

# Kardiorenálne vzťahy v klinickej medicíne

RASTISLAV DZÚRIK  
Bratislava, Slovenská republika

DZÚRIK R. **Kardiorenálne vzťahy v klinickej medicíne.** *Cardiol* 2007;16(1):29–33

Jednou zo základných bariér predĺžovania očakávanej dĺžky života v rozvinutých krajinách sú choroby vyššieho veku (age-related diseases). Ich spoločným znakom je neskorá klinická manifestácia, ktorá sa prejavuje kardio-cerebro-vaskulárnymi, renálnymi a ďalšími orgánovými a metabolickými poruchami, s podobnou patogenézou a výraznou progresiou. Na ich rozvoji sa podieľa nedostatočná syntéza oxidu dusnatého až metabolický syndróm. Nedostatok oxidu dusnatého zvyšuje oxidačný stres so všetkými dôsledkami pre energetický metabolizmus, najmä v mitochondriách. Porucha má familiárny výskyt málo zrejmy v mladom veku, ale s výraznou progresiou vo vyššom veku.

Najefektívnejšia je prevencia s dostatočnou fyzickou záťažou, obmedzením nadmerného prívodu kalórií a stimuláciou produkcie oxidu dusnatého. Pri terapii je významným faktorom voľba liečiv – uprednostňujú sa liečivá, ktoré zvyšujú produkciu oxidu dusnatého, respektíve inzulínovú senzitivitu. Súčasný intenzívny výskum sa zameriava na výskum mitochondriotropík.

**Kľúčové slová:** choroby vyššieho veku – inzulínová rezistencia – mitochondrie – oxid dusnatý

DZURIK R. **Cardio-renal relationships in clinical medicine.** *Cardiol* 2007;16(1):29–33

Some of the key barriers to long-life expectancy in developed countries are age related diseases. Their common sign is a late clinical manifestation with cardio-cerebro-vascular, renal and other tissue alterations, common pathogenesis and progression. Their development and progression is caused by insufficient nitric oxide production, notably in the mitochondria, with the development of insulin resistance and metabolic syndrome. Nitric oxide deficiency participates in oxidative stress, with serious consequences to functioning of the metabolism. The alteration has familial prevalence, with a considerable age-related progression.

The most effective prevention appears to be physical activity, restriction of calories and stimulation of nitric oxide production. In therapy, drugs stimulating nitric oxide production or insulin sensitivity are to be preferred. Intensive research is oriented to mitochondriotropics.

**Key words:** Age-related diseases – Insulin resistance – Mitochondriae – Nitric oxide

V rozvinutej spoločnosti sa do popredia chorobnosti a mortality dostali „choroby vyššieho veku“ (CVV, age-related diseases). Týmto chorobám sa v ostatných rokoch začína venovať mimoriadna pozornosť, pretože sa stávajú kľúčovou bariérou ďalšieho predĺžovania života. Kým v starovekom Ríme bola očakávaná dĺžka života asi 30 rokov, súčasná očakávaná dĺžka života vo vyspelých krajinách je asi 70 rokov a pre súčasných novorodencov je očakávaná dĺžka života 85 rokov (1, 2)! To je vysoko aj nad súčasnú očakávanú dĺžku života. Rozhodujúcimi obmedzujúcimi chorobami sú práve CVV (**obrázok 1**), ktoré sú navzájom patogeneticky blízke, aj keď sa klinicky prejavujú rozlične. Vyvíjajú sa obvykle na podklade metabolického syndrómu (MS) až deficitu oxidu dusnatého (NO). Deficit sa klinicky prejavuje najmä rozvojom hypertenzie a inzulínovej rezistencie, v čom sa vzáčne zhodujú súčasné reprezentatívne prehľady (3 – 8). Poruchy sa vyvíjajú včas, už pri malom poklese renálnych funkcií (9 – 11). Klinické dôsledky sú variabilné. Vzhľadom na súčasné poznatky sa javí rozhodujúcou poruchou nedostatočná tvorba NO (3).

Z Oddelenia klinickej a experimentálnej farmakoterapie Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 12. októbra 2006; prijaté dňa 13. novembra 2006

**Adresa pre korešpondenciu:** Prof. MUDr. Rastislav Dzurik, DrSc., Slovenská zdravotnícka univerzita, Oddelenie klinickej a experimentálnej farmakoterapie, Limbová 12, 833 03 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: rastislav.dzurik@szu.sk

## Syntéza oxidu dusnatého

Syntézu NO zabezpečujú viaceré syntázy oxidu dusnatého (NOS) (**tabuľka 1**). Kardiovaskulárne významná je Ca-dependntná endotelálna NOS (eNOS), ktorá sa nachádza v cytoplazme endotelových buniek (7). Veľké krvné riečisko vytvára predpoklady pre rýchlu reakciu celého organizmu. Prekurzory a donory NO majú antihypertenzný účinok. Napríklad arginín – prekurzor NO – má antihypertenzívny efekt (9). NO vyvoláva aj metabolické zmeny – zvyšuje inzulínovú senzitivitu tkanív a inhibuje rozvoj dyslipoproteinémie (3). Nedostatočná produkcia NO sa prejavuje zníženou exkréciou nitritov a nitrátov do moča (**tabuľka 2**).

Ca-dependntná neuronálna NOS (nNOS) má vzťah k funkcii neuronálnych, ale aj iných buniek, ale mimoriadny význam prislúcha jej acylácii kyselinou miristovou a fosforylácii so vznikom mitochondriálnej NOS (mt-NOS), ktorá na rozdiel od ostatných NOS pôsobí v mitochondriách, kde sa nachádza na matrixovej strane vnútornej mitochondriálnej membrány a má najmohutnejšiu kapacitu produkcie NO (10) (**obrázok 2**). NO produkovaný v mitochondriách moduluje priamo aktivitu respiračného reťazca.

Induktívna Ca-independentná NOS (iNOS) má antimikrobiálne účinky s oxidatívnym poškodzovaním mikróbov.

**Tabuľka 1** Syntázy oxidu dusnatého

**Table 1** Nitric oxide synthases

Konštitutívne NOS (Ca dependentné)

[Constitutive NOS (Ca dependent)]

Endotelová NOS – eNOS

(Endothelial NOS – eNOS)

Neuronálna NOS – nNOS

(Neuronal NOS – nNOS)

Mitochondriálna NOS – mtNOS

(Mitochondrial NOS – mtNOS)

Induktívna NOS – iNOS (Ca independentná)

[Inducible NOS – iNOS (Ca independent)]

NOS – syntázy oxidu dusnatého (Nitric oxide synthases)

**Tabuľka 2** Hypertenzia z deficitu oxidu dusnatého

**Table 2** Nitric oxide deficiency hypertension

Rozličná intenzita, v začiatkoch obvykle mierna

(Intensity variable, benign at the beginning)

Znížená produkcia NO a exkrécia nitritov/nitrátov

(Decreased NO production and excretion of nitrites and nitrates)

Arginín – prekursor NO má antihypertenzný účinok

(Arginin – NO precursor shares antihypertensive effect)

Stimulátory produkcie NO majú antihypertenzný účinok

(NO synthesis stimulators share antihypertensive effect)

Inzulínová rezistencia

(Insulin resistance)

Dyslipoproteinémia

(Dyslipoproteinaemia)

Metabolický syndróm

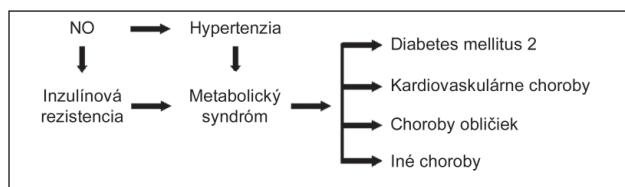
(Metabolic syndrome)

NO – oxid dusnatý (Nitric oxide)

V klinickej praxi je stanovenie NO, respektíve jeho metabolitov zatiaľ reálne nedostupné. Preto sa orientujeme v produkcii NO nepriamo stanovením inzulínovej rezistencie (IR), ktoré je, na rozdiel od stanovenia NO, dostupné. IR sa vyskytuje v USA u 24 % populácie, u hypertonikov až v 60 %, pri ischemickej chorobe srdca – mikrovaskulárnej forme 64 %, makrovaskulárnej forme 70 % a pri nefropatii už s malým funkčným defektom v 40 % (11). Epidemiologická štúdia u nás chýba. Nie je však dôvod pochybovať o relevancii publikovaných výsledkov v USA aj pre nás.

## Kardiorenálne vzťahy

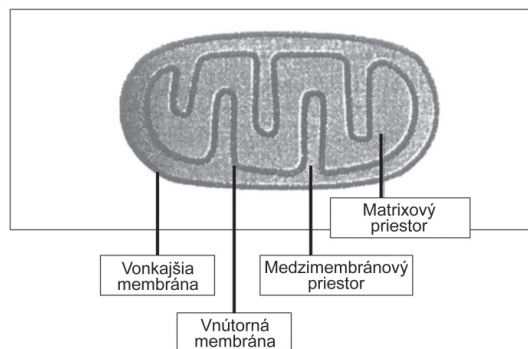
Pri porovnaní jednotlivých CVV (**obrázok 1**) je zrejmé, že sú to choroby hromadného výskytu a navzájom sa často kombinujú. Kombinácie zvyšujú ich riziká! Preto sa priamo hľadali doklady pre rizikovosť ďalších kombinácií. V tomto prehľade sa budeme zaoberať iba rizikom kombinácie kardiovaskulárnych a renálnych CVV, ktoré v prevalencii dominujú. V priebehu rokov sa postupne



**Obrázok 1** Vývoj chorôb vyššieho veku

**Figure 1** The development of age related diseases

NO – oxid dusnatý (Nitric oxide), Hypertenzia (Hypertension), Inzulínová rezistencia (Insulin resistance), Metabolický syndróm (Metabolic syndrome), Kardiovaskulárne choroby (Cardiovascular diseases), Choroby obličiek (Kidney diseases), Iné choroby (Other diseases)



**Obrázok 2** Mitochondriálna štruktúra (47)

**Figure 2** Mitochondrial structure (47)

Vonkajšia membrána (Outer membrane), Vnútorná membrána (Inner membrane), Medzimembránový priestor (Intermembrane space), Matrixový priestor (Matrix)

nahromadili doklady o vzájomnom vzťahu chorôb kardiovaskulárneho systému a obličiek vzhľadom na ich vzájomnú interakciu a následnú akceleráciu (10, 12).

**Detekcia porúch srdca a obličiek.** Poruchy obličiek podstatne zvyšujú riziko kardiovaskulárnych príhod aj smrti (**tabuľka 3**). Riziko kardiovaskulárnej smrti sa zvyšuje troj- až štvornásobne s klesajúcim klírens kreatinínu < 1,0 ml/s (4). Ešte intenzívnejšie však stúpa prevalencia kardiovaskulárnych príhod pri renálnych poruchách, ktoré následne v klinickom priebehu rozhodujú o kvalite života a smrti pacienta (7, 8). Pri detekcii a monitorovaní priebehu sa ukázali významné tieto vyšetrenia:

**Stanovenie klírens kreatinínu (Ckr):** Prijala sa zásada (**tabuľka 3**), že u každého pacienta s kardiovaskulárnymi poruchami sa má stanoviť Ckr a pri jeho poklese < 1,0 ml/s treba predpokladať poškodenie obličiek a nie iba funkčné obmedzenie glomerulárnej filtrácie. Stanovenie klírens kreatinínu sa nerobí z 24-hodinového zberu moča, pretože nepresnosti zberu moča sú zdrojom závažných omylov, ale sa zakladá na stanovení koncentrácie kreatinínu v plazme a výpočte klírens podľa Cockrofta a Goulta (12, 13). Na jeho výpočet je potrebné vedieť výšku

**Tabuľka 3** Smrť a kardiovaskulárne príhody pri poruchách funkcie obličiek

Table 3 Death and cardiovascular events in renal insufficiency

Klírens kreatinínu ml/s (Clearance of creatinine)	Akákoľvek príčina smrti (Any cause of death)		Kardiovaskulárne príhody (Cardiovascular events)	
	absolútny nárast (Absolute increase)	relatívny nárast (Relative increase)	absolútne (Absolute)	relatívne (Relative)
≥ 1,00	0,76	1,00	2,11	1,00
≥ 0,75	1,08	1,42	3,65	1,73
≥ 0,50	4,76	6,26	11,29	5,35
≥ 0,25	11,36	15,00	21,80	10,30
> 0,25	14,14	18,60	36,60	17,40

a hmotnosť pacienta, čo je užitočné aj pre kalkuláciu a posúdenie BMI! Programy z biochemických laboratórií tieto údaje priamo prezentujú pri zadaní výšky a hmotnosti pacienta.

**Stanovenie mikroalbuminúrie/proteinúrie:** Druhým citlivým a akceptovaným kritériom je detekcia albuminúrie indikačným prúžkom. Ak je albuminúria pozitívna, vyžaduje sa jej kvantifikácia: V USA sa prednostne využíva enzymatické stanovenie albuminúrie (14–16), ktoré však naráža na námietky, pretože sa albumín v tubuloch sčasti resorbuje, ale pozmenený znovu secernuje a nedáva pozitívnu reakciu pri imunochemickom stanovení, takže výsledky nie sú adekvátne. Exaktný prístup vyžaduje HPLC stanovenie, čo je mimo rámec štandardnej medicínskej praxe. Stanovuje sa preto obvykle albuminúria neselektívne alebo proteinúria, ktorá indikuje najmä albumíny ľahko dostupnými nenákladnými metódami: sú k dispozícii v každom laboratóriu a dominujú najmä v analytike európskych krajín. Odporúča sa ročný interval vyšetrení.

**Hodnotenie:** Pri náleze albumínu v moči v rozsahu medzi 30–100 mg/24 h klasifikujeme pozitivitu ako mikroalbuminúriu; vyššie hodnoty ako albuminúriu. Podobne hodnotíme aj proteinúriu, ak kvantitatívne stanovujeme bielkoviny v moči. Prínosom vyšetrení je nielen detekcia, ale aj hodnotenie dynamiky zmien v priebehu terapie. Indikuje sa pri všetkých ARD a pri metabolickom syndróme.

**Stanovenie inzulínovej rezistencie (IR):** Jej nález je jedným z včasných príznakov rozvoja metabolického syndrómu a CVV. Klasický spôsob vyšetrenia je pre pacientov aj pre analýzu náročný a nákladný, preto sa hľadali jednoduchšie postupy. Súčasná modifikácia stanovenia glukózy a inzulínu v krvi nalačno umožňujú kalkuláciu inzulínovej rezistencie už z jednorazového odberu krvi nalačno (17, 18).

Najčastejšie sa využíva vzťah (19, 20)

$$\text{QUICKI} = 1/(\log I + \log G)$$

kde I je koncentrácia inzulínu v plazme  $\mu\text{mol/ml}$  a G je koncentrácia glukózy v plazme v  $\text{mmol/l}$ .

Hraničná hodnota je 0,354. Nižšie hodnoty indikujú IR, vyššie IS. Výhodou tohto postupu je lineárna závis-

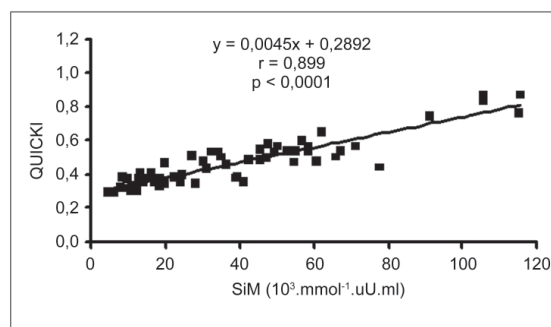
**Obrázok 3** Vzťah QUICKI a inzulínovej rezistencie (18)

Figure 3 Relationship between QUICKI and insulin resistance (18)

losť (**obrázok 3**). Alternatívou stanovenia IR je HOMA, ktorej nevýhodou je exponenciálna závislosť od senzitivity a senzitivitu indikujú nízke hodnoty.

V medicínskej praxi je užitočné stav pacientov so zníženým klírens kreatinínu a/alebo albuminúriou/proteinúriou konzultovať s nefrológom predovšetkým vzhľadom na diferenciáciu nefropatií. Diferenciálna diagnostika nebýva vždy jednoduchá! Problémom bývajú najmä hereditárne tubulopatie a mitochondriálne poruchy s inhibíciou produkcie NO a poruchami mitochondrií. Ich prevalencia je značná, ale diagnostika neuspokojivá.

## Mitochondriálna heredita

Príčinou energetickej poruchy postihnutých pacientov sú v podstatnej miere mitochondrie, ktoré zabezpečujú energetické procesy. Vzhľadom na to, že pri oplodnení vajíčka spermia stráca svoj bičík, ktorý obsahuje mitochondrie, má mitochondriálna heredita svoje špecifiká (21, 22). 1. Prenášačkami mitochondriálnych chorôb sú ženy. 2. Poruchy sa prejavujú dominantne v energetickom metabolizme. 3. Poruchy sa obvykle klinicky prejavujú až vo vyššom veku, ale v postihnutých rodinách sa dokazujú už aj v detstve. 4. Poruchy mitochondriálnej a nukleárnej heredity sa môžu kombinovať.

V súčasnosti už jestvujú klasifikácie mitochondriálnej heredity (21–23). Vývoj dokazujú najmä štúdie mitochondriálneho diabetu (24–26), ktoré vysvetľujú ne-

skorú manifestáciu chorôb postupným nárastom heteroplazmy. V klinickej medicíne je však tento pohľad málo známy. Navyše sa poruchy sčasti kompenzujú produktmi nukleárnej heredity, čo obvykle vlastnú hereditárnu poruchu zastiera. Klinická medicína by mala svoj dlh nedôslednej diagnostiky splatiť čo najrýchlejšie.

**Mitochondrie a starnutie:** Mitochondrie mozgu (27), myokardu (28) aj kostrového svalu (29) starnutím strácajú enzymatickú aktivitu a vyvíjajú sa inzulínová rezistencia (30). V súčasnosti sa javí základnou príčinou starnutia oxidačný stres (31 – 33). V priebehu starnutia sa mení aj počet a aktivita mitochondrií, čo sa doložilo v mozgu (27), myokarde (28), svale (29), ale aj v iných tkanivách. Porucha sa lokalizovala v mitochondriách (30 – 32), znižoval sa aj počet mitochondrií v bunkách; príčinou je hromadenie voľných radikálov (33).

## Prevenia a terapia

Prevenia IR zahŕňa: a) Adekvátnu fyzickú záťaž podľa veku a stavu kardiovaskulárneho systému. b) Obmedzenie príjmu kalórií na udržanie adekvátneho BMI. c) Prevenciu a korekciu metabolickej acidózy. d) Uprednostnenie liečiv, ktoré zlepšujú alebo aspoň nezhoršujú inzulínovú senzitivitu.

Cielenejšiu terapiu zabezpečujú sulfonylureové anti-diabetiká, nesulfonylureové sekretagóga (meglitinidy), biguanidy (metformín), ale najefektívnejšie sú tiazolidín-dióny (glitazóny), ktoré sa javia aj najperspektívnejšie (7, 18).

Najväčší potenciál majú štandardné liečivá, ktoré majú rozličné indikácie, ale zasahujú pozitívne, respektíve negatívne do inzulínovej senzitivity. Pri voľbe liečiv uprednostňujeme liečivá, ktoré zlepšujú inzulínovú senzitivitu (**tabuľka 4**) (34 – 46).

V poslednom období začal intenzívny výskum „mitochondriotropík“ – liečiv, ktoré vstupujú do bunky a cytoplazmou prechádzajú do mitochondrií, kde pôsobia. Ako modelová látka sa používa rodamid, farbivo mitochondrií, ktoré sa používa na ich identifikáciu (35).

## Záver

Deficit NO, inzulínová rezistencia a hypertenzia sú včasnými znakmi rizika CVV, aterosklerózy a diabetu. Včasné poznanie rizika vytvára predpoklady pre efektívnu prevenciu vzniku a progresie chorôb starnutia. Základom prevencie je životospráva, prevencia obezity a adekvátna fyzická záťaž. *Pri prevencii aj monitorovaní sa indikuje*

**Tabuľka 4** Interakcie najčastejšie indikovaných liečiv s produkciou oxidu dusnatého

*Table 4* Interactions of the most frequently indicated nitric oxide producing drugs

Liečivá (Drugs)	Účinok (Effect)	Citácia (Reference)
NO donory (NO donors)	+++	34
ACE inhibitory (ACE inhibitors)	+++	35, 36
Sartany (Sartanes)	+++	37
Alfablokátory (Alpha-blockers)	+++	38
Betablokátory (Beta-blockers)	++	39
Diuretiká (Diuretics)	+	40
Blokátory kalciového kanála (Ca channel blockers)	+	41
Fibráty (Fibrates)	++	42
Statíny (Statins)	+	43
Vitámín D (Vitamin D)	++	44
Glukokortikoidy (Glucocorticoids)	---	45
Cyklosporín (Cyclosporine)	-	46

NO – oxid dusnatý (Nitric oxide)

*stanovovanie mikroalbuminúrie a kalkulovaný klírens kreatinínu. U rizikových pacientov sa indikuje vyšetrenie QUICKI. Z opatrení treba zdôrazniť význam adekvátnej fyzickej záťaže, voľby liečiv pri terapii, inzulínové senzitizerý, stimulatory produkcie NO a perspektívne mitochondriotropiká.*

## Literatúra

- Harman D. The free radical theory of aging. *Antioxid Redox Signal* 2003;5:557–561.
- Harman D. Aging: overview. *Ann N Y Acad Sci* 2001;928:1–28.
- Dzúrik R, Spustová V. Oxid dusnatý a obličky. *Vnitřní lék* 2001;47:10–105.
- Dzúrik R, Spustová V, Gajdoš M. Nitric oxide modulation of metabolic and haemodynamic balance. *Bratisl Lek Listy* 2005;106:252–256.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New Engl J Med* 2004;351:1296–1305.
- Anavekar NS, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *New Engl J Med* 2004;351:1285–1295.
- Dzúrik R, Krivošíková Z, Štefíková K, et al. Mitochondria and mitochondrial nitric oxide synthase alterations participate in energetical dysbalance, aging and age-related diseases. *Bratisl Lek Listy* 2006;107:405–411.
- Meigs JB. Epidemiology of the insulin resistance syndrome. *Curr Diab Rep* 2003;3:73–79.
- Chae CU, Albert CM, Glynn RJ, et al. Mild renal insufficiency and risk of congestive heart failure in men and women ≥ 70 years of age. *Am J Cardiol* 2003;92:682–686.
- Schrier RW. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenic factor? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1–8.



11. Dikow R, Zeier M, Ritz E. Pathophysiology of cardiovascular disease and renal failure. *Cardiol Clin* 2005;23:311–317.
12. Cockcroft DW, Gault MK. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41.
13. Dzurík R, Šašinka M, Mydlík M, et al. *Nefrológia*. Bratislava: Herba 2004:877.
14. Mathieson PW. The cellular basis of albuminuria. *Clin Sci* 2004;107:533–538.
15. Comper WD, Osicka TM. Detection of urinary albumin. *Adv Chron Kidney Dis* 2005;12:170–176.
16. Pontúch P. Mikroalbuminúria a metabolický syndróm. *Cardiol* 2005;14:236–240.
17. Spustová V, Štefíková K, Huštavová L, et al. Inzulínová rezistencia pri chorobách obličiek. *Vnitřní lék* 1995;41:129–135.
18. Štefíková K, Spustová V, Krivošíková Z, et al. Insulin resistance in kidney disease patients with mild to moderate kidney disease. *Bratisl Lek Listy* 2004;105:397–399.
19. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: A simple accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402–2410.
20. Hřebíček J, Janout V, Malinčíková J, et al. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:144–147.
21. Chinnery PF, Schon EA. Mitochondria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1188–1199.
22. Schaefer AM, Taylor RW, Turnbull DM, et al. The epidemiology of mitochondrial disorders – past, present and future. *Biochim Biophys Acta* 2004;1659:115–120.
23. Chinnery PF, DiMauro S, Shanske S, et al. Risk of developing mitochondrial DNA deletion disorders. *Lancet* 2004;364:592–596.
24. Gašperíková D, Šeboková E, Klimeš I. Mitochondriálna DNA a diabetes. In: Kreze A, et al. *Všeobecná a klinická endokrinológia*. Bratislava: Academic Electronic Press 2004:620–623.
25. Maassen JA, 't Hart LM, van Essen E, et al. Mitochondrial diabetes. Molecular mechanism and clinical presentation. *Diabetes* 2004;53(Suppl. 1):S103–S109.
26. Maassen JA, Janssen GM, 't Hart LM. Molecular mechanisms of mitochondrial diabetes. *Ann Med* 2005;37:213–221.
27. Toescu EC. Normal brain ageing: models and mechanisms. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005;360:2347–2354.
28. Terman A, Brunk UT. The aging myocardium: roles of mitochondrial damage and lysosomal degradation. *Heart Lung Circ* 2005;14:107–114.
29. Lyons CN, Mathieu-Costello O, Moyes CD. Regulation of skeletal muscle mitochondrial content during aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:3–13.
30. Guillet C, Boirie Y. Insulin resistance: a contributing factor to age-related muscle mass loss? *Diabetes Metab* 2005;Spec No 2:S20–S26.
31. Loeb LA, Wallace DC, Martin GM. The mitochondrial theory of aging and its relationship to reactive oxygen damage and somatic DNA mutations. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102:18769–18770.
32. Skulatchev VP, Longo VD. Aging as a mitochondria-mediated atavistic program: can aging be switched off? *Ann N Y Acad Sci* 2005;1057:145–164.
33. Linford NJ, Schriener SE, Rabinovitsch PS. Oxidative damage and aging: spotlight on mitochondria. *Cancer Res* 2006;66:2497–2499.
34. Kriška M, et al. *Memorix klinickej farmakológie*. Bratislava: Slovak Academic Press 2002:879.
35. Weissig V, Cheng SM, Dousa GG. Mitochondrial pharmaceuticals. *Mitochondrion* 2004;3:229–244.
36. Tillmann HC, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, et al. A long-term comparison between enalapril and captopril on insulin sensitivity in normotensive non-insulin dependent diabetic volunteers. *J Clin Pharm Therap* 1997;22:273–278.
37. Tomiyama H, Motobe K, Zaydun G, et al. Insulin sensitivity and endothelial function in hypertension: a comparison of temocapril and candesartan. *Am J Hypertens* 2005;18:178–182.
38. Molin JC, Bendhack LM. Clonidine induces rat aorta relaxation by nitric oxide-dependent and independent mechanisms. *Vascul Pharmacol* 2004;42:1–6.
39. Fratta Pasini A, Garbin U, Nava MC, et al. Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. *J Hypertens* 2005;23:589–596.
40. Moser M. Diuretics should continue to be one of the preferred initial therapies in the management of hypertension: the argument for. *J Clin Hypertens* 2005;7:117–120.
41. Rett K, Jacob S, Winklmayr M. Possible synergistic effect of ACE inhibition and calcium-channel blockade on insulin sensitivity in insulin-resistant type II diabetic hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;23(Suppl. 1):S29–33.
42. Jonkers IJ, Smelt AH, van der Laarse. Hypertriglyceridemia: associated risks and effect of drug treatment. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001;1:455–466.
43. Varughese GI, Patel JV, Lip GY, et al. Novel concepts of statin therapy for cardiovascular risk reduction in hypertension. *Curr Pharm Des* 2006;12:1593–1609.
44. Chang JM, Kuo MC, Kuo HT, et al. 1- $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates inducible nitric oxide synthase messenger RNA expression and nitric oxide release in macrophage-like RAW 264,7 cells. *J Lab Clin Med* 2004;143:14–22.
45. Asensio C, Muzzin P, Rohner-Jeanrenaud F. Role of glucocorticoids in the physiopathology of excessive fat deposition and insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(Suppl. 4):S45–S52.
46. Esmatjes E, Richart MJ, Ferrer JP, et al. Cyclosporine's effect on insulin secretion in patients with kidney transplants. *Transplantation* 1991;52:500–503.
47. Ferenčík M, Škárka B, Novák M, et al. *Biochémiá*. Bratislava: Slovak Academic Press: 2000:335.

**Podakovanie:** Túto prácu podporila Agentúra pre podporu vedy a výskumu prostredníctvom finančnej podpory APVT – 21-033002.