

Nadciśnienie tętnicze związane z otyłością

Obesity-related hypertension

Summary

For nearly a century, it is known that hypertension and obesity often coexist. The pathogenetic mechanisms leading to hypertension in obese patients are complex. The most important are: sympathetic nervous system overactivation, increased sodium reabsorption in the renal tubules leading to hypervolemia, insulin resistance, stimulation of the renin-angiotensin-aldosterone system and disturbances of the adipokines secretion. The goal of antihypertensive therapy in obese subjects is to obtain blood pressure below 140/90 mm Hg. Basic methods of antihypertension treatment in obese patients is to reduce body fat mass by calorie restrictive diet and increased physical activity. Recommended for advanced obesity bariatric surgery may also exert an antihypertensive effect. In pharmacotherapy of hypertension in obese patients preferentially are angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor antagonists. In order to obtain the target of blood pressure in these patients usually it is necessary to use two or more antihypertensive drugs.

key words: hypertension, obesity, obesity-related hypertension, antihypertensive treatment in obese patients
Arterial Hypertension 2014, vol. 18, no 4, pages: 224–236

ciała [BMI, *body mass index*] > 30 kg/m²), a kolejne 900 mln ma nadwagę (BMI 25–30 kg/m²) [3]. Według badania Nadciśnienie Tętnicze w Polsce Plus Zaburzenia Lipidowe i Cukrzyca (NATPOL-PLUS) przeprowadzonego w 2002 roku otyłość występowała u 19% dorosłych Polaków, a nadwaga u niemal połowy. Badanie NATPOL powtórzone w 2011 roku wykazało zwiększenie częstości występowania otyłości wśród osób dorosłych do 22%. Na uwagę zasługuje fakt, że według raportu Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego z 2012 roku otyłość występuje również u kilkunastu procent młodzieży szkolnej [4].

Już od niemal stu lat wiadomo, że otyłości często towarzyszy nadciśnienie tętnicze. W niniejszej pracy zostanie omówiony aktualny stan wiedzy na temat etiopatogenezy i leczenia nadciśnienia tętniczego u osób otyłych [5, 6].

Dowody epidemiologiczne na występowanie związku pomiędzy otyłością a nadciśnieniem

W badaniach epidemiologicznych wykazano występowanie dodatniej zależności pomiędzy masą ciała a występowaniem nadciśnienia tętniczego [7–9]. W badaniu Framingham po podzieleniu populacji na kwintyle wskaźnika BMI stwierdzono, że u osób z najwyższego kwintyla, w porównaniu do osób z najniższego kwintyla, skurczowe ciśnienie tętnicze było o 16 mm Hg niższe, a rozkurczowe ciśnienie tętnicze o 9 mm Hg wyższe [10]. W innych badaniach epidemiologicznych wykazano, że nadciśnienie tętnicze występuje od półtora do pięciu razy częściej u chorych otyłych niż u osób z prawidłową masą ciała, a u osób z BMI powyżej 40 kg/m² nawet ponad siedem razy częściej [11–13]. Analiza danych z badania Framingham pozwoliła oszacować, że aż u 78% mężczyzn i 65% kobiet zachorowanie na nadciśnienie tętnicze związane jest bezpośrednio z otyłością [10]. Wyniki innych badań sugerują, że nadciśnienie tętni-

Wstęp

Od kilku dekad częstość występowania otyłości na świecie wzrasta [1, 2]. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) szacuje, że globalnie 500 mln ludzi jest otyłych (wskaźnik masy

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
ul. Francuska 20–24, 40–027 Katowice
tel.: +48 322 55 26 95, faks: +48 322 55 37 26
e-mail: awiecek@sum.edu.pl

 Copyright © 2014 Via Medica, ISSN 1428–5851

cze towarzyszy szczególnie często otyłości typu brzusz- nego [14, 15]. U kobiet zwiększenie obwodu talii o 2,5 cm, a u mężczyzn o 4,5 cm powoduje podwyższe- nie skurczowego ciśnienia tętniczego o 1 mm Hg [16]. Prospektywne badania obserwacyjne wykazały rów- nież, że zwiększenie masy ciała wywiera efekt hiper- tensyjny [17]. W badaniu *Physician's Health Study* pięt- nastoletniej obserwacji poddano 13 563 zdrowych mężczyzn. Stwierdzono, że zwiększenie masy ciała o 10% prowadzi do zwiększenia ryzyka zachorowania na nadciśnienie tętnicze aż o 70% [18].

Nadmierna aktywność współczulnego układu nerwowego

Jednym z kluczowych mechanizmów łączących otyłość z nadciśnieniem tętniczym jest nadmierne po- budzenie współczulnego układu nerwowego [19, 20]. Stwierdzono, że u otyłych chorych z nadciśnie- niem tętniczym aktywność współczulnego układu nerwowego jest większa niż u otyłych osób bez nad- ciśnienia tętniczego [21, 22]. Zwiększoną aktywność współczulnego układu nerwowego udokumentowa- no między innymi przy zastosowaniu mikroneuro- grafii [23]. Obniżenie tłuszczowej masy ciała zmniejsza pobudzenie tego układu, co również przemawia za udziałem nadmiernego pobudzenia współczulnego układu nerwowego w patogenezie nadciśnienia tę- tniczego u tych chorych [23–25]. Aktywacji współ- czulnego układu nerwowego u chorych otyłych to- warzyszają zwiększenie oporu obwodowego naczyń krwionośnych, spowodowane skurczem mięśni gładkich ścian naczyń [26], zaburzenia czynności baroreceptorów [27] oraz nasilenie wchłaniania zwrotnego sodu w cewkach nerkowych prowadzące do hiperwolemii.

Jedną z przyczyn zwiększonej aktywności współ- czulnego układu nerwowego u osób otyłych jest hiper- leptynemia. Leptyna jest hormonem białkowym wy- tworzonym głównie przez adipocyty. Stężenie leptyny w osoczu zależy przede wszystkim od wielkości masy tkanki tłuszczowej, dlatego wyższe stężenie tego hormo- nu stwierdza się u osób otyłych. Leptyna po przejściu przez barierę krew-mózg, pobudza receptory zlokalizowane w jądrze łukowatym podwzgórza i zwiększa aktywność włókien współczulnego układu nerwowego [28, 29]. Stwierdzono występowanie dodatniej korelacji pomiędzy średnim ciśnieniem tętniczym a stężeniem leptyny w osoczu, zarówno u chorych z nadciśnieniem tętniczym, jak i u zdrowych ochotników [30]. W pro- spektywnych badaniach wykazano zależność pomiędzy zwiększonym stężeniem leptyny w osoczu i ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego [22, 31, 32].

Kolejną przyczyną zwiększonej aktywności współczul- nego układu nerwowego w otyłości jest częste występo- wanie u tych chorych obturacyjnego bezdechu podczas snu (OBS). Częstość występowania OBS u otyłych pa- cjentów sięga 40%, czyli ponad 10-krotnie więcej, niż w populacji ogólnej [33, 34]. Obturacyjny bezdech pod- czas snu (OBS) jest związany ze zmiennie częstszym rozwojem nadciśnienia tętniczego z powodu wzmożonej aktywności współczulnego układu nerwowego, uszko- dzenia śródbłonna naczyń, zwiększonego stresu oksyda- cyjnego, stanu zapalnego [34], hiperleptynemii [35] oraz zaburzonych odruchów z baroreceptorów [36]. Związek pomiędzy OBS a nadciśnieniem tętniczym został po- twierdzony w badaniu prospektywnym obejmującym 709 osób, w którym wykazano, że zaburzenia oddychania podczas snu są niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju *de novo* nadciśnienia tętniczego u osób z prawidłowymi początkowo wartościami ciśnienia [37]. U chorych z OBS często obserwuje się nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie [38], jak i nie występuje również fizjologiczne obniżenie ciśnienia tętniczego w czasie snu [39, 40].

Innymi przyczynami zwiększonej aktywności współczulnego układu nerwowego w otyłości są: hi- perinsulinemia i insulinooporność, hipoadiponekty- nemia oraz nadmierna aktywacja układu renina–an- giotensyna–aldosteron (RAA).

Zwiększone wchłanianie zwrotne sodu w cewkach nerkowych

Drugim kluczowym mechanizmem łączącym otyłość z nadciśnieniem tętniczym jest zwiększone wchłanianie zwrotne sodu w cewkach nerkowych, prowadzące do dodatniego bilansu sodowego w ustro- ju oraz hiperwolemii. Przyczynami nasilenia wchła- niania zwrotnego sodu w cewkach nerkowych u osób otyłych są: nadmierne wytwarzanie wolnych rodników tlenowych, hiperleptynemii, ucisk na nerki przez zwiększone ciśnienie wewnątrz jamy brzusznej, pobu- dzenie współczulnego układu nerwowego, nadmierne pobudzenie układu RAA, zmniejszone wydzielanie przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptide*) i hiperinsulinemia.

Wolne rodniki tlenowe powstające w nadmia- rze w otyłości zmniejszają biodostępność tlenku azotu (NO) w naczyniach krwionośnych i w nerkach [41–43]. Zmniejszona biodostępność NO w nerkach prowadzi do zwiększenia aktywności ATP-azy Na^+/K^+ w komórkach kanalików nerkowych, czego skutkiem jest nasilenie re- sorpcji sodu i jego retencja w ustroju [44, 45].

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach Beł- towski i wsp. stwierdzili, że przewlekłe podawanie leptyny istotnie zmniejsza wydalanie sodu z moczem [46, 47].

Ucisk na cewki nerkowe przez zwiększone ciśnienie wewnątrz jamy brzusznej, zmniejszając szybkość przepływu płynu w kanalikach nerkowych, zwiększa wchłanianie zwrotne sodu [48]. Zmniejszenie zawartości sodu w płynie kanalikowym docierającym do płamki gęstej pobudza wydzielanie reniny przez aparat przykłębuszkowy, a pobudzenie układu RAA zmniejsza wydalanie sodu z moczem [49].

Dessi-Fulgheri i wsp. wykazali, że w porównaniu do chorych otyłych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym u otyłych z nadciśnieniem tętniczym stężenie ANP w osoczu jest podwyższone [50].

W warunkach fizjologicznych insulina hamuje wchłanianie zwrotne sodu w cewkach nerkowych poprzez zwiększenie lokalnego stężenia NO i zmniejszenie aktywności ATP-azy Na^+/K^+ [45, 46, 51]. W otyłości dochodzi do zmniejszenia liczby receptorów insuliny w komórkach cewek nerkowych, w związku z tym zanika również pobudzające działanie insuliny na wydalanie sodu z moczem. Niektóre badania sugerują, że wysokie stężenie insuliny w surowicy może nasilić resorpcję sodu [52–54].

Układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA)

Kolejnym mechanizmem łączącym otyłość z nadciśnieniem tętniczym jest pobudzenie układu RAA, które występuje, pomimo hiperwolemii. Nadmiernej aktywacji ulega zarówno osoczowy układ RAA (między innymi z powodu pobudzenia współczulnego układu nerwowego), jak i lokalny układ RAA w tkance tłuszczowej. W tkance tłuszczowej stwierdza się występowanie wszystkich ogniw układu RAA [55–57]. Tkanka tłuszczowa jest ważnym źródłem angiotensynogenu w ustroju. Stężenie angiotensynogenu w osoczu, aktywność reninowa osocza, jak i stężenie angiotensyny II w osoczu są podwyższone u chorych otyłych [57–59]. Jednym z powodów nadmiernej aktywności układu RAA w otyłości jest hiperinsulinemia. Wykazano, że insulina pobudza wytwarzanie angiotensynogenu przez tkankę tłuszczową [60]. Receptory dla angiotensyny występują również na adipocytach. Stwierdzono, że angiotensyna II hamuje różnicowanie i proliferację adipocytów, powodując powiększanie rozmiarów adipocytów, co może uczestniczyć w patogenezie insulinooporności [61]. Ponadto angiotensyna II pobudza wydzielanie leptyny przez adipocyty [62].

U otyłych chorych stwierdzono również nadmierne stężenie aldosteronu w osoczu [57–59, 63]. W tkance tłuszczowej wydzielają się czynniki pobudzające warstwę kłębkową kory nadnerczy do wytwarzania aldosteronu. Goodfriend i wsp. wyizolowali

oksydowaną pochodną kwasu linolenowego (EKO-DE, kwas 12,13-epoksy-9-keto-trans-oktadekadenowy), która jest zdolna do niezależnego od reniny pobudzania wydzielania aldosteronu przez nadnercza [64, 65]. Substancją, która pobudza wytwarzanie mineralokortykosteroidów, jest także niedawno odkryta adipokina CTRP1 (*complement-C1q TNF-related protein 1*) [66]. Aktywacja receptora mineralokortykosteroidowego ma również miejsce w przypadku wysokich stężeń kortyzolu w surowicy krwi, jakie obserwuje się u części chorych otyłych. U tych chorych podwyższenie stężenia kortyzolu w surowicy jest następstwem przekształcania kortyzonu do kortyzolu przez dehydrogenazę 11-beta hydroksysteroidową typu 1 zlokalizowaną głównie w trzewnej tkance tłuszczowej [67–69]. Odkryte kilka lat temu białko Rac1, należące do grupy małych białek G, również aktywuje niezależnie od aldosteronu receptor mineralokortykosteroidowy [70]. Jedną z biologicznych funkcji Rac1, jako składnika oksydazy NADPH, jest nasilenie stresu oksydacyjnego. Wykazano, że wytwarzanie Rac1 u chorych otyłych jest zwiększone [71].

Rola procesu zapalnego

Kolejnym mechanizmem łączącym otyłość z nadciśnieniem tętniczym jest występowanie u osób otyłych nasilonego stanu zapalnego [42–44]. Stwierdzono, że w otyłości dochodzi do zwiększenia w tkance tłuszczowej wytwarzania mediatorów procesu zapalnego, między innymi czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α) i interleukiny 6 (IL-6) [72, 73]. Mediatory te u osób otyłych w znacznej mierze są wytwarzane przez makrofagi naciekające tkankę tłuszczową [42, 74]. U osób otyłych stwierdza się podwyższone stężenie tych cytokin w osoczu. Wykazano, że wymienione cytokiny zwiększają wytwarzanie endoteliny oraz angiotensyny II, jak i prowadzą do wzrostu aktywności współczulnego układu nerwowego [75, 76].

Hipoadiponektnemia

Niezwykle ważnym mechanizmem łączącym otyłość z nadciśnieniem tętniczym jest występowanie u tych osób hipoadiponektnemii. Chorzy na samoistne nadciśnienie tętnicze charakteryzują się znamienne niższym stężeniem adiponektniny w osoczu, w porównaniu do osób zdrowych odpowiednio dobranych pod względem wieku, płci i BMI [77, 78]. W badaniach własnych wykazano także ujemną korelację pomiędzy stężeniem adiponektniny w osoczu a średnim oraz dobowym ciśnieniem tętniczym krwi [77, 79].

Metaanaliza 48 badań obejmujących 17 598 osób wykazała, że u chorych ze stężeniem adiponektyny w osoczu wyższym o 1 $\mu\text{g/ml}$ ryzyko zachorowania na nadciśnienie tętnicze jest mniejsze o 6% [80]. Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach doświadczalnych potwierdzają, że niedobór adiponektyny prowadzi do nadciśnienia tętniczego. Stwierdzono, że myszy pozbawione genu adiponektyny charakteryzują się nadciśnieniem tętniczym [81, 82]. Co więcej wprowadzenie genu adiponektyny za pomocą adenowirusa myszom pozbawionych uprzednio tego genu, jak i otyłym myszom (szczepu KKAY) obniżało ciśnienie tętnicze [81]. Doświadczenia na zwierzętach wykazały również, że adiponektyna hamuje aktywność nerkowych włókien współczulnego układu nerwowego i obniża ciśnienie tętnicze [83]. Drugi poznany mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania adiponektyny związany jest z pobudzeniem uwalniania NO przez śródbłonek naczyń [81, 82, 84].

Poszczególne metody leczenia nadciśnienia tętniczego mają różny wpływ na stężenie adiponektyny w osoczu [85, 86]. Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI, *angiotensin-converting-enzyme inhibitor*) i antagoniści receptora AT1 dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptor blockers*) zwiększają stężenie adiponektyny w osoczu [87–89]. W następstwie pobudzenia ekspresji genu adiponektyny w tkance tłuszczowej poprzez aktywację receptora PPAR-gamma [90]. Również ośrodkowo działający agoniści receptorów α_2 -adrenergicznych — rylnemidyna i moksonidyna — zwiększają stężenie adiponektyny w osoczu [91, 92]. Stosowanie natomiast cięższych leków moczopędnych prowadzi do obniżenia stężenia adiponektyny w osoczu [85]. Antagoniści receptorów β -adrenergicznych nie mają wpływu na adiponektynemię [85, 86, 93]. Nie dotyczy to leków tej grupy o dodatkowych właściwościach naczyniorozkurczających (karwedilol i nebiwolol), które zwiększają stężenie adiponektyny w osoczu [93]. Metaanaliza 18 badań wykazała wzrost stężenia adiponektyny w osoczu również po operacjach bariatrycznych, przy czym największy — o 70% — po wykonaniu pomostu omijającego żołądek [94]. Dodatkowo stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy zmniejszeniem BMI a wzrostem stężenia adiponektyny w osoczu po tym zabiegu [94].

Inne zaburzenia endokryne prowadzące do nadciśnienia tętniczego w otyłości

Do innych mechanizmów łączących otyłość z nadciśnieniem tętniczym zalicza się zaburzenia czynności śródbłonna towarzyszące insulinooporności. Docho-

dzi do zaburzenia równowagi pomiędzy substancjami powodującymi skurcz i rozkurcz naczyń krwionośnych. Zmniejszona jest synteza NO, a zwiększona synteza ET-1 [42, 95, 96]. Zjawisku temu dodatkowo sprzyja zwiększone stężenie rezystyny w surowicy u chorych otyłych [97]. Przeciwnie działanie — zwiększenie produkcji NO — wykazują wisfatyna, apelina i omentyna [98–100]. Wykazano, że niedawno odkryta kolejna adipokina — chemeryna, której stężenie w otyłości wzrasta, u osób otyłych powoduje zwiększenie sztywności tętnic [101].

Uszkodzenie nerek w otyłości i nadciśnieniu tętniczym

Piętnastoletnia retrospektywna analiza ponad 320 000 osób w populacji ogólnej wykazała wyraźną zależność między wysokimi wartościami BMI a ryzykiem wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek [102]. Wyniki badania Framingham wskazują na 68% większe ryzyko wystąpienia III stadium przewlekłej choroby nerek u chorych otyłych, w porównaniu do osób z prawidłową masą ciała [103]. Inne badania wskazują, że zwiększenie BMI o 10% zwiększa ryzyko zachorowania na przewlekłą chorobę nerek o 27% [104]. Uszkodzenie nerek w otyłości może być spowodowane między innymi uciskiem wywołanym zwiększonym ciśnieniem wewnątrzbrzusznym występującym u otyłych chorych [49]. Sugerman i wsp. wykazali, że u niektórych pacjentów ciśnienie to może osiągać 40 mm Hg [105]. Badanie biopsji nerek ludzkich wykazało występowanie u części chorych ze znaczną otyłością uszkodzenia nerek pod postacią ogniskowego segmentalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych, charakteryzującego się glomerulomegalią [106]. Klinicznie choroba manifestuje się białkomoczem i postępującym zmniejszaniem się współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*). Zmniejszenie GFR w przewlekłej chorobie nerek może również uczestniczyć w upośledzonej natriurezie i aktywacji mechanizmów presyjnych, co ostatecznie prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego [107].

Effekt przeciwnadciśnieniowy zmniejszenia tłuszczowej masy ciała

Podstawową metodą leczenia nadciśnienia tętniczego u chorych otyłych jest zmniejszenie tłuszczowej masy ciała za pomocą diety ubogokalorycznej i aktywności fizycznej [108–110]. Metaanaliza 25 randomizowanych badań wykazała, że spadek masy ciała

o 5,1 kg powoduje zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowego ciśnienia krwi (DBP, *diastolic blood pressure*) — odpowiednio — o 4,4 mm Hg i 3,6 mm Hg [111]. Europejskie Towarzystwo Nadcisnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) i Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) zalecają stopniowe zmniejszanie masy ciała o około 7–10% wartości wyjściowej w ciągu pierwszych 6–12 miesięcy leczenia [112]. Cel ten pomaga osiągnąć dieta z ograniczeniem spożycia kalorii o 500–1000 kalorii dziennie i systematyczna aktywność ruchowa (to jest trwająca przynajmniej 30 minut dziennie) [112]. Cornelissen i Fagard na podstawie metaanalizy 72 badań wykazali, że regularna aktywność fizyczna obniża ciśnienie tętnicze o 3,0/2,4 mm Hg, a u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nawet o 6,9/4,9 mm Hg [113]. Uważa się, że efekt przeciwnadciśnieniowy zmniejszenia tłuszczowej masy ciała i stosowania diety niskokalorycznej potęguje jednoczesne zaprzestanie palenia papierosów, ograniczenie spożycia sodu i alkoholu [112].

Obecnie w Polsce jedynym preparatem zarejestrowanym w celu leczenia otyłości jest orlistat [114]. Niezarejestrowanymi w Polsce lekami o udowodnionym korzystnym wpływie na masę ciała oraz ciśnienie tętnicze są fentermina w połączeniu z topiramatem oraz locasterin (tab. 1) [115, 116]. W niedawno opublikowanych badaniach klinicznych wykazano, że agonista receptora GLP-1 — liraglutyd, stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2, powoduje zmniejszenie masy ciała oraz skurczowego ciśnienia tętniczego (tab. 1) [117]. Inne leki stosowane w leczeniu otyłości, z powodu objawów niepożądanych, zostały wycofane. Sibutramina zwiększała ciśnienie tętnicze krwi i częstość powikłań chorób układu krążenia [118], natomiast rimonabant sprzyjał występowaniu depresji i zwiększał częstość samobójstw [119–121].

Wyniki badań nad działaniem przeciwnadciśnieniowym znacznego zmniejszenia tłuszczowej masy

Tabela I. Wpływ poszczególnych leków na masę ciała oraz ciśnienie tętnicze krwi — skurczowe (SBP) lub rozkurczowe (DBP) [114–117]

Table I. Effect of different drugs on the individual body weight and systolic (SBP) or diastolic blood pressure (DBP) [114–117]

Preparat	Obniżenie masy ciała [kg]	Obniżenie ciśnienia tętniczego [mm Hg]
Orlistat	2,7	2,2 (DBP)
Liraglutyd	7,8	12,5 (SBP)
Fentermina + topiramata	10,2	9,1 (SBP)
Locasterin	5,8	1,4 (SBP)

ciała osiąganą przez chirurgiczne leczenie zaawansowanej otyłości nie są jednoznaczne i zależą między innymi od sposobu operacji bariatrycznej (tab. II) [122, 123]. Wskazaniem do wykonania tego typu zabiegów jest BMI powyżej 40 kg/m² lub BMI powyżej 35 kg/m², jeśli występują dodatkowe choroby związane z otyłością, jak cukrzyca czy nadciśnienie [124]. W wielu badaniach o czasie obserwacji od 1 do 3 lat udokumentowano korzystny efekt przeciwnadciśnieniowy zabiegów opaskowania żołądka [125]. Po wykonaniu innych zabiegów bariatrycznych wykazano nawet dłuższy efekt terapeutyczny. Największy efekt zmniejszenia masy ciała, jak również efekt przeciwnadciśnieniowy wśród operacji bariatrycznych może powodować wykonanie zabiegu ominięcia trzustkowo-dwunastniczego. Metaanaliza 136 badań wykazała normalizację ciśnienia tętniczego u około 81% chorych otyłych z nadciśnieniem tętniczym poddanych temu rodzajowi operacji [122]. Z racji dużej inwazyjności i wysokiej częstości powikłań zabieg ten wykonywany jest tylko u chorych z olbrzymią otyłością [126]. Powszechniej stosowane są dwa mniej inwazyjne typy zabiegów — połączenie omijające żołądek oraz pionowa gastrektomia. Wymienione zabiegi prowadzą do normalizacji ciśnienia

Tabela II. Wpływ poszczególnych rodzajów operacji bariatrycznych na średnie zmniejszenie masy ciała oraz ciśnienie tętnicze krwi [122, 123]

Table II. The impact of different types of bariatric surgery at a mean reduction of body weight and blood pressure [122, 123]

Typ zabiegu	Średnie zmniejszenie masy ciała (%)	Normalizacja ciśnienia tętniczego (%)	Normalizacja lub obniżenie ciśnienia tętniczego (%)
Opaskowanie żołądka	48	38	72
Połączenie omijające żołądek	62	75	87
Gastroplastyka	68	73	81
Ominięcie trzustkowo-dwunastnicze	70	81	92
Laparoskopowa pionowa gastrektomia	63	58	75

tętniczego krwi u — odpowiednio — 75% i 58% chorych [122]. Długoterminowy efekt tego typu zabiegów budzi jednak wątpliwości. Sjöström i wsp. podczas trwającej 10 lat obserwacji nie wykazali różnic w częstości występowania nadciśnienia tętniczego pomiędzy chorymi leczonymi chirurgicznie a modyfikacją stylu życia [127].

Patogeneza obniżenia ciśnienia tętniczego w następstwie zmniejszenia tłuszczowej masy ciała jest złożona. Wykazano, że zmniejszenie tłuszczowej masy ciała u otyłych chorych prowadzi do poprawy insulinowrażliwości, zmniejszenia aktywności układu RAA współczulnego układu nerwowego, obniżenia stężenia leptyny, jak i wzrostu stężenia adiponektyny w osoczu [128, 129].

Znaczenie ograniczenia podaży soli w diecie

Poza działaniami mającymi na celu zmniejszenie tłuszczowej masy ciała osobom otyłym z nadciśnieniem tętniczym należy zalecić ograniczenie podaży soli w diecie. Ponieważ jednym z kluczowych mechanizmów łączącym otyłość z nadciśnieniem tętniczym jest nasilenie wchłaniania zwrotnego sodu w cewkach nerkowych prowadzące do hiperwolemii, otyli chorzy stanowią wyjątkową grupą chorych, u których zmniejszenie podaży sodu jest szczególnie istotne. Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego i Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESH/ESC) zalecają ograniczenie spożycia soli do 5–6 gramów dziennie [112]. Zmniejszenie spożycia soli do tej wartości obniża ciśnienie tętnicze o 1–2 mm Hg u osób zdrowych i 4–5 mm Hg u chorych z nadciśnieniem [130, 132–134].

Leczenie farmakologiczne

Celem leczenia przeciwnadciśnieniowego u otyłych chorych jest obniżenie ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg [112]. Nadciśnienie tętnicze u osób otyłych charakteryzuje się często występującą opornością na leczenie [129]. U znacznej części osób otyłych chorych na nadciśnienie tętnicze niewystarczające jest stosowanie monoterapii i aby osiągnąć cel leczenia niezbędne jest równoczesne stosowanie dwóch lub więcej leków przeciwnadciśnieniowych. U chorych otyłych z nadciśnieniem tętniczym oporność na leczenie przeciwnadciśnieniowe występuje dwa razy częściej niż u chorych z prawidłową masą ciała [131], co powoduje, że u części otyłych chorych, pomimo intensywnego leczenia, nie jest możliwe osiągnięcie normalizacji ciśnienia tętniczego krwi.

U chorych otyłych można stosować leki przeciwnadciśnieniowe ze wszystkich głównych grup. Jakkolwiek opublikowane wyniki większości badań wskazują, że korzyści kliniczne w postaci zmniejszonego ryzyka powikłań chorób układu krążenia w wyniku obniżenia ciśnienia tętniczego krwi są niezależne od rodzaju stosowanego leku, pewne grupy leków wykazują szczególne właściwości i powinny być preferowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego w otyłości.

U osób otyłych chorych na nadciśnienie tętnicze w pierwszej kolejności (o ile nie ma przeciwwskazań) należy stosować leki, które wykazują dodatkowe niezwiązane z obniżaniem ciśnienia tętniczego korzystne działania metaboliczne, to jest te, które zmniejszają insulinoporność i ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2 [135–137]. Takimi preferowanymi lekami u otyłych chorych są inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI) lub — w przypadku nietolerancji ACEI — antagoniści receptora AT1 dla angiotensyny II (ARB). Zmniejszenie insulinoporności podczas stosowania ACEI lub ARB jest związane między innymi z poprawą przepływu krwi przez mięśnie szkieletowe, zmniejszeniem aktywności współczulnego układu nerwowego, zmniejszeniem stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i zwiększeniem stężenia adiponektyny w osoczu [87–89]. Ponadto leki z tych grup wykazują przewagę nad innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi w leczeniu chorych otyłych, ponieważ nie zaburzają metabolizmu lipidów i wykazują działanie nefroprotektcyjne [137–139]. Uwzględniając, że jednym z kluczowych mechanizmów patogenetycznych nadciśnienia tętniczego w otyłości jest pobudzenie układu RAA zastosowanie ACEI i ARB u chorych otyłych jest w pełni uzasadnione.

Drugim/trzecim lekiem w terapii złożonej nadciśnienia tętniczego u osób otyłych może być antagonistą kanałów wapniowych (preferowany dihidropirydynowy) lub stosowany w niewielkiej dawce diuretyk tiazydopodobny (preferowany bardziej niż tiazydowy). Hiperwolemia występująca w otyłości jest powodem, dla którego w leczeniu skojarzonym należy u większości chorych stosować lek moczopędny [130]. Z drugiej strony wyniki dużych badań klinicznych wskazują, że stosowanie tiazydowych lub tiazydopodobnych leków moczopędnych u chorych na nadciśnienie tętnicze zwiększa ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2 [140, 141]. Z tego powodu należy starać się stosować je w jak najmniejszej dawce i tylko w leczeniu skojarzonym [142]. Zwiększone ryzyko zachorowania na cukrzycę podczas stosowania tiazydowych lub tiazydopodobnych leków moczopędnych może być związane ze zmniejszeniem stężenia adiponektyny w osoczu [85], jak i występo-

waniem tendencji do hipokaliemii, która to prowadzi do zmniejszenia wydzielania insuliny przez komórki β wysp trzustki [130].

Gdy w terapii złożonej przy użyciu ACEI lub ARB oraz antagonisty kanałów wapniowych i leku moczopędnego nie osiągnięto ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg u chorych, u których nie występuje skłonność do hiperkaliemii (stężenie potasu w osoczu 4,6–4,8 mmol/l) można zastosować spironolakton. Zastosowanie antagonisty receptora mineralokortykosteroidowego jest uzasadnione u osób otyłych chorych na nadciśnienie tętnicze, ponieważ w otyłości stwierdza się nadmierne stężenie aldosteronu w osoczu [57–59, 63]. Przeprowadzone badania interwencyjne wykazały skuteczność spironolaktonu w leczeniu opornego na leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych z nadwagą i otyłością [143, 144].

Gdy w terapii złożonej przy użyciu ACEI lub ARB oraz antagonisty kanałów wapniowych i leku moczopędnego nie osiągnięto ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg, a stężenie potasu w osoczu jest większe od 4,6–4,8 mmol/l, można zastosować ośrodkowo działającego agonistę receptorów α_2 -adrenergicznych (rylmenidynę, moksonidynę) lub antagonistę receptorów α_2 -adrenergicznych (doksazosynę).

Celowość stosowania rylmenidyny lub moksonidyny podkreśla fakt, że jednym z kluczowych mechanizmów łączących otyłość z nadciśnieniem tętniczym jest pobudzenie współczulnego układu nerwowego. Ponadto leki te zwiększają stężenie adiponektyny w osoczu [91, 92]. Wykazano również, że moksonidyna zmniejsza masę ciała o 1–2 kg [145] oraz poprawia insulinowrażliwość [146].

Za stosowaniem doksazosyny w leczeniu złożonym u osób otyłych chorych na nadciśnienie tętnicze przemawia obserwowana pod wpływem podawania tego leku poprawa insulinowrażliwości i profilu lipidowego osocza (zwiększenie stężenia HDL cholesterolu [HDL, *high density lipoprotein*]) [147]. Wyniki badania *The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack (ALLHAT)*, w którym stwierdzono zwiększoną częstość występowania niewydolności krążenia pod wpływem doksazosyny nakazują jednak zachować ostrożność przy stosowaniu tego leku u osób starszych z licznymi powikłaniami ze strony układu krążenia [148].

Należy natomiast unikać stosowania u otyłych chorych antagonistów receptorów β -adrenergicznych. Leki te pogarszają bowiem insulinowrażliwość, zmniejszają wydzielanie insuliny, nasilają hiperlipidemię (prowadzą do wzrostu stężenia trójglicerydów i obniżenia stężenia HDL cholesterolu w surowicy), jak i utrudniają zmniejszenie tłuszczowej masy ciała lub powodują wręcz jej zwiększenie [149–151].

Wyniki metaanalizy badań z zastosowaniem leków przeciwnadciśnieniowych tej grupy wskazują, że stosowanie antagonistów receptorów β -adrenergicznych prowadzi do wzrostu masy ciała o 1,2 kg [149]. Wzrost masy ciała spowodowany jest obniżeniem podstawowej przemiany materii, jak i być może zmniejszeniem wydzielania leptyny. Antagoniści receptorów β -adrenergicznych zwiększają ponadto ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2 [152]. Powyżej opisane niekorzystne cechy antagonistów receptorów β -adrenergicznych prawdopodobnie w mniejszym stopniu dotyczą leków o dodatkowych właściwościach naczyniorozkurczających, to jest nebivololu i karwedilolu [153, 154].

Leczenie zabiegowe nadciśnienia tętniczego

Niedawno wprowadzono nową metodę leczenia zabiegowego opornego nadciśnienia tętniczego — denerwację tętnic nerkowych. Zabieg ten polega na uszkodzeniu nerwów współczulnych biegnących w ścianie tętnic nerkowych przy użyciu aplikowanej cewnikiem wewnątrznaczyniowym fali radiowej o wysokiej częstotliwości. Badania Simplicity HTN-1 oraz Simplicity HTN-2 wykazały spadek ciśnienia tętniczego u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym aż o 32/12 mm Hg po 6 miesiącach od powyższego zabiegu [155, 156]. Randomizowane badanie Simplicity HTN-3 przeprowadzone w 2014 roku nie potwierdziło jednak skuteczności tej metody [157]. Dostępne badania sugerują, że zabieg denerwacji tętnic nerkowych można rozważyć u chorych ze współistniejącą cukrzycą oraz obturacyjnym bezdechem podczas snu [158, 159]. Ustalenie znaczenia denerwacji tętnic nerkowych u chorych otyłych z nadciśnieniem tętniczym wymaga niewątpliwie przeprowadzenia dalszych badań.

Podsumowanie

Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do nadciśnienia tętniczego u otyłych chorych są złożone. Kluczowymi mechanizmami łączącymi otyłość z nadciśnieniem tętniczym są nadmierne pobudzenie współczulnego układu nerwowego i układu RAA, nasilenie wchłaniania zwrotnego sodu w cewkach nerkowych prowadzące do hiperwolemii, insulinoporność i zaburzenia wydzielania adipokin (hiperleptynemia i hipoadiponektynemia). Podstawową metodą leczenia nadciśnienia tętniczego u wszystkich chorych otyłych jest zmniejszenie tłuszczowej masy ciała za pomocą diety ubogokalorycznej i aktywno-

ści fizycznej oraz stosowanie diety ubogosodowej. Celem leczenia przeciwnadciśnieniowego u otyłych chorych, podobnie jak w innych grupach chorych, jest obniżenie ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg. U osób otyłych należy w leczeniu przeciwnadciśnieniowym stosować w pierwszej kolejności ACEI lub ARB. U znacznej części otyłych chorych na nadciśnienie tętnicze niewystarczające jest stosowanie monoterapii i aby osiągnąć cel leczenia niezbędne jest równoczesne stosowanie dwóch i więcej leków przeciwnadciśnieniowych. Nowa metoda leczenia zabiegowego nadciśnienia tętniczego — denerwacja tętnic nerkowych — wymaga dalszych badań.

Streszczenie

Już od niemal stu lat wiadomo, że nadciśnienie tętnicze i otyłość często ze sobą współistnieją. Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do nadciśnienia tętniczego u chorych otyłych są złożone. Do najważniejszych należą pobudzenie współczulnego układu nerwowego, nasilenie wchłaniania zwrotnego sodu w cewkach nerkowych prowadzące do hiperwolemii, insulinooporność, pobudzenie układu renina–angiotensyna–aldosteron oraz zaburzenia wydzielania adipokin. Celem leczenia u osób otyłych jest obniżenie ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg. Podstawową metodą leczenia nadciśnienia tętniczego u tych chorych jest zmniejszenie tłuszczowej masy ciała za pomocą diety z ograniczoną podażą kalorii i wzmoczonego wysiłku fizycznego. Zalecane w zaawansowanej otyłości operacje bariatryczne mogą również przyczynić się do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. W farmakoterapii nadciśnienia tętniczego u chorych otyłych w pierwszej kolejności należy stosować inhibitory enzymu konwertującego lub leki blokujące receptor AT1 angiotensyny II. U znacznej części otyłych chorych na nadciśnienie tętnicze w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego niezbędne jest równoczesne stosowanie dwóch i więcej leków przeciwnadciśnieniowych.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, otyłość, nadciśnienie tętnicze związane z otyłością, leczenie nadciśnienia u otyłych

Nadciśnienie Tętnicze 2014, tom 18, nr 4, strony: 224–236

Piśmiennictwo

1. Finucane M.M., Stevens G.A., Cowan M.J. i wsp. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epide-

miological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011; 377: 557–567.

2. Haslam D.W., James W.P. Obesity. *Lancet* 2005; 366: 1197–1209.

3. World Health Organization. Obesity and Overweight. Fact Sheet 311. Updated March 2013. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>.

4. Wojtyński B., Goryński P., Moskalewicz B. Sytuacja zdrowotna ludności polski i jej uwarunkowania. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego — Państwowy Zakład Higieny, Warszawa 2012.

5. Larimore J.W. A study of blood pressure in relation to types of bodily habitus. *Arch. Intern Med. (Chic.)* 1923; 31: 567–572.

6. Faber A. Readings of blood pressure of 1000 healthy individuals age 20–25 years: An antropometric study. *Scand. Arch. Physiol.* 1924; 45: 189–203.

7. Stamler R., Stamler J., Riedlinger W.F., Algera G., Roberts R.H. Weight and blood pressure: findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA* 1978; 240: 1607–1610.

8. Dyer A.R., Elliott P., Shipley M. Body mass index versus height and weight in relation to blood pressure. Finding for the 10,079 persons in the INTERSALT Study. *Am. J. Epidemiol.* 1990; 131: 589–596.

9. Must A., Spadano J., Coakley E.H., Field A.E., Colditz G., Dietz W.H. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282: 1523–1529.

10. Garrison R.J., Kannel W.B., Stokes J. 3rd, Castelli W.P. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med.* 1987; 16: 235–251.

11. Tsujimoto T., Sairenchi T., Iso H. i wsp. Impact of obesity on incident hypertension independent of weight gain among nonhypertensive Japanese: the Ibaraki Prefectural Health Study (IPHS). *J. Hypertens.* 2012; 30: 1122–1128.

12. Nguyen N.T., Magno C.P., Lane K.T., Hinojosa M.W., Lane J.S. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J. Am. Coll. Surg.* 2008; 207: 928–934.

13. Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A. i wsp. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA.* 2003; 289: 76–79.

14. Cassano P.A., Segal M.R., Vokonas P.S., Weiss S.T. Body fat distribution, blood pressure and hypertension. A prospective cohort study of men in the Normative Aging Study. *Ann. Epidemiol.* 1990; 1: 33–48.

15. Lee C.M., Huxley R.R., Wildman R.P., Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J. Clin. Epidemiol.* 2008; 61: 646–653.

16. Doll S., Paccaud F., Bovet P., Burnier M., Wietlisbach V. Body mass index, abdominal adiposity and blood pressure: consistency of their association across developing and developed countries. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002; 48–57.

17. Timpson N.J., Harbord R., Davey Smith G., Zacho J., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Does greater adiposity increase blood pressure and hypertension risk? Mendelian randomization using the FTO/MC4R genotype. *Hypertension* 2009; 54: 84–90.

18. Gelber R.P., Gaziano J.M., Manson J.E., Buring J.E., Sesso H.D. A prospective study of body mass index and the risk of developing hypertension in men. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20: 370–377.

19. Vaz M., Jennings G., Turner A., Cox H., Lambert G., Esler M. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation* 1997; 96: 3423–3429.
20. Alvarez G.E., Beske S.D., Ballard T.P., Davy K.P. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 2002; 106: 2533–2536.
21. Correia M.L., Haynes W.G. Obesity-related hypertension: is there a role for selective leptin resistance? *Curr. Hypertens.* 2004; 6: 230–235.
22. Galletti F., D'Elia L., Barba G. i wsp. High-circulating leptin levels are associated with greater risk of hypertension in men independently of body mass and insulin resistance: results of an eight-year follow-up study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 3922–3926.
23. Grassi G., Servallo G., Cattaneo B.M. i wsp. Sympathetic activity in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995; 25: 560–563.
24. Rumantir M.S., Vaz M., Jennings G.L. i wsp. Neural mechanisms in human obesity related hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 1125–1133.
25. Straznicki N.E., Lambert E.A., Lambert G.W., Masuo K., Esler M.D., Nestel P.J. Effects of dietary weight loss on sympathetic activity and cardiac risk factors associated with the metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 5998–6005.
26. Sharma A.M. Is there a rationale for angiotensin blockade in the management of obesity hypertension? *Hypertension* 2004; 44: 12–19.
27. Skrapari I., Tentolouris N., Perrea D., Bakoyiannis C., Papazafropoulou A., Katsilambros N. Baroreflex sensitivity in obesity: relationship with cardiac autonomic nervous system activity. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 1685–1693.
28. Mark A.L., Rahmouni K., Correia M., Haynes W.G. A leptin-sympathetic-leptin feedback loop: potential implications for regulation of arterial pressure and body fat. *Acta Physiol. Scand.* 2003; 177: 345–349.
29. Eikelis N., Schlaich M., Aggarwal A., Kaye D., Esler M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension.* 2003; 41: 1072–1079.
30. Adamczak M., Kokot F., Wiecek A. Relationship between plasma renin profile and leptinaemia in patients with essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2000; 14: 503–509.
31. Kramer C.K., von Mühlen D., Barrett-Connor E. Does leptin predict incident hypertension in older adults? *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2010; 73: 201–205.
32. Asferg C., Møgelvang R., Flyvbjerg A. i wsp. Leptin, not adiponectin, predicts hypertension in the Copenhagen City Heart Study. *Am. J. Hypertens.* 2010; 23: 327–333.
33. Epstein L.J., Kristo D., Strollo P.J. Jr i wsp. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J. Clin. Sleep Med.* 2009; 5: 263–276.
34. Wolk R., Shamsuzzaman A.S., Somers V.K. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 1067–1074.
35. Yang R., Sikka G., Larson J. i wsp. Restoring leptin signaling reduces hyperlipidemia and improves vascular stiffness induced by chronic intermittent hypoxia. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011; 300: H1467–1476.
36. Bonsignore M.R., Parati G., Insalaco G. i wsp. Continuous positive airway pressure treatment improves baroreflex control of heart rate during sleep in severe obstructive sleep apnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 279–286.
37. Peppard P.E., Young T., Palta M., Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1378–1384.
38. Calhoun D.A., Jones D., Textor S. i wsp. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation.* 2008; 117: e510–526.
39. Portaluppi F., Provini F., Cortelli P. i wsp. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J. Hypertens.* 1997; 15: 1227–1233.
40. Wolf J., Hering D., Narkiewicz K. Non-dipping pattern of hypertension and obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertension Res.* 2010; 33: 867–871.
41. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M. i wsp. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 2004; 114: 1752–1761.
42. Pou K.M., Massaro J.M., Hoffmann U. i wsp. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116: 1234–1241.
43. Faber D.R., van der Graaf Y., Westerink J., Visseren F.L. Increased visceral adipose tissue mass is associated with increased C-reactive protein in patients with manifest vascular diseases. *Atherosclerosis* 2010; 212: 274–280.
44. Beltowski J., Marciniak A., Wójcicka G., Górny D. Nitric oxide decreases renal medullary Na⁺,K⁺-ATPase activity through cyclic GMP-protein kinase G dependent mechanism. *J. Physiol. Pharmacol.* 2003; 54: 191–210.
45. Herrera M., Ortiz P.A., Garvin J.L. Regulation of thick ascending limb transport: role of nitric oxide. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2006; 290: F1279–1284.
46. Beltowski J., Jamroz-Wiśniewska A., Borkowska E., Wójcicka G. Up-regulation of renal Na⁺,K⁺-ATPase: the possible novel mechanism of leptin-induced hypertension. *Pol. J. Pharmacol.* 2004; 56: 213–222.
47. Beltowski J., Wójcicka G., Marciniak A., Jamroz A. Oxidative stress, nitric oxide production, and renal sodium handling in leptin-induced hypertension. *Life Sci.* 2004; 74: 2987–3000.
48. Hall J.E. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 49–55.
49. Kotsis V., Stabouli S., Papakatsika S., Rizos Z., Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens. Res.* 2010; 33: 386–393.
50. Dessi-Fulgheri P., Sarzani R., Tamburrini P. i wsp. Plasma atrial natriuretic peptide and natriuretic peptide receptor gene expression in adipose tissue of normotensive and hypertensive obese patients. *J. Hypertens.* 1997; 15: 1695–1699.
51. Steinberg H.O., Brechtel G., Johnson A., Fineberg N., Baron A.D. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J. Clin. Invest.* 1994; 94: 1172–1179.
52. Rocchini A.P., Katch V., Kveselis D. i wsp. Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. *Hypertension.* 1989; 14: 367–374.
53. Finch D., Davis G., Bower J., Kirchner K. Effect of insulin on renal sodium handling in hypertensive rats. *Hypertension* 1990; 15: 514–518.
54. Sechi L.A. Mechanisms of insulin resistance in rat models of hypertension and their relationships with salt sensitivity. *J. Hypertens.* 1999; 17: 1229–1237.
55. Byrd J.B., Brook R.D. A critical review of the evidence supporting aldosterone in the etiology and its blockade in the

- treatment of obesity-associated hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2014; 28: 3–9.
56. Thatcher S., Yiannikouris F., Gupte M., Cassis L. The adipose renin-angiotensin system: role in cardiovascular disease. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2009; 302: 111–117.
57. Engeli S., Böhnke J., Gorzelniak K. i wsp. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension* 2005; 45: 356–362.
58. Umemura S., Nyui N., Tamura K. i wsp. Plasma angiotensinogen concentrations in obese patients. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 629–633.
59. Goodfriend T.L., Kelley D.E., Goodpaster B.H., Winters S.J. Visceral obesity and insulin resistance are associated with plasma aldosterone levels in women. *Obes. Res.* 1999; 7: 355–362.
60. Harte A.L., McTernan P.G., McTernan C.L. i wsp. Insulin increases angiotensinogen expression in human abdominal subcutaneous adipocytes. *Diabetes Obes. Metab.* 2003; 5: 462–467.
61. Ailhaud G. Cross talk between adipocytes and their precursors: relationships with adipose tissue development and blood pressure. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1999; 892: 127–133.
62. Cassis L.A., English V.L., Bharadwaj K., Boustany C.M. Differential effects of local versus systemic angiotensin II in the regulation of leptin release from adipocytes. *Endocrinology* 2004; 145: 169–174.
63. Goodfriend T.L., Egan B.M., Kelley D.E. Aldosterone in obesity. *Endocr. Res.* 1998; 24: 789–796.
64. Goodfriend T.L., Ball D.L., Gardner H.W. An oxidized derivative of linoleic acid affects aldosterone secretion by adrenal cells in vitro. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2002; 67: 163–167.
65. Goodfriend T.L., Ball D.L., Egan B.M., Campbell W.B., Nithipatikom K. Epoxy-keto derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. *Hypertension* 2004; 43: 358–363.
66. Jeon J.H., Kim K.Y., Kim J.H. i wsp. A novel adipokine CTRP1 stimulates aldosterone production. *FASEB J.* 2008; 22: 1502–1511.
67. Bujalska I.J., Kumar S., Hewison M., Stewart P.M. Differentiation of adipose stromal cells: the roles of glucocorticoids and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Endocrinology* 1999; 140: 3188–3196.
68. Lindsay R.S., Wake D.J., Nair S. i wsp. Subcutaneous adipose 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity and messenger ribonucleic acid levels are associated with adiposity and insulinemia in Pima Indians and Caucasians. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 2738–2744.
69. Michailidou Z., Coll A.P., Kenyon C.J. i wsp. Peripheral mechanisms contributing to the glucocorticoid hypersensitivity in proopiomelanocortin null mice treated with corticosterone. *J. Endocrinol.* 2007; 194: 161–170.
70. Nagase M., Fujita T. Mineralocorticoid receptor activation in obesity hypertension. *Hypertens. Res.* 2009; 32: 649–657.
71. Sun M., Huang X., Yan Y. i wsp. Rac1 is a possible link between obesity and oxidative stress in Chinese overweight adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 2233–2240.
72. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87–91.
73. Ferrante A.W. Jr Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation. *J. Intern. Med.* 2007; 262: 408–414.
74. Fontana L., Eagon J.C., Trujillo M.E., Scherer P.E., Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 2007; 56: 1010–1013.
75. Marsden P.A., Brenner B.M. Transcriptional regulation of the endothelin-1 gene by TNF-alpha. *Am. J. Physiol.* 1992; 262: C854–861.
76. Wassmann S., Stumpf M., Strehlow K. i wsp. Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor. *Circ. Res.* 2004; 94: 534–541.
77. Adamczak M., Wiecek A., Funahashi T., Chudek J., Kokot F., Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 72–75.
78. Iwashima Y., Katsuya T., Ishikawa K. i wsp. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 1318–1323.
79. Shatat I.F., Freeman K.D., Vuguin P.M., Dimartino-Nardi J.R., Flynn J.T. Relationship between adiponectin and ambulatory blood pressure in obese adolescents. *Pediatr. Res.* 2009; 65: 691–695.
80. Kim D.H., Kim C., Ding E.L., Townsend M.K., Lipsitz L.A. Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2013; 62: 27–32.
81. Ouchi N., Ohishi M., Kihara S. i wsp. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 2003; 42: 231–234.
82. Ohashi K., Kihara S., Ouchi N. i wsp. Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension. *Hypertension* 2006; 47: 1108–1116.
83. Tanida M., Shen J., Horii Y. i wsp. Effects of adiponectin on the renal sympathetic nerve activity and blood pressure in rats. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 2007; 232: 390–397.
84. Hattori Y., Suzuki M., Hattori S., Kasai K. Globular adiponectin upregulates nitric oxide production in vascular endothelial cells. *Diabetologia* 2003; 46: 1543–1549.
85. Brody R., Peleg E., Grossman E., Sharabi Y. Production and secretion of adiponectin from 3T3-L1 adipocytes: comparison of antihypertensive drugs. *Am. J. Hypertens.* 2009; 22: 1126–1129.
86. Yilmaz M.I., Sonmez A., Caglar K. i wsp. Effect of antihypertensive agents on plasma adiponectin levels in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12: 147–153.
87. Takagi H., Niwa M., Mizuno Y., Goto S.N., Umemoto T. ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Telmisartan as a metabolic sartan: the first meta-analysis of randomized controlled trials in metabolic syndrome. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2013; 7: 229–235.
88. Nakamura T., Kawachi K., Saito Y. i wsp. Effects of ARB or ACE-inhibitor administration on plasma levels of aldosterone and adiponectin in hypertension. *Int. Heart J.* 2009; 50: 501–512.
89. Makita S., Abiko A., Naganuma Y., Moriai Y., Nakamura M. Effects of telmisartan on adiponectin levels and body weight in hypertensive patients with glucose intolerance. *Metabolism* 2008; 57: 1473–1478.
90. Clasen R., Schupp M., Foryst-Ludwig A. i wsp. PPARgamma-activating angiotensin type-1 receptor blockers induce adiponectin. *Hypertension* 2005; 46: 137–143.
91. Nowak Ł., Adamczak M., Wiecek A. Blockade of sympathetic nervous system activity by rilmenidine increases plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 1470–1475.

92. Ebinç H., Ozkurt Z.N., Ebinç F.A., Ucardag D., Caglayan O., Yilmaz M. Effects of sympatholytic therapy with moxonidine on serum adiponectin levels in hypertensive women. *J. Int. Med. Res.* 2008; 36: 80–87.
93. Celik T., Iyisoy A., Kursaklioglu H. i wsp. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2006; 24: 591–596.
94. Butner K.L., Nickols-Richardson S.M., Clark S.F., Ramp W.K., Herbert W.G. A review of weight loss following Roux-en-Y gastric bypass vs restrictive bariatric surgery: impact on adiponectin and insulin. *Obes. Surg.* 2010; 20: 559–568.
95. Montagnani M., Quon M.J. Insulin action in vascular endothelium: potential mechanisms linking insulin resistance with hypertension. *Diabetes Obes. Metab.* 2000; 2: 285–292.
96. Kim J.A., Montagnani M., Koh K.K., Quon M.J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113: 1888–1904.
97. Mattu H.S., Randeve H.S. Role of adipokines in cardiovascular disease. *J. Endocrinol.* 2013; 216: T17–36.
98. Yamawaki H., Hara N., Okada M., Hara Y. Visfatin causes endothelium-dependent relaxation in isolated blood vessels. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 383: 503–508.
99. Tatemoto K., Takayama K., Zou M.X. i wsp. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul. Pept.* 2001; 99: 87–92.
100. Yamawaki H., Tsubaki N., Mukohda M., Okada M., Hara Y. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 393: 668–672.
101. Yoo H.J., Choi H.Y., Yang S.J. i wsp. Circulating chemerin level is independently correlated with arterial stiffness. *J. Atheroscler. Thromb.* 2012; 19: 59–66.
102. Hsu C.Y., McCulloch C.E., Iribarren C., Darbinian J., Go A.S. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 21–28.
103. Foster M.C., Hwang S.J., Larson M.G. i wsp. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 52: 39–48.
104. Gelber R.P., Kurth T., Kausz A.T. i wsp. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 46: 871–880.
105. Sugerman H., Windsor A., Bessos M., Wolfe L. Intra-abdominal pressure, sagittal abdominal diameter and obesity comorbidity. *J. Intern. Med.* 1997; 241: 71–79.
106. Kambham N., Markowitz G.S., Valeri A.M., Lin J., D'Agati V.D. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int.* 2001; 59: 1498–1509.
107. Hall J.E., Brands M.W., Henegar J.R. Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: S258–265.
108. Sacks F.M., Svetkey L.P., Vollmer W.M. i wsp. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 3–10.
109. Whelton S.P., Chin A., Xin X., He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.* 2002; 136: 493–503.
110. Appel L.J., Champagne C.M., Harsha D.W. i wsp. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003; 289: 2083–2093.
111. Neter J.E., Stam B.E., Kok F.J., Grobbee D.E., Geleijnse J.M. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42: 878–884.
112. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013; 31: 1281–1357.
113. Cornelissen V.A., Fagard R.H. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005; 46: 667–675.
114. Bakris G., Calhoun D., Egan B., Hellmann C., Dolker M., Kingma I. Orlistat and resistant hypertension investigators. Orlistat improves blood pressure control in obese subjects with treated but inadequately controlled hypertension. *J. Hypertens.* 2002; 20: 2257–2267.
115. Gadde K.M., Allison D.B., Ryan D.H. i wsp. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 1341–1352.
116. Smith S.R., Weissman N.J., Anderson C.M. i wsp. Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 245–256.
117. Astrup A., Carraro R., Finer N. i wsp. NN8022-1807 Investigators. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2012; 36: 843–854.
118. Scholze J., Grimm E., Herrmann D., Unger T., Kintscher U. Optimal treatment of obesity-related hypertension: the Hypertension-Obesity-Sibutramine (HOS) study. *Circulation* 2007; 115: 1991–1998.
119. Van Gaal L., Pi-Sunyer X., Després J.P., McCarthy C., Scheen A. Efficacy and safety of rimonabant for improvement of multiple cardiometabolic risk factors in overweight/obese patients: pooled 1-year data from the Rimonabant in Obesity (RIO) program. *Diabetes Care* 2008; 31: S229–240.
120. Pi-Sunyer F.X., Aronne L.J., Heshmati H.M., Devin J., Rosenstock J. RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 761–775.
121. Van Gaal L.F., Rissanen A.M., Scheen A.J., Ziegler O., Rössner S. RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389–1397.
122. Buchwald H., Avidor Y., Braunwald E. i wsp. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724–1737.
123. Sarkhosh K., Birch D.W., Shi X., Gill R.S., Karmali S. The impact of sleeve gastrectomy on hypertension: a systematic review. *Obes. Surg.* 2012; 22: 832–837.
124. Pories W.J. Bariatric surgery: risks and rewards. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: S89–96.

125. Frezza E.E., Wei C., Wachtel M.S. Is surgery the next answer to treat obesity-related hypertension? *J. Clin. Hypertens.* (Greenwich) 2009; 11: 284–288.
126. Colquitt J.L., Pickett K., Loveman E., Frampton G.K. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 8: CD003641. doi: 10.1002/14651858.CD003641.pub4.
127. Sjöström L., Lindroos A.K., Peltonen M. i wsp. Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2683–2693.
128. Ahmadi N., Eshaghian S., Huizenga R., Sosnin K., Ebrahimi R., Siegel R. Effects of intense exercise and moderate caloric restriction on cardiovascular risk factors and inflammation. *Am. J. Med.* 2011; 124: 978–982.
129. Kidambi S., Kotchen T.A. Treatment of hypertension in obese patients. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2013; 13: 163–175.
130. Graudal N.A., Hubeck-Graudal T., Jürgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review). *Am. J. Hypertens.* 2012; 25: 1–15.
131. Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N., Brzezinski W.A., Ferdinand K.C. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation.* 2011; 124: 1046–1058.
132. He F.J., MacGregor G.A. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16: 761–770.
133. Dickinson H.O., Mason J.M., Nicolson D.J. i wsp. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J. Hypertens.* 2006; 24: 215–233.
134. Pimenta E., Gaddam K.K., Oparil S. i wsp. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009; 54: 475–481.
135. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
136. Shimabukuro M., Tanaka H., Shimabukuro T. Effects of telmisartan on fat distribution in individuals with the metabolic syndrome. *J. Hypertens.* 2007; 25: 841–848.
137. Nedogoda S.V., Ledyeva A.A., Chumachok E.V. i wsp. Randomized trial of perindopril, enalapril, losartan and telmisartan in overweight or obese patients with hypertension. *Clin. Drug. Investig.* 2013; 33: 553–561.
138. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. i wsp. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 851–860.
139. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. i wsp. RENAAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 861–9.
140. Pollare T., Lithell H., Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 868–873.
141. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
142. Reaven G.M., Clinkingbeard C., Jeppesen J. i wsp. Comparison of the hemodynamic and metabolic effects of low-dose hydrochlorothiazide and lisinopril treatment in obese patients with high blood pressure. *Am. J. Hypertens.* 1995; 8: 461–466.
143. Chapman N., Dobson J., Wilson S. i wsp. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 839–845.
144. De Souza F., Muxfeldt E., Fiszman R., Salles G. Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. *Hypertension* 2010; 55: 147–152.
145. Sharma A.M., Wagner T., Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18: 669–675.
146. Chazova I., Almazov V.A., Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. *Diabetes Obes. Metab.* 2006; 8: 456–465.
147. Lehtonen A. Doxazosin effects on insulin and glucose in hypertensive patients. The Finnish Multicenter Study Group. *Am. Heart J.* 1991; 121: 1307–1311.
148. Davis B.R., Cutler J.A., Furberg C.D. i wsp. ALLHAT Collaborative Research Group. Relationship of antihypertensive treatment regimens and change in blood pressure to risk for heart failure in hypertensive patients randomly assigned to doxazosin or chlorthalidone: further analyses from the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137: 313–320.
149. Sharma A.M., Pischon T., Hardt S., Kunz I., Luft F.C. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37: 250–254.
150. Morel Y., Gadiot A., Keller U., Vadas L., Golay A. Insulin sensitivity in obese hypertensive dyslipidemic patients treated with enalapril or atenolol. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995; 26: 306–311.
151. MacMahon S.W., Macdonald G.J., Bernstein L., Andrews G., Blacket R.B. Comparison of weight reduction with metoprolol in treatment of hypertension in young overweight patients. *Lancet* 1985; 1: 1233–1236.
152. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
153. Jacob S., Rett K., Henriksen E.J. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am. J. Hypertens* 1998; 11: 1258–1265.
154. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. i wsp. GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227–2236.
155. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R. i wsp. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hyperten-

sion: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275–1281.

156. Esler M.D., Krum H., Sobotka P.A., Schlaich M., Schmieder R.E., Böhm M. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–1909.

157. Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W. i wsp. SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal

denervation for resistant hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 1393–1401.

158. Mahfoud F., Schlaich M., Kindermann I. i wsp. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011; 123: 1940–1946.

159. Witkowski A., Prejbisz A., Florczak E. i wsp. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58: 559–565.