

Noi căi patogenice ale hipertensiunii arteriale cu implicații terapeutice

New pathogenic directions in arterial hypertension with therapeutic implications

Asist. Univ. Dr. LUPUȘORU GABRIELA¹, Asist. Univ. Dr. LUPUȘORU MIRCEA¹,
Asist. Univ. Dr. VĂCĂROIU ILEANA¹, Doctorand STAFIE MIHAELA²,
Asist. Univ. Dr. SFEATCU RUXANDRA²

¹Facultatea de Medicină Generală, UMF „Carol Davila”, București

²Facultatea de Medicină Dentară, UMF „Carol Davila”, București

REZUMAT

Patogenia hipertensiunii arteriale esențiale este una complexă și multifactorială. Relația acid uric – număr de nefroni, hiperinsulinemia, hiperleptinemia, disfuncția endotelială, secreția de către rinichi a unor lipide hipotensoare sunt noi căi patogenice aflate în atenția cercetătorilor din întreaga lume, cu implicații terapeutice importante. Deocamdată, terapia pe care o aplicăm hipertensiunii arteriale esențiale în general, este globală și neșintită, însă ea va trebui personalizată pe baza datelor individuale. Pe viitor, cercetarea fundamentală cu descoperirile ei va face necesară înlocuirea termenului de hipertensiune arterială în general, cu cel de hipertensiune arterială a pacientului cu particularități distincte.

Cuvinte cheie: hipertensiunea arterială esențială, patogenia, implicații terapeutice

ABSTRACT

The pathogenesis of essential arterial hypertension is complex and has many factors. The relation between the uric acid and nephron number, hyperinsulinemia, hyperleptinemia, endothelial dysfunction, secretion by the kidneys of hypotensive lipids are all new pathogenic directions studied by researchers throughout the world, with important therapeutic implications. For now, the therapy applied to essential arterial hypertension is global and unfocused, but it will have to be personalized according to individual figures. In the future, fundamental research and its findings will make necessary the replacement of the term “essential arterial hypertension” with the term “arterial hypertension of the patient with distinct particularities”.

Key words: essential hypertension, pathogenesis, therapeutic implications

Patogenia hipertensiunii arteriale esențiale este una complexă și multifactorială. Pe lângă factorii cunoscuți (genetici, hemodinamici, neurogeni, sodiul, factorii endocriini și umorali, reactivitatea vasculară), cercetarea

fundamentală vine cu numeroase studii ce dovedesc existența de noi căi patogenice pentru HTA: relația acid uric – număr de nefroni, hiperinsulinemia, hiperleptinemia, disfuncția endotelială, secreția de către rinichi a unor lipide hipotensoare.

Tratamentul hipertensiunii arteriale s-a schimbat mult în ultimii ani și tinde să fie tot mai ținut și științific. Descoperirea de noi medicamente antihipertensive cu acțiuni la diferite niveluri ale lanțurilor patogenice, posibilitatea selectării de droguri în raport cu factorii individuali și trialuri terapeutice efectuate pe grupe mari de hipertensivi, au permis elaborarea unor programe de tratament larg acceptate. □

DISFUNȚIA ENDOTELIALĂ – IMPLICAȚII ÎN HTA

Disfuncția endotelială intervine în patogenia hipertensiunii arteriale esențiale influențând rezistența vasculară periferică (RVP) din punct de vedere paracrin (secreția de endotelină – ET, oxid nitric – NO, prostaglandine – PG), alături de reglarea neurogenă (sistemul nervos simpatic) și hormonală (axul renină-angiotensină-aldosteron, catecolamine, insulină) (1).

Endoteliul vascular are capacitatea de a sintetiza local substanțe vasodilatatoare (NO, PGE₂, EDRF – factorul de relaxare endotelială) și vasoconstrictoare (ET, TXA₂ – tromboxan A₂, prostaglandina I₂). Cel mai important dintre substanțele vasodilatatoare este oxidul nitric (NO). El acționează prin intermediul guanilat-ciclazei, determinând relaxarea celulei musculare netede cu vasodilatație, inhibă agregabilitatea și adezivitatea plachetară și proliferarea miointimală vasculară (2). Observația că *in vivo*, eliberarea de superoxid-dismutază (enzima care reduce oxidarea la hidrogen peroxid), reduce presiunea arterială și restabilește bioactivitatea oxidului nitric, aduce noi evidențe că stresul oxidativ contribuie la inactivarea oxidului nitric și dezvoltarea disfuncției endoteliale la modelele hipertensive.

Dintre toate substanțele secretate de endoteliul vascular, endotelina 1, descoperită încă din 1988, s-a dovedit a fi cea mai puternică substanță vasoconstrictoare din organism, cu rol în creșterea reactivității și a hipertrofiei vasculare, deci a RVP.

Contribuția disfuncției endoteliale la alterarea funcțională a peretelui vascular se realizează prin mai multe mecanisme:

- creșterea permeabilității peretelui vascular permite transsudarea lipidelor și proteinelor serice. Acestea, (mai ales LDL) induc expresia proteinelor chemotactice care stimulează migrarea monocitelor în spațiul subendotelial, activarea macrofagelor, generarea de citokine inflamatorii și specii active de oxigen ce scad durata de viață a oxidului nitric;

- endoteliul secretă cantități crescute de factori vasoconstrictori (endotelina și factori dependenți de ciclooxygenază);
- scade producerea de factori vasodilatatori ca prostaciclina și factorul hiperpolarizant (1).

Există 3 izoforme ale endotelinei: ET-1, ET-2, ET-3. Endotelina 1 acționează prin intermediul a două tipuri de receptori: ET-A și ET-B localizați în endoteliul vascular și în celula musculară netedă. La nivelul rinichiului, endotelina generată local acționează pe receptorii ET-A producând vasoconstricție și având efect antinatriuretic responsabile de hipertensiunea arterială sodiu-sensibilă. Se pare că prin activarea receptorilor ET-B s-ar produce vasodilatație și stimularea natriurezei și a diurezei însă este demonstrat că în hipertensiunea arterială esențială predomină efectele induse de activarea receptorilor ET-A, iar cele legate de activarea receptorilor ET-B sunt abolite (3). Întrucât vasoconstricția din HTA este mediată de activarea receptorului ET-A de către izoforma ET1, inhibitorii receptorilor endotelinei (atât cei nespecifici ET-AB, cât și cei specifici ET-A) sunt priviți cu mari speranțe în tratamentul HTA.

Deoarece s-a dovedit că angiotensina II stimulează eliberarea de endotelină, intervenția terapeutică asupra efectelor endotelinei poate fi realizată prin inhibitorii ai receptorilor săi sau prin medicamente ce întrerup axul renină-angiotensină-aldosteron, incluzând inhibitorii de enzimă de conversie, blocanți ai receptorilor angiotensinei și ai receptorilor aldosteronului despre care s-a dovedit că scad nivelul de endotelină și ameliorează disfuncția endotelială.

Inhibarea nespecifică a tuturor izoformelor de endotelină prin medicamentul Bosentan și a receptorilor ET-A prin medicamentul Darusentan și-a dovedit deja efectele antihipertensive (în trialuri clinice: ENABLE, HEAT), de potență Enalaprilului (4). Inhibitorii specifici ai receptorilor ETA: BQ123, BQ153, BQ162 utilizați în asociere cu antagoniștii receptorilor pentru angiotensină au efecte sinergice (5). □

RELAȚIA ACID URIC – NUMĂR DE NEFRONI ÎN PATOGENIA HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESENȚIALE

Experimente recente și numeroase studii clinice încearcă să demonstreze implicarea acidului uric în patogenia HTA. Există trialuri care au selectat copii și adolescenți confirmați cu hipertensiune arterială esențială și pe care i-au tratat cu Allopurinol ca singur agent terapeutic

demonstrând reducerea valorilor tensionale până la normalizarea acestora (6).

Un studiu folosind autopsii pe subiecți cu antecedente de hipertensiune arterială esențială a demonstrat reducerea cu 50% a numărului de nefroni față de subiecții de control (7). Această ipoteză este susținută de cea a lui Brenner (8) care spunea că hipertensiunea poate rezulta dintr-o reducere congenitală a numărului de nefroni, și de cea a lui Barker care a identificat o relație strânsă între greutatea mică la naștere și dezvoltarea ulterioară a hipertensiunii la adult (9). Alte studii arată ca hiperuricemia mamei se transmite în timpul sarcinii la făt, ceea ce va cauza reducerea numărului de nefroni, urmând ca după naștere, copilul să prezinte hiperuricemie prin hiperfiltrarea glomerulară dată de reducerea suprafeței de filtrare și prin creșterea reabsorbției tubulare proximale de acid uric (asociată cu reabsorbție crescută de sodiu) (10, 11).

Modele experimentale pe șobolan arată intervenția acidului uric în patogenia HTA atât prin disfuncția endotelială, cât și prin stimularea eliberării de renină la nivelul aparatului juxtaglomerular. S-a înregistrat scăderea concentrației de oxid nitric plasmatic (12) cu o reducere a oxid-nitric-sintetazei de la nivelul maculei densa dar și de la nivelul endoteliului vascular renal, iar administrarea de L-Arginină (substrat pentru sinteza NO) a atenuat creșterea valorilor tensionale, confirmând rolul scăderii oxidului nitric în inducerea HTA mediată de acid uric. În timp, hipertensiunea devine independentă de uricemie, sensibilă la sare, iar mecanismul pare să implice afectarea microvascularizației renale. Studii *in vitro* arată ca acidul uric induce proliferarea celulară, stimularea ciclooxygenazei 2, eliberarea de factori de creștere și chemokine și stimularea axului renină-angiotensină.

Modele experimentale pe om arată relația invers proporțională între acidul uric, oxidul nitric și vasodilatația dependentă de acetilcolină (13) și îmbunătățirea funcției endoteliale prin tratamentul cu Allopurinol al bolnavilor cu insuficiență cardiacă congestivă sau diabet (14).

În concluzie, relația ce leagă acidul uric de hipertensiunea arterială esențială constă din: reducerea congenitală a numărului de nefroni, disfuncția endotelială, afectarea microvascularizației renale și inflamația interstițială precum și activarea sistemului renină-angiotensină cauzatoare de leziuni intrarenale ce vor media dezvoltarea HTA sodiu-sensibilă.

Această relație unifică teorii disparate ale originii hipertensiunii arteriale esențiale însă sunt necesare studii suplimentare pentru susținerea diferitelor sale aspecte și implicațiilor terapeutice. □

INTERVENȚIA HIPERINSULINEMIEI ÎN CAPITALUL DE NA AL ORGANISMULUI ȘI HTAE

Relația dintre obezitate, hiperinsulinemie, diabet zaharat și HTA constituie un subiect extrem de actual, asocierea lor fiind cunoscută sub numele de sindrom X metabolic care, mai recent, este denumit sindrom metabolic renal. Indivizii obezi, care au frecvent și diabet, prezintă hipervolemie cu debit cardiac crescut și RVP mai redusă în raport cu indivizii normoponderali, ceea ce le crește rapid riscul de a dezvolta HTA predominant sistolică. Mecanismele prin care obezitatea contribuie la creșterea TA sunt multiple:

- creșterea retenției de sodiu și a reabsorbției de apă;
- accentuarea sensibilității la sare;
- creșterea răspunsului presor la Ag II;
- acumulare intracelulară de Ca;
- hiperreactivitate simpatică;
- creșterea rezistenței la insulină și hiperinsulinism.

La persoanele obeze, hiperinsulinemia este rezultatul creșterii secreției pancreatice, a reducerii degradării renale și al clearance-ului hepatic.

Hiperinsulinemia modulează activitatea pompei de Na și transportul de cationi celulari, crescând indirect tonusul vascular și favorizează hipertrofia vasculară (datorită rolului său trofic și prezenței receptorilor insulinici pe celulele arteriale endoteliale și musculare netede), ceea ce contribuie la creșterea RVP. De menționat este faptul că hiperinsulinemia poate exista și la indivizii normoponderali sau chiar slabi, cu HTA, din cauza fenomenului de rezistență periferică la insulină. Acest fenomen s-ar explica prin incapacitatea insulinei de a pătrunde în mușchii scheletici în timpul efortului și prin creșterea, genetic determinată, a numărului de fibre musculare de tip II B, cu sensibilitate scăzută la insulină. Hipertensivii au o mai mare proporție a acestor fibre musculare, care s-ar reduce după efort izotonic – condiție însoțită de ameliorarea sensibilității la insulină și scăderea TA. □

RELAȚIA HIPERLEPTINEMIE/ HIPERINSULINEMIE – DATE ACTUALE

Cercetările actuale vin cu noi date ale intervenției hiperinsulinemiei în capitalul de Na al organismului și, implicit, în HTAE. Este vorba de leptină și modul cum influențează aceasta efectele hiperinsulinemiei (15). Bolnavii obezi care au hipertensiune prezintă concomitent hiperleptinemie. Leptina este produsul genei *ob* (gena obezității),

formată dintr-o secvență de 167 aminoacizi, iar efectul acesteia este mediat de receptori (Ob-R), mulți dintre ei situați în hipotalamus. Leptina este produsă la nivelul adipocitelor și, în cantități mici, și la nivelul mucoasei gastrice și al placentei. HTAE se asociază cu hiperleptinemie. S-a demonstrat o relație directă între nivelul seric al leptinei și nivelul tensiunii arteriale. Leptina se găsește în cantități crescute la pacienții obezi cu hiperinsulinism, rolul său fiind acela de a contracara efectul antinatriuretic al insulinei dar există studii ce argumentează rolul leptinei și la non-obezi.

Patru efecte ale leptinei sunt importante în abordarea pacientului cu HTAE:

1. Leptina crește sinteza de angiotensină II la nivelul adipocitelor (prin creșterea sintezei de AG II – ARNm).
2. La pacienții fără hipertensiune, leptina crește excreția renală de sodiu și apă; la cei cu HTAE, acest efect nu apare, deoarece există o rezistență tubulară (genetic determinată) la acțiunea leptinei, ceea ce favorizează retenția hidrosalină.
3. Leptina contribuie la activarea sistemului nervos simpatic prin acțiune directă (traversează bariera hematoencefalică).
4. Leptina influențează de asemenea producția de oxid nitric (NO).

Efectele renale ale leptinei în legătură cu activarea sistemului nervos simpatic și secreția de oxid nitric depind de timpul de expunere al rinichiului la acest hormon (16). A fost descrisă o scădere a activității pompelor de Na/K din medulara renală urmând administrării de leptină (17). Noi studii sugerează că leptina ar stimula eliberarea de oxid nitric sistemic care se opune efectului presor și antinatriuretic al activării simpatică induse de acest peptid. A fost demonstrat că producerea endogenă de oxid nitric inhibă reabsorbția renală de sodiu în majoritatea segmentelor tubulare aparent prin scăderea activității transportorilor apicali dar și a ATP-azelor Na/K din membrana bazolaterală (18).

Date recente indică faptul că hiperleptinemia cronică scade natriureza și excreția urinară a metaboliților oxidului nitric. Aparent, hiperleptinemia de lungă durată, ca și obezitatea, crește nivelul stresului oxidativ sistemic și intrarenal, ducând la deficiența oxidului nitric (19).

O speranță pentru acești pacienți va fi medicația antileptină. Până atunci, studii recente pe antihipertensive cunoscute demonstrează eficiența unor clase dintre acestea care scad nivelul de leptină la pacienții obezi. S-a descoperit recent ca Angiotensina II ar stimula producerea de leptină la nivelul țesutului adipos uman posibil

prin activarea tipului 1 de receptori de angiotensină (20). Acest efect a fost complet abolit prin administrarea de blocanți ai receptorilor de angiotensină de tipul Candesartan. Similar, Valsartanul, un alt medicament din aceeași clasă, folosit pentru scăderea valorilor tensionale, reușește să scadă nivelul seric de leptină și indicele de masă corporală comparativ cu blocanți ai canalelor de calciu de tipul Felodipină (21). De asemenea, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei de tipul Enalapril, în combinație cu un program de scădere ponderală, au evidențiat mari beneficii în privința pierderii în greutate și a diminuării nivelurilor plasmatiche de leptină comparativ cu grupul de control tratat prin același program de reducere a greutății corporale singur sau asociat cu blocanți ai canalelor de calciu de tip Amlodipină (22). □

SISTEMELE VASODEPRESOARE ȘI EFECTUL NATRIURETIC

În afara modificărilor hemodinamice propriuzise, un alt mecanism de inducere a hipertensiunii arteriale constă în dezechilibrul între sistemele vasopresoare și cele vasodepresoare.

Principalele sisteme vasodepresore sunt prezentate de: sistemul prostaglandinelor, sistemul kalikrein-kininelor și, mai nou, lipidele hipotensoare (1).

1. **Prostaglandinele** sunt substanțe secretate de diferite țesuturi: prostata, medulara renală, peretele vascular etc. În funcție de tipul lor, pot avea acțiune vasodilatatoare (PGI 2, PGE 2, PGF 2), vasoconstrictoare (tromboxan A 2) sau acțiune modulatoare asupra funcției renale. A fost demonstrat efectul vasodilatator și natriuretic al majorității prostaglandinelor, astfel încât absența sau reducerea lor pare a contribui la geneza hipertensiunii arteriale.

2. **Sistemul kalikrein-kinină** are o componentă tisulară (renală) și una plasmatică. Rolul esențial îl au kalikreina și kininele. Kalikreina este enzima ce acționează asupra unei alfa 2 globuline (kininogenul) de origine hepatică sau renală și o transformă în substanța activă – bradikinină. Kininele (bradikinină sau lizil-bradikinină) sunt substanțe puternic vasodilatatoare care pot fi transformate în peptide inactive de către enzima de conversie, motiv pentru care aceasta se mai numește și kininază II.

Sistemul renal kalikreină-kinină intervine în reglarea fluxului sanguin renal, transportul apei și electroliților, precum și în reglarea altor sisteme enzimatice sau hormonale renale. El pare a fi un marker al sensibilității la sare (23, 24).

Bradikina a fost socotită, de multă vreme, ca având același rol în reglarea TA ca și insulina în reglarea glicemiei (25). Încă din 1934, s-a observat că pacienții cu HTAE au valori scăzute ale kalikreinei urinare. Studiile epidemiologice recente au demonstrat o relație invers proporțională între nivelele urinare de kalikreină și creșterea TA la pacienții cu HTAE și au concluzionat că un nivel crescut al kalikreinei urinare protejează împotriva HTAE; studiile genetice au demonstrat că deficiența este probabil poligenică, având ca țintă nu numai rinichiul, dar și alte organe și sisteme (26):

- scăderea exprimării genelor kalikreinei tisulare cu scăderea formării kininei;
- scăderea producției de bradikinină la nivelul rinichiului;
- scăderea exprimării receptorilor B2 ai bradikininei (legarea de receptorii B2 determină vasodilatație sistemică și intrarenală).

Scăderea producției de bradikinină face posibilă vasoconstricția sistemică și intrarenală prin efect permisiv al sistemului renină-angiotensină.

Aceste observații au două implicații terapeutice importante:

- actual: efectul protector pe cord și rinichi al IEC, prin creșterea acumulării de BK;
- pe viitor: manipularea „pozitivă”, la nivel genetic a sistemului vasodepresor kinină – kalikreină ar putea permite contracararea efectului presor al sistemului R-A-A (1).

Tratamentul cu IEC acționează deci la două niveluri, interceptând formarea de AG II și determinând transformarea BK în peptide inactive.

Participarea rinichiului în sinteza sistemelor vasodepresoare justifică descrierea unui sistem

antihipertensiv renal și conceptul de HTA renoprivă.

3. **Lipidele hipotensoare.** Rinichiul reacționează la creșterile tensionale și prin secreția lipidelor hipotensoare. Acestea sunt secretate de către celulele interstițiului medular și sunt de două tipuri:

- medulipina – lipidul renomedular hipotensor neutru;
- lipidul medular hipotensor polar.

Secreția lipidelor hipotensoare se realizează sub formă inactivă de medulipină I care, ulterior, va fi activată la nivelul ficatului în medulipina II cu efect hipotensor de tip central. Ea inhibă tonusul simpatic și are efect de stimulare a diurezei și natriurezei. Secreția și conversia medulipinei este dependentă de citocromul P450 (1). Întrucât Angiotensina II are efecte inhibitoare asupra celulelor interstițiale medulare se poate încerca inhibiția secreției de medulipine prin administrarea de medicamente ce întrerup cascada R-A-A. La acest moment nu există însă studii edificatoare în acest sens.

Deocamdată, terapia pe care o aplicăm hipertensiunii arteriale esențiale în general este globală și nețintită, însă ea va trebui personalizată pe baza datelor individuale, prin administrarea de factori de creștere, modulatori ai oxidului nitric, blocanți ai receptorilor endoteliali, medicație antiepileptică etc.

Pe viitor, cercetarea fundamentală cu descoperirile ei va face necesară înlocuirea termenului de HTAE cu termenul de HTA a pacientului „X” care va avea particularitățile distincte (etiologice, patogenice, anatomopatologice și de conduită terapeutică) ale acestuia (HTA personalizată) (1). □

BIBLIOGRAFIE

1. **Ciocalteu A** – Tratat de nefrologie. Editura Național 2006: 422-444
2. **Cai H, Harrison DG** – Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res.* 2000; 87:840-844
3. **Elijovich F, Laffer CL** – Participation of renal and circulating endothelin in salt-sensitive essential hypertension; *Journal of Human Hypertension* 2002. 16: 459-467
4. **Luscher TF, Enseleit F, Pacher R** – Haemodynamic and neurohormonal effects of selective endothelin (ETA) receptor blockade in chronic heart failure: the heart failure ETA receptor blockade trial (HEAT). *Circulation* 2002, 106: 2666-2672
5. **Channick RN, Simonneau G, Sitbon O** – Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-1123
6. **Daniel I Feig, Takahiko Nakagawa, S Ananth Karumanchi** – Hypothesis: Uric acid, nephron number and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney International* 2004. 66: 281-287
7. **Keller J, Zimmer G, Mall G** – Nephron number in patients with primary hypertension. *New England Journal of Medicine* 2003. 348: 101-118
8. **Brenner BM, Garcia DL, Anderson S** – Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens* 1988; 1: 335-347
9. **Barker DJ** – The fetal origins of hypertension. *Journal of Hypertension* 1992 Suppl 10: S39-44
10. **Nakagawa T, Kang D-H, Feig D** – Unearthing uric acid: An ancient factor with recently found significance in renal and

- cardiovascular disease; *Kidney International* 2006; 69:1722-1725;
11. **Feig DI, Rodríguez-Iturbe B, Nakagawa T** – Nephron Number, Uric Acid, and Renal Microvascular Disease in the Pathogenesis of Essential Hypertension; *Hypertension* 2006; 48: 25
 12. **Finch J, Mu W, Parra G** – Hyperuricemia induces endothelial dysfunction in rats. Proceedind of the 36th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, San Diego 2003
 13. **Kanabrocki EL, Third JL, Ryan MD** – Circadian relationship of serum uric acid and nitric oxide. *JAMA* 2000; 283:2240–2241,
 14. **Butler R, Morris AD, Belch JJ** – Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension* 2000; 35:746–751
 15. **Rădulescu D, David C, Ciocâlțeu A** – Leptina în patologia renală. *Infomedica* Nr6 martie 2002,
 16. **Vecchione C, Maffei A, Colella S et al** – Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway. *Diabetes*. 2002;51:168–73.PubMed
 17. **Beltowski J, Jamroz-Wisniewska A, Borkowska E et al** – Up-regulation of renal Na(+), K(+)-ATPase: the possible novel mechanism of leptin-induced hypertension. *Pol J Pharmacol*. 2004;56:213–22
 18. **Ortiz PA, Garvin JL** – Role of nitric oxide in the regulation of nephron transport. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;282:F777–84.
 19. **Beltowski J, Wojcicka G, Marciniak A et al** – Oxidative stress, nitric oxide production, and renal sodium handling in leptin-induced hypertension. *Life Sci*. 2004;74:2987–3000,
 20. **Skurk T, van Harmelen V, Blum WF et al** – Angiotensin II promotes leptin production in cultured human fat cells by an ERK1/2-dependent pathway. *Obes Res*. 2005
 21. **Fogari R, Derosa G, Zoppi A et al** – Comparison of the effects of valsartan and felodipine on plasma leptin and insulin sensitivity in hypertensive obese patients. *Hypertens Res*. 2005;28:209–14
 22. **Masuo K, Mikami H, Ogihara T et al** – Weight reduction and pharmacologic treatment in obese hypertensives. *Am J Hypertens*. 2001;14:530–8
 23. **Madeddu P, Varoni MV, Demontis MP** – Urinary kallikrein: a marker of blood presure sensitivity to salt. *Kidney International* 1996; 49: 1422-1427;
 24. **Edouard Battegay, Gregory YH Lip, George L Bakris** – Hypertension – principles and practice. Editura Informa Health Care, 2005. cap VI: 131-133
 25. **Ciocâlțeu A** – Nefrologie clinică. Editura Infomedica 1998: 211-239
 26. **Elisabeth M Oddo, Verónica De Luca Sarobe, Rafael Krmar** – Urinary Kallikrein and Blood Pressure – Gender-Different Response to Potassium Supplementation in SHR *Nephron Physiol* 2008;108:37-45

Revista presei medicale

Unhealthy habit alter thinking

If you're having trouble remembering where you left your keys or recalling a word, mull over the number of times and how many years you've continued unhealthy behaviors.

Previous research has linked declining thinking and memory skills with unhealthy behaviors such as smoking, abstaining completely from alcohol, not getting enough physical activity, and not eating enough fruits and vegetables daily.

In the current study, Dr. Severine Sabia and colleagues found the more each of the 5,123 adult participants reported these behaviors the greater their "risk of

cognitive deficit," Sabia told Reuters Health in an email.

Over a 17-year period, adult men and women who accumulated the most versus the least number of unhealthy behaviors were nearly three times more likely to show poor thinking skills, and about two times more likely to have declining memory, Sabia and colleagues report in the American Journal of Epidemiology.

Sabia, of Hopital Paul Brousse in Villejuif, France, and fellow researchers surveyed health behaviors of civil service office workers in London, UK, when the workers were 44 (early-midlife), 56 (midlife), and 61 (late-midlife) years old.

After allowing for the impact of age, gender, and social and economic status, the investigators found current smokers more likely to show the lowest memory, verbal, and math-related thinking and reasoning skills at each survey.

The investigators noted similar findings among non-drinkers versus those who had between 1 and 14 alcoholic drinks a week, and those who ate fewer versus more than 2 servings of fruits and vegetables each day.

Men and women who reported lower levels of physical activity during midlife and late-midlife also showed greater risk for cognitive deficit.

Source: REUTERS/HEALTH – New York