

Stanisław Czekański, Andrzej Oko

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu

Leczenie nadciśnienia tętniczego u osób otyłych

Treatment of arterial hypertension in obese subjects

STRESZCZENIE

Na całym świecie obserwuje się wzrost częstości występowania otyłości, której, zwłaszcza w typie brzusznej, towarzyszy nadciśnienie tętnicze. W rozwoju nadciśnienia tętniczego u osób otyłych szczególną rolę przypada wzmożonej aktywności współczulnej i hiperinsulinemii. Nie opracowano dotychczas zasad leczenia nadciśnienia u osób otyłych, opartego na wynikach badań naukowych. Liczne dowody pośrednie sugerują, że u osób otyłych powinno się stosować takie same zasady, jak u chorych na cukrzycę typu 2. Poza redukcją masy ciała i zmianą stylu życia należy natychmiast rozpocząć farmakoterapię. Lekami pierwszego rzutu są najprawdopodobniej inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptorów angiotensyny II, leki moczopędne w małych dawkach oraz niedihydropirydynowi antagoniści wapnia. W szczególnych sytuacjach korzystne może być stosowanie leków β -adrenolitycznych. Skuteczna terapia wymaga stosowania kilku leków hipotensyjnych z różnych grup. Potrzebne są dalsze badania nad leczeniem nadciśnienia tętniczego u osób otyłych.

Słowa kluczowe: otyłość, nadciśnienie tętnicze, leczenie

ABSTRACT

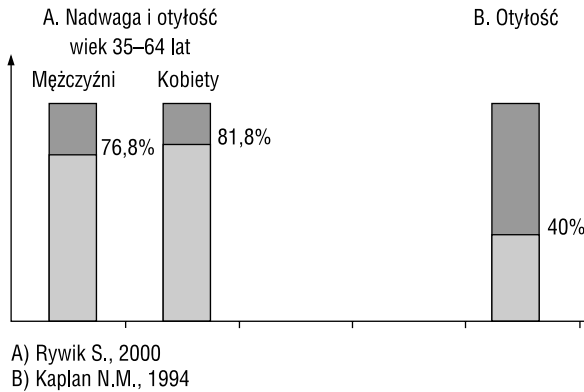
All over the world, the increasing incidence of obesity, which, particularly in the abdominal type, is associated with arterial hypertension. In the development of hypertension in obese persons, increased sympathetic activity and hyperinsulinemia play particular role. The guidelines for the treatment of arterial hypertension, based on the results of scientific investigations, were not prepared as yet. Numerous indirect evidences suggest that treatment of hypertension in obese persons should follow the same rules as in patients with type 2 diabetes mellitus. Besides body weight reduction and changes of the life style, the pharmacotherapy should be started immediately. The drugs of the first choice are most probably angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, diuretics in the small doses and nondihydropiridine calcium antagonists. In particular situations, the β -adrenolitics may be beneficial. Effective treatment requires most often use of several hypotensive drugs from different groups. Further studies on the treatment of arterial hypertension in obese persons are needed.

Key words: obesity, arterial hypertension, treatment

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Stanisław Czekański
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób
Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
tel.: (0 61) 869 13 26
faks.: (0 61) 869 16 68
e-mail: szczekals@eucaliptus.usoms.poznan.pl

Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 4, 213-218
Copyright ©2002 Via Medica
Nadesłano: 20.11.02 Przyjęto do druku: 25.11.02

Otyłości, którą charakteryzuje wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) równy lub większy niż 30 kg/m², często towarzyszy nadciśnienie tętnicze (ryc. 1). Kaplan, opierając się na analizie wielu badań populacyjnych, ocenia, że otyłość występuje u 40% chorych na nadciśnienie tętnicze [1]. Znacznie wyższy odsetek współistnienia nadciśnienia tętniczego z nadwagą lub otyłością określono w badaniu Framingham — nadciśnienie tętnicze wiązało się



Rycina 1. Częstość współistnienia nadwagi i otyłości z nadciśnieniem tętniczym

z nadwagą lub otyłością u 70% mężczyzn i 61% kobiet, przy czym każde 5 kg nadwagi powodowało podwyższenie skurczowego ciśnienia tętniczego o 4,5 mm Hg [2]. W badaniu Intersalt wykazano związek między BMI a ciśnieniem tętniczym, który był niezależny od ilości spożywanego sodu i potasu [3]. Zwrócono także uwagę, że nadciśnienie tętnicze zwiększa ryzyko wystąpienia otyłości [4] oraz że nagromadzenie tkanki tłuszczowej trzewnej, powodujące typ brzuszny otyłości, ściślej wiąże się z wystąpieniem nadciśnienia tętniczego niż otyłość typu gynoidalnego [5]. Otyłość trzewna, często współistniejąca z opornością tkanek obwodowych na działanie insuliny (insulinoopornością) i hiperinsulinemią [6] oraz dyslipidemią i nadciśnieniem tętniczym, stanowiła podstawę wyodrębnienia zespołu nazywanego zespołem insulinooporności, zespołem X lub zespołem metabolicznym [7]. Choć zależność między składowymi zespołu metabolicznego nie została do końca wyjaśniona, to istnieją przesłanki, że insulina i układ współczulno-nadnerczowy mają krytyczne znaczenie w patogenezie nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, charakteryzujących ten zespół [8].

Wyniki badań doświadczalnych dostarczyły dowodów, że nadmierne spożywanie węglowodanów i tłuszczów stymuluje współczulny układ nerwowy [9, 10]. Po spożyciu węglowodanów lub przy insulinooporności tkanek obwodowych, niewielki wzrost stężenia glukozy w połączeniu ze znacznie większym podwyższeniem stężenia insuliny w osoczu stymuluje podlegający pośrednictwu insuliny wychwyt glukozy w neuronach podwzgórza wrażliwych na działanie glukozy i insuliny. Zwiększony metabolizm glukozy w tych neuronach hamuje zstępującą drogę nerwową łączącą podwzgórze z ośrodkami współczulnymi w pniu mózgu, znosząc hamowanie tych tonicznie aktywnych ośrodków, co prowadzi do na-

silenia aktywności współczulnej [8]. Istnieją dowody potwierdzające hipotezę, że insulinooporność stanowi mechanizm obronny uruchamiany w otyłości, aby stabilizować masę ciała, gdyż hiperinsulinemia (będąca jej wynikiem) pobudza współczulny układ nerwowy, który stymulując termogenezę, nasila procesy metaboliczne. Równocześnie jednak zwiększona aktywność współczulna i hiperinsulinemia powodują obkurczenie naczyń, zwiększenie rzutu serca i nasilają resorpcję sodu w cewkach nerkowych, wywołując działanie pronadciśnieniowe, które u osób podatnych prowadzi do wystąpienia nadciśnienia tętniczego [11]. Wykazano zależność występowania nadciśnienia tętniczego od stężeń insuliny w osoczu po obciążeniu glukozą oraz od wydalania noradrenaliny w moczu. U osób z najwyższymi stężeniami insuliny i największym wydalaniem noradrenaliny częstość występowania nadciśnienia tętniczego wynosiła 35% wobec 10% u osób z najniższymi wartościami obu badanych parametrów [12]. Wykazano ponadto, że hiperinsulinemia prowadzi do obniżenia stężenia cholesterolu lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) w osoczu i podwyższenia stężenia triglicerydów oraz że związane z otyłością obniżone stężenie adrenaliny wpływa na rozwój dyslipidemii charakteryzującej zespół metaboliczny [13]. W ostatnich latach zasugerowano potencjalne znaczenie innych mechanizmów uczestniczących w rozwoju nadciśnienia tętniczego u osób otyłych. Mechanizmy te przedstawiono pokrótce we wcześniejszych publikacjach [14, 15], ale warto podkreślić, że we wszystkich czynnik inicjujący wiązał się z nadmiernym nagromadzeniem tłuszczu trzewnego.

Z przedstawionej w zarysie patogenezy nadciśnienia tętniczego u osób otyłych wynikają przesłanki profilaktyczne i terapeutyczne.

W profilaktyce nadciśnienia tętniczego istotną rolę odgrywają: utrzymywanie należytej masy ciała (przeciwdziałanie występowaniu nadwagi i otyłości przez prozdrowotny tryb życia) oraz ograniczenie podaży sodu w diecie do około 100 mmol na dobę (ok. 5 g/d.), co oznacza w praktyce niestosowanie soli kuchennej do przygotowania posiłków. Mała skuteczność profilaktyki i leczenia otyłości, która uzasadnia konieczność wprowadzenia Narodowego Programu Zapobiegania i Leczenia Otyłości [16], wskazuje równocześnie na celowość opracowania zaleceń dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego u osób otyłych. Zdziwienie budzi fakt, że mimo podkreślanego we wstępie obecnej pracy częstego współistnienia nadciśnienia tętniczego z otyłością, brakuje dotychczas wiarygodnych badań klinicznych, umożliwiających zastosowanie optymalnego lecze-

nia. Zwrócono na to uwagę w dwóch pracach, które ostatnio się ukazały [17, 18].

W aktualnych zaleceniach Światowej Organizacji Zdrowia i Międzynarodowego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego podkreśla się jedynie ważne znaczenie redukcji masy ciała [19], zwracając uwagę, że nadmiar tkanki tłuszczowej wpływa na wysokość ciśnienia tętniczego już od wieku niemowlęcego i jest najważniejszym czynnikiem predysponującym do rozwoju nadciśnienia tętniczego [20]. Osobom otyłym zaleca się redukcję masy ciała o co najmniej 5 kg, a następnie, w zależności od uzyskanego efektu, stopniowo o kolejne 5 kg. Zmniejszenie masy ciała już o 5 kg powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego u wielu chorych z ponad 10-procentową nadwagą oraz ogranicza inne czynniki ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, jak: insulinooporność, cukrzyca, hiperlipidemia i przerost lewej komory serca. Efekt hipotensyjny można wzmocnić przez równoczesne zwiększenie aktywności fizycznej, ograniczenie spożywania alkoholu i spożycia sodu. Badania przeprowadzone u otyłych nastolatków, wykazujących sodowrażliwość ciśnienia tętniczego (cecha ta łączy się z insulinoopornością i zwiększonym ryzykiem rozwoju nadciśnienia), udowodniły, że po redukcji masy ciała cecha sodowrażliwości ciśnienia tętniczego znika [21]. Wyraźny efekt hipotensyjny redukcji masy ciała i ograniczenia spożycia sodu (< 100 mmol lub 6 g chlorku sodu dziennie) wykazano także u osób starszych [22]. Nie ulega więc wątpliwości, że wymienione nefarmakologiczne metody postępowania mają korzystny efekt leczniczy u otyłych chorych na nadciśnienie tętnicze i powinny stanowić istotny element terapii. Niestety, w większości przypadków nie wystarczają one do normalizacji ciśnienia tętniczego, a realizacja zaleceń jest niezadowalająca.

Sharma i Engeli [18] podkreślili, że specyficzne cechy nadciśnienia tętniczego u osób otyłych stwarzają konieczność sprecyzowania konkretnych zaleceń terapeutycznych. W porównaniu z nadciśnieniem tętniczym u osób szczupłych, w otyłości nadciśnienie tętnicze charakteryzuje się hiperwolemią, zwiększonym rzutem serca i raczej zmniejszonym niż zwiększonym całkowitym naczyniowym oporem obwodowym [23]. Ponadto zaburzenia metaboliczne towarzyszące otyłości mogą się nasilać przy stosowaniu niektórych grup leków hipotensyjnych, a dodatkowo otyłości często towarzyszą takie uszkodzenia narządowe, jak: przerost lewej komory serca, niewydolność serca, hiperfiltracja kłębuszkowa i mikroalbuminuria [18]. Wszystkie te czynniki sugerują, że leczenie nadciśnienia tętniczego u osób otyłych

powinno być równie zdecydowane i analogiczne do zalecanego współcześnie u chorych na cukrzycę. Należy również uwzględnić, że niektóre grupy leków, na przykład blokery receptorów β -adrenergicznych, które są zalecane w chorobie wieńcowej lub zastoinowej niewydolności serca, mogą powodować dalsze zwiększenie masy ciała lub utrudniać jej redukcję, co należy uznać za zjawiska niekorzystne. Zaobserwowano także, iż uzyskanie docelowych wartości ciśnienia tętniczego przy leczeniu hipotensyjnym u chorych otyłych jest trudniejsze niż u osób szczupłych [24].

Uwzględniając powyższe przesłanki, przy braku wyników wiarygodnych badań naukowych, należy przyjąć, że otyłość, szczególnie typu brzusznej, współistniejąca z nadciśnieniem tętniczym, kwalifikuje chorych do grupy dużego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, analogicznie jak cukrzyca według aktualnych wytycznych międzynarodowych [19]. Zgodnie z tym założeniem, po rozpoznaniu nadciśnienia tętniczego nawet stopnia 1 u osoby otyłej na podstawie istniejących standardów (ciśnienie skurczowe 140–159 mm Hg lub rozkurczowe 90–99 mm Hg, zmierzone kilkakrotnie aparatem do pomiaru ciśnienia z odpowiednim mankietem), należy niezwłocznie rozpocząć leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego i pozostałych czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych lub towarzyszących stanów klinicznych [19]. Równolegle należy zalecić postępowanie nefarmakologiczne (zaprzestanie palenia tytoniu, redukcja masy ciała, ograniczenie spożycia soli kuchennej i alkoholu, zmiana diety i zwiększenie aktywności fizycznej dostosowanej do wydolności chorego).

Jeśli brakuje dowodów pochodzących z badań naukowych [17], lek hipotensyjny wybiera się na podstawie empirycznych przesłanek i wyników pojedynczych badań obserwacyjnych. Należy przyjąć, że inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitors*) są najwłaściwszym wyborem i jeżeli nie ma przeciwwskazań, powinno się je stosować w pierwszej kolejności. Dzięki blokowaniu układu renina-angiotensyna i hamowaniu aktywności układu współczulnego, ACEI skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze, zmniejszają obwodowy opór naczyniowy, obniżają ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe i redukują albuminurię, a ponadto nie wpływają niekorzystnie na profil lipidowy i zwiększają wrażliwość tkanek na insulinę [17].

Inhibitory ACE działają korzystnie na współistniejący przerost lewej komory serca, niewydolność serca i hiperfiltrację kłębuszkową, które często występują w otyłości z nadciśnieniem tętniczym. Zespoł

Sharma i wsp. doniósł także niedawno, że blokowanie układu renina-angiotensyna może być szczególnie korzystne w leczeniu nadciśnienia tętniczego współistniejącego z otyłością, gdyż tkanka tłuszczowa wykazuje ekspresję kilku elementów składowych tego układu i wytwarzany w niej na przykład angiotensynogen może się przyczyniać do rozwoju nadciśnienia [25].

Zgodnie z ogólnymi zasadami terapię należy rozpoczynać od małej dawki leku hipotensyjnego w skojarzeniu z postępowaniem nefarmakologicznym i stopniowo ją zwiększać, kierując się tolerancją terapii i uzyskanym obniżeniem ciśnienia krwi, a u chorych z mikroalbuminurią także jej redukcją.

Docelowe wartości ciśnienia tętniczego, wskazane przy leczeniu hipotensyjnych chorych otyłych, nie zostały sprecyzowane. Przez analogię do chorych na cukrzycę typu 2 z nadciśnieniem tętniczym należy przyjąć, że są to najniższe dobrze tolerowane wartości ciśnienia, nawet u chorych z ciśnieniem rozkurczowym poniżej 80 mm Hg, lecz nie niższym niż 75 mm Hg [26].

Antagoniści receptora AT1 angiotensyny II (tzw. sartany) mają wiele cech wspólnych z ACEI, a część chorych lepiej toleruje tę grupę leków. Istnieją doniesienia, że mogą one poprawiać wrażliwość tkanek na insulinę (choć jednoznacznie tego nie potwierdzono) oraz zmniejszać stężenia fibrynogenu i inhibitora aktywatora plazminogenu. Uważa się, że stanowią one ważną alternatywę w stosunku do ACEI [17]. Dotychczas nie ma doniesień, czy sugerowana ostatnio możliwość łączenia małych dawek leków z tych dwóch grup może przynieść dodatkowe korzyści w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób otyłych.

Skuteczność monoterapii farmakologicznej nadciśnienia tętniczego ocenia się przeciętnie na 50%, a u osób otyłych może być ona nawet mniejsza. Na podstawie przesłanek patofizjologicznych uzasadniony wydaje się pogląd Sharmy i wsp. [17], że diuretyki powinny być drugą grupą leków dołączanych do terapii, jeśli stosowanie ACEI lub sartanów u otyłych chorych na nadciśnienie tętnicze nie jest skuteczne. Istnieją opinie, że w grupie diuretyków może być preferowany indapamid — lek tiazydopodobny z grupy sulfonamidów o działaniu moczopędnym i naczyniorozszerzającym — gdyż jest pozbawiony niekorzystnych oddziaływań metabolicznych [27]. Diuretyki tiazydowe powinno się stosować w małych, „hipotensyjnych” dawkach odpowiadających 12,5–25 mg hydrochlorotiazydu na dobę. Wyniki jednego z badań, w którym leczono otyłych chorych na nadciśnienie tętnicze, wskazują, że hydrochlorotiazyd był równie skuteczny hipotensyjnie,

jak ACEI, choć odpowiedź terapeutyczna była wolniejsza, a skuteczność zależała w pewnym stopniu od dawki [28]. Niekorzystny efekt metaboliczny diuretyków tiazydowych stosowanych w małych dawkach jest niewielki lub nawet nie występuje. Na podstawie powyższych przesłanek można sugerować, że diuretyki w małych dawkach można stosować jako leki pierwszego wyboru u otyłych chorych na nadciśnienie tętnicze, gdy istnieją przeciwwskazania lub nietolerancja ACEI bądź sartanów. Natomiast nie oceniono dotychczas efektywności leczenia preparatami łączącymi małe dawki ACEI i leku moczopędnego, ale teoretycznie połączenie takie wydaje się korzystne.

Kolejną grupą leków, które można dołączyć, aby osiągnąć sugerowane docelowe wartości ciśnienia tętniczego u osób otyłych, są antagoniści wapnia nienależący do grupy pochodnych dihydropirydyny [17]. Antagoniści wapnia nie wywierają niekorzystnych efektów metabolicznych. Przetaczane argumenty, przemawiające za stosowaniem u osób otyłych jednego z niedihydropirydynowych antagonistów wapnia, werapamilu, obejmują: zmniejszenie częstości rytmu serca, brak odruchowej aktywacji układu współczulnego, a nawet zmniejszenie tej aktywności, redukcję hiperfiltracji i mikroalbuminurii przy skutecznym obniżeniu ciśnienia tętniczego [17].

Leki α -adrenolityczne są kolejną grupą leków hipotensyjnych, rozważanych w przypadku nadciśnienia tętniczego u osób otyłych, gdyż one wykazują szczególne zalety przy współistnieniu dyslipidemii lub nietolerancji glukozy [17]. Bezpieczeństwo stosowania leków z tej grupy podważyły jednak wyniki badania ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*), w którym u chorych na nadciśnienie tętnicze leczonych doksazosyną stwierdzono 25-procentowy wzrost ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym podwojenie ryzyka zastoinowej niewydolności serca, w porównaniu z pacjentami leczonymi chlortalidonem [29]. Wobec zaistniałych wątpliwości nie zaleca się obecnie stosowania leków α -adrenolitycznych w terapii nadciśnienia tętniczego u osób otyłych.

Podsumowując opinie na ten temat, można stwierdzić, że u młodych pacjentów nie należy stosować leków β -adrenolitycznych, zwłaszcza jako leków pierwszego wyboru [17]. W badaniu UKPDS stwierdzono, że mogą one powodować zwiększenie masy ciała [30] oraz mogą niekorzystnie wpływać na metabolizm węglowodanów i tłuszczów, przyczyniając się do zwiększenia ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 i miażdżycy. Natomiast u starszych osób otyłych z nadciśnieniem tętniczym korzystne efekty działa-

nia leków β -adrenolitycznych na układ krążenia (zmniejszenie pojemności minutowej serca, poprawa rokowania w zastoinowej niewydolności serca i chorobie wieńcowej, zwłaszcza w prewencji wtórnej zawału serca, działanie przeciwartmicyjne) mogą przemawiać na korzyść stosowania tej grupy leków. Wykazano także, iż metoprolol skuteczniej obniżał ciśnienie u osób otyłych niż u osób szczupłych [31], a u chorych na cukrzycę leki β -adrenolityczne redukowały chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych [30]. Można także przypuszczać, że nowsze preparaty okażą się korzystniejsze metabolicznie niż dotychczas powszechnie stosowane leki [17]. W leczeniu skojarzonym nie zaleca się łączenia leków z tej grupy z niedihydropirydynowymi antagonistami wapnia [19].

Nie ma naukowych danych na temat stosowania leków działających ośrodkowo u otyłych chorych na nadciśnienie tętnicze, uwzględniających ich metaboliczne konsekwencje [17].

Podsumowując, wypada podzielić poglądy wyrażone ostatnio w publikacjach [17, 18], że istnieje potrzeba poparcia badaniami naukowymi sugerowanego na podstawie dowodów pośrednich sposobu leczenia nadciśnienia tętniczego u osób otyłych. Odnotowywane w licznych badaniach epidemiologicznych zwiększanie się populacji ludzi otyłych wymaga nasilenia działań propagujących prozdrowotny tryb życia. Skuteczność działań edukacyjnych jest dotychczas niewielka, co wskazuje na konieczność równoległego propagowania metod leczenia otyłości z wykorzystaniem farmakoterapii oraz oceny skuteczności i bezpieczeństwa leków zmniejszających insulinooporność tkanek obwodowych. Potrzebne są także badania dokumentujące skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego, skutecznego leczenia nadciśnienia tętniczego u osób otyłych, które, na podstawie dotychczasowej wiedzy, powinno być podobne do zalecanego chorym na cukrzycę typu 2.

PIŚMIENNICTWO

- Kaplan N.M.: Clinical hypertension. Williams & Wilkins, Baltimore, 1994; wyd. 6.
- Kannel W.B., Garrison R.J., Dannenberg A.L.: Secular blood pressure trends in normotensive persons: the Framingham Study. *Am. Heart J.* 1993; 125: 1154–1158.
- Dyer A.R., Elliott P., Skipley M. i wsp.: Body mass index and association of sodium and potassium with blood pressure in Intersalt. *Hypertension* 1994; 23: 729–736.
- Kannel W.B., Brand N., Skinner J.J. i wsp.: The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. *Ann. Intern. Med.* 1967; 67: 48–52.
- Pouliot M.C., Despres J.P., Lemieux S. i wsp.: Waist circumference and abdominal sagittal diameter: Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73: 460–468.
- Krotkiewski M., Bjorntorp P., Sjostrom L i wsp.: Impact of obesity on metabolism in men and women: Importance of regional adipose tissue distribution. *J. Clin. Invest.* 1983; 72: 1150–1158.
- DeFronzo R.A., Ferrannini E.: Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173–181.
- Landsberg L.: Obesity — related hypertension as a metabolic disorder. W: Oparil S., Weber M.A. red. Hypertension. W.B. Saunders Comp., Philadelphia 2000, 118–124.
- Young J.B., Landsberg L.: Stimulation of the sympathetic nervous system during sucrose feeding. *Nature* 1977; 269: 615–618.
- Schwartz J.H., Young J.B., Landsberg L.: Effect of dietary fat on sympathetic nervous system activity in the rat. *J. Clin. Invest.* 1983; 72: 361–369.
- Landsberg L.: Pathophysiology of obesity — related hypertension: Role of insulin and the sympathetic nervous system. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994; 23: S1–S9.
- Ward K.O., Sparrow D., Landsberg L. i wsp.: Influence of insulin, sympathetic nervous system activity and obesity on blood pressure. The Normative Aging Study. *J. Hypertens* 1996; 14: 301–308.
- Ward K.D., Sparrow D., Landsberg L. i wsp.: The relationship of epinephrine excretion to serum lipid levels: The Normative Aging Study. *Metabolism* 1994; 43: 509–515.
- Czekalski S.: Otyłość a nadciśnienie tętnicze. *Endokrynol. Pol.* 2001; 52, Supl. 1, z. 3, 192–199.
- Czekalski S., Łochyńska K., Krupa D., Simachowicz A.: Nadciśnienie tętnicze jako choroba metaboliczna. *Terapia* 2000; 8 (2): 27–29.
- Czekalski S., Krzyżanowska-Świniarska B., Lewiński A. i wsp.: Narodowy Program Zapobiegania i Leczenia Otyłości — Program do realizacji w latach 2001–2005. *Endokrynol. Pol.* 2001; 52, Supl. 1, z. 3, 86–119.
- Sharma A.M., Pischon T., Engeli S., Scholze J.: Wybór leku w nadciśnieniu tętniczym związanym z otyłością: gdzie są dowody z badań naukowych. *J. Hypertens.* 2002; 1 (4): 33–39.
- Sharma A.M., Engeli S.: Managing big issues on lean evidence: treating obesity hypertension. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 353–355.
- 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension Guidelines Subcommittee. *J. Hypertens.* 1999; 17: 151–183.
- Stamler J.: Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann. Epidemiol.* 1991; 1: 347–362.
- Rocchini A.P., Key J., Bondie D. i wsp.: The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 528–530.
- Whelton P.K., Appel L.J., Espeland M.A. i wsp.: Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic intervention in the elderly (TONE). *JAMA* 1998; 279: 839–846.
- Rocchini A.P.: Cardiovascular regulation in obesity — induced hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 156–160.
- Stevens V.J., Obarzanek E., Cook R. i wsp.: Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention. Phase II. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 1–11.
- Engeli S., Negrel R., Sharma A.M.: Physiology and pathophysiology of the adipose tissue rennin-angiotensin system. *Hypertension* 2000; 35: 1270–1277.
- Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp.: Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
- Januszewicz W., Sznajderman M.: Leczenie nadciśnienia tętniczego współistniejącego z innymi stanami chorobowymi.

- W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. red. Nadciśnienie tętnicze. *Medycyna Praktyczna* Kraków 2000, 599–604.
28. 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.
 29. ALLHAT Collaborative Research Group Major Cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs. chlor-thalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967–1975.
 30. UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 39. *Br. Med. J.* 1998; 317: 713–720.
 31. Schmieder R.E., Gatzka C., Schackinger H. i wsp.: Obesity as a determinant for response to antihypertensive treatment. *Br. Med. J.* 1993; 307: 537–540.