

## Biomarkeri prehipertenzije

Nataša Bogavac-Stanojević<sup>1\*</sup>, Zorana Jelić-Ivanović<sup>1</sup>, Lidija Memon<sup>2</sup>,  
Aleksandra Zeljković<sup>1</sup>, Jelena Vekić<sup>1</sup>, Jelena Kotur-Stevuljević<sup>1</sup>,  
Vesna Spasojević-Kalimanovska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za medicinsku biohemiju,  
Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Klinička laboratorija, Kliničko-bolnički centar „Bežanijska kosa”, Beograd, Srbija

\*Adresa za korespondenciju: Nataša Bogavac-Stanojević  
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za medicinsku biohemiju,  
Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd, Srbija, Tel: (+381 11) 3970272  
Fax: (+381 11) 3972840 E-mail: naca@pharmacy.bg.ac.rs

---

### Kratak sadržaj

Osobe sa sistolnim krvnim pritiskom (SKP) između 120 i 139 mm Hg i dijastolnim krvnim pritiskom (DKP) od 80 do 89 mm Hg ili sa prehipertenzijom imaju dva puta veću verovatnoću razvoja kardiovaskularnih bolesti (KVB) i veći rizik za razvoj hipertenzije. U ovoj studiji ispitivana je veza biomarkera KVB sa prehipertenzijom. U istraživanje je uključeno 99 normotenzivnih osoba. Određivane su koncentracije lipidnih parametara, visoko osetljivog C reaktivnog proteina, mokraćne kiseline (MK), fibrinogena i demografske karakteristike pacijenata. Utvrđena je pozitivna veza SKP sa indeksom telesne mase (ITM) i odnosom struka i kuka (indeks S/K) i negativna korelacija sa koncentracijama holesterola u lipoproteinima visoke gustine i apolipoproteina A-I. Takođe, visoke vrednosti indeksa S/K nezavisno od ostalih parametara doprinose povećanju SKP (standardizovani koeficijent  $\beta = 0.483$ ;  $p=0.002$ ). Veći indeks S/K ( $\beta = 9.380$ ,  $p = 0.004$ ) i viša koncentracija MK ( $\beta = 0.006$ ,  $p = 0.013$ ) povećavaju verovatnoću pojave viših vrednosti krvnog pritiska (KP). Kod normotenzivnih osoba više vrednosti KP su u vezi sa abdominalnom gojaznošću, pa cilj preventivnih mera treba da bude smanjenje indeksa S/K. Buduće studije bi pored proučavanja efekata lekova na smanjenje KP, trebalo da ispituju uticaj tih lekova na koncentraciju MK, u cilju nalaženja novih mogućnosti za smanjenje rizika za KVB.

**Ključne reči:** abdominalna gojaznost, mokraćna kiselina, indeks struk/kuk, kardiovaskularne bolesti

## Uvod

Brojna istraživanja, epidemiološke i kliničke studije ukazale su da je arterijska hipertenzija (HT) bolest koja ozbiljno utiče na zdravlje i kvalitet života ljudi (1). Osobe sa HT imaju visok rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti (KVB) i on se udvostručava sa svakim porastom krvnog pritiska (KP) za 20/10 mm Hg (2). Vrednosti sistolnog KP (SKP) i dijastolnog KP (DKP) deo su globalne procene rizika za desetogodišnje oboljevanje od KVB (3, 4) ili procene rizika za smrtnosti od fatalnog kardiovaskularnog događaja (5). Zato je rana identifikacija osoba sa rizikom za HT veoma bitna u prevenciji KVB i predstavlja važan prioritet javnog zdravlja (6).

Dijagnoza HT se postavlja ukoliko su izmerene vrednosti SKP više od 140 mm Hg i/ili vrednosti DKP više od 90 mm Hg (2). Međutim, osobe sa SKP između 120 i 139 mm Hg i dijastolnim krvnim pritiskom (DKP) između 80 i 89 mm Hg (prehipertenzija) imaju potencijalni rizik da kasnije u životu razviju HT (7). Ove osobe imaju dva puta veću verovatnoću razvoja KVB u odnosu na osobe sa optimalnim KP (SKP < 120 mm Hg i DKP < 80 mm Hg) (8). Primena preventivnih mera u modifikaciji faktora uključenih u razvoj prehipertenzije odložila bi nastanak HT i KVB.

U studijama rađenim na populacijama razvijenih zemalja utvrđena je veza između inflamacije, gojaznosti, parametara oksidativno-stresnog statusa i tradicionalnih faktora rizika sa prehipertenzijom i HT (9, 10). Međutim, slična istraživanja retko su sprovedena na populaciji Srbije. Potreba za ovakvim studijama je utoliko veća ako se u obzir uzme činjenica da je u zemljama u razvoju, uključujući i Srbiju, broj osoba sa HT i KVB u dramatičnom porastu (11). Smatra se da će u ovim zemljama 2025. godine prevalenca HT iznositi 60% (12). Neophodna su istraživanja na populacijama zemalja u razvoju kako bi se utvrdila relacija između modifikujućih faktora rizika sa prehipertenzijom sa ciljem da se primene odgovarajuće preventivne mere.

U ovoj studiji sprovedeno je istraživanje na zdravim osobama sa vrednostima SKP nižim od 140 mm Hg i DKP nižim od 90 mm Hg kako bi se utvrdila veza između biomarkera KVB sa visinom KP. Takođe, cilj je bio da se analizira sposobnost ovih parametara u proceni rizika za razvoj prehipertenzije.

## Materijal i metode

### *Ispitanici*

U istraživanju je učestvovalo 99 ispitanika (53 muškarca i 46 žena prosečne starosti  $54.11 \pm 11.12$  godina) koji su dolazili na redovne sistematske preglede u Dom zdravlja „Palilula“ i Dom zdravlja „Novi Beograd“. Kriterijumi za isključivanje prilikom formiranja grupe ispitanika bili su: prisustvo HT (SKP veći ili jednak 140 mm Hg i/ili DKP veći ili jednak 90 mm Hg), uzimanje antihipertenzivne terapije, prisustvo KVB, bilo koje druge sistemske inflamatorne (visoko osetljivi C reaktivni protein (hs-

CRP  $\geq 10$  mg/L)) (13) ili metaboličke bolesti, bolesti jetre ili bubrega. Sa svim učesnicima u istraživanju je obavljen standardizovan intervju. Sakupljeni su anamnestički podaci koji su uključivali: pol, godine, visinu, težinu, KP, osnovne životne navike i porodičnu istoriju KVB u prvostepenom srodstvu. Iz podataka za visinu i težinu izračunat je indeks telesne mase (ITM), a iz podataka za obim struka i kuka odnos obima struk/kuk (indeks S/K).

Ispitanici su klasifikovani u tri kategorije na bazi JNC VI i WHO-ISH kriterijuma: optimalni KP (SKP manji od 120 mm Hg i/ili DKP manji od 80 mm Hg), normalni KP - prehipertenzija (SKP od 120 do 129 mm Hg i/ili DKP od 80 do 84 mm Hg), ili visoki normalni KP - prehipertenzija (SKP od 130 do 139 mm Hg i/ili DKP od 85 do 89 mm Hg) (14, 15). Ukoliko su SKP i DKP u različitim kategorijama, ispitanici su svrstavani u kategoriju sa višim KP. KP je definisan kao srednja vrednost iz dva merenja koja je obavio lekar, a pacijent je bio u sedećem položaju.

Istraživanje je planirano i sprovedeno prema etičkim principima u skladu sa Deklaracijom iz Helsinkija, a na osnovu odobrenja Etičkog komiteta za klinička ispitivanja Farmaceutskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi ispitanici su dali pismeni pristanak za učestvovanje u istraživanju.

### ***Biohemijske analize***

Uzorci krvi iz prednje kubitalne vene su uzeti od svih ispitanika posle dvanaestočasovnog noćnog gladovanja. Krv je uzeta u epruvete sa EDTA, citratom ili separacionim gelom. Serum i plazma su odvojeni od krvnih ćelija u roku od jednog sata, a uzorci su zatim podeljeni u porcije od 200  $\mu$ L i čuvani u zamrzivaču na  $-80^{\circ}\text{C}$  do izvođenja analiza. Koncentracije ukupnog holesterola (UH), holesterola u lipoproteinima niske gustine (LDL-h), holesterola u lipoproteinima visoke gustine (HDL-h), triglicerida (TG), apolipoproteina B (apoB), apolipoproteina AI (apoA-I) i mokraćne kiseline (MK) određene su standardnim biohemijskim metodama. Hs-CRP je meren latex-imunoturbidimetrijskom metodom reagensima firme Quantex hs-CRP kit, BLOKIT, Barcelona, Spain. Koncentracija lipoproteina (a) [Lp(a)] je takođe određivana imunoturbidimetrijskom metodom uz korišćenje reagenasa firme (BLOKIT, Barcelona, Spain). Fibrinogen je meren u citratnoj plazmi Clauss metodom sa ACL 200 Instrumentation laboratory reagensima.

### ***Statistička analiza***

Kako bi se utvrdilo da li su podaci distribuirani po normalnoj raspodeli korišćen je Kolmogorov-Smirnov test. Pre analize parametara sa log normalnom raspodelom izvršena je njihova logaritamska transformacija (Tg, Lp(a), hs-CRP). Za analizu rezultata upotrebljena je analiza varijanse (ANOVA) i Tucky post hoc test.

Jačina veze između SKP i DKP sa ispitivanim parametrima proverena je pomoću Spearman-ove neparametarske analize, dok je multipla linearna regresiona analiza primenjena za ispitivanje nezavisnih faktora uticaja na varijacije u visini SKP i DKP po forward principu selekcije. Korišćena je ordinalna regresiona analiza za analiziranje prediktivne sposobnosti ispitivanih parametara na nivo KP. Kao zavisna promenljiva korišćena je varijabla za KP podeljena u 3 kategorije na osnovu JNC VI i WHO-ISH kriterijuma (15). Korišćen je proporcionalni Odds model u kome je pretpostavljeno da je OR između svakog susednog nivoa KP isti.

Vrednosti u tabelama za parametre sa normalnom raspodelom prikazane su kao aritmetička srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija ( $\bar{x} \pm SD$ ). Za log-normalno distribuirane parametre, vrednosti su prikazane kao geometrijska srednja vrednost i 95% interval pouzdanosti (CI) za geometrijsku sredinu.

Statistička obrada podataka izvedena je statističkim programima MS Excel i MedCalc (verzija 9.6.3; Mariakerke, Belgija). Statistička značajnost bila je dokazana u svim slučajevima kada je verovatnoća iznosila  $p \leq 0.05$  (dvostrani test).

## Rezultati

Opšte kliničke i demografske karakteristike učesnika u studiji, koji su klasifikovani u tri grupe na osnovu vrednosti KP, prikazane su u Tabeli I. Nakon primene ANOVA analize dokazan je značajan pad koncentracija HDL-h i porast koncentracija MK i indeksa S/K sa porastom KP. Takođe, koncentracija fibrinogena razlikovala se značajno između ispitivanih grupa. Na osnovu rezultata Tukey's *post hoc* testa, osobe sa normalnim KP imaju značajno viši fibrinogen u odnosu na osobe sa optimalnim KP ( $p=0.041$ ). HDL-h je značajno viši kod osoba sa optimalnim KP u odnosu na osobe sa normalnim KP ( $p=0.024$ ) i osobe sa visokim normalnim KP ( $p=0.034$ ). Osobe sa visokim normalnim KP imaju značajno više koncentracije MK u odnosu na osobe sa optimalnim KP ( $p=0.031$ ) kao i značajno veći indeks S/K u odnosu na osobe sa normalnim KP ( $p=0.008$ ).

**Tabela I** Demografski parametri i faktori rizika KVB u tri grupe KP kod normotenzivnih osoba  
**Table I** Demographic data and CHD risk parameters in the three nonhypertensive blood- pressure categories

	Optimalni KP (16)	Normalni KP (56)	Visoko normalni KP (27)	p <sup>1</sup>
Starost, godine	53,94±13,05	56,00±11,00	52,70±10,19+	0,430
Pol, M/Ž	6/10	29/27	18/9	
ITM, kg/m <sup>2</sup>	25,02±2,38	25,61±3,13	26,75±3,05	0,139
Indeks S/K	0,80±0,106	0,81±0,09	0,84±0,102 <sup>b**</sup>	0,006
UH, mmol/L	5,32±0,87	5,26±0,93 <sup>a*</sup>	5,39±0,57 <sup>a*</sup>	0,789
TG, mmol/L <sup>‡</sup>	1,22 (0,83-1,81)	1,33 (0,86-2,05)	1,49 (0,85-2,61)	0,375
LDL-h, mmol/L	3,31±0,78	3,45±0,82	3,63±0,62	0,406
HDL-h, mmol/L	1,41±0,38	1,14±0,33	1,13±0,36	0,021
Lp(a), mg/L <sup>‡</sup>	102,97 (40,58- 261,28)	91,96 (29,55 – 286,15)	100,93 (23,19-439,24)	0,918
ApoB, g/L	1,27±0,29	1,26±0,26	1,31±0,18	0,348
ApoAI, g/L	2,03±0,46	1,81±0,43	1,79±0,43	0,166
Fibrinogen, g/L	4,59±1,52	3,73±1,15 <sup>a*</sup>	4,35±1,09	0,016
CRP <sup>‡</sup> , mg/L	1,10 (0,42-2,83)	1,25 (0,38-4,10)	1,11 (0,36-3,47)	0,870
MK, μmol/L	247,8±56,17	285,38±77,78	315,96±99,94 <sup>a*</sup>	0,039

Kontinuirane varijable su prikazane kao srednja vrednost ± standardna devijacija (SD), kategoričke varijable su prikazane kao apsolutne frekvence; <sup>‡</sup> Za TG i Lp(a) prikazane su geometrijska srednja vrednost i 95% interval pouzdanosti srednje vrednosti. <sup>1</sup> Upoređivanje je vršeno ANOVA testom \*\*\**P*<0.001; \*\**P*<0.01; \**P*<0.05 (Tukey's *post hoc* test).

<sup>a</sup> Značajno različit od grupe sa optimalnim KP nakon primene Tukey's *post hoc* testa.

<sup>b</sup> Značajno različit od grupe sa normalnim KP nakon primene Tukey's *post hoc* testa.

Povezanost visine SKP i DKP sa određivanim i merenim biomarkerima ispitivana je Spearman-ovom korelacionom analizom i prikazana je u Tabeli II. Utvrdili smo da je povišena koncentracija TG i MK u korelaciji sa višim vrednostima SKP. SKP je u pozitivnoj korelaciji sa ITM i indeksom S/K. Koncentracija HDL-h i apoAI je u negativnoj korelaciji sa SKP. Porast vrednosti DKP je uslovljen samo porastom ITM.

**Table II** Korelacija između SKP i DKP sa faktorima rizika KVB

**Table II** Correlations between systolic and diastolic blood pressure and CHD risk parameters

	SKP		DKP	
	r	p	r	p
ITM, kg/m <sup>2</sup>	0,225	0,025	0,269	0,009
Indeks S/K	0,569	<0,001		
TG, mmol/L	0,205	0,045		
HDL-h, mmol/L	-0,285	0,004		
ApoAI, g/L	-0,190	0,060		
MK, μmol/L	0,313	0,002		

Da bi se ispitao nezavisni uticaj biomarkera na visinu SKP i DKP, ovi parametri su uključeni u *forward stepwise* multiplu regresionu analizu. Dobijeni rezultati pokazali su da visoke vrednosti indeksa S/K nezavisno od ostalih parametara doprinose povećanju SKP (standardizovani koeficijent  $\beta = 0.483$ ;  $p=0.002$ ;  $R^2 = 0.234$ ). Ni jedan od ispitivanih parametara nije nezavisna determinanta visine DKP.

Ordinalna regresiona analiza je korišćena za analiziranje prediktivne sposobnosti ispitivanih parametara na nivo KP. Analizom je dokazano da veći indeks S/K ( $\beta = 9.380$ ,  $p = 0.004$ ) i viša koncentracija MK ( $\beta = 0.006$ ,  $p = 0.013$ ) povećavaju verovatnoću za pojavu viših vrednosti KP. Slično visoke koncentracije HDL-h su prediktori nižeg KP ( $\beta = -1.235$ ,  $p = 0.030$ ).

## Diskusija

U ovoj studiji je dokazano: 1. da postoji korelacija između SKP i lipidnih parametara (TG, HDL-h i apo A-1), parametara gojaznosti (indeksa S/K i ITM) i MK, a jedini nezavisni prediktor varijacije u veličini SKP je indeks S/K; 2. na osnovu koncentracija MK, HDL-h i vrednosti indeksa S/K mogu se sa značajnom verovatnoćom predvideti više vrednosti KP.

Rezultati iz naše studije o vezi SKP sa parametrima gojaznosti i lipidnog statusa su očekivni. Vrednosti SKP se povećavaju sa porastom indeksa S/K, ITM i sa porastom koncentracije TG i obrnuto opadaju sa porastom koncentracija HDL-h i apo A-1. Kod gojaznih osoba povišene koncentracije insulina dovode do povećane resorpcije natrijuma u bubrezima (16), do povećanog volumena krvi, do povećane aktivnosti simpatikusa i na kraju do HT. Osobe sa visceralnom gojaznošću imaju više koncentracije insulina u cirkulaciji u odnosu na osobe sa subkutanom gojaznošću (17), tako da se kod osoba sa većim indeksom S/K ranije razvija HT. Jedini nezavisni prediktor viših vrednosti arterijskog KP u našoj studiji je indeks S/K. Korekcija je izvršena sa svim ispitivnim parametrima, što znači da će visoke vrednosti indeksa S/K povećavati arterijski KP i kod osoba sa niskim ITM. Slični rezultati su dobijeni i u Cardiovascular Disease Prevention Project studiji (18) gde je dokazana značajna korelacija indeksa S/K sa KP kod muškaraca i žena bele rase, ali ne i kod afričkih Amerikanaca nakon normalizacije za ITM. U radu publikovanom na učesnicima ARIC studije ista zavisnost je dokazana kod obe rase (19). I u istraživanjima koja su rađena na populacijama država u razvoju dokazana je veza visokog KP sa indeksom S/K koji je, u poređenju sa drugim antropometrijskim parametrima, pokazao najjaču korelaciju sa SKP ali i DKP (20, 21, 22). Ovaj podatak je od značaja jer daje dodatne informacije o pravilnoj primeni preventivnih i terapijskih mera za HT. Smanjenje telesne težine je prva preporuka za gojazne osobe sa HT i smatra se najefikasnijim nefarmakološkim tretmanom ovih osoba. Gubitkom telesne težine povećava se insulinska osetljivost i smanjuje se aktivnost simpatičkog nervnog sistema. Za razliku od osoba sa HT, a na osnovu rezultata naše studije i studija koje su rađene na drugim normotenzivnim populacijama, evidentno je da bi kod ove grupe osoba smanjenje abdominjalne gojaznosti bilo od većeg značaja za redukciju prehipertenzije nego samo redukcija telesne mase (23).

Značajan podatak iz naše studije je taj da indeks S/K može da posluži i u predviđanju pojave prehipertenzije. Indeks S/K je značajan prediktor normalnog i visokog normalnog KP (prehipertenzija) sa beta koeficijentom od 9,38. Ukoliko osoba ima veću abdominjalnu gojaznost, imaće i veću verovatnoću da će razviti prehipertenziju, a kasnije i HT. Još neka istraživanja su potvrdila da je indeks S/K bolji prediktor bolesti koje su posledica gojaznosti u odnosu na ITM (24, 25).

Osim indeksa S/K i za MK je pokazana pozitivna korelacija sa SKP. Veza između visokih vrednosti MK i visokog KP može da se objasni smanjenim protokom krvi kroz bubrege, što je česta pojava u HT, a slab protok krvi kroz bubrege stimuliše resorpciju urata (26). Rezultat HT je i mikrovaskularna bolest koja dovodi do lokane tkivne ishemije (27), oslobađanja laktata koji blokira sekreciju urata u proksimalnim tubulima bubrega. U našoj studiji je potvrđeno da opisani mehanizmi funkcionišu i kod normotenzivnih osoba. Veza između visokog SKP i MK je utoliko značajnija ukoliko se u obzir uzmu i mehanizmi kojima MK oštećuje zid krvnih sudova i dovodi do KVB. Visoke vrednosti MK dovode se u vezu sa disfunkcijom endotela, produkcijom citokina iz leukocita i hemokina iz glatkih mišićnih ćelija. Ovo ukazuje na potencijalnu ulogu MK u sistemskom inflamatornom odgovoru koji je u vezi sa KVB (28).

Iako su neke studije dokazale da HT i prehipertenzija dovode do porasta koncentracije MK i tako povećavaju rizik za KVB, u našoj studiji je utvrđeno da MK može da predvidi pojavu višeg KP kod normotenzivnih osoba. U studiji Masuo i sradnika koja je rađena na 433 muškaraca 1,0-mg/dL povećanja u MK predviđa povećanje KP za 27mm Hg, u periodu od 5 godina praćenja (29).

Postavlja se pitanje da li bi lekovi koji snižavaju koncentraciju MK doprineli sporijem razvoju HT i samim tim smanjili rizik od razvoja KVB. Diuretici, tiazidi, povećavaju koncentraciju MK jer stimulišu resorpciju natrijuma i urata u proksimalnim tubulima (30). Međutim, rađeni su eksperimenti na pacovima koji su hranjeni fruktozom uz primenu alopurinola. Pacovi koji nisu primali navedeni lek razvili su metabolički sindrom, imali su povišene TG, KP, MK, insulin i telesnu masu. Primena alopurinola u drugoj grupi pacova sprečila je pojavu ovih efekata (31). U studiji sprovedenoj na ljudima dokazan je dozno zavisani efekat alopurinola na endotelnu funkciju. Zaključak studije je da je to posledica redukovanih oksidativnog stresa, a ne redukcije urata (32). Slično, u novijim studijama je dokazano da hipolipemici osim što utiču na lipide deluju i na MK. Prve studije su proučavale dejstvo fibrata (fenofibrata) na koncentraciju MK i već tada se pretpostavilo da fenofibrati snižavaju nivo MK u cirkulaciji tako što povećavaju izlučivanje urata i to nezavisno od promena u nivou lipida (33). Osim fenofibrata u novijim studijama se uočio efekat statina (atorvastatina) na sniženje MK, ali mehanizam dejstva još nije utvrđen (34).

Iz svega sledi zaključak da su kod normotenzivnih osoba više vrednosti KP u direktnoj vezi sa abdominalnom gojaznošću i da preventivne mere u razvoju HT treba da budu usmerene ne samo na sniženje IMT već prvenstveno na smanjenje indeksa S/K. Iako se još uvek sa sigurnošću ne zna da li visok KP uslovljava visoke koncentracije MK ili je obrnuto, u ovoj studiji je pokazano da zavisnost postoji i kod normotenzivnih osoba, a da buduće studije treba da proučavaju uticaj lekova koji će delovati ne samo na visinu KP već i na koncentraciju MK i na taj način višestruko povoljno uticati na smanjenje rizika od KVB.



## Zahvalnica

Ovaj rad je finansijski podržan sredstvima Ministarstva prosvete i nauke Republike Srbije (Projekat br. 175035).

## Literatura

1. National Clinical Guidance Centre, Hypertension (NICE CG127) 2011. [www.nice.org.uk/nicemedia/live/13561/56007/56007.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13561/56007/56007.pdf)
2. Arterijska hipertenzija. Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. 2005. <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2008/Sa%20Zdravlja/dokumenta/Vodici/ARTERIJSKA%20HIPERTENZIJA.pdf>
3. National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143–421.
4. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105:310–5.
5. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987–10036.
6. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747–57.
7. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men. *JAMA* 2002;287:1003-10.
8. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Agespecific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
9. Zhang Y, Lee ET, Devereux RB, Yeh J, Best LG, Fabsitz RR et al. Prehypertension, diabetes, and cardiovascular disease risk in a population-based sample. *Hypertension* 2006;47:410-4.
10. King DE, Egan BM, Mainous AG, Geesey ME. Elevation of C-reactive protein in people with prehypertension. *J Clin Hypertens* 2004;6:562-8.
11. Nacionalni program prevencije, lečenja i kontrole kardiovaskularnih bolesti u republici Srbiji do 2020. godine. <http://www.minzdravlja.info/downloads/Zakoni/Strategije/NacionalniProgramKardioloskeZdravstveneZastite.pdf>
12. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-23.

13. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
14. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46. [Erratum, *Arch Intern Med* 1998;158:573.]
15. Guidelines Subcommittee. World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
16. de Fronzo, R. A. The effect of insulin on renal sodium metabolism: a review with clinical implications. *Diabetologia* 1981. 21: 165-71.
17. Pouliot MC, Després JP, Nadeau A, Moorjani S, Prud'Homme D, Lupien PJ **et al.** Visceral obesity in men: association with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes*. 1992. 41: 826-34.
18. Lackland DT, Orchard TJ, Keil JE, Saunders DE Jr, Wheeler FC, Adams-Campbell LL, **et al.** Are race differences in the prevalence of hypertension explained by body mass and fat distribution? A survey in a biracial population. *Int J Epidemiol*. 1992. 21: 236-45.
19. Harris MM, Stevens J, Thomas N, Schreiner P, Folsom AR. Associations of fat distribution and obesity with hypertension in a bi-ethnic population: (The ARIC Study). *Obes Res* 2000;8:516-24.
20. Adair LS. Dramatic rise in overweight and obesity in adult Filipino women and risk of hypertension. *Obes Res* 2004;12:1335-41.
21. Biswas M, Manna CK. Prevalence of hypertension and sociodemographic factors within the scheduled caste community of the district Nadia, West Bengal, India. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2011;18:179-85.
22. Al-Sharbatti S, Shaikh R, Mathew E, Sreedharan J, Muttappallymyalil J, Basha S. The Use of Obesity Indicators for the Prediction of Hypertension Risk among Youth in the United Arab Emirates, Iran *J Public Health* 2011;40:33-40.
23. [Wing RR](#), [Lang W](#), [Wadden TA](#), [Safford M](#), [Knowler WC](#), [Bertoni AG](#), et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. referenca o fizičkoj aktivnosti. [Diabetes Care](#) 2011;34:1481-6.
24. Janssen I, Katzmarzyk P, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004;79:379-84.
25. See R, Abdullah SM, McGuire DK, Khera A, Patel MJ, Lindsey JB, et al. The Association of Differing Measures of Overweight and Obesity With Prevalent Atherosclerosis: The Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:752-9.
26. Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, Suarez DH, Aristimuno GG. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Arch Intern Med* 1980;93:817-21.
27. Puig JG, Ruilope LM. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. *J Hypertens* 1999;17:869-72.
28. Puddu P, Puddu GM, Cravero E, Vizioli L, Muscari A. The relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular diseases: Molecular mechanisms and clinical implications. *J Cardiol* 2012;59: 235-42.
29. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003; 42:474-80.

30. Ohshiro K, Sakima A, Nakada S, Kohagura K, Yamazato M, Tana T, et al. Beneficial effect of switching from a combination of angiotensin II receptor blockers other than Losartan and Thiazides to a fixed dose of Losartan/Hydrochlorothiazide on uric acid metabolism in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens* 2011;33:565-70.
31. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290:F625–31.
32. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006;114:2508-16.
33. Milionis HJ, Elisaf MS. Management of hypertension and dyslipidaemia in patients presenting with hyperuricaemia: case histories. *Curr Med Res Opin* 2000;16:164-70.
34. Giral P, Bruckert E, Jacob N. Homocysteine and lipid lowering agents: a comparison between atorvastatin and fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2001;154:421-7.

# Biomarkers of prehypertension

Nataša Bogavac-Stanojević<sup>1\*</sup>, Zorana Jelić-Ivanović<sup>1</sup>, Lidija Memon<sup>2</sup>,  
Aleksandra Zeljković<sup>1</sup>, Jelena Vekić<sup>1</sup>, Jelena Kotur-Stevuljević<sup>1</sup>,  
Vesna Spasojević-Kalimanovska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Medical Biochemistry,  
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

<sup>2</sup> Clinical Chemistry laboratory, Clinical Centre Bežanijska kosa, Belgrade, Serbia

\*Address for correspondence: Nataša Bogavac-Stanojević

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Medical Biochemistry,  
Belgrade, Serbia, Phone: (+381 11) 3970272 Fax: (+381 11) 3972840

E-mail: naca@pharmacy.bg.ac.rs

---

## Summary

Prehypertension, which was defined as a systolic blood pressure (SBP) between 120 and 139 mmHg or a diastolic blood pressure (DBP) between 80 and 89 mmHg is shown to be associated with a twofold higher risk of cardiovascular disease (CVD) in addition to a higher risk of developing hypertension. We examined the association between CVD biomarkers and prehypertension in 99 adults who were free of hypertension. We measured concentrations of lipid parameters, high sensitivity serum C-reactive protein, uric acid (UA), fibrinogen and collected demographic data. The SBP positively correlated with body mass index (BMI), waist-to-hip ratio (WHR), triglycerides and UA and negatively with high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I concentrations. There was independent association of higher WHR with higher SBP (standardized coefficients  $\beta = 0.483$ ;  $p=0.002$ ). The ordinal regression analysis revealed that WHR ( $\beta = 9.380$ ,  $p = 0.004$ ) and UA concentration ( $\beta = 0.006$ ,  $p = 0.013$ ) were predictors of higher blood pressure (BP). Higher BP in asymptomatic persons is associated with abdominal obesity. Lifestyle modifications, especially WHR reduction, should be recommended to individuals with prehypertension. Therapy with positive effect on BP and UA concentration may improve CVD management. These should be further investigated in longitudinal population-based studies.

**Key words:** abdominal obesity, uric acid, asymptomatic persons, waist-to-hip ratio,  
cardio vascular disease

---