

Léčba hypertenze u obezity

M. Souček

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Vzájemný vztah mezi hypertenzí a obezitou je velmi dobře znám, ale vlastní příčina tohoto vztahu není úplně jasná. Je stále více důkazů, že důležitou roli v etiologii hypertenze u obezity hraje zvýšená aktivita sympatiku a aktivita RAAS. Základním typem obezity, na který bychom se měli zaměřit v praxi, je obezita viscerálního typu. Léčba hypertenze by měla začít léčbou obezity se snahou o snížení tělesné hmotnosti a změny životního stylu. Ve vhodných případech je možné, ne-li potřebné, podpořit režimové postupy ordinací léků ze skupiny tzv. antiobezitik. Je prokázán příznivý vliv režimové léčby i antiobezitik na snížení zvýšeného krevního tlaku u obézních pacientů. Bohužel máme zatím málo informací o farmakologické léčbě hypertenze u obézních jedinců a především o jejím dlouhodobém efektu. Při ordinaci antihypertenziv vycházíme proto z obecných doporučení pro léčbu vysokého krevního tlaku a prevenci kardiovaskulárních chorob s přihlédnutím k dosud známým patofyziologickým vztahům mezi krevním tlakem a obezitou.

Klíčová slova: hypertenze – obezita – viscerální tuk – metabolický syndrom

Hypertension therapy in obese patients

Summary: Inter-relationship between hypertension and obesity is very well known although the actual grounds for this linkage are not clear. There is growing evidence to support the role of increased sympathetic nervous system activity and involvement of the RAAS in aetiology of hypertension in obese patients. Visceral obesity is the type of obesity we should focus on in clinical practice. Treatment of hypertension should start with the treatment of obesity aiming at body weight reduction and changes to the lifestyle. Where indicated, lifestyle changes could, or even should, be supported with an anti-obesity agent. Positive effect of lifestyle management as well as anti-obesity agents on blood pressure reduction in obese patients has been established. Unfortunately, information about pharmacological management of hypertension in obese patients and its long-term effects in particular, is lacking. Therefore, when antihypertensives are prescribed, general recommendations for high blood pressure management and prevention of cardiovascular diseases should be followed, taking into account the so far known details of pathophysiological relationship between high blood pressure and obesity.

Key words: hypertension – obesity – visceral fat – metabolic syndrome

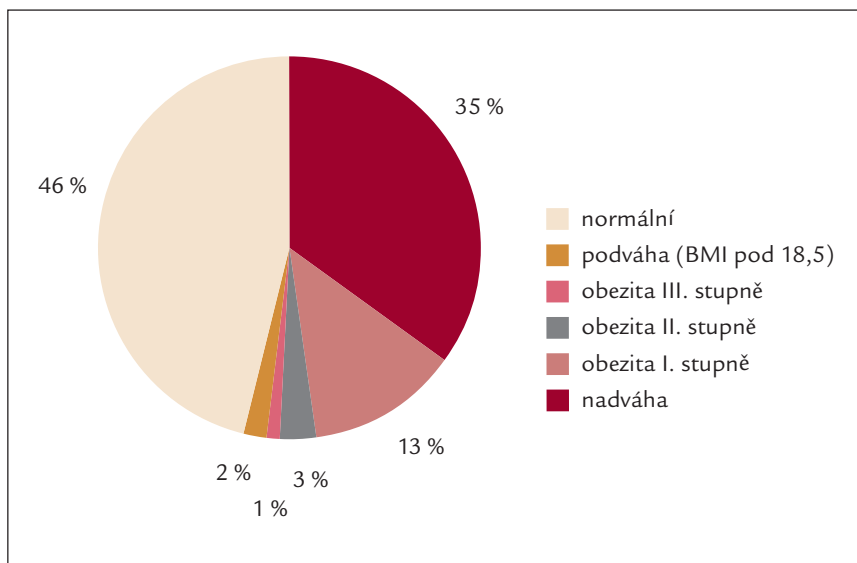
Úvod

Hypertenze a obezita jsou závažným zdravotním problémem. Jak hypertenze, tak obezita výrazně přispívají ke vzniku a rozvoji aterosklerózy, a tím kardiovaskulárních onemocnění. Významný je i vztah k vzniku a rozvoji diabetes mellitus 2. typu a některým dalším onemocněním. Výskyt nadváhy a obezity se v posledním desetiletí dramaticky zvýšil. Udává se, že např. v USA má nadváhu 65 % dospělých a obezitu 31 % dospělých. V souladu s tím je dokumentováno v USA zvýšení výskytu celé řady chronických onemocnění, a to nejen kardiovaskulárních [1]. Nepřekvapí, že i výskyt hypertenze se v posledním desetiletí v USA zvýšil na 29 % při definici TK $\geq 140/90$ mm Hg [2]. Česká republika patří mezi země s nejvyšším výskytem obezity v Evropě a také prevalence hypertenze je zde vysoká. Prevalenci hypertenze u dospělých do

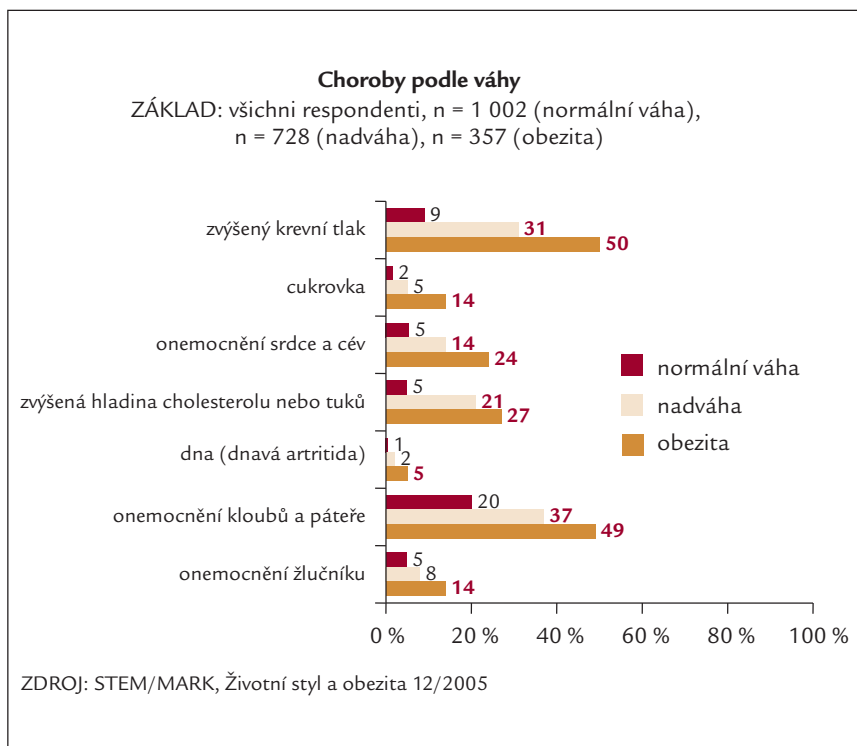
65 let věku v naší populaci uvádí Cífková et al k roku 2001 pro muže 45,6 % a pro ženy 33,0 % [3]. S nadváhou často korelující metabolický syndrom se podle studie MONIKA (2002) u českých dospělých ve věku 25–64 let vyskytuje u 24,4 % žen a u 32 % mužů [4]. Co se týče samotné nadváhy a obezity dle studie Kunešové et al (2005) se pro naši populaci uvádí vyšší než normální hmotnost (měřeno BMI 25,0 a výše) u 52 % a obezita u 17 % dospělých bez rozdílu pohlaví (obr. 1) [5]. Prevalence výskytu obezity přitom mezi lety 2001 a 2005 stoupla o 3 %. Zajímavá jsou i data o výskytu různých chorob včetně hypertenze v závislosti na BMI ve zkoumaném vzorku (obr. 2) [5].

Je známo, že obezita může vést k hypertenzi. Platí, že čím vyšší je tělesná hmotnost, tím vyšší je pravděpodobnost vzniku hypertenze v příštích letech [6]. Na druhé straně nedávná studie

Alemanova ukázala, že rodinná anamnéza esenciální hypertenze u štíhlých jedinců dobře predikuje vzestup tělesné hmotnosti v budoucnosti – tedy hypertenze může být příčinou obezity [7]. Není tedy možné označit jednu složku za příčinu a druhou za následek. Shrme-li dostupná data, většina obézních pacientů má hypertenzi nebo ji dostane během života a naopak téměř každý hypertonik má buď nadváhu či obezitu, nebo alespoň vyšší kumulaci viscerálního tuku. (Např. v obsáhlém vzorku hypertoniků ve Framingham Heart Study mělo nadváhu nebo obezitu asi 75 % hypertenzních mužů a 65 % hypertenzních žen [8]). Současně z epidemiologických studií vyplývá, že pro vyšší obvod pasu a dyslipidemii, které patří k základním charakteristikám tzv. metabolického syndromu neboli syndromu inzulinové rezistence, není již vztah k hypertenzi tak jasný [9].



Obr. 1. Rozdělení dospělé populace v ČR dle BMI [5].



Obr. 2. Zastoupení vybraných chorob v dospělé populaci v ČR dle BMI [5].

V mnoha studiích bylo prokázáno, že obezita centrálního typu, tj. nadbytek tukové tkáně v břišní dutině, je mnohem více spojena se zvýšením krevního tlaku a s kardiometabolickým rizikem než obezita nespecifikovaná [10,11]. Obézní jedinci se zvýšeným podílem viscerálního tuku mají přítomny rizikové faktory tzv. metabolického syndromu, který úzce souvisí s výskytem koronárních onemoc-

nění. Kumulace viscerálního tuku je dokonce považována za základní známku tohoto syndromu, byť v posledním období se objevují údaje i o důležité patologické roli tuku ektopického [12]. Pro praxi lze pak doporučit pro sledování vývoje obezity měření obvodu břicha jako ukazatele obezity centrální, tedy nejenom užití výpočtu BMI založe-

Nefarmakologická léčba u obézního hypertonika

Základní režimová opatření odpovídají obecným zásadám prevence kardiovaskulárních onemocnění. Patří sem především:

- pravidelná životospráva s respektováním cirkadiálního rytmu a prevence psychického stresu
- racionální, vyvážená a pravidelná střídavá strava; prevence příjmu živočišných tuků a restrikce příjmu solí
- dostatečná pohybová aktivita
- prevence konzumace alkoholu
- zanechání kouření

Pokles hmotnosti

Pokles hmotnosti je považován za nejúčinnější nefarmakologickou léčbu hypertenze u obézních jedinců [13]. Již nevelký pokles hmotnosti (o 5–10%) je spojen se signifikantním poklesem krevního tlaku a redukcí dalších zdravotních rizik spojených s obezitou [14]. Uvádí se, že pokles tělesné hmotnosti o 1 kg je doprovázen poklesem TK systolického o 2 mm Hg a diastolického o 1 mm Hg [15]. Toto však neplatí paušálně – jsou obézní jedinci, u kterých pokles váhy nevede k ovlivnění krevního tlaku, a naopak obézní jedinci s velmi výrazným efektem na pokles TK při snížení tělesné hmotnosti. Proč tomu tak je, není přesně známo. Zajímavý je údaj, že u jedinců bez efektu na pokles TK není snížena hladina noradrenalinu [16]. Velmi pravděpodobná je souvislost s ovlivněním sympatické aktivity [17]. Důležitý praktický poznatek je, že pokles TK byl spojen především s úbytkem viscerálního tuku [11].

Máme bohužel málo informací o dlouhodobém prospěchu poklesu váhy u obézních hypertoniků. The Swedish Obesity Study zjistila, že u pacientů s přetrvávajícím poklesem váhy o 16% i po 4 letech sledování se TK vrátil k výchozím hodnotám [18]. Naopak The Trial of Hypertension Prevention study ukázala, že výskyt hypertenze byl signifikantně nižší ve skupině s přechodným poklesem hmotnosti ve srovnání s kontrolní skupinou i po 7 le-

tech sledování [13]. Zatím není jasné, proč jsou takové rozdíly mezi relevantními studiemi. Důvodem může být, že ve většině studií nebyla zajištěna stabilita váhy před a po poklesu hmotnosti nebo že některé studie zahrnovaly jako součást opatření k poklesu hmotnosti fyzickou aktivitu a jiné ji nezohledňovaly. Měly by tedy být provedeny dlouhodobé studie, které by tyto rozpory řešily, měly jasně definovaná kritéria a určily by také, zda pokles tělesné hmotnosti má vliv na morbiditu a mortalitu hypertenzních jedinců.

Pravidelná fyzická aktivita

Výskyt hypertenze je vyšší u obézních jedinců se sedavým způsobem života a nižší fyzickou zátěží. Fyzicky aktivní jedinci mají ve srovnání s jedinci s nízkou fyzickou aktivitou nižší výskyt a riziko rozvoje hypertenze [19,20]. Z provedených studií se odvozuje, že pravidelné cvičení snižuje u hypertoniků systolický a diastolický krevní tlak o asi 10, respektive 7 mm Hg [21]. Pravidelná fyzická aktivita je proto u obézních jedinců se zvýšeným krevním tlakem rozhodně doporučována. V dalším zkoumání bude třeba zohlednit to, že většina dosavadních studií vychází primárně z poklesu celkové tělesné hmotnosti a jejího vlivu na TK a nezohledňuje typ obezity.

Snížení příjmu soli

Snížení příjmu soli vede ke snížení TK u obézních jedinců [14]. Zajímavý údaj je ze studie provedené u obézních postmenopauzálních žen. Ve skupině, kde do spektra provedených opatření ke snížení TK patřilo středně velké snížení příjmu soli, byl významně vyšší pokles TK (systolický o 16 mm Hg). Toto snížení krevního tlaku bylo 4krát větší než ve skupině pouze s pravidelným cvičením [22]. Není ovšem známo, zda obézní hypertenici mají odpověď na snížení příjmu soli větší než neobézní jedinci.

Aditivní efekt nefarmakologických opatření

Otázkou na závěr nefarmakologické terapie je, zda účinek jednotlivých složek

nefarmakologické terapie je aditivní. Většina studií předpokládá, že pravidelné cvičení a snížení hmotnosti mají podobný vliv na pokles tlaku a společně působí větší pokles TK než jednotlivě [23]. Existují ovšem jiné studie, které sledovaly kombinovaný vliv změn životního stylu a nedošlo zde k výraznějšímu poklesu ve srovnání s jednotlivými intervencemi [24].

Farmakologická léčba u obézního hypertonika

Antiobezitika a pokles krevního tlaku

V současné době máme u nás k dispozici sibutramin a orlistat.

Sibutramin je jediným dostupným zástupcem centrálně působících látek. Má duální působení, příznivě ovlivňuje subjektivní pocit sytosti a současně brání snížení výdeje energie při omezeném příjmu potravy. U sibutraminu je popisován efekt na snížení zvýšeného krevního tlaku u hypertoniků při delším užívání. Paradoxní přitom je, že jde o lék s evidentní sympatikotonickou aktivitou. Soudí se, že stimulační účinek na periferní sympatický nervový systém je zmírňován centrálním efektem podobným klonidinu. Pokles krevního tlaku u hypertoniků prokázala např. studie S.A.T. provedená v ordinacích praktických lékařů [25]. Ve skupině celkem 362 randomizovaných pacientů na sibutraminu 15 mg a placebo došlo po roce léčby k významnému poklesu tělesné hmotnosti v sibutraminové větvi. Přitom v aktivní větvi byl u hypertoniků signifikantně zlepšen jejich krevní tlak a u normotoniků zůstal TK prakticky nezměněn. Nepochybně lze uzavřít, že u nemocných v léčbě sibutraminem převažuje stran ovlivnění TK jeho pozitivní efekt na pokles hmotnosti a nové nalažení tukové tkáně nad jeho sympatikotonii.

Další v České republice dostupnou látkou je orlistat. Tato látka působí pouze ve střevě, nevstřebává se, a nemá tedy žádný systémový účinek. I zde ovšem dochází u léčených obézních hypertoniků k určitému poklesu

TK. Ukazuje to dobře na efekt obecné redukce hmotnosti a nového nalažení tukové tkáně na mírný pokles krevního tlaku [26]. Podle recentní práce srovnávající působení orlistatu a sibutraminu u hypertoniků byl po orlistatu dokonce mírně větší pokles krevního tlaku než po sibutraminu [27]. Jiné studie srovnávající tyto léky ale dovozují, že sibutramin více redukuje hmotnost než orlistat a event. přidání orlistatu k sibutraminu do kombinace již dále hmotnost nesnižuje [28].

Shrňme-li známé poznatky o sibutraminu a orlistatu a jejich vztahu ke krevnímu tlaku, můžeme říci, že přinejmenším se není třeba léčby antiobezitiky obávat, a to ani u dobře kompenzovaného hypertonika nebo normotenzního pacienta.

Další nadějný lék, který měl být zahrnut do skupiny antiobezitik, antagonist endokanabinoidních CB1 receptorů, byl rimonabant. Příprava rimonabantu vycházela z poznatku, že přejídání, nadváha i obezita (ale také kouření jako další zásadní kardiovaskulární rizikový faktor) jsou spojeny s nadměrnou stimulací endokanabinoidního systému [29]. Blokáda kanabinoidních receptorů by tedy měla vést k potlačení a případně i prevenci obezity, ke zlepšení kardiometabolického profilu pacientů, ale také k odvykání event. kouření. Tímto by lék v konečném důsledku významně přispíval ke snižování kardiovaskulárního rizika a rizika vzniku diabetes mellitus 2. typu. Bohužel lék byl stažen z dalšího testování vzhledem k vedlejším nežádoucím účinkům.

Antihypertenziva u obézních hypertoniků

Zahájení léčby antihypertenzivy je v souladu se „Společnými doporučeními českých odborných společností pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku“ [30]. Farmakologická léčba je zahajována již na hladině tzv. vysokého normálního krevního tlaku, tj. 130–139/85–89 mm Hg. Je to dáno častým nakupením riziko-

vých faktorů zvyšujících celkové kardiovaskulární riziko na vysokou hladinu významnosti, tj. rovno a více než 5% v nejbližších 10 letech. V případech, kdy absolutní kardiovaskulární riziko posoudíme jako menší, zahájíme farmakologickou léčbu až podle výsledku zavedených režimových opatření, od opakovaně zvýšené hladiny krevního tlaku 140/90 mm Hg a výše nebo okamžitě při zjištění vysokého stupně hypertenze, tj. 180/110 mm Hg a více.

Cílové hodnoty krevního tlaku u obézních pacientů je vhodné stanovit na dosažení hladiny < 130/80 mm Hg, tj. stejně jako např. pacientům s metabolickým syndromem, manifestním diabetes mellitus 2. typu nebo obecně pacientům s celkovým kardiovaskulárním rizikem vysokého stupně. Pacienti by měli být edukováni o nutnosti dosažení těchto cílových hodnot a vedeni k pravidelným domácím kontrolám krevního tlaku.

Volba antihypertenziva u obézního pacienta

V současné době nemáme specifické doporučení pro farmakologickou léčbu obézních hypertoniků. Předpokládá se, že výběr terapie by měl vycházet z dosud známých patofyziologických mechanismů vztahu obezity a krevního tlaku, a tedy být zaměřen zejména na ovlivnění nadměrné sympatické aktivity a ovlivnění renin-angiotenzin-aldosteronového systému. V další řadě pak přihlédneme k empiricky známému vztahu jednotlivých typů antihypertenziv k metabolismu sacharidů a lipidů a k jejich vlivu na inzulinorezistenci. V současné době probíhá řada studií léčby hypertenze se zaměřením na obézní pacienty. Z již ukončených studií lze zmínit např. multicentrickou studii u obézních hypertenzních pacientů při 12týdenní léčbě monoterapií lisinopilem (ACE inhibitor) a hydrochlorothiazidem (diuretikum), kde lisinopril byl účinnější u obézních mladých bělochů, zatímco diuretikum bylo účinnější u mladých obézních čer-

nochů [31]. Hydrochlorothiazid byl u obézních hypertoniků srovnáván také s candesartanem (AT₁-blokátor). Snížení krevního tlaku po 12 týdnech zde bylo obdobné, ale u candesartanu byl příznivý vliv na aktivity SNS a inzulinosenzitivitu [32].

Inzulinová rezistence a zvýšená sympatoadrenální aktivita

Rozhodující patogenetický podíl zvýšené sympatoadrenální aktivity lze předpokládat zvláště u obézních osob mladšího a středního věku. Jako nejvhodnější typy antihypertenziv se zde jeví ty látky, které mají prokázán centrální účinek na snížení aktivity SNS. Nejpotentnější v tomto smyslu jsou látky ze skupiny beta-blokátorů, centrální účinek na SNS však vykazují také ACE inhibitory, AT₁-blokátory, blokátory kalciových kanálů non-dihydropyridinového typu (verapamil) a I₁-imidazolinové agonisté. Pro jednotlivé látky z těchto skupin musíme nejprve zvážit, zda dobře pronikají do centrální nervové soustavy – předpokladem je jejich lipofilita.

Inzulinová rezistence a alterace renin-angiotenzinového systému (RAAS), resp. inzulinová rezistence a PPAR receptory

Propojení inzulinové rezistence s patofyziologicky zvýšenou aktivitou RAAS vysvětluje velmi příznivý efekt inhibitorů ACE, resp. AT₁-blokátorů, při léčbě hypertenze u diabetiků a u pacientů s metabolickým syndromem či obezitou. Velmi zajímavou je skupina látek ovlivňujících inzulinovou senzitivitu prostřednictvím receptorů PPAR γ , kde je popisován zejména efekt AT₁-blokátoru telmisartanu.

Vlastnosti antihypertenziv ve vztahu k metabolismu sacharidů a lipidů

V současné době je dobře znám dopad určitých typů antihypertenziv na metabolismus sacharidů, lipidů a jejich vztah k metabolické kontrole při manifestním diabetes mellitus 2. typu. Z tohoto hlediska se jako nejlepší jeví

ACE inhibitory [33,37,39], AT₁-blokátory [34] a I₁-imidazolinové agonisté [35], které zlepšují inzulinovou senzitivitu. V druhé řadě jsou to blokátory kalciových kanálů zejména dihydropyridinového typu [36,38], které jsou metabolicky neutrální. Metabolicky nepříznivé je naopak působení beta-blokátorů [38] a diuretik, zejména thiazidových. Je-li jejich použití, např. pro určitá přidružená onemocnění, přesto žádoucí, je vhodné volit beta-blokátory ze skupiny kardioselektivních nebo ze skupiny s ISA aktivitou, které zasahují do metabolismu sacharidů a lipidů méně. Diuretika pak volit nejvýše do kombinace v malých dávkách, zejména z kalium šetřících látek nebo metabolicky zřejmě neutrálního indapamidového typu. V případě beta-blokátorů kardioselektivního typu lze zejména pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční konstatovat, že jejich kardioprotektivní účinek bude většinou nad nežádoucím metabolickým potenciálem převažovat.

Shrnutí

Celkový přehled o vlivu jednotlivých nepoužívanějších skupin antihypertenziv na metabolickou kontrolu a na ovlivnění inzulinové rezistence versus některé event. nežádoucí vlastnosti a kontraindikace shrneme do tab. 1.

Souhrnem tedy doporučujeme jako vhodné skupiny při léčbě hypertenze u obézních pacientů léky ovlivňující RAAS (AT₁-blokátory, ACE inhibitory) a dále léky ze skupiny blokátorů kalciových kanálů a I₁-imidazolinových agonistů. Vzhledem k obtížnosti dosažení cílových hodnot je ovšem třeba maximálně využívat kombinační terapii. Vždy je vhodné zvážit nasazení beta-blokátorů zvláště u mladších pacientů bez výrazné metabolické zátěže nebo u pacientů s již manifestním kardiovaskulárním onemocněním.

Závěr

Léčba obezity by měla začít snahou o snížení tělesné hmotnosti a změnu životního stylu. Ve vhodných případech

Tab. 1. Vliv hlavních skupin antihypertenziv na metabolickou kontrolu a na ovlivnění inzulinové rezistence versus případné nežádoucí vlastnosti a kontraindikace.

Léková skupina	Metabolická kontrola	Negativa
AT1-blokátory	metabolicky příznivé • zlepšení inzulinové senzitivity • oddálení manifestace DM 2. typu • snížení aktivity RAAS • snížení aktivity SNS • vazba na PPAR-γ receptor (telmisartan)	• riziko zhoršení renálních funkcí • KI: • gravidita • hyperkalemie • bilaterální stenóza renálních tepen
ACE inhibitory	metabolicky příznivé • zlepšení inzulinové senzitivity • oddálení manifestace DM 2. typu • snížení aktivity RAAS • snížení aktivity SNS	• kašel • riziko zhoršení renálních funkcí • KI: • gravidita • hyperkalemie • bilaterální stenóza renálních tepen
I₁-imidazolinové agonisté	metabolicky příznivé • zlepšení inzulinové senzitivity • snížení aktivity SNS	• sucho v ústech
blokátory kalciových kanálů	metabolicky neutrální • oddálení manifestace DM 2. typu (verapamil)	• periferní otoky • KI • (verapamil, diltiazem): • městnavé srdeční selhání • AV blokáda II.–III. stupně
beta-blokátory	metabolicky nepříznivé • zhoršení inzulinové senzitivity • zhoršení lipidového profilu • větší výskyt manifestace DM 2. typu vs „pozitivní“ snížení aktivity SNS	• zhoršení bronchiální obstrukce • erektilní dysfunkce • zhoršení ICHDKK • KI: • CHOPN, astma bronchiale • AV blokáda II.–III. stupně
diuretika (thiazidová – vyšší dávky)	metabolicky nepříznivé • zhoršení inzulinové senzitivity • zhoršení lipidového profilu • větší výskyt manifestace DM 2. typu	• posturální hypotenze • hypokalemie • KI: • dna (dná artritida)

je možné podpořit režimové postupy ordinací léků ze skupiny tzv. antiobezitik. Je prokázán příznivý vliv režimové léčby i antiobezitik na snížení zvýšeného krevního tlaku u obézních pacientů. Bohužel máme zatím málo informací o farmakologické léčbě hypertenze u obézních jedinců a především o jejím dlouhodobém efektu. Při ordinaci an-

tihypertenziv vycházíme proto z obecných doporučení pro léčbu vysokého krevního tlaku a prevenci kardiovaskulárních chorob s přihlédnutím k dosud známým patofyziologickým vztahům mezi krevním tlakem a obezitou. Jako velmi vhodné se jeví použití antihypertenziv metabolicky příznivých či alespoň neutrálních.

Literatura

1. Eckel RH. Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Hypertension* 2000; 35: 1270–1277.
2. Hajjar J, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003; 290: 199–206.
3. Cífková R, Skodová Z, Lánská V et al. Trends in blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2000/01. *J Hypertens* 2004; 22: 1479–1485.
4. Pelikánová T. Metabolický syndrom. *Vnitř Lék* 2003; 49: 900–906.
5. Kunešová M, Čechová M, Laika M. Zpráva o projektu Životní styl a obezita. Kvantitativní výzkum STEM/MARK pro MZ ČR a Českou obezitologickou společnost, 2006. Dostupné z: www.obesitas.cz/download/dospeli_web.ppt.
6. Sharma AM, Grassi G. Obesity and hypertension: cause or consequence? *J Hypertens* 2001; 19: 2125–2126.
7. Allemann Y, Hutter D, Aeschbacher BC et al. Increased central body fat deposition precedes a significant rise in resting blood pressure in male offspring of essential hypertensive parents: a 5 year follow-up study. *J Hypertens* 2001; 19: 2143–2148.
8. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J 3rd et al. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med* 1987; 16: 235–251.
9. Svačina Š, Owen K. Syndrom inzulinové rezistence. Praha: Triton 2003.
10. Doll S, Paccaud F, Bovet P et al. Body mass index, abdominal adiposity and blood pressure: consistency of their association across developing and developed countries. *Int J Obes* 2002; 26: 48–57.
11. Kanai H, Matsuzawa Y, Kotani K et al. Close correlation of intra-abdominal fat accumulation to hypertension in obese women. *Hypertension* 1990; 16: 484–490.
12. Unger R. The physiology of cellular liporegulation. *Annu Rev Physiol* 2003; 65: 333–347.
13. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR et al. 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.
14. National institutes of health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults – The Evidence Report. *Obes Res* 1998; 6 (Suppl 2): S1S–209S.
15. Staessen J, Fagard R, Amery A. The relationship between body weight and blood pressure. *J Hum Hypertens* 1988; 2: 207–217.

16. Masuo K, Mikami M, Ogihara T et al. Differences in mechanisms between weight loss-sensitive and resistant blood pressure reduction in obese subjects. *Hypertens Res* 2001; 24: 371–376.
17. Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP et al. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 2002; 106: 2533–2536.
18. Sjöström CD, Peltonen M, Wedel H et al. Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 20–25.
19. Blair SN, Goodyear NN, Gibbons LW et al. Physical fitness and incidence of hypertension in healthy normotensive men and women. *JAMA* 1984; 252: 487–490.
20. Svačinová H. Pohybová léčba u pacientů s metabolickým syndromem. *Vnitř Lék* 2007; 52: 540–544.
21. Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. *Sports Med* 2000; 30: 193–206.
22. Graudal NA, Galløe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA* 1998; 279: 1383–1391.
23. Dengel DR, Galecki AT, Hagberg JM et al. The independent and combined effects of weight loss and aerobic exercise on blood pressure and oral glucose tolerance in older men. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1405–1412.
24. Miller ER 3rd, Erlinger TP, Young DR et al. Results of the Diet, Exercise, and Weight Loss Intervention Trial (DEW-IT). *Hypertension* 2002; 40: 612–618.
25. Hauner H, Meier M, Wendland et al. Weight reduction by sibutramine in obese subjects in primary care medicine: The S.A.T. study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 201–207.
26. Svačina Š. *Prevence diabetu*. Praha: Galén 2003.
27. Derosa G, Cicero AF, Murdolo G et al. Efficacy and safety comparative evaluation of orlistat and sibutramine treatment in hypertensive obese patients. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 47–55.
28. Sari R, Balci MK, Cakir M et al. Comparison of efficacy of sibutramine or orlistat versus their combination in obese women. *Endocr Res* 2004; 30: 159–167.
29. Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci* 2005; 8: 585–589.
30. Cífková R, Horký K, Widimský J st. et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék* 2004; 50: 709–722.
31. Reisin E, Weir MR, Falkner B et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. *Hypertension* 1997; 30 (1 Pt 1): 140–145.
32. Grassi G, Seravalle G, Dell’Oro R et al. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens* 2003; 21: 1761–1769.
33. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor Ramipril on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 324: 145–153.
34. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlhöf B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–1010.
35. De Luca N, Izzo R, Fontana D et al. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double blind parallel study versus amlodipine. *J Hypertens* 2000; 18: 1515–1522.
36. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. INVEST Study. *JAMA* 2003; 290: 2805–2816.
37. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
38. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factor for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000; 342: 905–912.
39. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611–616.

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

www.fnusa.cz

e-mail: miroslav.soucek@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 20. 4. 2009

www.csnn.eu