

Stare i nowe elementy mozaiki Page'a w patogenezie nadciśnienia tętniczego

Old and New Elements in the Page's Mosaic Describing Pathogenesis of Hypertension

Summary

Since 1949, when Irvine Page presented for the first time the mosaic theory of arterial hypertension, numerous new factors have been discovered such as angiotensin, natriuretic peptides, prostacyclin, nitric oxide, adrenomedullin, neuro peptide Y or endothelin. Moreover, recent years brought the important discoveries on the role of sympathetic nervous system, role of genes, arterial stiffness, sodium metabolism and inflammatory process.

This short overview summarizes the findings concerning the role of some of these factors in the pathogenesis of arterial hypertension.

key words: arterial hypertension, pathogenesis

Arterial Hypertension 2003, vol. 7, no 3, pages 191–195.

W 1949 roku wybitny badacz amerykański Irvine H. Page sformułował teorię mozaikową nadciśnienia tętniczego [1], stanowiącą podsumowanie wielu odkryć, które miały miejsce w poprzednich 200 latach od czasu pomiaru ciśnienia u konia wykonanego przez Halesa.

Page swoją teorię przedstawił graficznie jako ośmio-kąt. W poszczególnych wierzchołkach tej figury geometrycznej umieścił czynniki regulujące ciśnienie krwi, takie jak czynnik hemodynamiczny, humoralny czy nerwowy, będące ze sobą ściśle powiązane strzałkami.

Zdaniem tego autora czynniki regulujące ciśnienie krwi tworzą wzajemnie powiązany układ, który w warunkach fizjologicznych znajduje się w stanie równowagi i zapewnia utrzymanie prawidłowego ciśnienia tętniczego i prawidłowej perfuzji tkankowej.

Zmiana w obrębie jednego czynnika powoduje zachwianie istniejącego stanu równowagi i zmiany w obrębie pozostałych czynników, co prowadzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Fizjologiczna regulacja ciśnienia ulega zaburzeniu, przy czym zmiany mogą dotyczyć wszystkich ogniw złożonego mechanizmu regulacji ciśnienia krwi.

Wielką zasługą Page'a było to, że pierwszy zwrócił uwagę na wieloczynnikowy, złożony charakter patogenezy nadciśnienia tętniczego. Pogląd ten w owym czasie uważany był za herezję [2].

Ogromny postęp, jaki dokonał się na przestrzeni półwiecza od sformułowania teorii mozaikowej, wniósł nowe elementy do wiedzy o czynnikach biorących udział w fizjologicznej regulacji ciśnienia krwi. Ukazał też nowe mechanizmy odpowiedzialne za powstawanie nadciśnienia i za rozwój zmian w układzie sercowo-naczyniowym. Wymienić tu należy poznanie nowych substancji wazodylatacyjnych, takich jak peptydy natriuretyczne, prostacyklina, tlenek azotu czy adrenomedullina. Odkryto też nieznane dotąd substancje wazokonstrykcyjne: neuro-peptyd Y i endotelinę.

W rozwoju nadciśnienia tętniczego rosnące znaczenie przypisuje się predyspozycji genetycznej. Burzliwy rozwój biologii molekularnej sprawił, że badania nad genetycznym uwarunkowaniem nadciśnienia stanowią obecnie jeden z najbardziej rozwijanych kierunków badawczych [3, 4].

W świetle aktualnie panujących poglądów ciśnienie tętnicze uznaje się za fenotyp końcowy, zależny

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Tomasz Grodzicki
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków
tel.: (012) 421–11–93, faks: (012) 423–10–80

 Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1428–5851

od złożonych wpływów środowiska na ekspresję wielu genów. Ekspresja genów jest modyfikowana zarówno przez inne geny, jak i czynniki środowiskowe.

Wiele uwagi poświęca się tak zwanym genom kandydatom, które mogą brać udział w patogenezie nadciśnienia tętniczego.

Poznanie postaci nadciśnienia wywołanych mutacją pojedynczego genu — między innymi zespół Liddle'a, aldosteronizm poddający się leczeniu glikokortykoidami czy zespół pozornego nadmiaru mineralokortykoidów — podkreśla istotną rolę uwarunkowania genetycznego nadciśnienia.

Duże znaczenie miały badania nad wpływem czynników środowiskowych, takich jak nadmierne spożycie soli i alkoholu, otyłość, mała aktywność fizyczna czy powtarzające się bodźce stresowe.

Postęp wiedzy nad rolą układu nerwowego w patogenezie nadciśnienia tętniczego zawdzięczamy głównie nowym technikom badawczym. Wymienić tu należy przede wszystkim mikroneurografię, pozwalającą na bezpośrednią ocenę aktywności nerwów współczulnych u ludzi, a także metodę izotopową umożliwiającą określenie uwalniania noradrenaliny z poszczególnych narządów — serca i nerek.

Dzięki tym metodom wykazano zwiększoną aktywność współczulną w znacznym odsetku przypadków nadciśnienia tętniczego [5].

Warto wspomnieć, że na początku lat 50. jedyną metodą służącą ocenie aktywności współczulnej było oznaczanie noradrenaliny i adrenaliny we krwi i w moczu [6]. Została ona opracowana przez Ulfa Eulera — odkrywcę noradrenaliny, laureata Nagrody Nobla. Metoda oznaczania katecholamin, jak również metody oznaczania metabolitów katecholamin, przez wiele lat także służyły ocenie układu współczulnego.

W późniejszych dekadach doniosłe znaczenie miało wykazanie wpływu układu współczulnego na rozwój zmian w układzie naczyniowym. Interesujące wyniki przyniosły prace, w których wykazano wpływ zwiększonej aktywności współczulnej na powstawanie insulinooporności i zaburzeń lipidowych, często towarzyszących nadciśnieniu [7, 8].

Godna odnotowania jest też hipoteza, że anomalia naczyniowa, powodująca ucisk na rdzeń przedłużony, powoduje nadciśnienie tętnicze zależne od wzmożonej aktywności współczulnej [9, 10]. Tak więc teoria mozaikowa z czasem została wzbogacona o nowe fakty, świadczące o ważnej roli czynnika neurogennego w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego.

Na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci dokonał się burzliwy rozwój badań w dziedzinie patofizjologii układu renina-angiotensyna-aldosteron. Page był współodkrywcą angiotensyny, ale w owym czasie uwagę skupiono na jej działaniu wazokonstrykcyjnym.

Następne dziesięciolecia przyniosły poznanie udziału układu renina-angiotensyna w rozwoju zmian strukturalnych w układzie sercowo-naczyniowym.

Warto podkreślić, że rozwój badań nad układem renina-angiotensyna przechodził różne okresy, zależne od dynamicznego rozwoju technik badawczych. W początkowym okresie były one prowadzone na poziomie narządowym i tkankowym, a następnie zostały przeniesione na poziom komórkowy, subkomórkowy i molekularny.

Poznano wielokierunkowe działanie angiotensyny II, wykraczające poza działanie wazokonstrykcyjne. Wykazano, że angiotensyna II zwiększa aktywność współczulną i sekrecję aldosteronu, aktywuje różne czynniki wzrostowe, zwiększa sekrecję endoteliny i wpływa na czynniki krzepnięcia [11, 12].

Obecnie uważa się, że angiotensyna II wywiera uszkadzający wpływ na układ naczyniowy głównie przez nasilenie stresu oksydacyjnego [13]. Wyrażany jest pogląd, poparty badaniami doświadczalnymi i klinicznymi, że wzmożona aktywność układu renina-angiotensyna stanowi główne ogniwo, łączące nadciśnienie tętnicze z rozwojem miażdżycy w układzie naczyniowym.

Ostatnie badania rzuciły nowe światło na mechanizmy powstawania angiotensyny II przy udziale enzymu przekształcającego [14, 15].

Wykazano, że oprócz klasycznej postaci enzymu przekształcającego angiotensynę istnieje drugi enzym (ACE2), który w obrębie serca i nerek powoduje powstanie angiotensyny 1–9, z której powstaje angiotensyna 1–7, posiadająca właściwości naczyniorozszerzające i hipotensyjne. Postulowano, że ten szlak enzymatyczny może odgrywać ważną rolę w regulacji czynności akcji serca. Potwierdzają to badania doświadczalne, w których wykazano, że myszy pozbawione genu *ACE2* wykazują wybitnie upośledzoną kurczliwość mięśnia sercowego oraz scienienie ściany lewej komory.

Dla poznania roli układu renina-angiotensyna II w rozwoju nadciśnienia i zmian narządowych duże znaczenie miało uzyskanie doświadczalnego nadciśnienia transgenicznego.

Wprowadzenie do genomu szczura genu *Ren-2* myszy prowadzi do rozwoju ciężkiego nadciśnienia. Wykazano także, że wprowadzenie do genomu myszy ludzkiego genu angiotensynogenu lub genu reniny i angiotensynogenu wywołuje powstanie ciężkiego nadciśnienia i silnie wyrażonych zmian narządowych. Interesujący jest fakt, że wzrost ciśnienia tętniczego w tym modelu doświadczalnym w znaczącym stopniu jest zależny od wzmożonej aktywności mózgowego układu angiotensynergicznego [16].

W ciągu kilku dekad, które minęły od ogłoszenia teorii mozaikowej, dokonała się duża ewolucja po-

głódów na patofizjologiczne znaczenie aldosteronu, nieograniczone jedynie do wpływu na gospodarkę wodno-elektrolitową. Stwierdzono, że hormon ten jest wytwarzany także poza obrębem nadnerczy w komórkach śródbłonna i w kardiomiocytach [17].

Wykryto obecność receptorów dla aldosteronu w sercu, w ścianie naczynia, a także w mózgu. Liczne badania dostarczyły dowodów, że aldosteron pobudza procesy włóknienia w sercu, naczyniach i w nerkach [18–20].

Mówiąc o nowych elementach mozaiki Page'a, nie można pominąć burzliwego rozwoju badań nad znaczeniem zmienionej funkcji śródbłonna w rozwoju nadciśnienia tętniczego i zmian naczyniowych. Jak wiadomo, śródbłonek stanowi najbardziej rozległy układ endokryny, odznaczający się wybitną aktywnością biologiczną. Zabezpiecza on integralność ściany naczynia i jej prawidłową funkcję. Dzięki kilku fundamentalnym odkryciom poznano znaczenie fizjologiczne śródbłonna. W 1976 roku Moncada, Gryglewski, Bunting i Vane odkryli prostacykliny substancji wazodylatacyjnej [21]. W latach 80. Furgott i Zawadzki odkryli tlenek azotu — wykazujący wybitne właściwości wazodylatacyjne, antyproliferacyjne i antyagregacyjne [22].

W 1988 roku Yanagisawa i wsp. wyodrębnili endotelinę — substancję wydzieloną przez śródbłonek [23]. Jest to peptyd o wybitnych właściwościach wazokonstrykcyjnych i mitogennych. Stwierdzono, że w różnych postaciach nadciśnienia doświadczalnego sodowrażliwego ekspresja endoteliny w ścianie naczynia była zwiększona [24]. Podanie antagonistów receptorów endoteliny powodowało nie tylko obniżenie ciśnienia krwi, ale także regresję przerostu ściany naczynia. Wykazano również wzmożoną ekspresję genu dla endoteliny w ścianie drobnych tętniczek u ludzi z ciężkim nadciśnieniem pierwotnym [25].

Znaczenie endoteliny w regulacji ciśnienia krwi podkreślają obserwacje, że jej antagoniści, tacy jak bosentan czy darusentan, powodują u chorych z nadciśnieniem pierwotnym znaczące obniżenie ciśnienia tętniczego [26].

Kitamura i wsp. w kilka lat po odkryciu endoteliny zidentyfikowali nową substancję wazoaktywną w obrębie guza chromochłonnego — adrenomedullinę [27]. Peptyd ten wywiera działanie hipotensyjne zależne od zwiększonego wytwarzania tlenu azotu, działanie diuretyczne, natriuretyczne i antyproliferacyjne. Adrenomedullina hamuje sekrecję aldosteronu, endoteliny i insuliny. U chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym stężenie adrenomedulliny we krwi jest podwyższone. Przypuszcza się, że może ona ograniczać wpływ różnych czynników wazokonstrykcyjnych.

Wykrycie związków wazoaktywnych wytwarzanych przez śródbłonek i poznanie ich ścisłej współzależności wzbogaciło pierwotną koncepcję Page'a o nowe fakty, świadczące o tym, że ciśnienie tętnicze jest regulowane przez różne mechanizmy. Znaczenie patogenetyczne dysfunkcji śródbłonna, stwierdzanej w przebiegu nadciśnienia, jest przedmiotem kontrowersji. Istnieją jednak mocne dowody świadczące o tym, że uszkodzenie śródbłonna zapoczątkowuje rozwój zmian naczyniowych, a przede wszystkim miażdżycy.

Po upływie 32 lat od sformułowania teorii mozaikowej nadciśnienia Page w krótkim artykule, który ukazał się w czasopiśmie *Hypertension* w 1982 roku, podkreślił znaczenie nowo poznanych czynników, wpływających na regulację ciśnienia krwi, akcentując słuszność swojej koncepcji [28].

W kilka lat później inny wybitny znawca problematyki nadciśnienia — Edward D. Frohlich — uzupełnił model teorii mozaikowej o nowe elementy, takie jak wiek, płeć, masa ciała, nowo odkryte czynniki hormonalne i wzrostowe [29]. W monografii *Hypertension, Evaluation and Treatment* (1998 r.) podkreślił on znaczenie wieloczynnikowej patogenezy otyłości, przerostu lewej komory, niewydolności serca i niewydolności nerek. Ukazał czynniki patogenetyczne tych stanów chorobowych w nowym rozszerzonym kształcie klasycznej mozaiki Page'a [29].

Wielu autorów nazywa nadciśnienie tętnicze chorobą metaboliczną [30, 31]. Wynika to z faktu, że nadciśnienie tętnicze często współistnieje z takimi zaburzeniami, jak: otyłość, insulinooporność, zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej, hiperurykemia. Dzięki koncepcji nadciśnienia jako elementu zespołu metabolicznego stworzono podstawy do leczenia nadciśnienia, nieograniczającego się jedynie do obniżenia ciśnienia tętniczego.

Na przestrzeni ostatniej dekady należy odnotować duże zainteresowanie zależnością między małą masą urodzeniową a rozwojem nadciśnienia tętniczego w późniejszym okresie życia [32, 33]. Mechanizm tej zależności pozostaje wciąż nie w pełni poznany. Formułowane są różne hipotezy. Jedna z nich postuluje, że mniejsza masa urodzeniowa jest związana z upośledzeniem prawidłowego rozwoju nerek i zmniejszeniem liczby czynnych nefronów [34]. Należy w tym miejscu wspomnieć o bardzo interesujących, ostatnio opublikowanych badaniach, których autorzy stwierdzili zmniejszoną liczbę nefronów u chorych z nadciśnieniem pierwotnym w porównaniu z osobami z prawidłowym ciśnieniem [35]. Ponadto, w wielu badaniach (choć nie we wszystkich) potwierdzono istnienie odwrotnej zależności pomiędzy niską masą urodzeniową a zwiększoną

w wieku dorosłym sztywnością dużych tętnic, wyrażoną poprzez wzrost szybkości fali tętna [36, 37].

Nawiązując do obserwacji Hipokratesa, zwracających uwagę na znaczną sztywność naczyń u niektórych chorych, warto zwrócić uwagę na badania analizujące znaczenie przebudowy naczyń w etiopatogenezie nadciśnienia. Proces ten dotyczy zarówno mikrokrażenia, małych naczyń, jak i dużych naczyń tętniczych. W trakcie życia na wszystkich poziomach drzewa tętniczego zachodzą zmiany, które z jednej strony są konsekwencją wzrostu ciśnienia, ale równocześnie stanowią jego źródło. W związku z tym uzasadnione jest pytanie o początki procesu przebudowy naczyniowej. Wiele hipotez próbowało określić mechanizmy zmian zachodzących wraz z wiekiem w ścianie naczyniowej. Dwie z nich, zasługujące na szczególną uwagę, to wspomniana wcześniej hipoteza płodowa oraz telomerowa hipoteza starzenia się komórek [37].

Hipoteza telomerowa wskazuje na związek pomiędzy aktywnością telomerazy (enzymu warunkującego odbudowę skracanych telomerów, które decydują o zdolności komórki do podziałów) a stanem naczyń. Przyspieszenie starzenia naczyń w postaci ich usztywnienia w znacznej części można wyjaśnić skróceniem telomerów, co może być wynikiem niedoboru telomerazy. Zarówno wartość ciśnienia tętna, jak i sztywność naczyń koreluje ujemnie z długością telomerów, zarówno u osób młodych, jak i u osób w podeszłym wieku [38, 39]. Hipoteza telomerowa ściśle łączy się z teorią wolnorodnikową powstawania nadciśnienia, gdyż wolne rodniki są odpowiedzialne za przyspieszone skracanie telomerów w trakcie każdego cyklu komórkowego. Dodatkowe potwierdzenie tych obserwacji stanowią wyniki badań wskazujące, że uznany czynnik ryzyka miażdżycy — jakim jest homocysteina — zwiększa zużycie telomerów najprawdopodobniej za pośrednictwem wolnych rodników [37].

Przewlekły stan zapalny jest kolejnym z czynników odpowiedzialnych prawdopodobnie za zwiększone ryzyko rozwoju nadciśnienia. Zwiększone stężenie cytokin prowadzi do upośledzenia funkcji śródbłonna w zakresie produkcji substancji wazodylatacyjnych (przede wszystkim NO). Choć nadal nie przeprowadzono badań prospektywnych, analizy przekrojowe wskazują na związek pomiędzy podwyższeniem wskaźników zapalnych (białka C-reaktywnego, interleukiny 6, TNF- α) u chorych z nadciśnieniem w stosunku do osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego [40].

Na zakończenie należy podkreślić, że dynamiczny postęp wiedzy umożliwił poznanie nowych, wielorakich aspektów patogenezy nadciśnienia tętnicze-

go. Patrząc z perspektywy ostatniego półwiecza, można wyrazić opinię, że teoria mozaikowa Page'a — postulująca wieloczynnikowy charakter patogenezy nadciśnienia tętniczego — pozostaje wciąż aktualna, lecz niewątpliwie wymaga uzupełnienia o nowe, częściowo omówione w tej pracy, elementy.

Streszczenie

Od 1949 roku, kiedy Irvin Page po raz pierwszy zaprezentował teorię patogenezy nadciśnienia tętniczego zwaną teorią mozaikową, odkryto wiele nowych czynników, takich jak angiotensyna, peptydy natriuretyczne, prostacyklina, tlenek azotu, adrenomedullina, neuropeptyd Y oraz endotelina. Ponadto, w ostatnich latach dokonał się istotny postęp w zakresie wiedzy na temat roli układu współczulnego, znaczenia genów, sztywności ścian tętnic, metabolizmu sodu oraz procesów zapalnych.

W tym krótkim omówieniu podsumowano wyniki badań dotyczących roli niektórych spośród tych czynników w patogenezie nadciśnienia tętniczego.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, patogeneza Nadciśnienie Tętnicze 2003, tom 7, nr 3, strony 191–195.

Piśmiennictwo

1. Page I.H. Pathogenesis of arterial hypertension. JAMA 1949; 140: 451–458.
2. Page I.H. Hypertension Research. A Memoir 1920–1960, Pergamon Press, New York, 1988.
3. Ciechanowicz A. Molekularne podłoże nadciśnienia tętniczego — przegląd genów kandydatów. W: Ciechanowicz A., Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W. (red.). Genetyka chorób układu krążenia. Medycyna Praktyczna, Kraków 2002.
4. Pasiński T., Grodzicki T. Podłoże genetyczne powikłań nadciśnienia tętniczego w układzie sercowo-naczyniowym. W: Ciechanowicz A., Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W. (red.). Genetyka chorób układu krążenia. Medycyna Praktyczna, Kraków 2002.
5. Esler M. The sympathetic system and hypertension. Am. J. Hypertens. 2000; 13: 99S–105S.
6. Euler U.S., Hellner S. Excretion of noradrenaline, adrenaline and hydroxytyramine in urine. Acta Physiol. Scandinar. 1951; 22: 161.
7. Julius S., Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. Am. J. Hypertens. 1996; 9: 113S–20S.
8. Narkiewicz K. Rola układu współczulnego w rozwoju nadciśnienia tętniczego i jego powikłań. Post. Nauk. Med. 2002; 15: 123–128.
9. Jannetta P.J., Segal R., Wolfson S.K. i wsp. Neurogenic hypertension: Etiology and surgical treatment. Observations in 53 patients. Ann. Surg. 1985; 201: 391–398.
10. Januszewicz W., Ząbek M., Januszewicz A., Prejbisz A. Czy czynnik neurowaskularny odgrywa rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego? Nadciśnienie Tętnicze 2001; 5: 141–145.

11. Alexander R.W., Dzau U.J. Vascular biology. The past 50 years. *Circulation* 2000; 102: IV112–IV116.
12. Kokot F., Ficek R. Rola układu reninowo-angiotensynowo-aldosteronowego (RAA) w patogenezie nadciśnienia tętniczego. *Post. Nauk. Med.* 2002; 15: 117–122.
13. Rajagopalam S., Kuz S., Unnzel T. i wsp. Angiotensin II — mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation: contribution to alterations of vasomotor tone. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 1916–1923.
14. Crackower M.A., Sarao R., Oudit G.V. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002; 417: 822–828.
15. Boehm M., Nabel E.G. Angiotensin converting enzyme 2 — a new cardiac regulator. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1795–1797.
16. Szczepańska-Sadowska E. Doświadczalne modele genetyczne uwarunkowanego nadciśnienia tętniczego. W: Ciechanowicz A., Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W. (red.). *Genetyka chorób układu krążenia. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2002.
17. Takeda Y., Miyamori I., Yoneda T. i wsp. Production of aldosterone in isolated rat blood vessels. *Hypertension* 1995; 25: 170–173.
18. Brilla C.G., Zhou G., Matsubara L., Weber K.T. Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibrosis: response to angiotensin I and aldosterone. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1994; 26: 809–820.
19. Young M., Fullerton M., Dilley R. i wsp. Mineralocorticoids, hypertension and cardiac fibrosis. *J. Clin. Invest.* 1994; 93: 2578–2583.
20. Schmidt B.M.W., Schmieder R.E. Aldosterone — induced cardiac damage. Focus on blood pressure independent effects. *Am. J. Hypertens* 2003; 16: 80–86.
21. Moncada S., Gryglewski R., Bunting S. i wsp. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976; 263: 663–665.
22. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373–376.
23. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S. i wsp. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411–415.
24. Lariviere R., Deng L.Y. i wsp. Increased endothelin-1 gene expression in the endothelium of coronary arteries and endocardium in the DOCA-salt hypertensive rat. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1995; 27: 2123–2131.
25. Schiffrin E.L., Deng K.Y., Sventek P. i wsp. Enhanced expression of endothelin-gene in resistance arteries in severe human essential hypertension. *J. Hypertens.* 1997; 15: 57–63.
26. Nakov R., Pfarr E., Eberle S. on behalf of the HEAT Investigators: Darusentan: an effective endothelin A receptor antagonist for treatment of hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 583–589.
27. Kitamura K., Kangawa K., Kawamoto M. i wsp. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993; 192: 553–560.
28. Page I.H. The mosaic theory 32 years later. *Hypertension* 1982; 4: 177.
29. Frohlich E.D. *Hypertension: Evaluation and Treatment.* Williams and Wilkins, Baltimore 1998.
30. Czekalski S., Łochyńska K., Krupa D. i wsp. Nadciśnienie tętnicze jako choroba metaboliczna. *Terapia* 2000; 8: 27–29.
31. Sznajderman M. Miażdżycza a nadciśnienie tętnicze. *Czyniki Rzyżka* 2002; 2–3: 28–33.
32. Januszewicz W., Sznajderman M. Mała masa urodzeniowa a nadciśnienie tętnicze. *Postępy Nauk Medycznych* 2002; 15.
33. Barker D.J., Osmond C., Simmonds S.J. i wsp. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 1993; 306: 422–426.
34. Brenner B.M., Chertow G.M. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am. J. Kidney Dis.* 1994; 23: 171–175.
35. Keller G., Zimmer G., Hall G. i wsp. K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 101–108.
36. Thame M., Osmond C., Wilks R.J. i wsp. Blood pressure is related to placental volume and birth weight. *Hypertension* 2000; 35: 662–667.
37. Aviv A. Chronology versus biology: telomeres, essential hypertension, and vascular aging. *Hypertension* 2002; 40: 229–232.
38. Jeanclous E., Schork N.J., Kyviv K.O. i wsp. Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial. *Hypertension* 2000; 36: 195–200.
39. Benetos A., Okuda K., Lajemi M. i wsp. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension* 2001; 37 (supl. 2): 381–385.
40. Bautista L.E. Inflammation, endothelial dysfunction, and the risk of high blood pressure: epidemiologic and biological evidence. *J. Hum. Hypertens.* 2003; 17, 223–230.

