmatických katecholaminů je příčinou biochemických změn, které vedou k inzulinorezistenci a glukózové intoleranci. Hypertenzici mohou na podněty ze zevního prostředí odpovídat mohutnější sympatoadrenální odpovědí, a sympatická nervová aktivita tak může modulovat inzulinovou rezistenci u hypertenziků [3]. Sympatikus je hlavním stimulatorem pro uvolnění reninu v ledvinách, a tím zasahuje do systému renin-angiotenzin-aldosteron. Na druhé straně angiotenzin II zpětně stimuluje aktivitu sympatiku jak na centrální, tak na periferní úrovni. Tedy zvýšená sympatická aktivita vede ke zvýšené produkci angiotenzinu II, a ten dále zvyšuje aktivitu sympatiku – vzniká tak bludný kruh.

Změny v hladinách a metabolismu katecholaminů jsou u metabolického syndromu velmi časně. Opakovaně byly prokázány u mladých normotenzních potomků hypertenzních rodičů vyšší hladiny plazmatických katecholaminů a další metabolické a morfologické změny ve srovnání se stejně starými jedinci bez rodinné zátěže hypertenze. Na našem pracovišti jsme již před téměř 20 lety pro-

kázali u zdravých normotenzních jedinců, vysokoškolských studentů s pozitivní rodinnou zátěží hypertenze, zvýšenou odpověď TK na emoční stres ve srovnání s normotenzními studenty bez genetické zátěže. Přitom klidové hodnoty TK byly v obou sledovaných skupinách zcela v normě. Vyšší sympatikotonie může také svědčit pro spolupodíl prostředí na rozvoji metabolického syndromu. S aktivitou sympatiku souvisí taktéž obezita [4]. U obézních je zvýšena sympatická aktivita, což bylo prokázáno v průběhu hyperinzulinemických a euglykemických clampů u normálních osob. Obézní jedinci nejsou rezistentní k účinkům inzulínu na sympatický nervový systém, i když jsou rezistentní na vychytávání glukózy kosterními svaly. Při snížení hladiny inzulínu pomocí diety, nebo somatostatinem dochází k poklesu sympatické aktivity i krevního tlaku [4]. Již mírné snížení hmotnosti vede k poklesu krevního tlaku o několik mm Hg na každý kilogram. Hyperinzulinemií zvýšená stimulace sympatiku vede k vyšší TF, více než 3/4 neléčených hypertoniků mají tepovou frekvenci vyšší než 75 tepů/min. Změny v hladinách katecholaminů jsou patrné již ve velmi časně fázi MS. Vyšší sympatikotonie má rovněž arytmogenní efekt. Role angiotenzinu v patogenezi hypertenze je jednoznačná a právě u obézních je hladina ACE zvýšená.

Vzájemnými vztahy mezi jednotlivými složkami metabolického syndromu se zabývala pracovní skupina Rosolové. Zjistili, že hypertonici měli 2,5–6krát vyšší riziko obezity a 2–3krát vyšší riziko hypertriglyceridemie [9].

Zvýšená hladina inzulínu při inzulinorezistenci a zvýšená sympatická aktivita může svým působením na cévy, srdce a ledviny vést k rozvoji hypertenze (schéma 2).

Zvýšenou sympatikotonií (overdrive) někteří autoři také vysvětlují absenci spánkového poklesu krevního

tlaku (non-dipping). Jako fyziologický spánkový pokles TK je označován pokles průměrného TK o 20 %. Chybění spánkového poklesu TK je spojeno s větším rizikem mikroalbuminurie, hypertrofie levé komory srdeční a kardiovaskulárních příhod. Neadekvátní reakci TK ve spánku umožnilo odhalit zavedení 24hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku do diagnostiky hypertenze. Tímto vyšetřením zjistíme reakci TK a tepové frekvence v průběhu celodenní aktivity a během spánku, reakci na stresové situace. Můžeme si také ověřit, zda dávky a časové rozložení medikace optimálně snižuje TK po celých 24 hod.

4. Snížená syntéza vazodilatačních působků

U metabolického syndromu s inzulinovou rezistencí byla popsána porušená vazodilatace arteriálního řečiště a kapilár. Pro regulaci cévního tonu mají zásadní význam eikosanoidy.

Vazodilatační eikosanoidy (prostaglandiny PGE_2 , PGI_2) vznikají v endoteliálních buňkách a buňkách hladkého svalstva cév. Vazodilataci působí stimulací syntézy oxidu dusnatého (NO). Jeho prostřednictvím dochází mimo jiné také k inhibici oxidace LDL-cholesterolu. Prostaglandiny PGE_2 , PGI_2 mají antagonistický efekt proti vazokonstrikčně působícím eikosanoidům (tromboxan A_2). Syntézu NO inhibují některé metabolické stavy, jako např. diabetes mellitus, oxidovaný LDL-cholesterol, kouření, hyperhomocysteinemie a některé další faktory.

Terapeutické možnosti ovlivnění hypertenze jako součásti metabolického syndromu

Základní součástí každého terapeutického přístupu v léčbě MS by měla být nefarmakologická opatření. Nemocní s MS mají většinou vyjádřeno současně více složek syndromu, proto musí být přístup k jeho ovlivnění komplexní. Inzulinorezistenci, a tím i další složky syndromu se snažíme

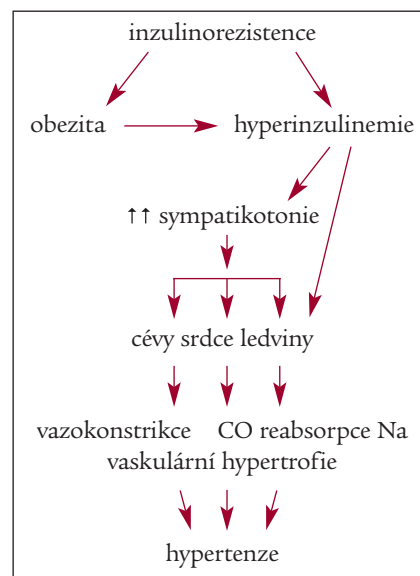


Schéma 2. Vztah inzulinorezistence a sympatoadrenálního systému při rozvoji hypertenze.

nejdříve ovlivnit nefarmakologicky, a u již vyjádřených onemocnění pak také medikamentózně.

Změnou životního stylu můžeme dosáhnout normalizaci krevního tlaku, redukcí hmotnosti, úpravu metabolických parametrů, ovlivnění lipidového spektra a snížení inzulinorezistence.

Vzhledem k tomu, že se jedná o onemocnění prakticky celoživotní, je nutná vhodná dlouhodobá úprava stravovacího režimu. Měly by být dodržovány určité dietní zásady.

Dietní opatření

- racionální strava s dostatkem vlákniny, vitaminů a minerálních látek, zařazujeme potraviny s nízkým glykemickým indexem, vyváženost jednotlivých složek;
- omezení tuků, vhodnější tuky rostlinné;
- snížení příjmu soli;
- omezení nadměrné spotřeby alkoholu;
- pravidelnost v příjmu potravy 5–6krát denně, intervaly mezi jídly 3–4 hodiny;
- dostatečný příjem tekutin, tj. cca 2 000 ml, nízkoeenergetické nápoje, nevhodné jsou minerálky pro obsah sodíku.

Tab. 1. Medikamenty vhodné k léčbě hypertenze u syndromu inzulinové rezistence.

Medikament	Účinek
ACEI, sartany, entrální sympatolytika	zlepšují inzulinovou senzitivitu, mají antiagregační efekt
blokátory Ca ²⁺ kanálu	metabolicky neutrální, nezhoršují metabolický stav organismu
beta-blokátory – kardioselektivní nebo s ISA aktivitou	méně zasahují do metabolismu glycidů a lipidů zvláště u diabetiků
diuretika	jen v kombinaci, malé dávky, které méně ovlivňují lipidový a glycidový metabolismus a hypokalemii
hypolipidemika	mikronizované fibráty, statiny, ev. kombinace
antiagregancia	ASA, přechodně tiklopidin, dipyridamol
Další možná léčba patřící do rukou specialistů:	
antiobezitika	snižují hyperlipidemii, glykemii, krevní tlak
inzulinové senzitivizéry	zlepšují glykemii, hyperlipidemii, krevní tlak

Pohybová aktivita

Pro jedince s inzulinorezistencí je velmi typická absence pohybové aktivity. Opakovaně bylo v různých studiích prokázáno, že pohybová inaktivita je nezávislým rizikovým faktorem celkové i kardiovaskulární mortality. Pravidelná fyzická aktivita je v současnosti prakticky jediný známý faktor, který dovede inzulinorezistenci ovlivnit – snížit, či odstranit. Z patofyziologie je známo, že fyzická aktivita vede k externalizaci glukózových přenašečů na buněčnou membránu také bez závislosti na inzulinovém receptoru.

Vytrvalostní pohybová aktivita zvyšuje klidový tonus parasympatiku a snižuje klidovou i zátěžovou sympatikotonii. Snížený tonus sympatiku pozitivně ovlivňuje inzulinorezistenci, snižuje TK a hmotnost, upravuje cévní tonus a ovlivňuje dysfunkci endotelu cestou zvýšení syntézy endotelálního oxidu dusnatého (eNO), ovlivňuje současně dyslipidemii.

Je známo, že v zátěži se v CNS uvolňují endorfiny, které vedou i k ovlivnění psychiky, pocitu radosti, a tím

snížení psychického stresu. Zanedbatelné také není snížení hmotnosti s poklesem centrálně uložených tukových zásob, a i tímto mechanismem ovlivnění inzulinorezistence a hyperlipidemie.

Proto je nutné vysvětlit důležitost pohybu jako základní a podstatné složky úspěšné léčby SIR a vhodně pacienty motivovat. Intenzitu fyzické zátěže je vhodné zvyšovat pozvolně. Více využívat aktivitu při běžné denní činnosti – chodit pěšky místo jízdy autem, chůze do schodů, dlouhé procházky se psem, práce v zahradě apod.

K ovlivnění hypertenze je vhodná vytrvalostní zátěž alespoň 30 min, cílem by mělo být 60 min 5–6krát týdně, intenzity kolem 60–70 % maximální TF (TF_{max} 220 – věk), rychlá chůze, pomalý běh. U obézních s ohledem na zátěž pohybové soustavy je vhodnější jízda na kole, ergometru, plavání, jízda na běžkách. V úvodu cvičení je důležité pozvolné „zahřátí“ organismu a na konci cvičební jednotky by měla následovat uklidňovací a relaxační fáze cvičení.

Rizikovní pacienti by měli být před zahájením pohybové aktivity vyšetřeni, aby i pro ně byla pohybová aktivita dostatečně bezpečná.

Dnes je již dostatek důkazů o tom, že pravidelná fyzická aktivita vytrvalostního charakteru střední intenzity může zcela normalizovat krevní tlak [6]. V naší dlouhodobé studii s aerobním tréninkem u hypertoniků jsme prokázali po 14 měsících cvičení významný pokles TK. Ve skupině hraničních hypertoniků klesl systolický TK o 14,6 % a diastolický TK o 13,6 %, ve skupině hypertoniků 1. stadia byl pokles sice o něco menší, ale také do fyziologických hodnot. Systolický TK poklesl o 10,7 % a diastolický TK o 9,8 % [6].

Kouření

Kuřáky stimulujeme k zanechání kouření. Kouření totiž zhoršuje inzulinorezistenci přímou stimulací sympatiku mechanismem negativního ovlivnění syntézy oxidu dusnatého v endotelu a též vede ke zvýšení hladiny fibrinogenu, a má tedy i protrombogenní efekt. Kouření však také přímo zvyšuje krevní tlak asi 30 minut po vykouření každé cigarety. U náruživých kuřáků se tímto mechanismem zvyšuje TK téměř po celou denní dobu.

Při vyčerpání nebo nedostatečném efektu nefarmakologických opatření použijeme vhodnou léčbu tak, abychom současně ovlivnili více složek syndromu.

Farmakoterapie

Antihypertenziva volíme s ohledem na jejich dopad na metabolismus a přidružená onemocnění (tab. 1).

Léky první volby u hypertoniků s metabolickým syndromem jsou ACEI, sartany, centrální sympatolytika, která zlepšují inzulinovou senzitivitu a mají antiagregační efekt.

Blokátory kalciového kanálu dihydropyridinového typu jsou metabolicky neutrální a nezhoršují tedy metabolickou situaci v organismu. Ne-

vhodné jsou krátkodobě působící preparáty.

Betablokátory volíme ze skupiny kardiaselektivních nebo s ISA-aktivitou, které méně zasahují do metabolismu lipidů a glycidů, zvláště u diabetiků, u nichž mohou navíc maskovat vegetativní příznaky hypoglykemie. Jsou vhodné u hypertoniků s vyšší tepovou frekvencí. U nemocných s ischemickou chorobou periferních tepen volíme betablokátory s vazodilatačním efektem.

Nejzávažnější komplikací hypertenze jsou cévní mozkové příhody, u hypertenzních diabetiků je toto riziko ještě podstatně vyšší. Ve studii HOT se ukázalo, že v prevenci vzniku cévní mozkové příhody u hypertenzních diabetiků je důležitější adekvátní pokles krevního tlaku než pečlivá kompenzace diabetu. Hypertenzní diabetici profitovali ze správné antihypertenzní léčby více než ne-diabetici [10].

Diuretika negativně zasahují do metabolismu lipidů a glycidů, a mohou způsobovat hypokalemii. Proto jsou vhodnější v kombinaci léčbě, podáváme malé dávky, vhodnější jsou kalium šetřící diuretika. U hypertoniků s měštnavou srdeční slabostí se nevyhneme kličkovým diuretikům.

Hypolipidemika volíme s ohledem na přítomné změny v lipidovém spektru. Převažující změnou u MS bývá hypertriglyceridemie, proto bude častější volba mikronizovaných fibrátů, které současně ovlivňují také CRP a urikemii. U inzulinové rezistence však bývá často současně zvýšen LDL a celkový cholesterol, a v tomto případě jsou metodou volby statiny, které současně snižují hladinu TG, ale méně než fibráty. V indikovaných případech je možná kombinací léčba.

Antiagregancia podáváme u pacientů s kardiiovaskulárním rizikem. Nejčastěji se podává kyselina acetylsalicylová v dávce 30–100 mg, při intoleranci možno podávat tiklopidin, ev dipirydamol.

Další léky ovlivňující inzulinorezistenci a současně i hypertenzi již patří do sortimentu specialistů, jsou to:

- *antiobezitika*, která snižují nejen hmotnost, ale také hyperlipidemii, glykemii a TK
- *inzulinové senzitizery*, zlepšující glykemii, hyperlipidemii i krevní tlak a mohou také zvyšovat produkci NO.

Zhodnotíme také účelnost dosažovací terapie, zda neobsahuje léky, které zvyšují krevní tlak. Nejčastěji to bývají nesteroidní antiflogistika – analgetika zvláště u starších hypertoniků, u žen kontraceptiva a kortikoidy jako součást léčby systémových onemocnění, kortikodependentní astma bronchiale či imunosupresivní léčby u transplantovaných osob.

Závěr

Metabolický syndrom je onemocnění geneticky podmíněné, ale na druhé straně právě životní styl dokáže výrazně modifikovat, nebo oddálit rozvoj jeho jednotlivých složek. V současné době jsme svědky dramatického nárůstu MS s jeho vysokou aterogenicitou, která má negativní dopad na výskyt diabetes mellitus 2. typu [7] a kardiiovaskulární morbiditu a mortalitu. A právě hypertenze je nejzávažnějším rizikovým faktorem kardiiovaskulárních onemocnění. Cílem léčby hypertenze však není jen normalizace krevního tlaku, ale současně normalizace lipidového spektra a dosažení normoglykemie u diabetika. Jediné, co může zásadněji ovlivnit prevalenci kardiiovaskulárních onemocnění, je prevence, protože ani nejkvalitnější léčba zatím nedovedla ke snížení jejich výskytu.

Z tohoto pohledu je velmi důležitá včasná detekce metabolického syndromu a zavedení preventivních eventuálně léčebných opatření tak, aby ke kardiiovaskulárnímu poškození nedošlo buď vůbec, nebo jen malé intenzity, a co nejpozději.

Prevence je nejúčinnější, nejlevnější, ale bohužel ve společnosti nej-

obtížněji dosažitelná metoda k ovlivnění kardiiovaskulární morbidit a mortality.

Literatura

1. Dvořák I, Blaha M et al. Odhad rizika hypertenze u osob s normálním krevním tlakem s rodinnou zátěží. *Vnitř Lék* 1984; 30: 324–330.
2. Kisters K, Tokmak F et al. Role of the Na⁺/Mg²⁺ exchanger in hypertension. *Amer J Hypertens* 2003; 1(16): 95–96.
3. Kjeldsen SE, Rosstrup M et al. The sympatic nervous system may modulate the metabolic cardiovascular syndrom in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl 8).
4. Landsberg L. Insulin mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens* 2001; 19: 523–528.
5. Modan M, Halkin H et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809–817.
6. Němcová H, Dvořák I et al. Změny krevního tlaku u lehkých forem hypertenze po dlouhodobém tělesném tréninku. *Vnitř Lék* 1989; 35(1): 30–35.
7. Perušičová J, Anděl M, Hořejší J. Diabetes mellitus a poruchy metabolismu lipidů. Praha: Galén 2000.
8. Reaven G. Insulin resistance, Hypertension, and Coronary heart Disease. *J Clin Hypertension* 2003; 4: 269–274.
9. Rosolová H. Arteriální hypertenze a diabetes mellitus. In: Perušičová J (ed). *Trendy soudobé diabetologie*. Praha: Galén 1999; 3. vol.
10. Svačina Š, Owen K. Syndrom inzulinové rezistence. Praha: Triton 2003.
11. Tsuda K. Hyperinsulinemia, intracellular calcium, and membrane function in essential hypertension. *Amer J Hypert* 2003; 16(1): 19–21.
12. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 20–34.

doc. MUDr. Helena Němcová, CSc.

www.fnusa.cz

e-mail: helena.nemcova@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 15. 3. 2004

Přijato po recenzii: 14. 7. 2004