

未治療高血圧症における心拍数と BNP および心機能・臨床的因子との関連性

久能 守 関 晋 吾

東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科 (指導: 望月正武教授)

(受付 平成 18 年 5 月 22 日)

ASSOCIATION OF HEART RATE WITH BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE, CARDIAC FUNCTION AND CLINICAL FACTORS IN UNTREATED HYPERTENSIVE PATIENTS

Mamoru KUNOH and Shingo SEKI

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

Heart rate (HR) is thought to be a predictor of cardiovascular events and to affect cardiac contractility. Recently, brain natriuretic peptide (BNP) has been suggested to also have prognostic value to identify cardiovascular risk in patients without heart failure. In this study, we evaluated the association of HR with several clinical variables, especially BNP and cardiac function. To assess the clinical significance of HR, we examined 126 patients with untreated hypertension (70 men and 56 women; mean age, 58.2 ± 10.8 years; systolic pressure 165.0 ± 15.1 mmHg; diastolic pressure, 99.7 ± 9.2 mmHg). These patients were divided into 3 groups on the basis of HR: low HR (HR < 75 bpm; $n=57$; mean HR, 65.6 ± 5.6 bpm); moderate HR (HR, 75-85 bpm; $n=41$; mean HR, 79.1 ± 2.7 bpm); and high HR (HR > 85 bpm; $n=28$; mean HR, 94.5 ± 9.9 bpm). In the high HR group, several variables showed more clinical disadvantage compared with other groups, such as higher BNP, noradrenaline, and lower ejection fraction on echocardiography. The number of patients with a metabolic syndrome-like disorder was higher in the high HR group (38.7%) than in the moderate HR group (35.48%) or the low HR group (25.8%). In all patients, HR was positively correlated with levels of BNP ($r=0.281$, $p=0.0015$), noradrenaline ($r=0.337$, $p=0.0020$), and uric acid ($r=0.275$, $p=0.0361$). The groups did not differ significantly in age, diastolic function by ultrasonic cardiography, ventricular mass index, or creatinine levels. Our results suggest that an increase in heart rate may affect systolic function by causing sympathetic hyperactivity and metabolic impairment and would be important for the treatment of essential hypertension.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2006; 121: 183-90)

Key words: heart rate, hypertension, brain natriuretic peptide, cardiac contractility

I. 緒 言

ヒト以外の哺乳類では、心拍数と平均寿命の間に負の相関関係があることが知られており、各々の動物種における一生涯に定められた心拍数はその平均寿命との積において平均値が一定とされ、

さらに普遍的な生物学的スケーリングと死亡率の研究で算出された値 (心拍 1 回あたりの基礎エネルギー消費量/身体原子量) においてもこれとほぼ近似を成していることが報告されている¹⁾。このことから、心拍数がヒトの寿命にどのような影響を与えるかが議論される一方、心拍数が疾病に与

える影響、とくに血圧との関係において、心血管系疾患さらには非心血管死のリスクと関連することが示されてきた。たとえばシカゴの疫学研究では、男性について心拍数の増加は、あらゆる原因による死亡や冠動脈疾患による死亡と関連することが示された²⁾。Framingham 研究でも、男性における冠動脈疾患による死亡、および突然死は心拍数との関連性がみられる³⁾。NHANES 研究では、安静時脈拍数が 84/分以上の高齢男性や全年齢の女性で冠動脈疾患の発症が高かった⁴⁾。また近年、高齢化や生活様式の変化に伴い、高血圧症は患者数も多く、そのリスクの層別化は治療上重要な問題である。

本研究では、未治療高血圧症患者における心拍数と、心筋障害の指標や心血管系イベントの予後予測因子として最近注目されている brain natriuretic peptide (BNP)⁹⁾、および心臓超音波検査による心機能との関連性を、他の臨床因子と交えて評価し、高血圧症における心拍数の臨床的意義を検討した。

II. 対象と方法

1. 対象

東京慈恵会医科大学青戸病院循環器内科外来を受診した、次の条件を満たすものを対象とした。高血圧を示し、降圧薬による治療を受けていない男性 70 名、女性 56 名の計 126 名である。高血圧の定義は外来安静時の座位血圧が 140/90 mmHg 以上とした。高血圧緊急症、うっ血性心不全、虚血性心疾患、心筋症、重篤な弁膜症、妊娠などを有する患者や、慢性腎不全で透析中の患者は予め除外した。年齢、収縮期血圧と拡張期血圧、心拍数の各々の平均値を Table 1 に示した。平均年齢お

Table 1. Patient profile

Gender, F/M	56/70
Age (y)	58.2±10.8
Systolic pressure (mmHg)	165.0±15.1
Diastolic pressure (mmHg)	99.7±9.2
Heart rate (bpm)	76.4±12.9

Table 2. Clinical parameter and characteristics in each group

	Group Low (n=57)	Group Moderate (n=41)	Group High (n=28)
Age (y)	59.2±10.4	58.0±12.3	56.7±9.6
Sex, Female/Male	25/32	17/24	14/14
Body mass index (Kg/m ²)	23.9±4.4	25.2±5.1	24.1±4.1
Systolic pressure (mmHg)	163.3±10.7	164.6±16.7	169.0±19.4***
Diastolic pressure (mmHg)	98.4±8.5	100.0±7.9	101.9±12.0*†
Average HR (bpm)	65.6±5.5	79.1±2.7	94.5±9.9***††
Diabetes (%)	7.1	4.5	13.8
FPG (mg/dl)	99.6±12.6	97.8±8.4	106.1±12.3
Metabolic impairment (%)	25.80	35.48	38.70
Labo data			
BNP (pg/ml)	32.12±27.7	30.5±44.3	56.3±92.0*†
Noradrenaline (pg/ml)	349.9±155.5	483.0±274.5*	513.9±225.5***†
Aldosterone (pg/ml)	81.0±34.1	94.2±44.5	80.8±40.0
Uric acid (mg/dl)	5.0±1.9	5.6±1.4	6.0±1.9
Cr (mg/dl)	0.69±0.26	0.73±0.32	0.63±0.36
Lipid			
TC (mg/dl)	202.9±27.3	201.9±24.3	208.5±37.3
TG (mg/dl)	137.5±72.7	129.3±72.6	97.5±39.5
HDL-C (mg/dl)	53.3±12.7	53.1±9.7	50.1±21.1

Group Low : HR < 75 bpm ; Group Moderate : 75 bpm < HR < 85 bpm ; Group High : 85 bpm < HR.

HR : heart rate, FPG : fasting plasma glucose, BNP : brain natriuretic peptide, Cr : creatine, TC : total cholesterol, TG : triglyceride, HDL-C : high density lipoprotein cholesterol

p* < 0.05, *p* < 0.01, ****p* < 0.001 vs. Group Low †*p* < 0.05, ††*p* < 0.01 vs. Group Moderate

よび平均心拍数は、Framingham 研究の平均年齢・心拍数である男性 54.9 歳・77/分、女性 57.3 歳・79.9/分と比較的近似していた³⁾。なお、本研究の施行に関して、慈恵医大および慈恵医大附属青戸病院での倫理委員会の承認を得た上で、すべての対象患者に対して説明し同意を得た。

2. 方法

126 名を心拍数によって、低心拍数群 (75/分未満)、中等度心拍数群 (75~84/分)、高心拍数群 (85/分以上) の 3 つの群に分けた (Table 2)。分別に用いた心拍数は NHANES 研究や⁴⁾、Framingham 研究³⁾ の方法を参考にした。すなわち脈拍 84-85/分が、死亡や疾患発症リスクが増大する分岐点と思われる。心拍数は 12 誘導心電図で決定し、血圧値は安静 5 分後座位にて、左右いずれかの肘動脈で自動血圧計 (ES-P2000A, テルモ社製) を用いて測定した値を用いた。血液生化学検査は、安静座位 10 分後に採血し得られたサンプルを用いた。血漿 BNP は RIA 固相法 (Shiono-RIA, 塩野義製薬) を用いて測定した。心臓機能評価として、経胸壁心臓超音波検査を十分経験のある者が行い、

SONOS-2500 (ヒューレット・パッカード社製)・SSD 2200 (アロカ社製) のいずれかを用いた。

3. 統計

すべての測定結果は、平均値±標準偏差 (Mean±S.D.) で表記した。解析は統計解析ソフト (StatView version 5.0, SAS Institute) を用いて、心拍数と臨床因子の相関は 2 連続変数の回帰分析で、多群間における有意差は分散分析を用いて、各々 $p < 0.05$ を有意とした。

III. 結 果

心拍数により分けられた群間において、年齢は低心拍数群より 59.2 ± 10.4 歳、 58.0 ± 12.3 歳、 56.7 ± 9.6 歳であり有意差を認めなかった。Body mass index (BMI) も 3 群間で有意差を認めなかった。収縮期血圧は低心拍数群と中等度心拍数群では有意差を認めなかったが、高心拍数群では他の 2 群と比較して有意な血圧上昇を認めた。拡張期血圧は低心拍数群と高心拍数群との間で有意差を認めた。糖尿病の有病率は高心拍数群で高かったが、他の 2 群との有意差は無かった (Group

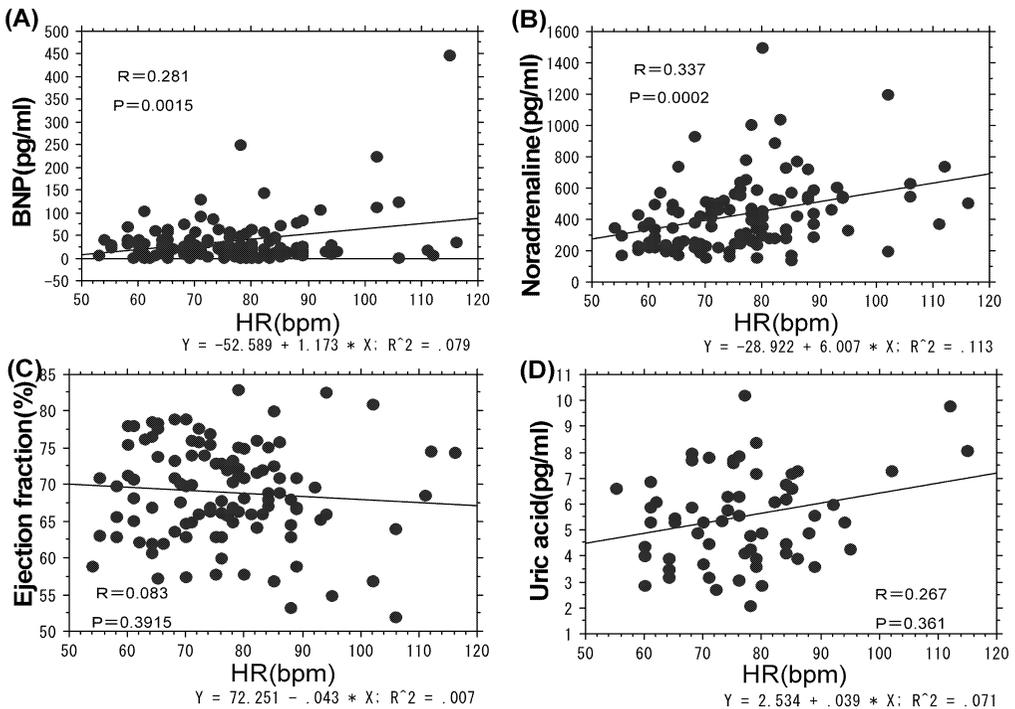


Fig. 1. The correlations between heart rate (HR) and (A) brain natriuretic peptide (BNP), (B) noradrenaline, (C) ejection fraction and (D) uric acid

Table 3. Echocardiographic data in each group

	Group Low (n=57)	Group Moderate (n=41)	Group High (n=28)
EF (%)	69.8±6.4	68.8±5.3	66.2±8.3*
LV in flow			
E/A ratio	0.87±0.21	0.85±0.22	0.85±0.23
DcT (msec)	234.3±37.6	233.1±37.6	226.2±47.4
IVS (mm)	10.68±2.40	10.92±1.98	10.49±2.65
PWT (mm)	10.71±1.92	10.81±1.51	10.47±2.06
LVDd (mm)	48.06±5.08	47.35±6.64	46.8±5.29
LVMI (g/m ²)	116.3±32.2	114.1±33.7	112.5±30.8

Group Low : HR < 75 bpm ; Group Moderate : 75 bpm to 85 bpm ; Group High : 85 bpm < HR

EF : ejection fraction, LV : left ventricle, DcT : deceleration time, IVS : interventricular septum, PWT : posterior wall, LVDd : left ventricular dimension at end-diastole, LVMI : left ventricular mass index

* $p < 0.05$ vs. Group Low

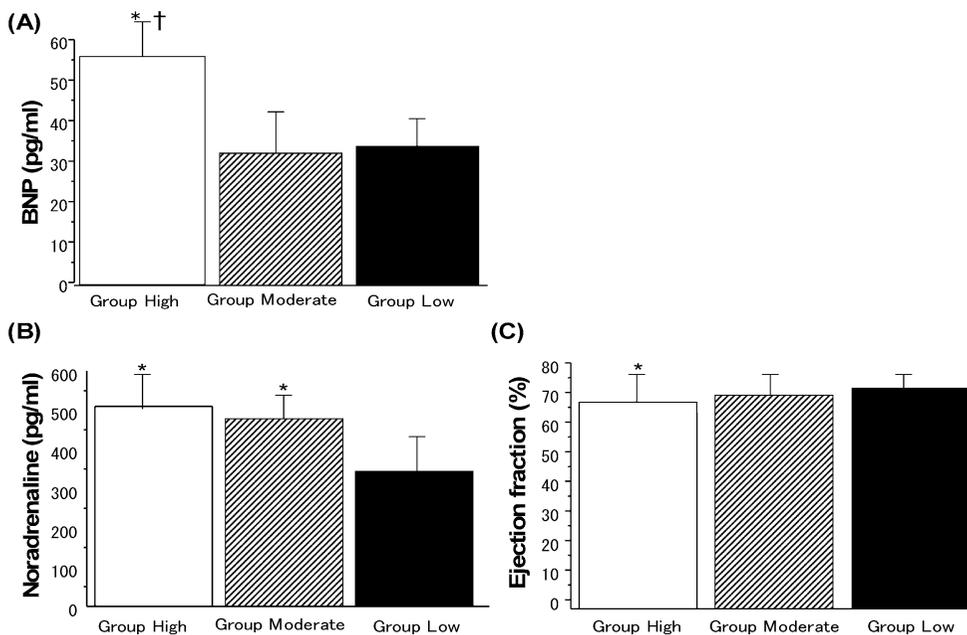


Fig. 2. (A) The comparison of brain natriuretic peptide (BNP), (B) noradrenaline and (C) ejection fraction in each group. Group High heart rate > 85 bpm, Group Moderate 75 to 85 bpm, Group Low < 75 bpm.

* $p < 0.05$ vs. Group Low, † $p < 0.05$ vs. Group Moderate

Moderate vs Group High, $p = 0.052$). 尿酸値は高心拍数群で上昇傾向がみられたが、他の2群との有意差は無く (Group Low vs Group High, $p = 0.08$), またクレアチニン値および脂質代謝も、各群間での有意差は認められなかった。神経体液性因子では、BNP値が高心拍数群にて他の2群と

比較して有意な高値を示した。低心拍数群と中等度心拍数群の間では同等であった。またノルアドレナリン値が高心拍数群、中等度心拍数群で低心拍数群と比較して有意に上昇していたが、アルドステロン値は3群間で有意差はみられなかった (Table 2)。

Table 4. Correlation between heart rate and each variable in all the patients

Variable	All (n=126)	RI	P Value
Age (y)	58.29±10.87	0.009	0.9168
Systolic pressure (mmHg)	165.0±15.1	0.143	0.1096
Diastolic pressure (mmHg)	99.7±9.2	0.170	0.0572
Body mass index (Kg/m ²)	24.4±4.6	0.036	0.6880
ECG: SV1+RV5 (mV)	35.2±11.6	0.042	0.6485
CTR (%)	48.2±4.0	0.033	0.7194
Blood data			
BNP (pg/ml)	37.1±30.3	0.281	0.0015
Noradrenaline (pg/ml)	428.8±226.6	0.337	0.0020
Aldosterone (pg/ml)	85.2±39.1	0.067	0.4754
Uric acid (mg/ml)	5.5±1.1	0.281	0.0361
Cr (mg/ml)	0.7±0.2	0.052	0.6147
TC (mg/ml)	203.5±29.6	0.066	0.5619
UCG data			
EF (%)	68.9±6.6	0.083	0.3915
LV in flow			
E/A ratio	0.88±0.24	0.002	0.9868
DcT (msec)	231.9±39.1	0.003	0.9792
IVS (mm)	10.2±1.6	0.097	0.3208
PWT (mm)	10.7±1.8	0.047	0.6319
LVDD (mm)	47.4±5.7	0.164	0.0953
LVMI (g/m ²)	116.0±31.8	0.275	0.0570

ECG: electrocardiogram, CTR: cardiathoracic ratio, BNP: brain natriuretic peptide, Cr: creatinine, TC: total cholesterol, EF: ejection fraction, LV: left ventricle, DcT: deceleration time, IVS: interventricular septum, PWT: posterior wall thickness, LVDD: left ventricular dimension at end-diastole, LVMI: left ventricular mass index

心電図におけるSV₁+RV₅の振幅や胸部X線の心胸郭比についても、3群間で相違はなかった。心臓超音波検査による評価では、心筋収縮能の指標である左室駆出率は、高心拍数群で有意に低値を示した (Table 3, Fig. 2)。拡張能の指標である左室流入速度比 (E/A ratio) や E 波減衰時間、肥大の指標である心室中隔壁厚や左室心筋重量係数などは、3群間で有意差はなかった (Table 3)。

患者全体における心拍数と各臨床因子との相関では、BNP 値、ノルアドレナリン値および尿酸値と各々有意な正相関を示した。また心臓超音波検査による左室駆出率については負の相関の傾向が見られた。E/A ratio や左室心筋重量係数とは有意な相関はみられなかった (Fig. 1, Table 4)。

高心拍数群ではメタボリック症候群に類似した

病態の占める割合が 38.7% であり、中等度心拍数群の 35.48%、低心拍数群の 25.8% よりも多かった (有意差無し)。

IV. 考 察

本研究では未治療高血圧症患者において、心拍数の増加は、BNP 値・ノルアドレナリン値などの神経体液性因子の上昇に加えて、尿酸値・糖尿病罹患率・メタボリック症候群類似病態の有病率増加などの代謝障害との関連性が認められた。

これまでに報告された多くの疫学研究²⁾⁻⁸⁾から、心拍数が心血管系死亡率およびあらゆる原因による死亡率の双方と関連していることが明らかにされている¹¹⁾。とくに高血圧症患者では、心拍数が心血管系疾患死の独立危険因子であり¹²⁾、喫煙、

高血圧、血清コレステロール値、糖尿病の各因子との間にも強い関連性が存在する¹³⁾。一方BNPは心機能や心行動態の変化を反映する神経内分泌因子の中で代表的なものであり、最近ではその鋭敏性が注目され心疾患のスクリーニング機能としての役割や⁹⁾、従来の心不全での予後推定を始めとした多くの心疾患の重症度・予後判定の有用な指標となっている¹⁴⁾。BNPの合成・分泌はおもに心室負荷により惹起され、心不全の状態に至らずとも高血圧のように後負荷が増大すれば、心室内圧上昇によりBNPの分泌が増加することが予想できる。高血圧症におけるBNPの上昇は、心肥大や左室拡張障害の存在を反映することが最近の多くの報告でいわれている^{15)–17)}。本研究において、未治療高血圧症の高心拍数群にBNP値の上昇がみられたことは、心筋障害の面から、心拍数の増加が長期予後不良を予測する可能性を示唆しており非常に興味深いといえる。したがって心拍数高値例では、潜在性の心筋障害の有無をより厳格に評価する必要性が示唆される。また本研究では心筋収縮能の指標である左室駆出率が、高心拍数群で低下しており、心筋障害の前段階を示しているのかもしれない。拡張能の指標であるE/A比は、各群間に有意差が無く、高心拍数群におけるE波減衰時間の短縮は、心拍数との連動によると考えられ、本研究での拡張能の直接的な評価にはならない。

PalatiniとJuliusによると、高血圧症患者における頻脈は、循環器系における自律神経制御異常の指標であるとし¹¹⁾、血圧上昇とは独立した交感神経系亢進が動脈硬化の進展に関与するという見解を示している¹⁸⁾。つまり、高心拍数、高血圧、高インスリン血症、高血糖（空腹時および負荷後）、脂質代謝異常、体重増加はいずれも心血管系疾患のリスクを高めるものであり、頻脈はこれらのパラメーターと各々に有意な関連性がある事を指摘しているものである¹⁹⁾²⁰⁾。本研究においても、心拍数高値群に交感神経系活性の亢進や尿酸の上昇が認められ、未治療高血圧症においては、治療開始にあたって心拍数がリスク評価の因子として重要であることが示唆された。尿酸値と心拍数とに関しては、直接的なものではなく、肥満者の割合に伴った結果と考えられる。これらの背景には共通

した病態が背景に存在し²³⁾、心肥大や血管疾患を引き起こす一旦を担っていると考えられている²⁴⁾。

近年、メタボリック症候群の病態に注目が集まり、レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系も含めた様々な神経内分泌因子の亢進、さらに慢性的な代謝異常が引き起こす血管内皮への炎症が、心血管イベントの発症に関与していることから²¹⁾²²⁾、高血圧症の治療においても、単なる降圧に留まらない生活習慣の改善を中心とした治療が主体となっている。本研究にて高心拍数群でメタボリック症候群類似病態の罹患者数が多い傾向がみられたのもこれらの重要性を物語っている。

幼児を含めた若年層において、安静時心拍数が多いことに鑑み、その予後を語ることはできないが、非高血圧患者での心拍数の意味合いは議論のあるところである。高血圧症患者の高心拍数も、多くの交絡因子が関与していることは明らかではあるものの、何が心拍数を上昇させているのか、その因子とトリガーが重要になると考えられる。多くのエビデンスでは基礎疾患群の有無が明確でなく、心拍数が種々の要因を含んだそれぞれの個体の、単にバイタルサインとして表現されていた可能性はあるが、それを加味しても、総死亡率や心血管死と相関が示されていることから、心拍数が予後の一指標となることが否定できない。本研究では交感神経系の亢進と代謝障害が相互関係を持ちながら影響している可能性がある。高心拍群でのBNP値の有意な上昇は、1つには心仕事量の増加が要因と思われ、他には交感神経系亢進による酸化ストレスの増大の可能性はあるものの、心臓超音波検査から機能的・器質的な機序は明かではない。しかし、臨床的観点からは、生活習慣の是正を強く勧める根拠にはなるかもしれない。メタボリック症候群を有し、高心拍数を認める高血圧症患者に対しては、BNPが上昇し、潜在性の心筋障害を有していることが予測され、これに喫煙・脂質代謝異常・インスリン抵抗性にみられる慢性的な血管内皮への炎症指標である高感度CRPの上昇・白血球数の増加症例には、メタボリック症候群からの脱却が何よりも優先され、かつ心拍数がひとつの有用な臨床指標になる可能性はある。

心拍数が多くノルアドレナリン値が高いだけで、安易に β ブロッカーの効果을期待するのは妥当ではない。確かに交感神経系の異常な亢進を抑え、心仕事量を軽減した場合に効果が期待されることも充分あるが、これは対症療法に近く、まずはなぜ心拍数が高いのか、心筋障害の有無や程度はどうかなどを評価することが臨床的には大切になるであろう。

V. 本研究の限界

今回、心拍数・血圧に影響する貧血、白衣高血圧、喫煙習慣の有無、測定当日の体温やカフェイン摂取状況、安静から採決施行までの時間が10分と短かったが、これらは検討されていない。また、心臓超音波検査と血圧・心拍数の測定日が異なる影響も加味していない。メタボリック症候群に関しては、2005年4月に日本内科学会総会で提唱された日本での診断基準を用いたが、内臓脂肪面積を測定しておらず、これをBMIで代用したことからメタボリック症候群類似病態とした。インスリン抵抗性の評価は本研究ではなされていない。

VI. 結 論

未治療高血圧症例において、心拍数の高値は交感神経活性の亢進に関与し、潜在する心筋障害や、心収縮能に影響を及ぼしている可能性がある。さらに代謝障害とも関連性があり、治療戦略を考える上で重要と思われる。

本研究の要旨は第70回日本循環器学会学術集会(2006年、名古屋 Circ J 2006; 70 (Abstr Suppl I): 455)にて発表した。

稿を終えるにあたり、御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました望月正武教授に深く謝意を表します。また、御協力を頂きました武田聡博士、安澤龍宏博士、諸兄に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1104-6.
- 2) Dyer AR, Persky V, Stamler J, Paul O, Shekelle RB, Berkson DM, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 736-49.
- 3) Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: Framingham Study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148-54.
- 4) Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I epidemiologic follow up study. *Am Heart J* 1991; 121: 172-7.
- 5) Greenland P, Daviglius ML, Dyer AR, Liu K, Huang CF, Goldberger JJ, et al. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 853-62.
- 6) Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med* 1999; 159: 585-92.
- 7) Ferrieres J, Ruidavets JB. Association between resting heart rate and hypertension treatment in a general population. *Am J Epidemiol* 1999; 12: 628-31.
- 8) Thomas F, Bean K, Provost JC, Guize L, Benetos A. Combined effects of heart rate and pulse pressure on cardiovascular mortality according to age. *J Hypertens* 2001; 19: 863-9.
- 9) Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular event and death. *N Engl J Med* 2004; 350: 655-63.
- 10) Lauer MS, Fontanarosa PB. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the 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). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
- 11) Palatini P, Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens* 1997; 15: 3-17.
- 12) Kannel WB, Anderson K, McGee DL, Degatano LS, Stampfer MJ. Nonspecific Electrocardiographic abnormality as a predictor of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489-94.
- 13) Cupples LA, D'Agostino RB, Anderson K,

- Kannel WB. Comparison of baseline and repeated measure covariate techniques in the Framingham Heart Study. *Stat Med* 1988; 7: 205-18.
- 14) Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, et al. Plasma brain natriuretic peptide as indicator of left ventricular systolic function and long term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996; 93: 1963-9.
 - 15) Suzuki M, Harada M, Yamamoto K, Kazatani Y, Hiwada K. Brain natriuretic peptide as a risk marker for incident hypertensive cardiovascular events. *Hypertens Res* 2002; 25: 669-76.
 - 16) Uusimaa P, Tokola H, Ylitalo A, Vuolteenaho O, Ruskoaho H, Risteli J, et al. Plasma B-type natriuretic peptide reflects left ventricular hypertrophy and diastolic function in hypertension. *Int J Cardiol* 2004; 97: 251-6.
 - 17) Seki S, Taniguchi M, Ohsawa S, Koga A, Ito T, Kunoh M, et al. Chronobiological analysis by ambulatory blood pressure monitoring of the hyperbaric and hypobaric indexes for evaluation of the antihypertensive effect of long-acting nifedipine. *Circ J* 2005; 69: 1249-55.
 - 18) DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94.
 - 19) Palatini P, Penzo M, Racioppa A, Zugno E, Guzzardi G, Anaclerio M, et al. Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1855-60.
 - 20) Weber MA, Neutel JM, Smith DH, Graettinger WF. Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Circulation* 1994; 90: 2291-8.
 - 21) Zavaroni I, Borora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Lichetti L, Buonanno G, et al. Risk Factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989; 3260: 702-6.
 - 22) Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.
 - 23) Viazzi F, Parodi D, Leoncini G, Parodi A, Flaqui V, Ratto E, et al. Serum uric acid and target organ damage in primary hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 991-6.
 - 24) Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Okuyama H, Nozaki N, Hirono O, et al. Hyperuricemia associated with high cardiac event rates in the elderly with chronic heart failure. *J Cardiol* 2006; 47: 219-28.