

# Overvekt og hypertensjon

## -teori og terapi

Gunn Åshild Botnen  
og Maria Botnen Ougland

Veileder Professor Dr. Med. Jan-Bjørn Osnes



Farmakologisk institutt  
Medisinsk fakultet  
Universitetet i Oslo

2006

## Takk til

---

Stor takk til vår alltid like positive veileder Jan-Bjørn, for konstruktive tilbakemeldinger og inspirerende engasjement. Tusen takk til Rune som har motivert oss til innsats og hjulpet oss med praktiske data- og søketeknikk-ting. Takk også til universitetsbiblioteket i Tromsø, som fakset oss en rykende fersk artikkel tirsdag før påskehelga.

Til slutt en stor takk til de allmennlegene som tok seg tid til å svare på vår lille undersøkelse angående overvektige pasienter og deres antihypertensive behandling.

## Abstract

---

Hypertension is strongly associated with obesity <sup>[73]</sup>. According to the Framingham study 78 % of essential hypertension in men, and 65 % of essential hypertension in women can be directly attributed to obesity <sup>[94]</sup>. As the amount of obesity increases all over the world, the aspect of how to treat obesity-related hypertension becomes more and more relevant. Both BMI and waist-to-hip ratio are positively associated with development of hypertension, although the latter seems more important. Several humoral and metabolic mechanisms may be involved in the development of hypertension in obesity. Such as increased reabsorption of sodium in the kidneys causing increase in plasma volume, renal structural changes, increased activity of the renin-angiotensin-aldosterone system, increased sympathetic nervous system activity with increased levels of especially norepinephrine, insulin resistance and hyperinsulinemia, increased level of circulating leptin and leptin resistance, increased level of cortisol as a consequence of chronically exposure to mental stress, decreased ability to vasodilatory response to mental/physical stress, endothelial dysfunction and genetical predisposition.

The Norwegian Government decided in 2004 that thiazides should be the first choice medicine in the treatment of hypertension in Norway. When looking deeply into the possible pathophysiological mechanisms in obesity-hypertension through several publications, we question whether this is the best treatment of this group of hypertensives. Sharma et al <sup>[107]</sup> suggest that ACE-inhibitors should be the drug of choice for obese hypertensive subjects, because they possess many different mechanisms leading to the antihypertensive effect <sup>[197]</sup>. In addition they have positive effects on metabolic impairment as they improve the insulin sensitivity and is have no negative effects on fatmetabolism <sup>[107]</sup>, but further investigation is necessary before firm guidelines can be made.

# Innholdsfortegnelse

---

<b>Forside.....</b>	<b>1</b>
<b>Takk til.....</b>	<b>2</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>2</b>
<b>Innholdsfortegnelse.....</b>	<b>3</b>
<b>Innledning.....</b>	<b>4</b>
Problemstilling.....	4
Vektregulering og overvekt.....	5
Fysiologisk regulering av blodtrykk og blodstrøm.....	7
Hypertensjon.....	11
<b>Materiale og metode.....</b>	<b>12</b>
<b>Epidemiologi.....</b>	<b>13</b>
<b>Resultat: de ulike teoriene.....</b>	<b>14</b>
Nyrefunksjon og nyrestruktur.....	15
Renin-angiotensin-systemet, RAS.....	18
Aldosteron.....	20
Hypotalamus-hypofyse-binyre-aksen (HPA) og glukokortikoider.....	20
Det sympatiske nervesystemet.....	21
Leptin.....	23
Insulin.....	27
Obstruktiv søvnapné.....	30
Arteriell barorefleks-funksjon.....	31
Angiopati.....	32
Mentalt stress.....	34
Genetisk predisposisjon.....	34
<b>Diskusjon om behandling.....</b>	<b>35</b>
Innledning.....	35
Non-farmakologiske behandlingstiltak.....	35
Farmakologisk behandling.....	36
Diuretika.....	37
Betablokkere.....	38
Alfablokkere.....	39
Andre sympatikushemmere.....	39
Kalsiumkanalblokkere.....	40
Kardilaterende midler.....	40
ACE-hemmere.....	40
AT <sub>1</sub> -reseptorantagonister.....	41
Aldosteronantagonister.....	43
Pågående forskning.....	44
Redusering av BT ved anti-fedme-medikamenter.....	44
Preventive tiltak mot fedmeassosiert hypertensjon.....	45
<b>Spørreundersøkelsen.....</b>	<b>46</b>
Resultater.....	46
Kommentar.....	47
<b>Konklusjon.....</b>	<b>47</b>
<b>Litteraturliste.....</b>	<b>48</b>
<b>Referanseliste.....</b>	<b>49</b>
<b>Liste over forkortelser.....</b>	<b>58</b>
<b>Spørreundersøkelsen, tillegg.....</b>	<b>60</b>

# Innledning

---

## Problemstilling

Formålet vårt med denne oppgaven har vært å tilegne oss kunnskap om overvekt og hypertensjon (HT), sammenhengene mellom disse to og eventuelle konsekvenser for behandling av hypertensjonen hos fete. Assosiasjonen mellom fedme og HT har vært kjent i mange tiår<sup>[1,2]</sup>. Det eksisterer mange teorier på hvorfor disse to tilstandene opptrer sammen. Er det slik at de har en felles årsak, at de for eksempel skyldes et sett med gener som nedarves sammen? Eller er det slik at det ene fører til det andre, at overvekt er en av årsakene til hypertensjon, og hva er i tilfelle årsakssammenhengen(e)? Hvis overvekt er en direkte årsak til hypertensjon, hvorfor har ikke alle overvektige høyt blodtrykk (BT)?

Vi har utredet mekanismene for blodtryksregulering og de hormonelle og metabolske forandringene i forbindelse med overvekt gjennom tilgjengelig litteratur, mest i form av lærebøker. Videre har vi lest flere titalls artikler for å kartlegge de ulike teoriene om sammenhengen mellom overvekt/fedme og hypertensjon. Vi stilte oss følgende spørsmål helt fra starten av: Skyldes HT ved overvekt andre mekanismer enn HT hos normalvektige? Er det enkelte mekanismer som er viktigere for utviklingen av HT hos overvektige enn hos andre?

Håpet vårt var å få positivt svar på disse spørsmålene. Da ville vi kunne drøfte, og kanskje til og med konkludere med, hvilke medikamenter en burde satse på ved hypertensjonsbehandling hos overvektige.

Stortinget vedtok at tiazider skulle være førstevalg ved oppstart av hypertensjonsbehandling fra og med 1. mars 2004. Samtidig gikk  $\alpha$ -blokkere ut av blåreseptordningen. Dette ble vedtatt på bakgrunn av den omdiskuterte ALLHAT-studien<sup>[3]</sup>, som konkluderte med at tiazider og tiazidliknende diuretika er bedre enn dyre kalsiumblokkere og ACE-hemmere for å beskytte pasienter med høyt BT.

Vi spurte oss om dette også er tilfelle for overvektige? Er det noe som tyder på at overvektige vil ha bedre nytte av andre medikamenter enn tiazider? Hvilke konsekvenser vil det eventuelt ha i forhold til Stortingets vedtak?

Problemstillingen vår kort fortalt: Er det andre mekanismer som forårsaker HT hos overvektige enn hos normalvektige? Hva er i tilfelle konsekvensene i forhold til valg av medikamentell behandling av HT hos overvektige?

## Vektregulering og overvekt

Det blir stadig flere overvektige, både i USA <sup>[4,5]</sup>, Europa <sup>[4,6]</sup> og i den tredje verden <sup>[1,7]</sup>, og dette representerer et verdensomspennende helseproblem. Overvekt/fedme er assosiert med en rekke sykdommer, som diabetes type 2, sykdom i galleveiene, generell og koronar aterosklerose, søvnapnoe, degenerativ leddsykdom/osteoartritt, slag, respirasjonsbesvær, flere typer cancer <sup>[4,7,8]</sup>, og ikke minst hypertensjon.

### **Definisjon**

Overvekt har vært definert på forskjellige måter, men nå brukes begrepet body mass index (BMI) stort sett alltid. BMI er lik vekt i kg delt på kvadratet av høyden i meter. Vi vil i denne oppgaven bruke begrepene overvekt og fedme i henhold til WHO's definisjoner:

<b>WHOs definisjoner</b>	<b>BMI</b>
Undervekt	≤ 18,49
Normal vekt	18,5-24,9
Overvekt	25-29,9
Fedme grad 1	30-34,9
grad 2	35-39,9
grad 3	≥40

En funksjonell definisjon på overvekt er at det er en multifaktoriell sykdom i kroppens energibalans hvor kronisk energi-inntak har vært større enn energiforbruket, og resultert i akkumulering av triglycider i fettvevet og høy BMI.

I Norge har gjennomsnittsvekten de siste 15 år økt med 5 kg for menn og 5,8 kg for kvinner <sup>[9]</sup>. I følge statistisk sentralbyrå har totalt 26 % av menn og 21 % av kvinner i Norge en BMI ≥ 27 (tall fra 2002). I følge opplysninger fra Folkehelse-instituttet er tre av fire menn og én av to norske kvinner overvektige eller fete i 40-45-årsalderen.

Hovedårsaken til overvekt er en forstyrrelse i de homeostatiske mekanismene som regulerer energibalansen. Hvordan balansen er forstyrret er mindre klart, idet mekanismene er ekstremt komplekse og involverer de fleste systemene i kroppen. En genetisk predisposisjon ligger sannsynligvis bak. I tillegg bidrar selvsagt usunt kosthold, lite fysisk aktivitet og andre sosiale, kulturelle og fysiologiske aspekter. I tillegg er det faktisk vist i en studie at normalvektige med essensiell hypertensjon oftere blir fete, enn andre normalvektige (!)

### **Homeostatiske mekanismer som kontrollerer energibalansen**

Energibalansen er regulert både av hormonelle og nevralt mekanismer, både via regulering av energi-inntak og energi-forbruk. Adipocytterne kommuniserer med et senter i hypothalamus som regulerer appetitt og energiforbruk. Denne kommunikasjonen går bl.a. gjennom polypeptidet leptin.

### **Leptin**

Leptin er en slags antiovervektfaktor. Det er et hormon som kun uttrykkes og secernerer fra adipocytter <sup>[11-14]</sup>. Leptinekspresjon og plasmakonsentrasjon av leptin er proporsjonalt med fettmasse både i dyremodeller for fedme <sup>[11,15]</sup> og hos mennesker. Reduksjon av fettmasse er assosiert med senket leptinkonsentrasjon <sup>[11,15]</sup>. Matinntak, insulin og kortikosteroider øker <sup>[12,17,18,19]</sup>, mens lav temperatur og katekolaminer reduserer ekspressjonen av leptin <sup>[11,19]</sup>. Leptinreseptoren finnes i flere varianter <sup>[11,20]</sup> med ulik distribusjon og funksjon. Leptin spiller

en nøkkelrolle i reguleringen av kroppsvekt og fettvevsmasse <sup>[21,22]</sup>. Leptin reduserer appetitten og dermed energiinntaket <sup>[11,23-26]</sup>. Leptinbehandlede dyr har høyere metabolsk aktivitet enn kontroller <sup>[11,23,24]</sup>. Dette skyldes økt generell aktivitet av sympatiske fibre til termogenetiske vev, bl.a vist i brunt fettvev <sup>[11,13,27,28]</sup>, som fører til økt termogenese <sup>[29-31]</sup> og energiforbruk <sup>[21,27,28,32,33,34]</sup>, via aktivering av uncoupling protein (UCP).

Leptins reaksjonsveier er hovedsakelig kartlagt for dens mest kjente funksjon – nemlig appetittreduksjon. De biologiske virkningene medieres i vertfall delvis via aktivering av leptinreseptorer i hypothalamus <sup>[35,36]</sup>. Leptin fører til økt ekspresjon av bl.a. proopiomelanokortin (POMC), og dermed  $\alpha$ -melanocysttstimulerende hormon ( $\alpha$ -MSH) som aktiverer melanokortin-4-reseptoren (MC4R) og fører til redusert appetitt <sup>[11,21,37-44]</sup>, samt øker energiforbruket <sup>[39,45]</sup>. Leptin stimulerer også kortikotropin-releasing factor <sup>[11,46]</sup> som reduserer kroppens fettlagre. Leptin hemmer dessuten danningen av neuropeptid Y (NPY) <sup>[21,47]</sup> som øker kroppsfettlagre ved sin hemmende effekt på MC4R <sup>[11,37,46,47]</sup>.

Termogenesen er, i alle fall delvis regulert, ved at leptin via hypothalamiske signaler øker frigjøringen av noradrenalin (NA) fra sympatiske nerveender i fettvevet. Adipocytene har  $\beta_3$ -reseptorer (i tillegg til  $\beta_1$ - og  $\beta_2$ -reseptorer), som ved NA-stimulering mobiliserer frie fettsyrer. Gjennom  $\beta$ -oksidasjon forbrennes fett med påfølgende økning i temperatur. Det er også andre katabolske effekter som medieres via leptin, alle gjennom hypothalamiske reseptorer, som igjen kommuniserer med andre endokrine kjertler. Den allerede nevnte NPY inhiberer også sympatisk aktivitet og produksjon av varme, og dermed favoriserer vektøkning, dette hemmes av leptin.

I tillegg til den sentraltstyrte virkningen, kan leptin ha perifer virkning på fettvev, da leptin er vist å stimulere frigjøring av tumor nekrosefaktor(TNF)- $\alpha$  og nitrogenoksid (NO) fra fettvev. Leptins NO-påvirkning kan tyde på en rolle i kontroll av blodstrøm gjennom fettvev <sup>[48,49]</sup>.

Den primære oppgaven til leptin er trolig ikke å hindre fettlagring i fettvev, men å hindre fettansamling i nonadipøstvev, f.eks. muskler, hjerte og lever <sup>[50-53]</sup>.

Flere studier rapporterer at leptin trolig øker glukose-utnyttelsen eller bedrer insulinsensitiviteten i perifert vev i tillegg til å hemme insulinsekresjonen <sup>[11,21,26,54-58]</sup>.

### ***Leptin hos overvektige***

De høye nivåene av leptin hos overvektige kan indikere at de lider av en slags leptin-resistens. En eventuell resistens kan på bakgrunn av dette tenkes å skyldes 1) feil i transporten av leptin inn i CNS, 2) feil ved leptinreseptorene i hypothalamus eller 3) feil i de hypothalamiske signalveier som normalt reguleres av leptin. Leptin er i seg selv neppe årsak til fedme, men leptinresistens kan være en faktor i utviklingen av overvekt.

Denne kunnskapen er først og fremst fremkommet ved studier av mus, og det er ikke sikkert situasjonen hos mennesker er den samme.

## Fysiologisk regulering av blodtrykk og blodstrøm

Adekvat blodforsyning til kroppens organer krever et visst middel arteriestrykk/mean arterial pressure (mAP). mAP kan beskrives ved Ohms lov:

$$\text{mAP} = \text{CO (Minuttvolum/cardiac output)} \times \text{TPR (Total perifer motstand/resistance)}$$

I dette ligger at mAP kan endres ved å påvirke:

**1: Hjertets minuttvolum.** Minuttvolum = slagvolum x frekvens.

1a: Økt sympatisk aktivitet fører både til økt puls (kronotrop effekt) og slagvolum (ionotrop effekt). Transmittersubstansen er noradrenalin (NA) og frigis fra de sympatiske nerveterminalene. Effekten går via  $\beta_1$  reseptorer, som fører til økt cAMP via  $G_s$  protein. Dette fører til raskere åpning av de  $\text{Ca}^{2+}$  kanaler som er ansvarlig for siste del av pacemaker-potensialet. Mer  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulært vil også gi økt ionotrop effekt.

1b: Redusert parasymptatisk aktivitet fører til at den inhibitoriske effekt parasymptikus vanligvis har på hjertefrekvensen blir undertrykket. Transmitteren for de parasymptiske fibrene er acetylcholin (ACh) som via  $M_2$  reseptorenes G-proteinet åpner spesielle  $\text{K}^+$  kanaler. Dette fører til en hyperpolarisering som motvirker spontan depolarisering. Dessuten vil stimulering av  $M_2$  reseptorene føre til redusert cAMP som reduserer  $\text{Ca}^{2+}$  influx, og dermed kontraksjonskraften.

### 2: Totale perifere motstand

2a: Økt sympatisk aktivitet fører til vasokonstriksjon av arteriolene. Dette øker TPR og dermed mAP. Her er det transmitteren NA som har den kraftig vasokonstringerende effekten via  $\alpha_1$  reseptorene, som via G-proteiner produserer  $\text{IP}_3$  og DAG som "second messengers". En inhibitorisk effekt på  $\text{K}^+$  kanaler fører til en depolarisering av de glatte muskelceller som øker intracellulært  $\text{Ca}^{2+}$  og gir kontraksjon. De sympatiske fibrene til binyremargen vil i tillegg utløse sekresjon av både NA og adrenalin. Adrenalin er mindre potent enn NA, og virker sågar vasodilaterende for eksempel i koronarkar.

2b: Økt sympatisk aktivitet fører også til konstriksjon av venene.  $\frac{3}{4}$  av blodvolumet holdes i kapasitetskarene på venesiden i en hvilesituasjon. Ved sympatisk stimulering trekkes denne reserven inn i sirkulasjonen. Dette er en forutsetning for økt minuttvolum. Den økte tilbakestrømmingen vil via Starlingmekanismen bidra i seg selv til økt slagvolum, men det er usikkert hvorvidt dette er av betydning under normale forhold.

2c: Hvis det ikke er noen sympatisk impulsaktivitet og musklene i karveggen dermed er avslappet, utvides åren maksimalt pga trykket som blodstrømmen utøver på karveggen. Slik vasodilatasjon krever ingen aktive mekanismer, selv om det også finnes aktive mekanismer for vasodilatasjon. Aktiv vasodilatasjon av arterioler og kapillærer styres hovedsaklig av lokale metabolitter. Det finnes noen vasodilaterende sympatiske fibre, men disse menes kun å ha funksjon i regulering blodstrøm til muskler ved initiering av fysisk aktivitet.

Blodtrykket reguleres på flere måter, og det overordnede målet er å opprettholde adekvat blodperfusjon i kroppens organer, særlig i hjernen og hjertet. Noen reguleringsmekanismer har først og fremst som oppgave å reagere raskt, og i mange tilfeller reflektorisk, på mer eller mindre akutte tilstander. Andre mekanismer inngår i den mer langsiktige reguleringen av blodtrykket.

## **Kortsiktig/akutt blodtrykksregulering:**

Når blodtrykket må endres raskt som følge av en eller annen påkjenning, f.eks. hard fysisk aktivitet, "fight and flight"-situasjon, ortostatisk blodtrykksfall, blødning, eller økt intrakranielt trykk, er det først og fremst det autonome nervesystemet som setter i gang de reguleringsmekanismer som er krevd. Sympatiske fibre trer normalt i aktivitet reflektorisk, og mange danner ledd i såkalte vasomotoriske reflekser. Refleksbuen kan da gå via ryggmargen eller via høyere nivåer som retikulærsubstansen eller hypothalamus.

I aortabuen og sinus caroticus i de store halskarene ligger **baroreseptorer**, eller trykk-/strekkreseptorer. Disse registrerer selv den minste endring i blodtrykket og endrer deretter sympatisk impulsfrekvens. Økt arterielt trykk stimulerer baroreseptorene. Disse aktiverer nevroner som hemmer sympatoeksikatoriske celler ansvarlige for tonisk sympatisk driv til perifer sirkulasjon. Ved økt impulsfrekvens fra sympatikus øker blodtrykket pga vasokonstriksjon, ved lavere frekvens synker det. Baroreseptorenes reaksjon på blodtrykksfall stimulerer også til økt frigjøring av antidiuretisk hormon (ADH) fra hypofysen. ADH fører til en kraftig vasokonstriksjon i de fleste vev, (derfor kalles ADH også vasopressin), bortsett fra i hjertet og hjernen, hvor det virker dilaterende.

Nært assosiert med baroreseptorene finnes også **kjemoreseptorer**. Disse er lokalisert flere små organer, to karotislegemer og vanligvis to eller tre aortalegemer. Disse reagerer på oksygenmangel og opphopning av karbondioksid eller hydrogenioner med å sende signaler slik at blodtrykket økes. Kjemoreseptorene har liten betydning under normale forhold fordi de ikke reagerer før mAP synker under 80 mmHg. Det er først når trykket er svært lavt at disse har en viktig rolle.

**Lav-trykk-reseptorer** finnes i atriene, lungearteriene og de store venene, og er svært like baroreseptorene. De spiller en svært viktig rolle ved å minimalisere forandringene i blodtrykket ved væsketilførsel eller -tap. Lavtrykkreseptorene arbeider parallelt med baroreseptorene, og er med og potenserer deres effekt på blodtrykket. De er viktige ved volumreduksjon og trykkfall, da de via sine afferente nervebaner stimulerer både ADH-sekresjon og tørstemekanismen. Strekk på atriene fremkaller også en reflektorisk dilatasjon av afferente arterioler i nyrene, slik at trykket i de glomerulære kapillærene øker, med påfølgende økt glomerulær filtrasjon. Disse to effektene til sammen gir økt væskeutskillelse slik at blodvolumet synker og dermed synker også blodtrykket. Strekk på lavtrykkreseptorene i atriene fører også til økt puls, litt pga en direkte strekkvirkning på sinusknuten. Men i tillegg kommer Bainbridge refleksen, der strekk av samme reseptorer utløser et signal via nervus vagus til hjernemargen, og tilbake til hjertet via vagus og sympatiske fibre, som øker puls og kontraksjonskraft.

**Atrialt natriuretisk peptid ANP** utskilles fra spesielle myocytter i atriene som respons på høyt fylningstrykk, dvs strekk på muskelcellene, i hjertet. ANP øker renal utskillelse av vann og salt både direkte og via inhibering av sekresjon av aldosteron og renin, og har en relakserende effekt på blodkar, ved å virke som pressorantagonist. Det øker også kapillær permeabilitet. ANP antas å ha særlig stor betydning ved hjertesvikt ved å dempe opphopningen av væske.

**Abdominal kompresjonsrefleks** er antakelig viktigere når det gjelder å opprettholde adekvat blodtrykk enn en tidligere har trodd. Når det sympatiske vasokonstriksjonssystemet blir aktivert, går det samtidig nervesignaler gjennom motoriske nerver til skjelettmuskulatur,



spesielt til abdominale muskler. Disse kontraherer med det resultat at blod presses ut av vaskulære reservoarer og mot hjertet. På samme måte bidrar aktivt muskellarbeide til å presse blod ut av de perifere kar tilbake til hjerte og lunger, og dermed øke hjertets minuttvolum.

## **Langtidsregulering av blodtrykket**

### ***Baroreseptorene***

Baroreseptorene har tradisjonelt vært ansett for å ha betydning bare ved akutte BTs-endringer, fordi de adapterer til evt nytt blodtrykk i løpet av en dag eller to <sup>[29,59]</sup>. Det vil si at de reagerer veldig raskt på en endring i blodtrykket, men hvis blodtrykket forblir på et annet nivå enn tidligere, vil baroreseptorene tilpasse seg.

At baroreflexfunksjon også spiller en rolle for langtidsregulering av BT er kontroversielt. Dyreforsøk med målinger over tid (10 dager, og dermed neppe representativ for langvarig HT), indikerer at baroreflexens tilpasning ikke er komplett ved HT <sup>[29,60]</sup>, og at aktiveringen er vedvarende. Dermed opprettholdes en kronisk inhibering av renal sympatisk nerveaktivitet, noe som fremmer natrium-utskillelse. Siden endringer i renal ekskresjonsfunksjon er avgjørende ved langtids regulering av BT, kan dette tyde på at baroreflexenes suppressjon av renal sympatisk aktivitet representerer en kronisk kompensatorisk respons ved HT.

Langtidssreguleringen av blodtrykket er i all hovedsak styrt av *nyrene*:

### ***Væskebalansens betydning for blodtrykket***

Når væske opphopes ekstracellulært i kroppen stiger blodvolumet. Dette øker det gjennomsnittlige sirkulatoriske fylningstrykk, og videre den venøse tilbakestrømmingen til hjertet. Dette øker minuttvolumet. Autoreguleringen lokalt i vevene svarer på den økte blodstrømmen med vasokonstriksjon, altså øker TPR. Og siden  $mAP = CO \times TPR$ , vil blodtrykket stige. Økt blodtrykk har direkte effekt på nyrene slik at de skiller ut mer væske i urinen, trykktiurese, for å bringe blodtrykket tilbake til normalen. På tilsvarende måte konsentrerer nyrene urinen når trykket er lavt. Høyt trykk øker også nyrenes utskillelse av  $Na^+$ , kalt natriurese. Over en lang periode må vann- og saltutskillelsen tilsvare kroppens inntak. De to hovedvariablene som har innvirkning på langtidsblodtrykket er dermed mengden av vann- og saltinntak, samt graden av nyrenes utskillelse av det samme. Dette systemet normaliserer blodtrykket i løpet av et døgn eller to, selv om en påvirkningsfaktor vedvarer, som f.eks økt TPR. Dette forutsetter selvsagt at nyrene fungerer normalt, og ikke er skadet på noen måte. Ofte vil økt TPR også føre til økt intrarenal motstand, og *dette* vil kunne få betydning for blodtrykket idet nyrenes funksjon da blir endret.

Rent vann utskilles i urinen omtrent like raskt som det inntas gjennom munnen, men dette er ikke tilfelle for salt. Når salt opphopes i kroppen øker det indirekte kroppens ekstracellulære væskemengde. Det er to forklaringer på dette. 1) Når saltmengden i kroppen øker, øker osmolaliteten i kroppsvæskene. Dette stimulerer tørstsenteret slik at personen vil drikke mer vann. 2) Den økte osmolaliteten stimulerer hypothalamus til, via hypofysens baklapp, å skille ut antidiuretisk hormon ADH. ADH virker på nyrenes distale tubuli og samlerør, slik at de reabsorberer mer vann. Begge mekanismenes formål er å gjenopprette normal saltkonsentrasjon.

### **Renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAS):**

Hvis blodtrykket synker frisettes renin fra de juxtaglomerulære cellene i arterioleveggen i de afferente arteriolene like proximalt for glomeruli i nyrene. Renin slippes ut i sirkulasjonen hvor det omdanner det sirkulerende plasmaproteinet angiotensinogen til angiotensin I. Angiotensinkonverterende enzym (ACE), som finnes bl.a. i lungekapillærene, omdanner så angiotensin I til angiotensin II (Ang II). Ang II virker kraftig og direkte karkonstrangerende på arteriolene og noe, indirekte via sympatikus, konstrangerende på venesiden. Dette gjør at blodtrykket øker svært raskt. I tillegg virker angiotensin II direkte på nyrene: Ang II gir ved lave konsentrasjoner selektiv konstriksjon av de efferente arteriolene i nyrene, slik at reabsorpsjonen av  $\text{Na}^+$  og  $\text{H}_2\text{O}$  øker. Ved høye konsentrasjoner gir Ang II vasokonstriksjon av både afferente og efferente arterioler, slik at glomerulær filtrasjonsrate (GFR) synker, mindre  $\text{Na}^+$  blir filtrert, og det som filtreres reabsorberes svært effektivt pga den lave strømningshastigheten i tubuli. Høy Ang II-konsentrasjon gir den største  $\text{Na}^+$ -reabsorberende effekten. Ang II virker også direkte på  $\text{Na}^+\text{K}^+$  ATP-asene i cellene i tubuli, slik at deres transport av  $\text{Na}^+$  tilbake til det ekstracellulære rom øker. Dette øker blodtrykket gradvis i løpet av timer til dager. Ang II stimulerer også nevrohypofysen til økt utskillelse av ADH, og det stimulerer tørstemekanismen og dessuten sympatikus særlig i stressituasjoner.

En annen funksjon er at Ang II stimulerer utskillelsen av aldosteron fra zona glomerulosa i binyrebarken. Aldosteron er kroppens mest potente mineralkortikoid, og spiller en viktig rolle i blodtrykksreguleringen ved å regulere salt-vann-homeostasen <sup>[4,61-63]</sup>, idet aldosteron øker antall lumenale  $\text{Na}^+$ -kanaler og stimulerer  $\text{Na}^+\text{K}^+$  ATP-asen i distale tubulus og samlerør, som fører til økt  $\text{Na}^+$ -reabsorpsjon.

Ang II nedbrytes i løpet av bare 1-2 minutter, mens reninutskillelsen vedvarer og det dannes stadig nytt angiotensin.

Den viktigste funksjonen til renin-angiotensinsystemet er at en person kan spise små eller store mengder salt i et måltid, uten at blodtrykket eller det ekstracellulære volum endres betydelig. Årsaksrekken er som følger: økt saltinntak  $\rightarrow$  økt ekstracellulært volum  $\rightarrow$  økt blodtrykk  $\rightarrow$  nedsatt utsikelse av renin og dermed mindre angiotensin  $\rightarrow$  mindre renal retensjon av salt og vann, altså økt utskillelse  $\rightarrow$  det ekstracellulære volum minker  $\rightarrow$  blodtrykket synker (nesten) til normalt.

### **Lokale reguleringsmekanismer**

I tillegg til de systemiske mekanismene for regulering av blodtrykket, finnes en rekke faktorer som virker lokalt i de enkelt vev, spesielt i arterioler. Disse nevnes for oversiktens skyld, men har sannsynligvis liten betydning for mAP, og omtales derfor ikke videre.

-*Endotelin* finnes i endotelceller. Det utskilles ved endotelskade, begrenser blødning ved sin kraftige karkonstrangerende effekt.

-*Bradykinin* aktiveres ved inflammasjon eller annen kjemisk eller fysisk påvirkning av vevet. Det dilaterer arteriolene samtidig som det øker kapillærenes permeabilitet.

-*Histamin* utskilles fra basofile celler i blodet eller mastceller i andre vev, pga skade, inflammasjon eller allergisk reaksjon. Histamin dilaterer arteriolene og øker kapillærenes permeabilitet.

-ACh stimulerer endotelial NO-syntase (eNOS) til produksjon av *nitrogenoksid (NO)* og økt cGMP-produksjon, som resulterer i glatt muskel-relaksjon og kardilatasjon.

-*Ioner og andre kjemiske faktorer.*

## Hypertensjon (HT)

WHO har definert hypertensjon som blodtrykk (BT)  $\geq 140/90$  mmHg. Hvis en bruker denne definisjonen vil nesten 60 % av befolkningen i Norge over 40 år ha for høyt BT.

Hypertensjon inndeles i *essensiell* (ca 95 %) og *sekundær* (ca 5 %). Essensiell betyr at det ikke finnes noen kjent årsak. Sekundær HT er sjelden, men viktig å oppdage. Ved behandling av primærsykdommen, for eksempel ulike nyresykdommer, kan disse bli normotensive. Sekundær HT vil ikke omtales videre.

Essensiell HT kan være *salt-sensitiv* eller *ikke-saltsensitiv*. Det betyr at økt inntak av salt ikke alltid vil ha innvirkning på blodtrykket. Årsaken er antakelig en forskjell i struktur eller funksjon i nyrene.

Hypertensjon kan være *ukomplisert*, dvs uten påviselig organpåvirkning/skade, eller *komplisert*. Komplisert HT kan gi funn på, og symptomer fra:

*Hjernen*: hodepine, svimmelhet, kvalme, hjerneblødning

*Hjertet*: myokardhypertrofi, koronarsykdom, angina pectoris, infarkt

*Blodkar*: aterosklerose, trombose, emboli

*Nyrer*: hyppig/rikelig diurese, tørste og redusert nyrefunksjon

*Øyne*: synsforstyrrelser, akutt øyebunnsblødning, amotio retinae, akutt blindhet

Hypertensjon kan få letale utfall på tre ulike måter. 1: *Venstre ventrikkelsvikt* eller *hjerteinfarkt*. 2: *Aortadisseksjon* eller *hjerneblødning*. 3: *Nyresvikt*. Ved malign HT kan disse skadene oppstå svært raskt og føre til død i løpet av ett år dersom det ikke behandles.

### ***Hypertensjon er ofte forårsaket av økt mengde ekstracellulær væske.***

I et forsøk (Guyton & Hall ISBN: 0-7216-8677-X) ble 70% av nyrene hos hunder fjernet, og salt- og vanninntaket økt til seks ganger det normale. Det viste seg at utviklingen av HT hos hunder har to stadier. 1: Initialt stiger minuttvolumet drastisk pga den økte væskemengden, og dette er hovedmekanismen for det stigende blodtrykket. 2: Pga vevenes autoregulering vil arteriolene konstringeres kraftig og TPR stige. Trykket i kapillærene synker fordi de konstringerte arteriolene reduserer blodgjennomstrømningen. Dette tillater at ekstracellulærvæsken reabsorberes til blodbanen. I tillegg sørger det økte blodtrykket for økt glomerulær filtrasjon og den overflødig væsken skilles ut. Minuttvolumet reduseres derfor nesten tilbake til det normale. Blodtrykket vil fremdeles være høyt, men skyldes nå den økte TPR, som i utgangspunktet var sekundær til den initiale væskeopphopningen og økningen i minuttvolumet. Resultatet er HT, markert økning i TPR, men nærmest normalisert minuttvolum og væskevolum.

### ***Behandlingspraksis***

Det er vanlig praksis at mild ukomplisert HT bør behandles medikamentelt dersom tiårsrisiko for hjerte-karsykdom overstiger 20%. For aldersgruppen 60-69 år er grensen satt ved 30%, og for aldersgruppen 70 og høyere anbefales blodtrykksbehandling av mild HT bare dersom det foreligger komplikasjoner med endeorganskade. I tillegg til HT er det flere andre *risikofaktorer*: familiær disposisjon, hyper- og dyslipidemi, diabetes, mannlig kjønn, alder, røyking, overvekt, uheldig kosthold, for høyt saltinntak, alkohol og lite fysisk aktivitet. Det er funnet at risiko for organkomplikasjoner er høyere hos de hypertonikerne som mangler fysiologisk blodtrykksreduksjon om natten (non-dippere), enn hos hypertonikere som har en viss døgnvariasjon<sup>[64]</sup>. Fra og med 1. mars 2004 skal tiazider være førstevalg ved hypertensjonsbehandling i Norge.

## **Materiale og metode**

---

Vi brukte søkemotoren PubMed for søk i MEDLINE databasen. Søkeordene var [hypertension AND obes\$]. Det gav svært mange treff, og vi leste raskt over titler og abstracts for å sile ut de artiklene som kunne være aktuelle for denne oppgaven. Kriteriene var at de måtte omhandle enten mekanismer for utvikling av hypertensjon hos overvektige/fete og/eller medikamentell behandling av hypertensjon hos overvektige. Vi ekskluderte de studiene der hovedtema var andre sider ved det metabolske syndrom, selv om disse også til en viss grad omtalte hypertensjonsaspektet.

I tillegg fulgte vi opp en del referanser i artiklene, der det syntes å være hensiktsmessig. Vi gjorde også enkelte søk på de forfatterne vi fikk inntrykk av at hadde publisert relevant stoff. Det ble mye lesestoff, men på bakgrunn av problemstillingen vår fant vi det ikke hensiktsmessig å ekskludere for mange av artiklene. Vi ønsket jo å få best mulig innsikt i alle de ulike teoriene.

Antallet artikler vi leste i fulltekst kom til slutt opp i 56. Materialet inneholdt 23 reviews og 33 originalartikler. Av originalartiklene var 20 eksperimentelle dyrestudier. Resten var studer på humane celler eller kliniske studier. I tillegg til disse studiene har vi slått opp i og henvist til flere andre.

Vi har lest artiklene med det mål å få svar på følgende spørsmål: Hvilke mekanismer er det som gjør at overvektige/fete så ofte utvikler hypertensjon? Hvordan bør fedmeassosiert hypertensjon behandles, og hvorfor?

Vi har ikke gått nøye inn på de enkelte studienes metoder. Teoriene vi beskriver omhandles i svært mange av artiklene, og vi mener volumet støtter vår konklusjon, selv om kanskje enkelte av artiklene/studiene har metoder det kan reises kritikk mot.

På denne bakgrunn har vi forsøkt å lage en god beskrivelse av de mulige mekanismene som kan føre til hypertensjon hos overvektige. Samt drøfte ulike medikamentelle behandlingstiltak.

I tillegg laget vi en spørreundersøkelse som vi sendte ut til en rekke allmennleger rundt omkring i landet, der vi spurte om hvilke blodtrykkssenkende medikamenter deres overvektige pasienter står på. Hensikten var å finne ut om det er enkelte medikamenter som brukes oftrere enn andre hos denne pasientgruppen. Brevet til legene og spørreskjemaet er vedlagt oppgaven.

## Epidemiologi

Bevis fra epidemiologiske, kliniske og eksperimentelle studier har entydig demonstrert at fedme er en hovedårsak til essensiell HT <sup>[45,65-71]</sup>. Mange <sup>[72-81]</sup>, men ikke alle <sup>[72,82-84]</sup> studier anser at abdominal fedme er sterkere assosiert med HT enn total fedme. Noen kliniske studier har vist en nesten lineær sammenheng mellom BMI og systolisk/diastolisk blodtrykk <sup>[4,65,85,86]</sup>, og denne sammenhengen gjelder også innenfor normal BMI <sup>[65,72]</sup>.

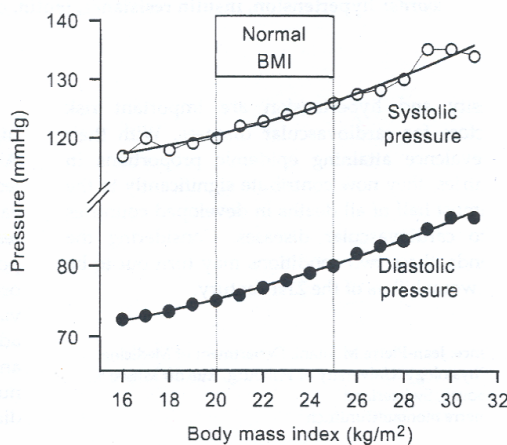


Fig 1<sup>[1]</sup>: Det er en nesten lineær sammenheng mellom BMI og systolisk/diastolisk blodtrykk.

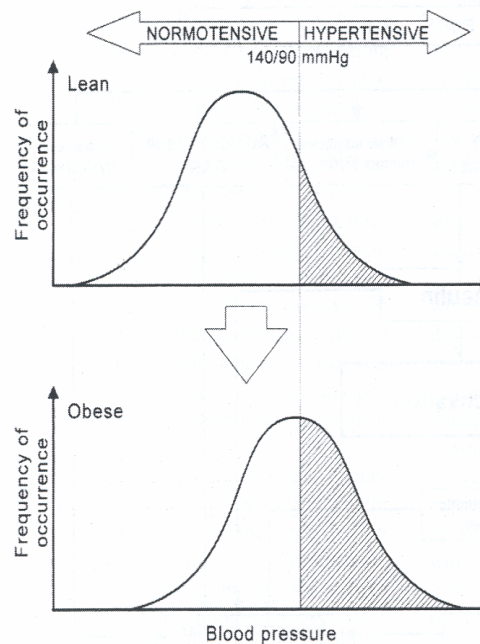


Fig 2<sup>[1]</sup>: Normalfordelingen for blodtrykk høyreforskyves ved fedme.

Sammenhengen mellom fedme og HT er ytterligere støttet gjennom eksperimentelle og kliniske studier der vektnedgang har ført til reduksjon i blodtrykket <sup>[4,87,88]</sup>. Det skal også nevnes at blodtrykkmåling på fete pasienter er vanskelig, og for små mansjetter kan gi opphav til betydelig målefeil.

Populasjonsstudier indikerer at i alle fall 2/3 av hypertensjonstilfellene kan være direkte forårsaket av fedme <sup>[79,89,90]</sup>. Framingham Heart Study <sup>[91]</sup> mener å vise at essensiell HT hos ca 78 % av menn og ca 65 % av kvinner kan være direkte forårsaket av fedme.

Overvektige/fete har 3 ganger større sjanse for å ha HT enn normal-vektige <sup>[35,92]</sup>. I enkelte studier er det vist at for hvert kilo en legger på seg øker systolisk BT med gjennomsnittlig 1 mmHg <sup>[70,93,94]</sup>. I en stor studie <sup>[64]</sup> av 3216 ubehandlede pasienter ble det ved 24-t-BT-måling funnet signifikant sammenheng mellom BMI, gjennomsnittsbloodtrykk, pulstrykk og pulsfrekvens. Klinisk målt BT på legekontor, samt forekomst av "white coat HT" var også signifikant stigende med BMI. I tillegg steg andel non-dippere med økende BMI. I det samme materialet ble det funnet 42 % overvektige/fete blant de normotensive, mens det blant de hypertensive var 67 % overvektige/fete <sup>[64]</sup>.

I et forsøk der rotter ble foret på en diett der kalorimengden fra fett utgjord 32 %, tilsvarende en gjennomsnittlig vestlig kost, viste det seg at HT oppstod kun hos de som utviklet fedme <sup>[95]</sup>. Dette tyder på at det ikke er dietten, men selve fedmen som er ansvarlig for stigningen.

## Teoriene

Vi vil nå gjøre rede for de ulike patofysiologiske mekanismene som er foreslått som aktuelle, før vi i diskusjonsdelen kommer inn på hvordan disse funnene eventuelt bør få betydning for valg av antihypertensiv behandling hos overvektige og fete.

Det er dessverre ikke alle teoriene som er bekreftet ved kliniske studier.

Det er imidlertid vist at flere dyr med diett-indusert fedme utvikler forandringer i renal funksjon (GFR,  $\text{Na}^+$ -retensjon), systemisk hemodynamikk (BT, minuttvolum, puls), og hormonelle og metabolske endringer (insulin, plasma-renin-aktivitet) som er svært like det som er observert hos fete mennesker <sup>[13,96]</sup>. Det er derfor vidt akseptert å bruke slike modeller ved forskning på human fedme og påfølgende komplikasjoner.

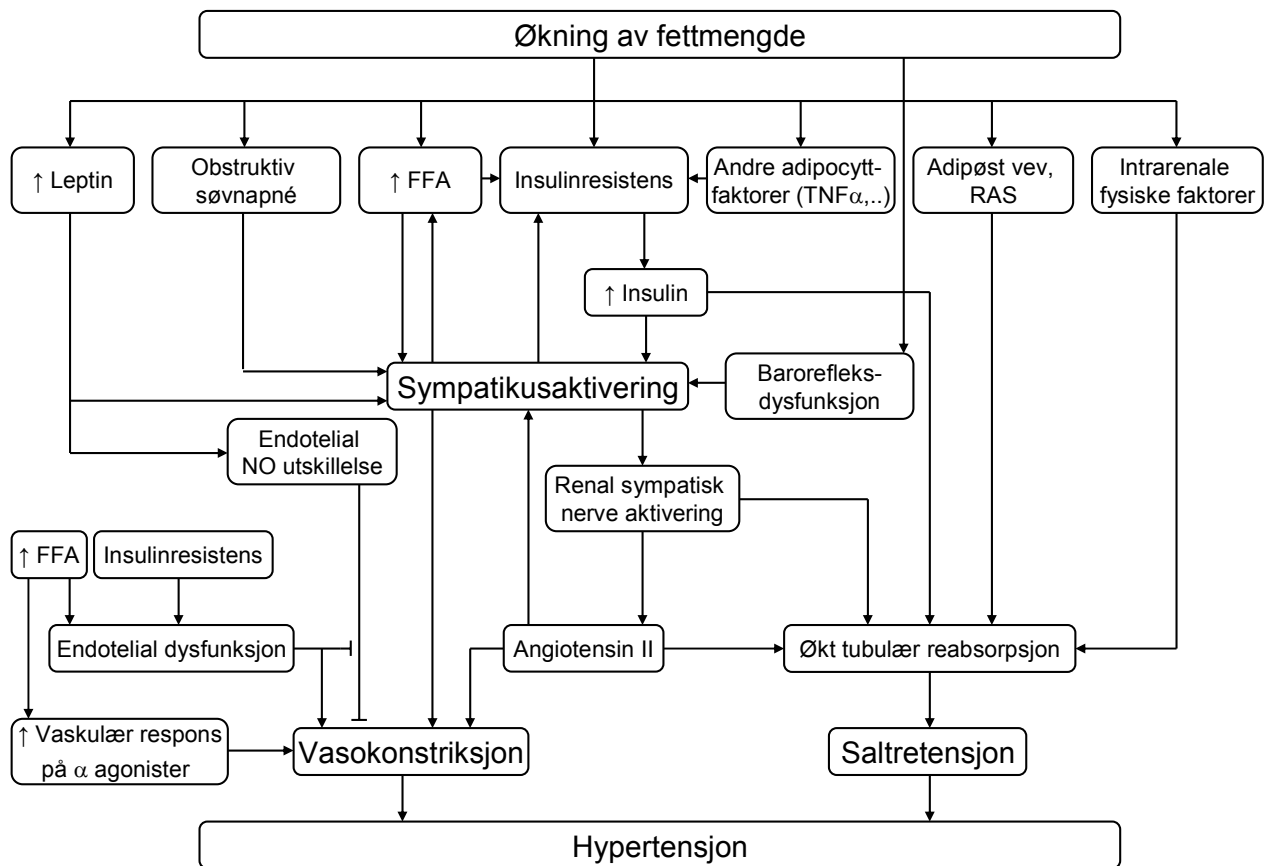


Fig 3<sup>[modifisert etter figur i art. 1]</sup>: De ulike teoriene om hvorfor fedme fører til hypertensjon.

## Positiv Na<sup>+</sup>-balanse

Guyton viste at blodtrykket kan stige dersom nyrenes evne til å skille ut natrium nedsettes. Det økte blodtrykket er en reaksjon fra kroppen for å forsøke å gjenopprette natrium-balanse, idet økt trykk fører til økt utskillelse av natrium, det vi kaller "trykk-natriuresis". Hos overvektige reabsorberes natrium ved normale trykk [1,68,71,97-99], slik at høyere BT, renal vasodilatasjon og økt GFR [71] er nødvendig for å opprettholde natrium-balanse [71,72,93,100]. Det oppstår altså en ny natrium-likevekt, som er avhengig av konstant forhøyet BT [35,101,102]. Mekanismen for hvordan fedme fører til endring av trykk-natriuresens setpoint er foreløpig ikke kjent. Og en kan også tenke seg den motsatte situasjonen; at ved kronisk HT, må setpoint for trykknatriuresis endres slik at kroppen ikke mister for mye natrium [71].

Manglende evne til å skille ut overflødig Na<sup>+</sup>, tross økt renal blodstrøm og GFR, er beskrevet hos både fete mennesker og fete hunder [1,99,103]. Hos hunder og kaniner på fettrik diett, har en sett markert renal natriumretensjon til tross for forhøyet GFR og mangel av renal vasokonstriksjon ved vektøkning [1,102,104]. Fete individer viser en redusert natriuretisk respons på Na<sup>+</sup>-overskudd i forhold til normalvektige [67,103,105].

3 viktige faktorer kan være involvert ved forhøyet Na<sup>+</sup>-retensjon ved fedme [4,71,105,106].

### 1: Økt renal sympatisk aktivitet

Både dyre- og menneske-studier [66,107,108] har vist at overdrevet vektøkning er assosiert med økt renal sympatisk aktivitet, som resulterer i Na<sup>+</sup>-retensjon [30,71,93,105,109-113]. Dette medieres ved direkte stimulering av tubulær Na<sup>+</sup>-reabsorpsjon, og indirekte via reninfrigjøring og angiotensin-aldosteronsekresjon [1,79,114-116]. Ved kutting av de sympatiske nervefibrene til fettforede hunder, viste det seg at deres fettinduserte Na<sup>+</sup>-retensjon og HT ble svekket [71,109,117], og det er sannsynlig at sympatiske nervefibre til nyrene også spiller en viktig rolle ved fedmerelatert HT hos mennesker. Renal denervasjon senker Na<sup>+</sup>-reabsorpsjonen og hypertensjonen som er assosiert med fedme [109].

### 2: Uheldig aktivering av renin-angiotensin-systemet (RAS)

Angiotensin II stimulerer Na<sup>+</sup>-reabsorpsjon i proximale tubuli ved å direkte stimulere Na<sup>+</sup>H<sup>+</sup>ATP-asen og i samlerør ved å stimulere Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATP-asen. I tillegg stimulerer AT II binyrebarken til utskillelse av aldosteron. Økt intracellulær Ca<sup>2+</sup>-konsentrasjon pga redusert Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase kan bidra til generering av fedmeassosiert HT [35,118,119]. Økt intracellulær kalsium i glatt muskulatur kan føre til HT pga økt muskeltonus og høyere TPR [35,120,121].

### 3: Strukturelle endringer i nyrene

Nyrene er nesten fullstendig innkapslet i fettvev. Hos fete objekter penetrerer overflødig fettvev margsinusene i nyrene og fører til mekanisk kompresjon [52,71] og økt intrarenalt trykk [67,71,105,122]. Dette kan redusere renal tubulær flow og dermed øke Na<sup>+</sup>-reabsorpsjon [1,67,72,123,124] og aktivere RAS [88,116,125].

Andre faktorer som også kan være involvert:

4: Hyperinsulinemi (pga generell insulinresistens) kan ved direkte virkning på nyrene fremme Na<sup>+</sup>-retensjon, både i proksimale og distale tubuli [1,35,93,101,102,120,126--128]. Dette kan selvsagt kun være mulig hvis insulinsensitiviteten i nyrevev er bevart, tross tilstedeværelse av insulinresistens i andre vev (selektiv insulinresistens).

5: *Adipokiner* fra fettdepoter i nyrenes parenkym<sup>[72,129]</sup>, eller substanser frigjort fra adipocytter andre steder<sup>[71,93]</sup> kan bidra. Et eksempel er leptin som kan virke direkte på nyrene ved å øke oksidativt stress<sup>[52,130]</sup>.

6: Økt fjerning av sirkulerende atrialt natriuretisk peptid (ANP) ved overekspressjon av ANP-clearance-reseptor (NPr-C) i fettvev er en annen mulig årsak til Na<sup>+</sup>-retensjon ved fedmerelatert HT<sup>[1,81,131-135]</sup>. Dette er vist både i eksperimentelle og kliniske studier. Det samme er muligens også tilfelle for brain natriuretic peptid (BNP)<sup>[136,137]</sup>.

7: Fettforede rotter viser redusert aktivitet i nedbrytningen av arakidonsyre, hvis` metabolitter inhiberer ionetransporten langs nefronet, og dette kan da bidra til saltreabsorpsjonen og blodtrykksstigningen<sup>[52,138]</sup>.

8: Mineralkortikoid-medierte endringer i Na<sup>+</sup>-kanaler, inkludert økt antall og lettere åpning av kanalen<sup>[139-141]</sup>.

### Volumekspansjon

Det er vel akseptert at natrium- og vannreabsorpsjon i nyrene er involvert i hovedpatologien ved fedmeassosiert HT<sup>[4,61,71,72,106]</sup>. Økt saltinntak ser dessuten ut til å spille en avgjørende rolle<sup>[35,142]</sup>. Og høyt natriuminntak er assosiert med signifikant økt risiko for kardiovaskulær sykdom hos fete, sammenliknet med slanke i en stor prospektiv studie<sup>[4,48,143,144]</sup>. Forsøk har vist at reduksjon i saltinntak kan ha signifikant reduserende effekt på blodtrykket hos overvektig<sup>[72,145,146]</sup>. Fedme promoterer saltsensitivitet<sup>[35,147]</sup>. Og ved økt natriumreabsorpsjon med påfølgende vannretensjon, vil det oppstå volumekspansjon, og økning i blodtrykket<sup>[50,67,116,125]</sup>.

Mujais et al mener imidlertid i en artikkel<sup>[148]</sup> fra 1982 å kunne motbevise at økt blodvolum er årsak til HT hos overvektige. De moderat overvektige med HT i denne studien hadde, på samme måte som normalvektige hypertensive, lett redusert blodvolum. Det var heller ikke økt minuttvolum. De konkluderte dermed med at årsaken til HT hos overvektige skyldes økning i total perifer motstand (TPR). Denne studien tar imidlertid bare for seg personer med moderat overvekt, og det kan tenkes av volumekspansjonen først inntreffer ved mer alvorlig overvekt eller fedme.

Hos slanke hypertensive er blodvolumet inverst korrelert med blodtrykket<sup>[35,149]</sup>. Hos overvektige og fete hypertensivere er det imidlertid ved flere studier vist at totalt blodvolum er økt, noe som fører til høyere minuttvolum (CO)<sup>[35,36,150]</sup>. Høyt CO kan føre til økt BT. I tillegg er de normale kompensatoriske responsene med å senke TPR som respons på økt blodvolum nedsatt hos fete. Med andre ord er det en relativ økning i TPR. Altså, både det økte blodvolumet med resulterende økning i CO og en relativ økning i TPR bidrar til fedmeassosiert HT. Videre undersøkelser har vist at det intracellulære væske-volumet er mer økt enn det interstitielle og plasmavolumet<sup>[35,151]</sup>.



## Fedmeassosierte strukturelle nyre-forandringer

Prevalensen av kronisk nyresykdom øker dramatisk <sup>[72,152]</sup>. Dette er ikke overraskende da de to av vanligste årsakene til kronisk nyresvikt, diabetes og HT, er nært assosiert med fedme, i tillegg kan fedme i seg selv, uavhengig av diabetes, også føre til nyresvikt <sup>[71,153]</sup>. Endringene i nyrestruktur og funksjon ved disse tilstandene er svært like <sup>[105,154]</sup>.

HT, renal vasodilatasjon med økt renal plasmaflow <sup>[102,105]</sup> og glomerulær hyperfiltrasjon/økt GFR <sup>[102,105]</sup> er hyppig sett hos fete pasienter <sup>[72,155]</sup>, og disse tidlige strukturelle endringene er ment å kunne være forløpere for mer alvorlig nyreskade <sup>[68,122,156]</sup>. I dyreforsøk er det vist at slike forandringer over tid kan føre til tap av nefroner og mer alvorlig nyresykdom/-svikt <sup>[71,72,156,157]</sup>.

Denne glomerulopati (definert som fokal segmental glomerulosklerose og glomerulomegali) er det vanligste tegnet på nyresykdom hos fete <sup>[72,152]</sup>. Det presenterer klinisk enten med typisk nefrotisk syndrom eller, mer vanlig, med subnefrotisk proteinuri <sup>[71,105,153,158]</sup>. Nyresvikt følger hos ca halvparten <sup>[72,153]</sup>. Tap av nefroner, med nedsatt nyrefunksjon, fører til økning i BT <sup>[71]</sup>.

Selv mild til moderat fedme kan gi utvikling av glomerulopati som er klinisk og morfologisk umulig å skille fra det en ser ved alvorlig til morbid fedme. De histologiske forandringene inkluderer forstørret Bowman's rom, økt proliferasjon av glomerulære celler og mesangial matriks og tykkere basalmembran <sup>[68,71,156,159]</sup>. Som ved diabetes, kan disse endringene i nyrefunksjon kanskje være sekundært til aktivering av intrarenalt RAS hos fete <sup>[105,152,160-162]</sup>, på tross av lave nivåer av sirkulerende renin <sup>[105,163]</sup>. Økt dannelse av AT-II fører til konstriksjon av efferente arterioler (kanskje er det også en faktor av økt AT-II-sensitivitet <sup>[105,164]</sup> og hever dermed det allerede økte glomerulære hydrostatiske trykket pga hypertensjonen <sup>[71,165,166]</sup>, og bidrar til de strukturelle skadene <sup>[105,167,168]</sup>. Aldosteron spiller også en signifikant rolle i utvikling av fedmeinduserte endringer i renal funksjon og HT <sup>[68]</sup>. Aldosteronantagonist senker natrium-retensjon, HT og glomerulær hyperfiltrasjon betydelig <sup>[68]</sup> og forebygger nyreskade <sup>[68,169]</sup>.

Andre metabolske faktorer som hyperlipidemi og hyperglykemi kan også bidra til endringene i nyrestruktur og -funksjon som en ser ved fedme. Det er usikkert om nyreendringen er mer alvorlig ved visceral fedme. Det må sies at det i en artikkel er nevnt at abdominal fedme er assosiert med redusert GFR <sup>[105,158]</sup>, ikke økt. Vekttap er assosiert med svekket glomerulær hyperfiltrasjon <sup>[170]</sup> og bedring av både lipid- og glukosemetabolisme, og vedvarende vekttap kan bidra til prevensjon av fedme-relatert nyresykdom. Bl.a. har diettrestriksjon hos fete hann-Zucker-rotter vist signifikant prevensjon av nyreskade og end-stage nyresvikt <sup>[71,105,157]</sup>.

## Peroxisome Proliferator Activated Reseptor gamma (PPAR $\gamma$ )

PPAR $\gamma$  er involvert i glukose- og lipidmetabolismen, den øker bl.a. øker insulinsensitiviteten. Det er en assosiasjon mellom lav PPAR $\gamma$ -aktivitet, økt insulin-sensitivitet og redusert kroppsvekt hos mennesker <sup>[171,172]</sup>. I normale forsøksdyr er det vist at fettrik diett oppregulerer PPAR $\gamma$ -ekspresjonen, mens dyr som tenderer til å utvikle fedme og HT ved fettrik diett mangler en slik oppregulering <sup>[173,174]</sup>.

Negative mutasjoner i PPAR $\gamma$ -gen er assosiert med alvorlig HT hos mennesker <sup>[173,175,176]</sup>. PPAR $\gamma$  uttrykkes i medullære samlerør, Henles sløyfe, glomerulus og renale medullære mikrovaskulære endotelceller <sup>[173,177,178]</sup>, og tyder på at PPAR $\gamma$  kan ha regulatoriske effekter på renal Na<sup>+</sup>- og vannreabsorpsjon.

Produksjonen av frie radikaler er assosiert med både fedme og HT <sup>[173,179,180]</sup>. En mekanisme bak HT kan være reduksjon av NO-tilgjengelighet i nyrene, som gir økt Na<sup>+</sup>-reabsorpsjon pga redusert vasodilatasjon <sup>[173,181]</sup>. PPAR $\gamma$ -agonister kan redusere generering av frie radikaler <sup>[173,182,183]</sup>. Dessuten øker de renal ekspresjon av NOS og dannelsen av NO. Dette kan være en link mellom redusert PPAR $\gamma$ , økt oksidativt stress, økt Na<sup>+</sup>-retensjon og HT hos fete.

En dyreforsøks-studie fra 2004 har gitt genetiske bevis for en kritiske rolle av PPAR $\gamma$  i BT-regulering uavhengig av endret insulinsensitivitet <sup>[171]</sup>. De viste dessuten at PPAR $\gamma$ -mangel kan gi økt ekspresjon av angiotensinogen (AGT) i fettvev og av AT<sub>1</sub>-reseptorer <sup>[171,184]</sup>. Men denne studien mener likevel ikke at PPAR $\gamma$ 's BT-regulerende effekt skyldes påvirkning av nyrene, men spekulerer i om påvirkning av vaskulær tonus kan spille en viktigere rolle <sup>[171]</sup>.

På norsk marked finnes to PPAR $\gamma$ -agonister – pioglitazon og rosiglitazon. Disse thiazolidinendionene (TZD) brukes som antidiabetika <sup>[173,185]</sup>. TZD reduserer BT hos hypertensive dyremodeller <sup>[171,173,186-189]</sup> og mennesker <sup>[171,173,190,191]</sup>. Pioglitazone-behandling forhøyer PPAR $\gamma$ -ekspresjonen, samt reduserer oksidativt stress, oppregulerer ekspresjonen av eNOS og nNOS i nyre og hindrer utvikling av HT i en rottemodell for diett-indusert fedme. Det er uvisst hvilke av disse effektene som direkte medieres via den økte PPAR $\gamma$ -ekspresjonen. Noen tror TZD direkte regulerer BT via PPAR $\gamma$  i vaskulære glatte muskelceller <sup>[171,192]</sup> og endotelceller <sup>[171,193,194]</sup>. BT-reduserende effekt er bedre enn for andre antioksidanter <sup>[173]</sup>.

## Renin-angiotensin-systemet RAS

Resultater av dyrestudier indikerer at aktivering av renin-angiotensin-systemet (RAS) spiller en viktig rolle i etiologien ved fedmeassosiert HT <sup>[52,71,72,88,105,195-197]</sup>. Kliniske studier har vist resultater som samsvarer med dette <sup>[93,107,116,198,199]</sup> idet det er funnet positiv korrelasjon mellom fedme og nivå av plasma-angiotensinogen (AGT), plasma-reninaktivitet (PRA), angiotensin converting enzyme (ACE)-aktivitet og plasma-aldosteron <sup>[35,68,72,102,120,125,200,201]</sup>. I tillegg er det vist en positiv korrelasjon mellom plasma-AGT-nivå <sup>[105,202]</sup> plasma-angiotensin II (Ang II)-nivå <sup>[125,203]</sup> og blodtrykk (BT). Plasma-renin-aktiviteten (PRA) synker ved vektreduksjon samtidig med reduksjon i BT <sup>[72,204-206]</sup>. Behandling av hypertensive fete hunder og mennesker med AT<sub>1</sub>-reseptorantagonister eller ACE-hemmere <sup>[72,197]</sup> senker natriumretensjon og volumekspansjon, og senker BT <sup>[68,197,207]</sup>, noe som tyder på at angiotensin II spiller en signifikant rolle i renalt natriumopptak og utvikling av høyt BT.

Ved økt Na<sup>+</sup>-reabsorpsjon i nyretubuli, volumekspansjon og HT skulle normalt sett PRA blitt nedregulert. Derfor vil PRA selv innenfor normalt nivå, være å betrakte som forhøyet ved fedme. Faktisk har reninnivået i noen studier vist seg å bli progressivt lavere ved økende fedme [35,208,209]. I en studie [195] ble det ikke funnet signifikante forskjeller i PRA mellom rotter på fettrik diett sammenliknet med slanke rotter på normal kost, likevel hadde rottene på fettrik diett signifikant høyere arterielt BT. Dette støtter teorien om at PRA er uhensiktsmessig høyt hos fete.

Den manglende nedreguleringen av PRA kan trolig tilskrives blant annet økt sympatikus-aktivitet [105,201,210], noe som støttes i hundestudier som viser at aktiveringen av RAS kan være forutgått, eller sågar drevet av økt aktivitet i det sympatiske nervesystemet [68,105,211,212]. Sympatikus kan trolig også forklare den observerte korrelasjonen mellom obstruktiv søvnapné (OSA) og Ang II og aldosteronnivå. Det er også observert direkte økt PRA hos fete mennesker og fettforede hunder og kaniner [1,102,198,213]. Den økte PRA kan også skyldes adipocyttderiverte RAS-faktorer [72,214], eller aktivert intrarenalt RAS [50]. Intrarenalt RAS kan være økt pga økt sympatisk stimulering av nyrene og/eller tilstedeværelse av adipocytter intrarenalt [48,61].

Adipocytterne inneholder nemlig et komplett maskineri for RAS [86,72], og kan dermed frigjøre både AGT [4,52,105] og Ang II [4] ut i sirkulasjonen. Nyere data tyder på at aktivering av RAS i fettvev kan representerer en sannsynlig link mellom fedme og HT [61,105,215,216]. Når det er sagt, er det viktig å påpeke at det ikke nødvendigvis bare handler om økt RAS-aktivitet i hver adipocytt, men at det er den økte fettmassen som fører til økt utskillelse av RAS-komponenter [1,52,201]. Det er vist at abdominale fettceller har økt ekspresjon av AGT-gener i forhold til subkutane fettceller [52,72,105], samt at AGT sekreses og blander seg med den sirkulerende mengden av AGT [52]. Renin-, AT<sub>1</sub>-reseptor- og ACE-gen er alle funnet å være signifikant oppregulert i fettvev hos fete hypertensive [86,105]. Dette stemmer godt overens med kliniske studier som viser økt sirkulerende AGT, særlig ved abdominal/visceral fedme [52]. En annen studie viste det samme bortsett fra at AGT-genet var signifikant nedregulert både hos fete hypertensive og fete normotensive pasienter [86]. Det påpekes likevel i artikkelen at dette ikke trenger å bety at ang II ikke totalt skilles ut i økt grad hos fete, fordi de har så stor fettmasse.

Tilstedeværelsen av et fullstendig og funksjonelt RAS i adipocytterne åpner muligheten for at fettvev kan ha både en autokrin, parakrin og endokrin funksjon i forhold til utviklingen av fedmerelatert HT [4].

Ang II er vist å spille en rolle for vekst og differensiering av adipocytter [4,105,217]. Det kan trolig stimulere frigjøringen av leptin, en effekt som kanskje kan motvirkes av økt sympatisk aktivitet pga økte katekolaminer [105] (som hemmer leptin-gen-ekspresjon). Mye tyder på at ang II også kan være involvert i kontroll av fedme, ved å regulere lipidsyntese og lagring i adipocytter [105]. Det er nylig vist at ang II inhiberer lipolysen i adipøst vev og at det hemmer differensieringen av humane pre-adipocytter [86]. Samtidig er det tidligere vist at Ang II fører til økt plasma-triglycerid-innhold [105]. Videre kan ang II muligens spille en rolle i utskillelsen av noradrenalin (NA) [86] eller i reguleringen av metabolismen [4,86] i adipøst vev.

## Aldosteron

Aldosterons betydning i patogenesen for HT er støttet ved flere eksperimentelle og kliniske studier<sup>[4]</sup>. Kliniske studier beskriver økt aldosteronnivå i plasma hos fete pasienter med arteriell HT<sup>[4,25,35,61,209,120]</sup>. Denne assosiasjonen er spesielt tydelig ved visceral fedme<sup>[4,52,61,93,199,218,219]</sup>. Oppfølging av pasienter har vist at aldosteronnivået synker ved vektreduksjon, og det er samtidig signifikant senkning av blodtrykket<sup>[4,61,93,198,199,218-220]</sup>. I en stor prospektiv studie er det vist at risiko for utvikling av HT korrelerer positivt med aldosteron-nivå, også ved nivå innenfor de fysiologiske normalgrensene<sup>[4]</sup>. En av mekanismene som er foreslått som årsak til økt aldosteron, er aktivering av adipøst RAS<sup>[48,61,68,106,201]</sup>.

Hiramitsu et al<sup>[93,208]</sup> fant imidlertid en diskrepans mellom aldosteronnivå og PRA hos fete individer, og denne diskrepansen økte ved økende fedme. Dette støtter en teori om at plasma-aldosteronnivå hos fete øker uavhengig av reninaktivitet<sup>[4,93,199,208,218]</sup>.

Fedme kan også være assosiert med økt aldosteronsensitivitet. Aldosteronblokkade senker natriumreabsorpsjonen svært effektivt hos hunder<sup>[68]</sup>, og tatt i betraktning den betydelige økningen i PRA, og følgende økning i ang II - som også har direkte stimulerende virkning på tubulis natriumreabsorpsjon<sup>[68,166]</sup>, må aldosteron ha en svært kraftig rolle i utviklingen av fedmeassosiert HT.

Det er et utall av inhibitorer og stimulatorer av aldosteron<sup>[93]</sup>. ANP er en inhibitor, og er rapportert og finnes i lavere plasmakonsentrasjon ved fedme<sup>[93,103]</sup> pga adipøse reseptorer for ANP<sup>[48]</sup>. Potente ikke-klassiske adrenale stimuli inkluderer et nylig identifisert oksidert produkt av linolsyre<sup>[52,93,221]</sup>, samt okidasjonsprodukter av andre flerumettede fettsyrer<sup>[4,48,93]</sup>. De kan spille en rolle hos fete eller insulinresistente objekter med økt plasmanivå av fettsyrer, og hvor økt oksidativt stress kan føre til økt produksjon av aktive oksiderte derivater av fettsyrer<sup>[93]</sup>. I tillegg kan det selvsagt ligge en genetisk predisposisjon bak<sup>[48]</sup>.

Humane adipocytter produserer ikke selv aldosteron<sup>[4]</sup>, men skiller ut mer enn 100 ulike stoffer, felles betenget som adipokiner. Det er vist at noen av disse har potent mineralkortikoid-stimulerende effekt<sup>[4,37,48,52,61,93]</sup>. Den økte aldosteronproduksjonen er uavhengig av Ang II<sup>[4,48]</sup> og andre definerte adipokiner<sup>[61]</sup>.

Mineralkortikoidfrigjørende faktorer fra subkutane eller viscerale fettceller vil via sirkulasjonen nå binyrebarken og stimulere steroidogenesen på en endokrin måte. Men fettceller er også ofte til stede i binyrebarken, i direkte kontakt med de steroidproduserende cellene<sup>[4,48]</sup>, dette muliggjør også en direkte parakrin interaksjon. Dette tyder altså på en direkte effekt av adipøst vev på adrenal steroidogenese<sup>[61,221]</sup>.

## Hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen (HPA) og glukokortikoider

Fedme er assosiert med mange endokrine sykdommer<sup>[7,48]</sup>, inkludert binyre-malfunksjon. Fedme generelt og visceral fedme spesielt, er sterkt assosiert med hyperaktivitet av hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen (HPA)<sup>[48,61]</sup>. Hyperaktiviteten fører til forandringer i adrenokortikal mineralkortikoid (= aldosteron)-, glukokortikoid (= kortison)- og androgen (= testosteron)- sekresjon, og dette har konsekvenser for henholdsvis blodtrykksreguleringen, stress-systemet og muligens pubertets-utvikling<sup>[48]</sup>. Det er ikke klart om forstyrrelsene i

HPA-akse-reguleringen er sentralt eller perifert (binyren) lokalisert<sup>[48]</sup>. Ved mulig perifer lokalisering er hypersensitivitet til adrenokortikotrop hormon (ACTH) diskutert<sup>[48]</sup>.

Glukokortikoider spiller en viktig rolle i reguleringen av fettets metabolisme, funksjon og distribusjon<sup>[184,222]</sup>, bl.a. oppreguleres AGT-mRNA i adipocytter av glukokortikoid<sup>[222]</sup>. Økt glukokortikoid-sekresjon har vært foreslått involvert i utvikling av sentral fedme og relaterte komplikasjoner<sup>[86]</sup>, som har svært mange likheter med Cushing syndrom.

Hos de fleste fete individer fins ingen forhøyning av sirkulerende kortisonnivå<sup>[222]</sup>, den patofysiologiske rollen av glukokortikoid ved vanlig fedme er derfor usikker. Lokal økt aktivitet av glukokortikoid er demonstrert i vev som fettvev og skjelettmuskulatur ved metabolsk syndrom<sup>[222]</sup>. Aktivitet av enzymet 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 $\beta$ -HSD1), som danner aktiv kortisol fra inaktiv 11-keto-form, er signifikant økt i fettvev fra fete mennesker og gnagere, noe som kan tyde på lokal reamplifisering av glukokortikoid ved fedme og metabolsk syndrom<sup>[222]</sup>. Det er også påpekt at en negativ-feedback-mekanisme, der økt glukokortikoidproduksjon i adipøst vev supprimerer den HPA-medierte glukokortikoidsyntesen, kan være årsak til at en ikke finner økt plasma-glukokortikoider<sup>[222]</sup>.

Eksperimentelle studier der primære humane adipocytter er blitt inkubert med hydrokortison, har vist en tidsbegrenset økning i ekspresjon av genet for AT<sub>1</sub>-reseptorer på adipocytene<sup>[86]</sup>. Det kan da reises spørsmål om økt lokal produksjon av hydrokortison kan bidra til den økte ekspresjonen av AT<sub>1</sub>-reseptorgenet som ble observert hos de fete hypertensive kvinner.

Til sammen tyder dette på at overekspresjon av 11 $\beta$ -HSD1 i fett er nok til å forårsake saltsensitiv HT mediert via et aktivisert RAS.

Dataene belyser potensiell rolle av adipøst glukokortikoid reaktivering med påfølgende RAS-aktiviering i patofysiologien av metabolsk syndrom, og kan tyde på at et teoretisk medikament som inhiberer 11 $\beta$ -HSD1 i fettvev kan forbedre syndromets mangfoldige patologiske egenskaper, inkludert HT.

### **Det sympatiske nervesystemet**

Det er rikelig med beviser for økt sympatisk aktivering ved fedme<sup>[117,223]</sup>. I kliniske studier er det vist at økt sympatisk aktivering, både til nyrene<sup>[1,52]</sup> og til skjelettmuskulatur<sup>[1]</sup>, øker med økende overvekt<sup>[93,224]</sup>. Det er videre vist at sympatisk nerveaktivitet i muskler er forhøyet hos menn med større visceral fettmengde sammenliknet med menn med mindre visceralt fett<sup>[72,195,225]</sup>. Økt plasma-NA er assosiert med høyere insidens av HT ved fedme<sup>[226]</sup>. Motsatt er det vist at vektreduksjon følges av redusert sympatisk nerveaktivitet dokumentert ved reduksjon i plasma-NA<sup>[1,79,109,206,211,227]</sup>.

Generelt er det vist et signifikant, om enn marginalt, høyere hvilestoffskifte hos overvektige hypertensive sammenliknet med normotensive, korrigert for alder og BMI<sup>[228]</sup>.

En rekke dyrestudier har vist at aktivering av det sympatiske nervesystemet spiller en viktig rolle i utviklingen av fedmerelatert HT<sup>[1,30,72,96,104,109,117]</sup>. Det er vist at  $\alpha/\beta$ -adrenerge reseptor-antagonister<sup>[1,104]</sup> og renal denervasjon<sup>[26,109,211]</sup> signifikant svekker stigningen i arterielt BT assosiert med vektøkning ved diettindusert fedme hos dyremodeller, noe som

understøtter en aktivering av det sympatiske nervesystemet som en viktig årsak til fedmeindusert HT.

Den sympatiske overaktiviteten er assosiert med økning i puls, minuttvolum, TPR og renal tubulær Na<sup>+</sup>-reabsorpsjon [80,93,105,114,229], som alle bidrar til økt BT. Disse forandringene er en direkte konsekvens av  $\alpha$ - og  $\beta$ -reseptor-stimulering, og en indirekte effekt av sympatisk aktivering av andre vasopressor-systemer som RAS.

Mekanismen for hvordan fedme fører til økt sympatisk aktivitet er ikke fullstendig avdekket. Men en rekke faktorer er aktuelle bidragsyttere:

1: Hyperleptinemi er vist å øke sympatisk nerveaktivitet [11,21,30,31,93,105,117,222,]. Megan Carlyle et al [26] fant at den leptininduserte økningen i BT og puls kan hindres komplett ved adrenerg reseptorblokkade ( $\alpha + \beta$ ) hos rotter, mens den kroniske effekter av leptin på insulin- og glukosemetabolisme ikke endres av adrenerg blokkade. Dette er forenlig med at leptin utgjør en viktig link mellom fedme, økt adrenerg aktivitet og HT [26].

2: Hyperinsulinemi (pga insulinresistens) er vist å øke sympatisk nerveaktivitet [1,21,222]. Det er altså en insulin-indusert sympatikus-aktivering samtidig med en metabolsk insulinresistens, noe som har gitt grunnlag for teorien om en selektiv insulinresistens ved fedme. Kliniske studier har vist at akutt hyperinsulinemi øker sympatisk firing i muskler, og at insulinivåer korrelerer med BT over et vidt spekter av arterielt BT [1].

3: Nivået av frie fettsyrer (FFA) er forhøyet ved fedme, noe som kan skyldes flere faktorer: økt fettmasse, sympatisk stimulert lipolyse, redusert FFA-forbruk og/eller insulinresistens (insulin hemmer normalt hormonsensitiv lipase) [1]. To hovedmekanismer er foreslått for hvordan FFA kan forhøye arterielt BT: endotelial dysfunksjon og sympatisk aktivering. Stepniakowski et al har i flere studier demonstrert at FFA øker den vaskulære responsen til  $\alpha$ -adrenerge agonister [1]. Grekin et al. har foreslått at leveren, via sine afferente nervefibre, kan indusere aktivering av sympatikus, når intrahepatisk FFA-konsentrasjon er høy [230]. Hypotesen er basert på at det er funnet at akutt infusjon av FFA (oleate) i porta-sirkulasjonen på normale rotter fører til økt BT som kan hindres ved  $\alpha_1$ -adrenerg blokkade. Den høyere sympatiske tonusen hos individer med abdominal fedme kan derfor forklares ut fra høyere hepatisk levering av FFA og følgende sympatisk aktivering. Den økte frigjøringen av frie fettsyrer til portavenen ved lipolyse i visceralt fettvev øker med økende fettmasse, og kan derfor forklare den sterke assosiasjonen mellom visceral fedme og økt sympatisk nerveaktivitet og blodtrykk [26,52].

4: Endotelial dysfunksjon pga insulinresistens og/eller forhøyede FFA har vært mistenkt i å stimulere sympatisk nerveaktivitet. Endotel-derivert NO diffunderer normalt lett til nærliggende adrenerg innerverte årer, og inhiberer frigjøring av noradrenalin [1]. Hvis endotel NO-frigjøring er svekket, kan sympatisk aktivitet kanskje være forhøyet pga denne manglende suppresjonen.

5: Hyperaldosteronemi / hypotalamus-hypofyse akse dysfunksjon har vært foreslått som stimulator til sympatikus gjennom direkte effekt på CNS [68].

6: Obstruktiv søvnapné (OSA) er hyppig hos fete mennesker, og kan føre til kronisk økning i det sympatiske nervesystemets aktivitet. Flere apneiske perioder gjennom natten fører til stimulering av kjemoreseptorene, som igjen stimulerer det sympatiske nervesystemet.

Narkiewicz et al har vist at økt sympatisk aktivitet ved obstruktiv søvnapne både hos slanke og fete faktisk vedvarer på dagtid <sup>[1,93,231]</sup>.

7: *Økt kalori-inntak* stimulerer og faste/kalorideprivasjon inhiberer sympatisk aktivitet <sup>[1,117,232]</sup>. Det er vist at det er karbohydrat- og fettinnholdet, heller enn totalt kaloriinnhold som, står for effekten på <sup>[117]</sup>.

8: *Barorefleksdysfunksjon* bidrar til økt sympatisk aktivitet da barorefleksene normalt hemmer sympatikus.

9: *Økt Ang II-nivå i plasma* stimulerer sympatikus direkte. Og dette blir en selvforsterkende effekt fordi NA fra sympatiske nerveender stimulerer utskillelsen av renin, som igjen fører til økt mengde Ang II.

## Leptin

Hvitt fettvev ble tidligere betraktet hovedsakelig som lipid, og dermed energilager. Etter oppdagelsen av tumor nekrosefaktor (TNF)- $\alpha$  i 1993 og leptin i 1994 <sup>[12,233]</sup>, har en identifisert flere peptider og proteiner secernert fra hvite adipocytter med potensielle autokrine og parakrine effekter på fettmetabolismen, eller endokrine effekter på fjerntliggende organer <sup>[48]</sup>. Fettvev deltar altså i reguleringen av ulike homeostatiske prosesser som et endokrint organ, og secernerer mange biologiske aktive molekyler <sup>[233]</sup>. Avdekking av mekanismer som regulerer appetitt og metabolisme kan føre til nye terapiformer for fedme-assosiert HT.

### *Leptin og nyre*

Nyrene uttrykker leptinreseptorer og tyder på at leptin kan utøve funksjonelle effekter her <sup>[11,55]</sup>. Tidligere studier har påstått at leptin kan ha både natriuretiske og antinatriuretiske virkninger <sup>[26,96]</sup>. Bevis som støtter en natriuretisk effekt kommer hovedsakelig fra studier som viser at akutte injeksjoner eller infusjoner av suprafysiologiske nivåer av leptin kan gi økt natriurese og diurese <sup>[11,26,234]</sup> uten endret nyreblodstrøm eller GFR. Disse studiene tydet på at leptineffekten trolig var lokal, via direkte tubulær virkning.

I andre studier <sup>[26]</sup> er det ikke funnet noen signifikant endring i  $\text{Na}^+$ -eksresjon eller urinvolument under kronisk infusjon av leptin til forhøyede fysiologiske eller patologiske nivåer. Mangel av økt  $\text{Na}^+$ -eksresjon tross økt arterielt trykk kan likevel tyde på at leptin skifter det renale trykknatriurese-forholdet til et høyere BT. I mangel av svekket trykknatriurese, ville et økt BT tendert til å øke renal  $\text{Na}^+$ - og vannekskresjon <sup>[26,99]</sup>. Den eventuelle effekten av leptin til å endre renal trykkdurese ser ikke ut til å medieres ved renal vasokonstriksjon eller redusert GFR, fordi GFR ikke ble signifikant redusert under kronisk leptininfusjon <sup>[26]</sup>.

Om nyreeffektene sett ved leptininfusjon bare skyldes lokal effekt er tvilsom, da leptin også øker renal sympatisk aktivitet.

### *Leptin og det sympatiske nervesystemet*

Som sagt er det vist at leptin øker sympatisk nerveaktivitet i termogene vev. Større diskusjon har det vært omkring leptins rolle for sympatisk eksitasjon i non-termogene vev.

Flere studier har vist at infusjon av leptin i forsøksdyr, både intravenøst og intracerebroventrikulært, økte sympatisk aktivitet i flere vev, inkludert nyrene, binyrene og

brunt fettvev, og at denne eksitasjonen er doseavhengig <sup>[11,13,26,27,32]</sup>. Dyremodeller for diettfedme har også vist forhøyet renal sympatisk aktivitet <sup>[13]</sup>. Eikelis et al. <sup>[235]</sup> har nylig vist en sterk korrelasjon mellom leptin-plasmakonsentrasjon og renal sympatisk aktivitet over et stort spekter av leptinnivåer hos menn med vidt ulikt fedme. I et museforsøk fra 2005 med diettindusert fedme og signifikant hyperleptinemi, ble det derimot ikke vist økt basal sympatisk aktivitet verken renalt, lumbalt eller i brunt fettvev.

I forsøk med anesteserte slanke rotter var leptinindusert sympatoaktivering fortsatt til stede etter transeksjon av sympatiske nerver distalt for målingsstedet, noe som tyder på at økt aktivitet var fra efferente, og ikke afferente nerver. Flere studier har demonstrert at sentral administrering av leptin øker sympatisk nerveaktivering i forsøksdyr <sup>[13,21,34]</sup>, og tyder på at sympatisk aktivering av leptin primært medieres via CNS.

Funksjonen av at leptin øker sympatikusaktiviteten i alle disse vevene er usikkert. Det er nylig funnet et uncoupling protein som uttrykkes i de fleste humane vev (UCP-2), som teoretisk kan støtte en metabolsk effekt av sympatikoaktivering via leptin også i tradisjonelt sett ikke-termogene vev, f.eks. nyre <sup>[11,25]</sup>. Alternativt kan leptins vide sympatoaktivering reflektere en større rolle av leptin for kontroll av autonom funksjon.

Flere forsøk har vist at leptininjeksjon/infusjon aktiverer sympatisk aktivitet i nyren <sup>[11,13,27]</sup>. Dette tyder på at leptin spiller en rolle i kardiovaskulær regulering. Økt sympatisk påvirkning av nyrene fører til økt renal tubulær Na-reabsorpsjon, redusert renal blodstrøm og GFR, renal vasokonstriksjon, og økt reninfrigjøring <sup>[13]</sup>. Disse endringene fremmer stigning av BT. Som vi nå skal se, har mange studier vist BT-hevende effekt av leptin, som da muligens kan medieres via en slik renal sympatisk aktivering.

### ***Leptin og BT-regulering***

Økning i plasma-leptinnivå kan være en viktig link mellom fedme, sympatisk aktivering og HT. En rekke studier har rapportert at plasma-leptin nivå er økt hos hypertensive personer <sup>[21,72]</sup>.

Akutt hyperleptinemi har tross økt sympatisk aktivitet vist minimal effekt på BT i dyreforsøk <sup>[21,26,27]</sup>. Det kan hende at langvarig utsettelse for hyperleptinemi er nødvendig for full pressoreffekt av renal sympatoeksitasjon. Alternativt har leptin tilleggseffekter på kardiovaskulær aktivitet som motvirker sympatisk mediert vasokonstriksjon. Fete rotter med ulike leptinreseptor-mutasjoner har vist markert BT-økning, der det økte blodtrykket har sett ut til å være assosiert med fete genotyper, men altså uavhengig av leptin <sup>[21]</sup>. Dette kan indikere at fedme-HT er uavhengig av leptin, evt at andre leptinreseptorer enn de ødlagte/muterte fungerer på BT.

Kronisk hyperleptinemi ved infusjon (også intracerebroventrikulært i noen studier <sup>[21,26]</sup> og transgen overekspresjon av leptin har absolutt vist å øke arterielt BT i dyreforsøk uavhengig av vekt/kalori-inntak <sup>[13,21,26,32,45,71,105,236]</sup>, i noen forsøk ble leptindosene beregnet til å gi en konsentrasjon tilsvarende det en ser ved alvorlig human fedme <sup>[26,236]</sup>. Motsatt fører leptinmangel til redusert arterielt trykk, tross alvorlig fedme <sup>[13,26,237]</sup>. Både akutt og kronisk BT-økning har i forsøk blitt fullstendig opphevet ved kombinerte  $\alpha$ 1-adrenerge og  $\beta$ -adrenerge blokkere <sup>[21,26,71,105]</sup>, eller ganglion-blokkere <sup>[21]</sup> i doser som ikke affiserte BT hos kontrolldyrene. Dette kan tyde på at BT-forhøyning hos transgene tynne mus er mediert via sympatisk aktivering.



Det ser altså ut som leptin medierer BT-økning via sentral aktivering av sympatikus, selv om en ikke kan utelukke at leptin også kan øke BT via perifere mekanismer, fordi leptinreseptorer også uttrykkes i perifere vev, inkludert vaskulært endotel og binyremarg<sup>[21]</sup>. Men hvor viktig adrenerg aktivering er for langtids kardiovaskulær virkning av leptin er ikke avklart.

Tidligere studier indikerer at leptin har virkninger som tenderer til å dempe dets effekter på BT<sup>[26]</sup>, f.eks. hemme inhibering av NO-syntese og øke renal natrium- og vannutskillelse<sup>[31,238]</sup>. Kroniske effekter av leptin på kardiovaskulær funksjon involverer altså komplekse interaksjoner mellom pressor- og depressormekanismer. Den kroniske effekten synes dog å være mest pressor<sup>[238]</sup>.

Kliniske egenskaper ved fedmerelatert HT inkluderer Na-retensjon med samtidig økning av blodvolum og minuttvolum<sup>[21,112]</sup>. Leptin og Na<sup>+</sup>-retensjon er omdiskutert, men det er uansett ikke vist at kronisk hyperleptinemi gir økt blod- og minuttvolum, og det er dermed ikke i stand til å rekapitulere alle tegn og symptomer på fedme-relatert HT.

De fleste forsøk er gjort på dyr. Videre er ingen signifikant BT-endring rapportert hos leptinbehandlede mennesker<sup>[21]</sup>. Muligens kan artsforskjeller i leptin-indusert BT-økning forklare dette.

### ***Klinisk relevans***

Plasma-leptin øker proporsjonalt med graden av fedme både hos gnagere og mennesker<sup>[21,105,195,239]</sup>. Det er dog vist at visceralt fett er lavere assosiert med leptin enn subkutant<sup>[72]</sup>.

Den signifikant forhøyede sirkulerende konsentrasjoner av leptin hos de fleste fete mennesker<sup>[11,13,125,239]</sup> kan være uttrykk for at "leptin-resistens", der leptin ikke lenger virker appetitt-hemmende eller metabolismeøkende, bidrar til utvikling av fedme. Andre igjen har spekulert i om selve hyperleptinemi rett og slett er involvert i fedmens patogenese. Uansett om hyperleptinemien er resultat av eller årsak til fedme, har leptin blitt framhevet som en årsakskandidat for utviklingen av fedmens følgesykdommer.

Det er foreslått at leptinresistensen assosiert med fedme kanskje er selektiv og sparer noen av virkningene av leptin. I noen dyremodeller er fedme assosiert med resistens mot leptins effekt på matinntak og kroppsvekt, mens økningen av renal sympatiks nervestrøm og BT er bevart; selektiv leptinresistens<sup>[13,21,52,240]</sup>.

Sentral administrering av en  $\alpha$ -MSH-antagonist er vist å gi markert økning i matinntak hos mus, men ingen signifikant endring av BT<sup>[21,42-44]</sup>. Dette tyder på at redusert matinntak og BT-forhøyning hos transgene tynne mus er mediert via ulike mekanismer. Andre studier derimot, har vist at både metabolisme- og BT-effekter av leptin medieres via det hypotalamiske melanokortine systemet<sup>[21,45,52,]</sup>, og at en evt selektiv resistens må sitte et senere sted i reaksjonsveiene.

Noen har spekulert i om nedsatt transport av leptin over blod-hjerne-barrieren er årsak til leptinresistens<sup>[11,13]</sup>. Men studier som viser at den sympatiske aktiviteten av leptin, som den metabolske, går via CNS<sup>[13,21,34]</sup>, usannsynliggjør dette. Mer aktuelt er teorien om at selektiv resistens kan skyldes leptins manglende evne til å aktivere nedstrømssignaler i nucleus arcuata, mens leptins virkning i andre kardiovaskulær-assosierte hypotalamiske områder er bevart<sup>[52]</sup>.

I tillegg til leptins mulige direkte skadelige kardiovaskulære effekter, bl.a. økning av sympatikusaktivitet, økt adrenerg respons, nedsatt Na-utskillelse i nyre og nedsatt NO-produksjon i endotel, vil hyperleptinemi og nedsatt leptinfølsomhet kunne medføre redusert beta-oksydering av frie fettsyrer med påfølgende opphopning av triglycerider utenom fettvev og organdysfunksjon bl.a. i hjerte<sup>[50,51]</sup>. Dette viser at hyperleptinemi og nedsatt leptinfølsomhet ved siden av å være en evt nøkkelfaktor ved HT hos overvektige og type 2 diabetikere, også kan bidra til andre kardiovaskulære komplikasjoner.

### ***MC4R-teorien***

En potensiell mekanisme som kan linke fedme, sympatisk nerveaktivering og HT er pro-opiomelanocortin (POMC)-reaksjonen som aktiverer det hypotalamiske melanokortine systemet og er en hovedregulator av energibalansen, som vi alt har sett i forbindelse med leptin. Nye studier tyder på at det hypotalamiske melanokortine systemet også kan være viktig i kardiovaskulær regulering og stimulering av sympatisk aktivitet<sup>[45]</sup>.

Kronisk blokade av MC3/4R i CNS i 12 dager gav rask vektøkning uten BT-stingning<sup>[45]</sup>. Fordi vektøkning normalt fører til BT-stigning, kan disse observasjonene tyde på at en funksjonell MC3/4R er nødvendig for at overdrevet vektøkning skal øke sympatisk nerveaktivitet og arterielt trykk.

Data fra en studie av Tallam et al. i 2005<sup>[45]</sup> viste at MC4R-manglende mus verken var hypertensive eller saltsensitive til tross for at de hadde mange karakteristika på metabolsk syndrom, inkludert fedme med økt visceralt fett, hyperleptinemi og hyperinsulinemi, som normalt tenderer til å øke arterielt BT. Andre studier viser tilsvarende resultater<sup>[241,242]</sup>.

Dermed er det sannsynlig at funksjonell MC4R kan være nødvendig for fedmens evne til å gi økt arterielt trykk. Det at musene hadde hyperleptinemi og ikke HT, kan tyde på at leptin ikke spiller noen rolle for fedmerelatert HT. Alternativt er den avhengig av MC4R for formidling av sin hypertensive effekt<sup>[243]</sup>.

Leptin, visceral fettakkumulering og MC4R er alle assosiert med aktivering av det sympatiske nervesystemet og HT. Muligens er det MC4R som medierer den sympatoeksikatoriske virkningen av leptin og visceral fedme. Men ikke alle støtter en slik teori. Sentral administrering av en  $\alpha$ -MSH-antagonist er vist å gi markert økning i matinntak hos mus, men ingen signifikant endring av BT<sup>[21,42-44]</sup>.

### ***Andre adipokiner***

Longitudinelle og cross-sectionale studier indikerer at også andre adipokiner kan spille en rolle i kardiovaskulær risiko ved fedme, og kanskje være uavhengige risikofaktorer for HT, og potensielle angrepspunkter ved terapi ved fedmeassosiert HT<sup>[52]</sup>.

*Ghrelin*: Lavt plasma-ghrelin er assosiert med HT. Ghrelin har vist seg å supprimere renal sympatisk aktivitet og å senke arterielt blodtrykk<sup>[52]</sup>.

*Adiponectin*: Adiponectin er nedregulert hos fete individer<sup>[105]</sup>, særlig ved visceral fedme<sup>[50]</sup>. Plasma adiponectin konsentrasjon er signifikant lavere hos menn med HT enn i normotensive menn, og det er negativt korrelert med BT hos personer uten HT. Adiponectin er vist å øke insulin-sensitiviteten ved sin virkning på lever og muskel<sup>[52]</sup>. Nedsatte nivåer av adiponectin gir nedsatt insulinsensitivitet.

*Andre*: Viscerale fettceller viser økt produksjon av angiotensinogen, IL-6 og PAI-1, hvilket

stimulerer til CRP-produksjon i leveren, fibrose i nyre og hjerte og vaskulær aterosklerose, samt stimulerer aktiviteten av det sympatiske nervesystemet <sup>[50]</sup>.

## Hyperinsulinemi og insulinresistens

Insulinresistens og hyperinsulinemi er sentrale komponenter i metabolsk syndrom <sup>[72]</sup>. Insulinresistens ved fedme kan anses som en mekanisme for å stabilisere vekten ved å begrense fettlagring i adipøst vev, samt via hyperinsulinemi å øke sympatisk drevet metabolisme <sup>[170]</sup>. Mange mener at insulinresistensen og kompensatorisk hyperinsulinemi fører til HT hos fete, og således er en uønsket konsekvens av mekanismer som hos overvektige skal bidra til å begrense videre vektøkning.

Insulinresistens og hyperinsulinemi er hyppig assosiert med fedme <sup>[171,229]</sup> og vekttap reduserer plasma-insulinnivå <sup>[229]</sup>. Linken er sterkest ved visceral fedme <sup>[93]</sup>. Dessuten er det rapportert en positiv korrelasjon mellom insulin og BT hos fete pasienter <sup>[229]</sup>. Hyperinsulinemi og insulinresistens skal også være assosiert med HT uavhengig av fedme <sup>[93,229]</sup>. Ferrannini et al. har gått så langt å påstå at essensiell HT uunngåelig er en insulinresistent tilstand <sup>[244]</sup>, og har funnet at BT og plasma-insulin faktisk er korrelert også hos normotensive <sup>[245]</sup>. Likevel er ikke alle hypertensive mennesker insulinresistent, og ikke alle med hyperinsulinemi og insulinresistens har HT <sup>[229]</sup>. I tillegg er det en kjent sak at korrelasjonsstudier verken kan bevise eller utelukke et årsaks-effekt forhold.

Ved akutte insulins-infusjonsstudier er det rapportert akutt BT-stigning, og i tillegg mange renale, neurale og kardiovaskulære effekter av dette hormonet, som ved kronisk varighet ville ført til HT. Det er viktig å huske at akutte responser dog ikke alltid predikerer kroniske langtidseffekter.

I den eventuelle sammenhengen mellom insulinresistens, hyperinsulinemi, og fedme-relatert HT, har insulinresistens blitt sett på som en mulig metabolsk fellesnevner. Insulinresistens induserer kompensatorisk økt plasmainsulinkonsentrasjon for å opprettholde glukosehomeostase <sup>[229]</sup>. I følge mange fører hyperinsulinemi deretter, via ulike mekanismer, til økt BT <sup>[112,229]</sup>. Mens noen mener at insulinresistent via andre mekanismer kan øke BT uavhengig av hyperinsulinemi <sup>[229]</sup>.

Teorier for hvordan hyperinsulinemi gir HT (hovedsakelig basert på akutte insulininfusjonsstudier).

1: *Påvirkning av sympatisk nervesystem:* Insulin stimulerer det sympatiske nervesystemet [1,21,81,112,171]. Det er vist at økt glukose- og fettinntak gir parallelle økninger i plasma-insulin og vevs-noradrenalin turnover, en effekt uavhengig av kaloriinntak <sup>[66,112,229]</sup>. De fleste studier har brukt nonfysiologiske insulindoser, men en studie av Anderson et al. med patologiske insulindoser stimulerte sympatisk nervesystem hos mennesker, men gav ikke BT-økning <sup>[229]</sup>. Mulige mekanismer for hvordan insulin gir økt sympatikusaktivitet:

- Direkte aktiv stimulerende effekt på det sympatiske nervesystemet <sup>[112,229]</sup>
- Via indusert hypoglykemi, som øker plasmaadrenalin konsentrasjon <sup>[112,229]</sup>.
- Via leptin: Det er vist en signifikant korrelasjon mellom plasma-insulin og leptinkonsentrasjoner <sup>[21]</sup>, og at insulin øker syntesen og sekresjonen av leptin i fettvev in vivo <sup>[16,21]</sup>. Aizawa Abe et al. har derfor foreslått at fedmerelatert hyperinsulinemi kan indusere hyperleptinemi som øker sympatisk

nerveaktivitet, og dermed mer indirekte enn direkte bidra til en signifikant BT-forhøyning hos fete <sup>[21]</sup>. Dette er dog en lite omtalt teori.

- Barorefleks-medierte justeringer til systemisk insulinmediert vasodilatasjon.

2: *Påvirkning av nyrene*: Insulin øker natrium-reabsorpsjon i nyrene <sup>[1,21,93,112,126,171,119]</sup>. Denne effekten av insulin skyldes trolig direkte påvirkning av nyrene <sup>[126,229]</sup>, men har oss bekjent ikke blitt demonstrert kronisk. Csabi <sup>[246]</sup> fant ingen sammenheng mellom insulinivå og redusert natrium-utskillelse hos fete barn.

3: *Påvirkning av vaskulatur*: Strukturelle endringer med økt vaskulær motstand vil føre til HT bare hvis renal vaskulatur (særlig preglomerulære årer) også rammes. Ellers vil økt natriurese veie opp for trykkøkningen <sup>[99,229]</sup>. Men RBF (renal blood flow) var økt hos hos fete, hyperinsulinemiske hunder med diettindusert HT <sup>[229]</sup>. Dessuten er renal vaskulær motsand lavere og RBF høyere hos fete hypertensive pasienter <sup>[229]</sup>. Teorien er derfor dårlig dokumentert.

Aktuelle mekanismer:

- Insulins mitogene effekt induserer økt vaskulær motstand pga proliferasjon av vaskulære glatte muskelceller <sup>[21,35,112,171,229]</sup>.
- Dyslipidemisk virkning av insulin kan indusere aterosklerose og økt vaskulær motstand <sup>[1,229]</sup>.

4: *Kombinasjon*: Noen studier påpeker at flere mekanismer trolig er involvert: <sup>[21,112,171,248]</sup>.

### ***Kroniske hyperinsulinemi***

Flere studier er gjort på hunder med kronisk infusjon av insulin samtidig med glukoseinfusjon som bevarte normal plasma-glukose. Disse har ikke vist forhøyet BT <sup>[30,45,72]</sup>. Studiene demonstrerte dessuten at den direkte antinatriuretiske virkningen av insulin var mild, og at mye av Na-retensjonen som skjedde ved systemisk insulin-administrering kanskje skyldes en perifer vasodilatorisk effekt og depressoreffekt ved hyperinsulinemi <sup>[229]</sup>. Tilsvarende forsøk hos rotter har vist at kronisk insulininfusjon ved euglykemisk tilstand gir økt arterielt trykk som kan vedvare minst 7 dager, men som ikke kunne tilskrives signifikant Na<sup>+</sup>-retensjon eller økt aktivitet av RAS <sup>[229]</sup>. Nye studier med kronisk forhøyet insulin i CNS til patofysiologiske nivåer som en ser ved fedme, har ikke ført til vedvarende økt BT hos rotter <sup>[45]</sup>. Om resultatene fra disse studiene kan overføres til mennesker er usikkert.

### ***Kliniske studier***

Somatostatin reduserer insulinivået. I kliniske studier er det vist at somatostatin fører til redusert BT og plasmainsulin hos insulinresistente, hyperinsulemiske personer med HT <sup>[229]</sup>. En vet ikke om dette skyldes den insulinsenkende effekten alene, eller evt andre effekter av somatostatin.

Alt i alt er det bare noen få studier som eksperimentelt har talt for at hyperinsulinemi kan gi HT <sup>[229,248-250]</sup>, og de fleste studier har ikke klart å vise at kronisk økt plasma-insulin per se kan produsere vedvarende økt arterielt BT. Dette til tross for at epidemiologiske studier og korrelasjonsstudier impliserer dette. Heller ikke er det vist at pasienter med insolinom og plasma-insulin nivå 4-5 ganger normalt, har hatt økt sympatikusaktivitet eller HT <sup>[72,229]</sup>. Andre studier har rapportert at blodtrykket hos mennesker var relativt insensitivt til insulinivåer <sup>[229,145]</sup>. Et viktig poeng er likevel at friske normotensive mennesker, så vel som hunder, ikke er insulinresistente, en egenskap som er hyppig hos fete hypertensive. Det er

derfor en mulighet at insulinresistens med eller uten hyperinsulinemi, i seg selv er en avgjørende faktor.

### ***Insulinresistens og BT-regulering***

Det er foreslått at det må finnes en selektiv insulinresistens for å forklare samtidig metabolske insulinresistensen og vedvarende følsomhet av insulin som gir sympatoeksitatoriske effekter og renal  $\text{Na}^+$ -reternerende virkning<sup>[1,126]</sup>. Vedvarende nyrefølsomhet til insulin er demonstrert hos ellers insulin-resistente objekter<sup>[1]</sup> og personer med abdominal fedme er rapportert sensitive for insulins effekt på sympatikusaktivitet til tross for resistens for effekten av insulin på glukose-opptak<sup>[170]</sup>.

En viktig effekt av insulin er økt glukoseopptak og utnyttelse, som igjen gir økt metabolisme [30], som videre gir perifer vasodilatasjon og redusert total perifer motstand. Flere kliniske studier har indikert at denne effekten av insulin er redusert hos insulinresistente mennesker, inkludert fete objekter<sup>[1,229,151]</sup> og pasienter med diabetes<sup>[1]</sup>. Ut fra dette kan en tenke seg at denne vasodilatoriske effekten normalt hindrer insulinet fra å øke blodtrykket ved hyperinsulinemi, men at selektiv insulinresistens i endoteliale celler vil kunne svekke vasodilatorisk insulinmediert virkning<sup>[1,229,245]</sup>. I en studie med kronisk insulinsinfusjon i nyrearterien hos uninefremtomerte hunder<sup>[229,250]</sup>, der signifikant stigning i plasma-insulin ble hindret, ble det likevel ikke målt noen blodtrykksstigning. Dette indikerer at en eventuelt antinatriuretisk effekt av insulin ikke var i stand til å øke blodtrykket, til tross for at insulinets vasodilatoriske respons var hindret. Likevel kan en ikke utelukke at indirekte renale og sirkulatoriske effekter av systemisk insulin, f.eks. via det sympatiske nervesystemet, ville gitt HT ved hindret reduksjon i perifer resistens pga insulinresistens. Andre forsøk har vist at hunder med insulinresistens ikke får noen signifikant endring i TPR ved insulininfusjon, som tyder på en hemmet systemisk vasodilatorisk effekt av insulinet. Likevel fikk hundene ikke HT<sup>[229]</sup>. Disse forsøkene tyder på at teorien om at insulinresistens endrer BT-responsen til kronisk hyperinsulinemi neppe kan være en fullstendig forklaring av fedmerelatert HT.

En annen teori går ut på at insulinresistens kan opprettholde, og evt øke, vaskulær tonus via en mer direkte interaksjon med regulatoriske mekanismer av vaskulær glatt muskelkontraksjon, og dermed øke TPR. Studier har vist at insulin svekker karmuskulaturens respons på konstriktor-agonister, selektivt øker  $\alpha_2$ -adrenerg endotelial vasorelaksering ved å potensere endotelial NO-produksjon og kanskje har en direkte vasodilatorisk virkning via stimulering av  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPasen og evt Ca-ATPasen i vaskulær glatt muskulatur. I insulinresistente tilstander ville insulinets evne til å redusere intracellulær kalsiumkonsentrasjon være svekket, og økt kalsiuminnhold ville gi økt vaskulær tonus. Selv om det er vist en slik kalsiumøkning hos insulinresistente fete rotter, kan en selvsagt ikke utelukke at dette skyldes andre årsaker. Uansett representerer dette en teori for hvordan insulinresistens, uavhengig av hyperinsulinemi, kan bidra til utvikling av fedmeassosiert HT. Men som tidligere nevnt vil økt perifer motstand alene ikke gi HT, med mindre endringene også skjedde i renale årer og gav forstyrret trykknatriurese. Det er studier som taler for at dette ikke er tilfelle ved fedme og insulinresistens. Et annet motargument er at minuttvolum og blodstrøm til mange vev er økt, heller enn redusert, hos fete hypertensive, mens disse har vært normale eller redusert i forsøk med HT ved vasokonstriksjon i forsøk. Det er dessuten vist at høydose aspirin nesten gav 70 % reduksjon i grad av insulinresistens, mens det ikke hadde noen effekt på blodtrykket hos hunder med fedmeindusert HT og insulinresistens<sup>[117,229]</sup>.

Flere forsøk har vist at økt sympatikusaktivitet reduserer insulinvirking<sup>[117]</sup>. Ut fra tidligere forsøk<sup>[109]</sup> og egen studie av hunder på fet diett, der de testet ulike medikamenters effekt på

utvikling av fedmeindusert HT og insulinresistens, konkluderte Rocchini et al. med at kronisk aktivering av sentralt sympatisk nervesystem er årsak til både fedmerelatert insulinresistens og fedmerelatert HT, heller enn at insulinresistens gir HT eller vise versa<sup>[117]</sup>. Studien mente at insulinresistens medieres via sentral og/eller perifere  $\alpha_2$ -adrenoceptorer, mens HT medieres via  $\alpha_1$ - og  $\beta$ -adrenoceptorer.

### **Oppsummering**

Det finnes altså en del belegg for at insulinresistens og hyperinsulinemi ikke fullstendig kan forklare den fedmeinduserte HT, samtidig som det bare er noen få studier som eksperimentelt har talt for at hyperinsulinemi og/eller insulinresistens kan gi HT. Assosiasjonen mellom hyperinsulinemi og BT er sterk, men ikke helt konsekvent i epidemiologiske studier. Senere studier tyder heller på et felles opphav til insulinresistens/hyperinsulinemi og HT ved fedme. Likevel kan en selvsagt fremdeles ikke utelukke at insulinresistens/hyperinsulinemi kan bidra til HT via andre, til nå ukjente mekanismer.

### **Obstruktiv søvnapné (OSA)**

Fedme er en viktig risikofaktor for obstruktiv søvnapné<sup>[72,252]</sup>, 10 % vektøkning gir 6 ganger økt risiko for å få OSA<sup>[125]</sup>. Det virker som om OSA er sterkere assosiert med visceral fedme enn total fedme<sup>[72]</sup>. Fordi CPAP-behandling, en anerkjent behandling av OSA, er vist å gi vektreduksjon og mindre visceralt fettvev<sup>[125]</sup>, kan en lure på om OSA også kan bidra til fedme.

Fedme fører trolig til OSA via anatomisk akkumuleringa av fettvev som fører til kompresjon og kollaps av luftveiene el endringer i luftveienes funksjon. Fedme kan dessuten muligens gi apné via sentrale mekanismer som gir endring i reguleringen av luftveistonus eller ventilasjonsregulering, via leptin som er ventilasjonshemmende ved å virke på kjemorefleksfunksjonen<sup>[125]</sup>.

Obstruktiv søvnapné har vært linket til HT i både kliniske og epidemiologiske studier<sup>[72,125]</sup>. Det er derfor lett å tenke seg OSA som en mulig mekanisme for fedmeassosiert HT. Samtidig er det vist at effekten av fedme og OSA på BT er additiv, og at søvnapné er en selvstendig risikofaktor for utvikling av HT<sup>[93]</sup> (samt andre kardiovaskulære sykdommer<sup>[125]</sup>). Dvs at en person med OSA ofte vil ha høyere BT enn en person uten OSA tross lik BMI. Men så lenge en anser fedme som etiologisk faktor for OSA, vil også OSA's BT-økende effekt indirekte kunne tillegges fedmen. Siden fedme også uten OSA kan gi HT, ser det altså ut som om OSA bare er enda en vei fedmen kan gå for å øke BT, i tillegg til andre mekanismer.

Faktorene som linker OSA og HT er uklare, men kan inkludere amplifisering av fedmens effekter på aktivitet av sympatisk nervesystem, RAAS og/eller andre humorale, metabolske og neuroendokrine faktorer<sup>[72,125]</sup>.

Teorier for hvordan OSA kan bidra til HT (hos fete):

1: *Aktivering av det sympatiske nervesystemet*: På bakgrunn av dyrestudier er det foreslått at OSA, pga repeterte intermitterende oppvåkning (arousals) med hypoksemi, gir sympatisk aktivering som øker nivå av sirkulerende vasokonstringerende faktorer, f.eks. NA og endotelin, slik at TPR øker<sup>[125,253]</sup>, som på sikt videre kan føre til stivning av vaskulære vegger [48,93]. Hos mennesker er sympatisk aktivitet i muskler vist å være forhøyet hos

pasienter med OSA sammenliknet med kontrollgruppe, dette normaliseres ved bruk av CPAP [93,231].

2: *Aktivering av RAAS*: Andre dyrestudier mener å påvise aktivering av RAS [93,254]. En ny studie på mennesker viser at plasma-Ang II og -aldosteron nivå er høyere hos hypertensive med OSA, sammenliknet med friske kontroller uten HT og OSA. Hos pasienter med behandlingsresistent HT var hyperaldosteronisme oftere til stede hos de med påvist OSA, enn de uten symptomer på OSA. Utskillelse av aldosteron målt i 24-t-urin var signifikant høyere hos pasienter med påvist OSA i forhold til dem uten OSA, mens renin-aktiviteten var nedsatt. Dette reiser muligheten for at OSA, eller fedme+OSA, stimulerer aldosteronutskillelsen fra binyrene uavhengig av plasmarenin [93].

3: *Forstyrret barorefleks-funksjon*: Pasienter med OSA har mindre pulsvariasjon og større blodtrykksvariasjoner. Begge assosiert med lav barorefleksfunksjon, som kan øke risikoen for HT og hypertensiv endeorganskade [125,255].

4: *Hyperleptinemi*: En studie [256] har vist at hos menn med lik BMI hadde de med søvnapné 50 % høyere plasmaleptinnivå, noe som kan tyde på at fedme sammen med OSA fører til progresjon og økt alvorlighetsgrad av begge. Samtidig er hyperleptinemi en mistenkt faktor for utvikling av HT.

5: *Andre*: Insulinresistens, oksidativt stress og inflammatorisk stress, endotelial dysfunksjon, og kanskje forstyrret renal funksjon

Noen studier mener HT hos pasienter med OSA kan være en fenotype som er resistent til farmakologiske intervensjoner [72,93,257,258], skjønt effektiviteten av HT-behandling hos disse ikke er godt nok kartlagt. CPAP-behandling ved OSA er vist å gi redusert antall hypoksiske episoder og redusert sympatikusaktivitet, og fører til lavere BT både dagtid og nattestid [125], en god grunn for å kartlegge forekomst av OSA hos fete hypertensive, da denne behandlingen kan være til hjelp, særlig ved resistent HT.

Koeksistens av OSA bør ha betydning for forståelse av kardiovaskulær og metabolsk kontroll hos fete, risiko for HT hos fete og for den potenserende effekt av OSA for utvikling av kardiovaskulære konsekvenser hos fete hypertenikere.

## **Endret arteriell barorefleks-funksjon**

### ***Baroreseptordysfunksjon ved HT***

Det er kjent at barorefleksfunksjonen ofte er hemmet ved kronisk HT [29]. En hypotese går ut på at barorefleks-dysfunksjon bidrar til økt sympatisk aktivitet ved HT, noe som er avhengig av at barorefleksene normalt spiller en rolle i kronisk regulering av blodvæskevolum og arterielt BT.

### ***Baroreseptordysfunksjon ved fedme***

Baroreflexen kan være hemmet ved fedme, og kanskje særlig ved abdominal fedme [125], og fedmerelatert HT [29]. Vektreduksjon er vist å øke barorefleksfunksjonen [79,227]. Fete hypertensive mennesker har redusert evne til å supprimere aktiviteten av sympatisk nervesystem etter akutt farmakologisk indusert økning av BT sammenliknet både med fete normotensive og slanke hypertensive [72,259]. Ut fra tradisjonelt syn skulle en slik barorefleks-

dysfunksjon ha liten relevans for patogenesen bak fedmerelatert HT, pga barorefleksadaptasjon [29,60]. Men hvis antagelsene over stemmer, vil en slik dysfunksjon kunne bidra også til den kroniske hypertensjonen ved fedme. Om barorefleks-sensitivitet målt på dette viset reflekterer lantgids-influering av barorefleks på sympatisk nerveaktivitet ved fedme er likevel usikkert.

Som kjent er renin-angiotensin-systemet aktivert ved fedmerelatert HT. Ulikt HT assosiert med kronisk Ang-II infusjon der renal sympatisk aktivitet er supprimert, er det vist, både ved dyre- og menneske forsøk, at renal sympatisk aktivitet er økt ved fedmerelatert HT [29,30,109,113]. Dette kan tolkes som at det skjer en reduksjon av barorefleksfunksjon, som igjen tillater sympatoeksikatorisk influering av AngII og andre faktorer.

Andre teorier på årsak til fedme-HT peker blant annet mot sympatoeksikatorisk virkning av Ang-II [29,30,102] og leptin. Men sentral virkning av både Ang-II og leptin som øker sympatisk aktivitet er barsensitiv [29,214]. Derfor kan den progressive hemmingen av baroreflekskontroll av sympatisk aktivitet under utviklingen av fedmerelatert HT være svært signifikant i å bidra til videre økning i sympatisk aktivitet og arterielt trykk i de mer avanserte tilfellene av fedmerelatert HT [29,259].

På bakgrunn av dette gjorde Lohmeier et al. i 2003 en immunohistokjemisk studie for å vurdere aktiveringen av medullære nevroner i den sentrale baroreseptor-refleksreaksjonsveien hos hunder med fedme-indusert HT [117]. Han fant hos disse kronisk aktivitet i baroreseptorsensitive nevroner som normalt hemmer sympatoeksikatoriske fibre. Likevel var det signifikant økt antall aktive barorefleksrelaterte sympatoeksikatoriske celler. Dette kan tyde på at sympatoeksikatoriske input dominerer over den inhibitoriske effekten av barorefleksen, og støtter observasjonene om at sympatisk aktivitet i nyrene og andre vaskulære senger er økt ved fedmerelatert HT [29,30,109,113,259]. I kontrast står mangelen av økt aktivitet i barorefleksrelaterte sympatoeksikatoriske celler ved Ang-II-assosiert HT, som indikerer at renal sympatisk nerveaktivitet er supprimert ved kronisk Ang-II-infusjon [29,60]. Det virker altså som andre stimuli enn Ang-II er essensiell for aktiveringen av sympatoeksikatoriske nevroner ved fedmerelatert HT.

Alt i alt er dette en lite dokumentert teori som krever videre utredning. Eventuelle konsekvenser for behandling er usikkert, men siden barorefleksen virker via det sympatiske nervesystemet, er det trolig at medikamenter som hemmer sympatikus ville være rasjonelt dersom barorefleksdysfunksjon er tilfelle ved fedmerelatert HT.

### **Angiopati - endotelial dysfunksjon**

Hemmet vasodilatasjon (f.eks. nedsatt respons på NO) og potensert vasokonstriksjon [212] (f.eks. økt respons på endotelin) er linket til fedme [125], også hos ellers friske fete [260]. Den potenserte konstriksjonen er bl.a. vist ved injeksjon av phenylephrine (PE, en selektiv  $\alpha_1$ -agonist) [212]. Det er trolig ikke endring i sensitiviteten for PE som er økt, men snarere økt masse av glatte muskler som generer kontraktile kraft. Dette stemmer med tidligere studier som har vist en 30 % økning i årevegg-massen til rotter på fettrik diett [95], og hos fete barn [246]. De strukturelle endringene, med proliferasjon av intima og media av karveggen, er et uttrykk for endotelskade, og det er en viktig risikofaktor for kardiovaskulær sykdom. Vektreduksjon er vist å bedre endotelial funksjon [79].



Det er i dyremodeller for fedme, vist økning i ekspresjon av endotelial NO-syntase mRNA i torakale aorta og nyrekorteks og -medulla <sup>[95,212]</sup>, muligens som et kompensatorisk forsøk pga redusert/manglende NO-virkning.

Endotelskade øker frigjøringen av endotelin, som er vist å mediere økt BT i mange eksperimentelle modeller for HT <sup>[195]</sup>. Fete objekter med endotelial dysfunksjon har forhøyet plasma-endotelin, og blokkering av endothelin-1 type A (ET<sub>A</sub>)-reseptorer bedrer den endotel-avhengige vasodilasjonen signifikant hos disse pasientene <sup>[195]</sup>, men ikke hos slanke <sup>[52]</sup>. Dette kan være et potensielt angrepspunkt for behandling av fedmeassosiert HT. Da Silva et al <sup>[52,195]</sup> klarte ikke å finne det samme i en rottemodell der både rottene med visceral fedme og kontrollgruppen hadde like effektiv blodtrykkssenkende effekt av ET<sub>A</sub> reseptor-blokkade. Deres forsøk indikerer at endotelin-1 kan spille en viktig rolle i normal regulering av BT hos rotter, noe som samsvarer med tidligere studier i non-humane primater <sup>[195]</sup>.

Det er vist at mikrovaskulær dysfunksjon øker TPR og forutgår utviklingen av HT <sup>[260]</sup>.

Årsakene til endotelial dysfunksjon er sannsynligvis multifaktoriell:

1: Kronisk oksidativt stress vist i eksperimentelle studier å være relatert til endotelial dysfunksjon og HT, det er også karakteristisk for OSA <sup>[125]</sup> og fedme <sup>[95,212,262]</sup>. Det er vist at Ang II kan indusere oksidativt stress <sup>[261]</sup>. Oksidativt stress kan føre til vasokonstriksjon ved blokkering av NO-syntase eller inaktivering av NO, aktivering av Ang II og tromboxanreseptorer, generering av endotelin-1 eller ved direkte effekter på vaskulær muskulatur <sup>[125]</sup>.

2: Fedme er assosiert med kronisk systemisk inflammasjon, inkludert økt CRP-nivå. CRP kan bidra til aterosklerotisk sykdom og endotelial dysfunksjon gjennom flere mekanismer, og CRP kan være assosiert med høyere risiko for HT <sup>[125]</sup>.

3: Obstruktiv søvnapné (OSA) er funnet å være assosiert med endotelial dysfunksjon, lavere nivåer av NO, og med systemisk inflammasjon <sup>[125]</sup>.

4: Perivaskulært fett kan spille en rolle ved å modulere vaskulær tonus og reaktivitet. Verlohren et al <sup>[263]</sup> viste i 2004 at periadventitielt fett hos rotter førte til redusert kontraktil respons på bl.a. phenylephrine og endotelin-1 respons i de mesenteriske arteriene. Den vasodilatoriske effekt av adipøst vev er mediert ved adipocyttderivert relaxing factor (ADRF) <sup>[52]</sup>.

5: Hyperinsulinemi kan trolig over tid føre til proliferasjon av glatte muskler, økt lipid-syntese i arterieveggene, akselerering av atherogenese og redusert årevegg-compliance <sup>[1]</sup>. Det er også flere beviser på at insulinresistens kan influere på vaskulær reaktivitet <sup>[79]</sup>. Ach-mediert vasodilasjon er vist å være positivt korrelert med insulin-sensitivitet og negativt korrelert med BT hos både normale og fete kvinner <sup>[260]</sup>.

6: Frie fettsyrer (FFA) har, ved systemisk infusjon, vist seg å indusere en svekket metacholin-indusert endotelavhengig relaksasjon i benvaskulatur <sup>[1]</sup>. Davda et al. har rapportert at oljesyre inhiberer NO-syntaseaktivitet i endotelcellekultur fra kveg, og at den demper den vasodilatoriske responsen til Ach i prekonstringerte arterieringer fra kaniner <sup>[64]</sup>. FFA hemmer vaskulær funksjon i arterier hos mennesker og i mikrovaskulaturen hos rotter <sup>[260]</sup>.

7: Tumor nekrose-faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) hemmer hos mennesker insulinindusert endotelavhengig vasodilatasjon i arterier <sup>[260]</sup>.

8: Adiponectin-utskillelsen er nedsatt hos fete, og adiponectin har en vasoprotektiv effekt <sup>[260]</sup>.

### **Mentalt stress**

Hos normalvektige fører akutt mentalt stress til økt BT og minuttvolum samtidig med perifer vasodilatasjon/reduert TPR. Agatipov et al <sup>[265]</sup> fant at blodtrykket steg like mye hos fete og normalvektige som respons på mentalt stress. Men de fete hadde høyere TPR, i tillegg til lavere pulsstigning. Det kan tyde på at de klarer å kompensere for den manglende karveggs-compliance ved å redusere pulsøkningen. Det er trolig at tidlig nedsettelse av vasodilatasjonsevnen hos unge fete individer faciliterer utviklingen av HT, særlig hos dem som er utsatt for kronisk stress.

Høy prevalens av HT hos fete har vært relatert til psykososiale faktorer, inkludert kronisk stress. Nylig har hypothalamus-hypofysen-binyre-aksen vært foreslått å være nøkkelen mellom fedme, HT og kronisk stress <sup>[79]</sup>.

### **Genetisk predisposisjon**

At genetikk er kausalt i utviklingen av fedme-assosiert HT er derivert fra det faktum at sentral fedme er delvis forårsaket av genetisk predisposisjon, og at det er opphopning av HT, diabetes og fedme hos voksne mannlige eneggede tvillinger <sup>[35]</sup>. HT er ikke alltid sett ved fedme, og det er sannsynlig at blodtrykksresponsen på fedme er influert av genetisk bakgrunn <sup>[31]</sup>. Fedme i seg selv har i alle fall noe genetisk bakgrunn, enten på eller nær ob-locus på kromosom 7 <sup>[35]</sup>. Onions et al <sup>[266]</sup> klarte ikke vise assosiasjon mellom ob-gen-locus og HT. Flere studier har foreslått angiotensinogen-gen-polymorfisme er assosiert med essensiell HT, men dette diskuteres. Det har vært foreslått at miljøfaktorer heller enn genetiske influerer RAS i adipocytene <sup>[4]</sup>.

Det er funnet en positiv genotype-fenotype-korrelasjon mellom en type reseptor for natriuretisk peptid (NPRC) og HT <sup>[133]</sup>.

## Diskusjon om behandling

---

Tross bevisstheten om at økende antall hypertensive pasienter har BMI over 30, og at fedme nærmest er bevist å være en uavhengig årsak til HT <sup>[31,107]</sup>, finnes ikke spesifikke anbefalinger eller behandlingsalgoritmer for fedme-HT, noe som trolig hovedsakelig skyldes mangel av data fra prospektive intervensjonsstudier. Flere mener terapien for fedme-HT burde baseres på sykdommens etiologi <sup>[72]</sup>. 7. Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure <sup>[267]</sup> fra 2003 påpeker fedme som en spesiell tilstand ved HT-behandling, men kommer ikke med mer spesifikke behandlingsanbefalinger enn at vektreduksjon er hovedmålet ved både fedme og metabolsk syndrom, noe som dessverre sjelden oppnås i klinisk praksis. Men JNC-7 poengterer imidlertid at god klinisk bedømmelse i valg av HT-terapi er avgjørende. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology (ESH/ESC) guidelines <sup>[268]</sup> for behandling av arteriell HT, som norske retningslinjer bygger på, nevner abdominal fedme som en hovedrisikofaktor for kardiovaskulær sykdom, som bør tas med i vurderingen av total risiko før evt start av blodtrykkssenkende behandling. Men i motsetning til mange andre risikofaktorer – f.eks. høy alder, diabetes, ledsagende cerebrovaskulær sykdom, koronar- og kongestiv hjertesykdom og forstyrret nyrefunksjon, der det beskrives nøyaktig tilpasset HT-behandling, antyder rapporten ingenting om at HT ved fedme kan kreve et eget behandlingsopplegg. Det sies kun generelt at vekttap bør tilstrebes med tanke på BT og kardiovaskulærrisiko.

Det finnes heller ikke spesifikke behandlingsmål for fete hypertensive. Det har vært diskutert om disse bør tilsvare målene for andre høyrisiko-pasienter, inkludert pasienter med diabetes (130/80 mmHg) <sup>[105,269]</sup>.

Fordi fedme-HT resulterer i signifikante kardiovaskulære, nevrohormonelle, renale og metabolske endringer, burde en omfattende tilnærming til behandling, inkludert både non-farmakologiske og farmakologiske tiltak være obligatorisk. Amerikanske epidemiologiske data har antydnet at en 3 mmHg reduksjon i BT betyr 15-30 % reduksjon i kardiovaskulær risiko <sup>[50]</sup>. Vi skal nå se på den kunnskapen som finnes om behandling av HT assosiert med fedme.

### Non-farmakologiske tiltak ved fedmeassosiert HT

#### *Vektreduksjon*

Vektreduksjon anses ofte som den mest effektive non-farmakologiske BT-terapien hos fete hypertensive. Det er en dose-respons relasjon mellom graden av vekttap og BT-reduksjon uavhengig av Na<sup>+</sup>-inntak. Gjennomsnittlig vil et vekttap på 1 kg føre til reduksjon av systolisk og diastolisk BT på henholdsvis 2 og 1 mmHg, men det er store individuelle variasjoner <sup>[35,72,195]</sup>.

Studier av langtidseffekter av vekttap ved fedme-HT viser motstridende resultater <sup>[72,145]</sup>.

En metaanalyse fra 2003 <sup>[87]</sup> av 25 randomiserte kontrollerte studier, med 4874 pas til sammen, viste at blodtrykksreduksjonen ved vektnedgang var signifikant større hos dem som stod på blodtrykkssenkende behandling under observasjonstiden. Vektreduksjon bør utgjøre

en viktig del av antihypertensiv behandling, særlig hos dem som får medikamentell behandling i tillegg.

### ***Regelmessig fysisk aktivitet***

Høy fysisk aktivitet reduserer risiko for HT. En rekke studier indikerer at regelmessig aerob trening senker systolisk og diastolisk BT med henholdsvis ca 10 og 7 mmHg hos hypertensive individer [72]. Whelton et al [87] viser at reduksjon av blodtrykket kan skje ved fysisk aktivitet, uavhengig om det fører til vektnedgang eller ikke.

### ***Na<sup>+</sup>-restriksjon***

Det er vist at Na<sup>+</sup>-restriksjon reduserer BT hos fete individer, selv om dette er moderat [145]. Seals et al. [146] har dog nylig rapportert at moderat Na<sup>+</sup>-restriksjon hos fete postmenopausale kvinner gav dramatisk reduksjon av BT (ca 16 mmHg), ca 4 ganger større enn observert ved regelmessig fysisk aktivitet, og minst 2 ganger større enn tidligere rapportert ved Na<sup>+</sup>-restriksjon [72]. Flere studier kreves for å avklare om fete hypertensive har større BT-reduserende effekt av Na<sup>+</sup>-restriksjon enn ikke-fete.

### ***Forholdet mellom de ulike typer non-farmakologiske tiltakene***

Her finnes det lite materiale. De fleste aktuelle studier tyder på at regelmessig aerob trening og samtidig vekttap gir samme, evt noe økt reduksjon i BT, enn det enkeltintervensjonene alene gjør [72]. Men det ser ikke ut som om BT-reduserende effekt av vekttap og fysisk aktivitet er additiv.

I tillegg til den BT-reduserende effekten må en huske at enkeltintervensjoner også kan ha tilleggsgevinster, som gjør dem mer aktuelle for noen enn for andre. Særlig gjelder dette vekttap, der fordelene i stor grad overgår den blodtrykkssenkende effekten, bl.a. i reduksjon av insulinnivå og sympatisk aktivitet, samt i økt velvære.

## **Farmakologisk behandling av fedme-HT**

Mangelen av etablerte tiltak for reduksjon av kardiovaskulær risiko ved fedme-HT er bekymringsverdig med tanke på at mange vanlig brukte antihypertensiva trolig kan forverre de metabolske forstyrrelsene en ser ved fedme (f.eks. vektøkning ved  $\beta$ -blokkere), og dessuten sjeldnere gir ønsket respons hos fete [93,105,107], slik at fete trolig har økt behov for kombinasjon av flere medikamenter [105]. I ALLHAT-studien hadde de behandlingsresistente hypertensive oftere fedme eller diabetes enn de med mer kontrollerbar hypertensjon [93,270]. Dette kan skyldes at de har flere blodtrykkshøvede elementer, og dessuten kan endret farmakokinetikk pga økt mengde fettvev bidra, noe som er særlig tenkelig for fettløselige medikamenter.

Få kliniske studier blir designet spesifikt for fete hypertensive pasienter. I mange intervensjonsstudier overstiger gjennomsnittsbmi hos pasientene ikke 30 [105]. Selv om enkelte pasienter som deltar er fete, stemmer ikke nødvendigvis konklusjonene av studiene for disse, og særlig ikke for pasienter med BMI > 35.

Pga økende støtte til teorien om aktivisering av sympatikus og RAAS [72], har det vært foreslått at farmakologisk blokkade av nettopp disse mekanismene burde være et logisk valg for intervensjon hos fete hypertensive [105,107]. I en artikkel fra 2004 konkluderer Sharma et al. med at kunnskapen en har om RAS og dens sammenheng med hypertensjonsdrivende

mekanismer ved fedme og overvekt er et godt rasjonale for å velge blokkade av RAS, fortrinnsvis med en angiotensin-II-reseptor blokker, evt kombinert med lavdoseddiuretikum, som førstevalgsbehandling av HT hos slike pasienter <sup>[105]</sup>. Men som vi skal se er kliniske bevis som kan rettferdiggjøre et slikt valg mangelfulle.

I diskusjonen som følger fremheves medikamentenes BT-senkende effekt. I tillegg diskuteres metabolske parametre og diabetes-konsekvenser da fedme ofte er del av en større metabolsk forstyrrelse og fordi tilstedeværelse av dia-II og/eller nyrekomplikasjoner kan forverres ved fedmerealt HT. Kardiovaskulære konsekvenser tas også med i vurderingen, da disse belyser BT-senkende effekt og fordi fete er særlig utsatt for disse.

## De enkelte medikamentene

### Diuretika

Diuretika reduserer intravaskulært volum, hjertets slagvolum og TPR. De stimulerer også det sympatiske nervesystemet og RAS.

#### *Tiazider og tiazidliknende diuretika* (Bendroflumetazid og Hydroklortiazid)

Tiazider hemmer  $\text{Na}^+$ -reabsorpsjonen fra distale tubuli ved å hemme  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ -kotransporten over lumenale del av cellemembranen. De øker i tillegg utskillelsen av  $\text{K}^+$  mens  $\text{Ca}^{2+}$ -utskillelsen hemmes. I tillegg virker de vasodilaterende gjennom sin virkning på  $\text{K}^+$ -kanalene (åpner dem, slik at det blir en hyperpolarisering) i glatt muskulatur.

#### *Loop-diuretika* (Furosemid og bumetanid)

Disse har sin virkning gjennom å inhibere  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -kotransporten over lumenale cellemembran i ascenderende del av Henles sløyfe, slik at  $\text{Na}^+$  og vann sekreseres. En uheldig bivirkning er at også  $\text{K}^+$  og  $\text{Ca}^{2+}$  tapet øker. Loop-diuretika har også en vasodilaterende effekt fordi de fører til økt utskillelse av  $\text{Ca}^{2+}$ .

#### *Kalium- og magnesiumsparende diuretika*

1) *Amilorid* virker ved å hemme absorpsjonen av  $\text{Na}^+$  gjennom spesielle kanaler i de distale tubulus cellenes lumenale membran. Hemmer også tap av  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  og  $\text{H}^+$  i distale tubulus. Den natriuretiske, diuretiske og antihypertensive effekten er relativt lav, men effektiv ved samtidig bruk av loop-diuretika eller tiazid.

2) *Aldosteronantagonister* (Eplerenon, Kanrenoat og Spironolakton) hemmer bindingen av aldosteron til reseptorene i distale tubuli. Dermed reduseres absorpsjonen av  $\text{Na}^+$ , og utskillelsen av  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  og  $\text{H}^+$  hemmes. Størst effekt ved samtidig bruk av loop-diuretika eller tiazid.

**BT-senkende effekt:** ACE-hemmere og tiazider viste seg i en studie <sup>[197]</sup> å være like gode til å senke blodtrykket, dette var dog ikke et forsøk kun hos fete.

**Metabolske effekter:** Langtidsbehandling med tiazider har vært assosiert med økt insulinresistens og dyslipidemi. ARIC studien <sup>[271]</sup> viste at behandling med tiazider ikke økte risikoen for utvikling av diabetes sammenliknet med de som ikke ble behandlet. Men etter 12 ukers behandling var blodglukosen signifikant høyere hos pasienter behandlet med tiazider sammenliknet med pasienter behandlet med ACE-hemmere, mens insulinivå ikke var forskjellig <sup>[197]</sup>. I ALLHAT-studien var forekomsten av nyopptaget diabetes-II 11,6 % hos de på tiazidliknende behandling, 9,8 % i kalsiumblokker-gruppen og 8,1 % i ACE-

hemmergruppen etter 4 år <sup>[270]</sup>. Det er viktig å påpeke at de metabolske effektene er doseavhengige, slik at små doser gir i svært liten grad metabolske bivirkninger

**Diskusjon:** Det kan se ut som diuretika har en negativ påvirkning av glukosemetabolismen, og potensielt øker insidens av diabetes, noe som særlig kan være uheldig hos overvektige/fete som allerede har økt risiko for diabetes <sup>[105]</sup>. Dette i tillegg til den stimulerende effekten på sympatikus og RAS gjør at diuretika nok ikke bør være førstevalg ved fedmeassosiert HT. Likevel mener noen at diuretika i lave doser i kombinasjon med andre (som ACE-hemmere eller AT<sub>1</sub>-blokkere) kanskje burde spille en hovedrolle i behandlingen av HT hos overvektige <sup>[107]</sup>.

(*Osmotiske diuretika* (Mannitol, Urea, Glycerol) virker i proximale tubulus hvor det, pga at osmolaliteten i lumen er større enn intracellulært, drar med seg rikelig med væske ut. Disse er potente diuretika, brukes ved akutte tilstander som for eksempel hjerneødem.

*Karbonsyreanhydrasehemmere* (Acetazolamid) virker intracellulært samt i lumen i proximale tubulus. De hemmer enzymet karbonsyreanhydrase som katalyserer reaksjonen:  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ . Når denne reaksjonsveien hemmes, vil  $\text{HCO}_3^-$ -utskillelsen øke samtidig som en får en retensjon av  $\text{H}^+$ . Den diuretiske effekten skyldes  $\text{Na}^+$ -tap pga redusert bruk av  $\text{Na}^+\text{H}^+$ -bytteren, og videre osmotisk tap av  $\text{H}_2\text{O}$ . Det er en fare for stort elektrolyttap/hypokalemi ved slik behandling. )

### **$\beta$ -reseptor-antagonister / betablokkere**

Det finnes både *ikke-selektive* (Propranolol, Sotalol og Timolol) og  *$\beta_1$ -selektive betablokkere* (Atenolol, Bisoprolol, Esmolol, Metoprolol og Betaksolol), men selektiviteten er relativ og avtar ved høyere doser.

$\beta_1$ -effekter: økt hjerterefrekvens, hjertekontraksjon og økt utskillelse av renin

$\beta_2$ -effekter: kardilatasjon og bronkiedilatasjon

Betablokkere binder seg reversibelt til  $\beta$ -adrenerge reseptorer, og hindrer på den måten effektene som ellers fremkalles av noradrenalin, adrenalin og dopamin.  $\beta$ -reseptorene finnes ikke bare i hjerte-kar-systemet, noe som fører til at betablokkerne har en rekke effekter spesielt i nyrer, bronkier, lever, skjelettmuskel og CNS.

Det er flere mekanismer som synes å inngå i den blodtrykkssenkende effekten: Redusert minuttvolum, hemmet reninfrigjøring, hemmet NA-frigjøring fra nerveendene og virkning på sentrale blodtrykksregulerende sentra.

**BT-senkende effekt:** Metoprolol har vist seg mer effektivt til å senke BT hos fete enn hos tynne personer <sup>[107]</sup>.

**Metabolske effekter:** Beta-blokkere kan føre til vektøkning. Dessuten kan de påvirke karbohydrat- og lipidmetabolismen, og føre til forstyrret glukosetoleranse, økte triglycider og redusert HDL. Propranolol har vist seg å øke risiko for utvikling av diabetes hele 6 ganger <sup>[107]</sup>.

**Kardiovaskulære konsekvenser:** Fete har oftere økt risiko for arytmier, kardial dysfunksjon, venstre ventrikkelhypertrofi og stuvningssvikt, noe som kan tale for betablokkade som er veldokumentert i behandlingen av disse tilstandene <sup>[107]</sup>.

**Diskusjon:** De metabolske effektene gjør at det kan stilles spørsmålsteget ved hvorvidt betablokkere skal være førstevalg hos fete personer, tross den effektive BT-senkende effekten og kardiiovaskulære fordeler.

### **$\alpha_1$ -reseptor-antagonister / alfablokkere**

(Doxazosin, Alfuzosin, Tamsulosin og Terazosin) relaxerer glatt muskulatur via postsynaptisk blokkade bl.a. i blodårene, slik at den blodtrykkssenkende effekten skjer ved redusert TPR. Andre effekter er økt frigjøring av Ach pga bortfall av NA's hemmende effekt på parasymptikus, lett reduksjon av hjertets kontraktilitet og muligens CNS-påvirkning slik at sympatikus hemmes.

**BT-senkende effekt:** Vi har ikke funnet studier om alfablokkere alene ved fedme-HT, men det er vist at kombinert alfa- og beta-adrenerg blokkade reduserer arterielt BT i større grad hos fete enn slanke mennesker<sup>[71]</sup>. Siden dette også er tilfelle for betablokkere alene, er alfablokkernes rolle usikker. Vanlige retningslinjer hevder at alfablokkere er sikre og effektive medikament for å senke BT hos hypertensive generelt<sup>[272]</sup>.

**Metabolske effekter:** Alfa-blokkere skal ha positiv virkning på dyslipidemi og glukoseintoleranse<sup>[272]</sup>. En liten studie av overvektige har vist fordelaktige konsekvenser for insulinresistens<sup>[107]</sup>.

**Kardiiovaskulære konsekvenser:** ALLHAT-studien<sup>[273]</sup> viste at hypertensive pasienter behandlet med doxazosin (alfa-blokker) hadde 25 % økt risiko for kardiiovaskulære hendelser, inkludert doblet risiko for kongestiv hjertesvikt sammenlignet med pasienter behandlet med chlorthalidone (diuretika).

**Diskusjon:** De kardiiovaskulære konsekvensene kaster tvil om verdien av denne medikamentgruppen hos overvektige pasienter, tross de metabolske fordelene.

### **Adrenerge $\alpha_1$ -og $\beta$ -reseptorantagonister**

(Karvedilol og labetalol) senker blodtrykket ved flere mekanismer (se over for  $\alpha_1$ -og  $\beta$ -reseptorer hver for seg).

Det er vist at 7 dagers behandling med alfa- og betablokkade reduserer arterielt BT i mye større grad hos fete enn normale hunder<sup>[117]</sup>. Tilsvarende studier på mennesker har vist at overvektige/fete er mer sensitive for en kombinasjon av alfa- og beta-blokkere enn slanke med like høyt BT<sup>[274]</sup>.

### **Andre sympatikushemmere**

Metyldopa stimulerer de inhibitoriske adrenerge  $\alpha_2$ -reseptorene i CNS og presynaptisk på perifere nevroner. Moksonidin stimulerer inhibitoriske  $I_1$ -imidazolinreseptorer i CNS og binyremarg. Klonidin virker både på  $\alpha_2$ - og  $I_1$ -imidazolinreseptorene. De sentralnervøse påvirkningene nedsetter impulsaktiviteten i sympatikusnevronene, mens den perifere reseptorstimuleringen reduserer frisettingen av NA fra nerveendene og binyremargen.

**BT-senkende effekt:** Clonidin har vist seg effektiv hos diabetiske hypertensive<sup>[107]</sup>.

**Metabolske effekter:** Clonidins inhibisjon av sympatikus kan resultere i markert reduksjon av både basalstoffskiftet og termisk respons på matinntak<sup>[107]</sup>, noe som favoriserer vektøkning.

Rocchini et al. fant at clonidine hindrer insulin-resistens og HT i høyfetts-diettindusert fedme [211].

**Diskusjon:** Siden det sympatiske nervesystemet trolig er vesentlig for utvikling av fedme-HT, kan sentraltvirkende medikamenter potensielt være nyttige. Kliniske studier mangler.

### **Ca<sup>2+</sup>-kanal-antagonister / kalsiumkanalblokkere**

(Dihydropyridiner, Benzotiazepiner, Fenylalkylaminer) hemmer varierende grad innstrømming av kalsiumioner først og fremst i glatte muskelceller i karveggen og i myokardceller, effekten blir dermed arterioledilatasjon, med redusert TPR og nedsatt myokardkontraksjon, hjertefrekvens og AV-overledningshastighet, dessuten har de en svak natriuretisk effekt. Kalsiumkanalblokkere gir vanligvis liten eller ingen reflektorisk sympatikusaktivering og hemmer kanskje til og med sympatisk aktivitet. De kan også reversere hyperfiltrasjon i nyrene, og dermed mikroalbuminuri, som ofte sees hos fete med metabolsk syndrom [107].

**BT-senkende effekt:** Dihydropyridin viste seg mindre effektive enn selektive beta<sub>1</sub>-reseptorantagonister i å senke BT hos fete hypertensive, mens dihydropyridin var mer effektiv enn betablokkeren hos de tynne [107]. Blodtrykksresponsen på dihydropyridin var negativt korrelert med fettmasse.

**Metabolske effekter:** Kalsiumkanalblokkere er ikke assosiert med økt risiko for utvikling av diabetes, ei menes de å ha særlig metabolske effekter [275]. I FACET-studien hos non-insulinavhengige diabetes-pasienter med HT, reduserte både fosinopril (ACE-hemmer) og amlodipine (Ca<sup>2+</sup>-antagonist) fastende S-glukose, S-insulin og mikroalbuminuri i samme grad [276].

**Kardiovaskulære konsekvenser:** I store metaanalyser av hypertensive pasienter gir Ca-antagonister svakt bedre proteksjon mot slag og mindre effekt mot hjertesvikt enn konvensjonell terapi (diuretika og betablokkere), og bedre effekt på aterosklerose ved Ca<sup>2+</sup>-antagonister sammenlignet med diuretika og med betablokker [268].

**Diskusjon:** Siden TPR ofte er lavere hos fete hypertensivere, vil disse kanskje ha mindre effekt av kalsiumkanalblokkere. Pulsreduksjonen av non-dihydropyridiner, samt kalsiumkanalblokkernes eventuelle hemming av sympatikus og deres nyreeffekter er potensielt lønnsomt hos overvektige, særlig hvis en ikke ønsker å bruke betablokker [107]. Likevel gjør deres lave BT-senkende effekt hos fete dem mindre aktuelle.

### **Kardilaterende midler**

(Hydralazin, Dihydralazin og Nitroprussid) reduserer TPR, sannsynligvis ved å omdannes til NO og dermed øke cGMP i glatt muskulatur og dessuten muligens ved å åpne kaliumkanaler. De fremkaller nærmest reflektorisk også sympatisk stimulering med økt hjertefrekvens og minuttvolum. Brukes derfor ikke alene, men er et alternativ ved hypertensive kriser.

### **ACE-hemmere**

(Enalapril, fosinopril, kaptopril, lisinopril, ramipril, trandolapril og hydroklortiazidkombinasjoner) hindrer omdanningen av Ang I til Ang II både systemisk og på vevsnivå. Nyrenes evne til ekskresjon av salt og vann reetableres, og den glomerulære hyperfiltrasjonen kontrolleres [105].



### ***BT-senkende effekt***

ACE-hemmere er vist å være effektive BT-senkere hos fete mennesker, særlig unge pasienter [197]. Det er dog få studier som spesifikt har undersøkt bruk av ACE-hemmere hos fete mennesker. Et unntak er TRHOPHY-studien [197], som sammenlignet effekt og trykkgighet av ACE-hemmeren lisinopril med det diuretiske hydroklorotiazidet (HCTZ) hos 232 fete (BMI 27-40) hypertensive i en 12-ukers, multisenter, dobbelblind studie. Antallet trykkresponderere var større ved ACE-hemmer enn tiazid (40 % versus 33 %,  $p < 0,05$ ), men total reduksjon i BT var lik ved de to medikamentene. Total BT-reduserende effekt var dog størst ved ACE-hemmere hos unge, hvite pasienter, men ved tiazider hos unge, svarte pasienter.

### ***Metabolske effekter***

ACE-hemmere har gunstige effekter på metabolske forstyrrelser, idet de øker insulinsensitiviteten og reduserer risiko for diabetesutvikling, og det er ikke vist negative effekter på fettmetabolismen [107]. TROPHY-studien viste at ACE-hemmer gav lett redusert nivå av plasma-glukose, mens tiazidet gav lett økning [197]. Captopril Prevention Project [277] rapporterte redusert risiko for utvikling av type 2 diabetes. Bruk av ACE-hemmeren ramipril i HOPE-studien var assosiert med signifikant redusert risiko for nydiagnostisert diabetes hos individer med høy kardiovaskulær risiko [278].

### ***Kardiovaskulære konsekvenser***

ACE-hemmeres effekter for bedring av kardial-, renal- og vaskulær funksjon og fordelaktige effekter på kardiovaskulære komplikasjoner og mortalitet er veldokumentert [105]. FACET-studien [276] av non-insulinavhengige hypertensive diabetespasienter viste at pasienter behandlet med fosinopril hadde 51 % lavere insidens av kombinasjonen av myokardinfarkt, hospitalisert angina og slag. PHYLIS-studien [279] viste bedre hindring av ateroskleroseprogresjon ved ACE-hemmer sammenlignet med tiazid. Likevel viste ALLHAT-studien [270] større risiko for slag og hjertesvikt hos hypertensive pasienter behandlet med lisinopril (ACE-hemmer) sammenlignet med chlorthalidone (diuretika).

### ***Påvirkning av nyrefunksjon***

Studier har vist at RAS-inhibitorer (ACE-hemmere og AT<sub>1</sub>-blokkere) kan redusere progresjonen av nyresykdom hos dia-II pasienter med sentral fedme og dyslipidemi [105]. For å fastslå nytten av RAS-inhibitorer sammenlignet med andre antihypertensiva for hindring av nyreskade hos fete pasienter, trengs ytterlige studier på non-diabetiske fete.

***Diskusjon:*** ACE-hemmere blir av mange ansett som beste behandling for fete hypertensive pga dens mange antihypertensive effekter [107,197]. I tillegg kommer dens positive innvirkning hjerte-kar og nyre, samt de positive metabolske effektene. Ut fra det en vet om RAS-systemets rolle i patogenesen til fedmeassosiert HT er det lett å tenke seg at ACE-hemmere burde få en viktig plass i behandlingen.

### ***AT<sub>1</sub>-reseptor antagonister***

(Eprosartan, irbesartan, kandesartan, losartan, telmisartan, valsartan) hemmer direkte binding av Ang II til AT<sub>1</sub>-reseptor, og gir en mer spesifikk blokkade av Ang II enn det ACE-hemmere gir. En viktig forskjell er at blokkade av AT<sub>1</sub>-reseptorer også blokkerer virkningen av Ang II som er produsert via ACE-uavhengige reaksjonsveier. AT<sub>1</sub>-blokkere reduserer dessuten omfanget av "ACE-escape", som er den langsomme returneringen av Ang II til samme nivå som før behandling, som en ser ved kronisk bruk av ACE-hemmere [105]. AT<sub>1</sub>-blokkere er generelt godt tolerert, gir i praksis ingen hoste (som ACE-hemmere gjør), og er således et

godt alternativ til ACE-hemmere<sup>[105]</sup>. AT<sub>1</sub>-blokkere reduserer sympatikusaktivitet i muskler hos fete hypertensive<sup>[72]</sup>.

### ***BT-senkende effekt***

I forsøk med fete hunder er det vist at AT<sub>1</sub>-blokkere reduserer Na<sup>+</sup>-retensjon og volumekspansjon, og senker blodtrykket<sup>[71]</sup>. Det finnes oss bekjent bare 1 studie på bruk av AT<sub>1</sub>-blokkere på fete hypertensive pasienter. CROSS-studien<sup>[280]</sup> hadde som mål å avgjøre antihypertensiv, neuroadrenerg og metabolske effekter av AT<sub>1</sub>-blokkere sammenlignet med diuretika hos 172 fete hypertensive. Studien viste ingen signifikant forskjell i BT-reduksjon mellom de to medikamentene. SCOPE-studien<sup>[281]</sup> viste svakt bedre BT-kontroll hos gruppen som fikk AT<sub>1</sub>-blokker sammenlignet med kontrollgruppen på andre antihypertensiva, men denne studien var på eldre pasienter der det ikke ble tatt hensyn til overvekt/fedme.

### ***Metabolske effekter***

I CROSS-studien<sup>[280]</sup> gav behandling med candesartan (AT<sub>1</sub>-blokker) signifikant bedre insulinsensitivitet og redusert sympatisk nerveaktivitet i muskler hos fete hypertensive sammenlignet med hydroklorotiazid (HCTZ), tross lik BT-reduksjon. Ut fra I LIFE-studien ble 9193 hypertensive pasienter med venstre ventrikkelhypertrofi (VVH) fulgt opp i 4 år. Studien viste signifikant lavere forekomst av nyoppstått diabetes-II ved losartan- (AT<sub>1</sub>-blokkerer) versus atenololbasert behandling. Om denne reduksjonen skyldes bedret insulinresistens med losartan er usikkert<sup>[282]</sup>, fordi pasientene på atenolol viste jevn reduksjon i insulinsensitiviteten gjennom studien, noe som kan tyde på en negativ langtidseffekt ved bruk av adrenerg β-blokade<sup>[283]</sup>.

### ***Påvirkning av nyrefunksjon ved diabetes***

IDNT-<sup>[284]</sup> og RENAAL-studiene<sup>[285]</sup> undersøkte AT<sub>1</sub>-blokkers effekt i å redusere end-stage nyresykdom hos hypertensive pasienter med diabetes-II. Begge studiene viste at AT<sub>1</sub>-blokkere signifikant reduserte både tidspunkt for død, forverring av nyrefunksjon og utvikling av end-stage nyresykdom sammenlignet med både placebo og kalsiumkanal-blokker. MARVAL-studien<sup>[286]</sup> ble gjort på pasienter med diabetes-II og mikroalbuminuri. Den viste at behandling med AT<sub>1</sub>-blokker reduserte urin-albumin-eksresjons rate med 44 % sammenlignet med 8,5 % hos kalsiumkanal-blokker-gruppen. Dette kan tyde på AT<sub>1</sub>-blokkade gir nyreproteksjon ikke bare via BT-senkende effekt, men at spesifikke effekter på renal hemodynamikk, samt blokkering av vekst-promoterende, profibrotiske, nonhemondyamiske virkninger kan bidra til nyreproteksjonen<sup>[287]</sup>. Resultater fra denne og IRMA-2-studien har ført til gjeldende anbefalingen av AT<sub>1</sub>-blokkere som førstelinjeterapi hos pasienter med diabetisk nefropati<sup>[268,288]</sup>. Og dette til tross for at Draganov et al.<sup>[50]</sup> i sin studie konkluderte med at signifikant fall i albumin/kreatinin-rasjonen hos diabetes-1-pasienter trolig skyldes de hemodynamiske endringer av AT<sub>1</sub>-blokkade, og ikke en uavhengig nyreprotektiv effekt.

### ***Kardiovaskulære konsekvenser***

Den allerede nevnet LIFE-studien<sup>[282]</sup> viste også redusert kardiovaskulær morbiditet og mortalitet hos hypertensive pasienter med VVH ved AT<sub>1</sub>-blokker-behandling sammenlignet med betablokker-behandling, dette gjaldt også subgruppen av hypertensive pasienter med diabetes-II (n = 1195), noe som kan vise en potensiell fordel av AT<sub>1</sub>-blokkere også hos denne pasientgruppen<sup>[289]</sup>. I ICARUS – en LIFE-substudie<sup>[50]</sup> – ble det vist at tross lik systolisk/diastolisk blodtrykkssenkende effekt av losartan og atenolol, var relativ grad av ateroskleroseprogresjon (målt ved UL) lavere i losartan-behandlede pasienter sammenlignet med atenolol-behandlede. Nye data foreslår at noen AT<sub>1</sub>-blokkerer spesifikt affiserer

adipocyttdifferensiering ved direkte aktivering av PPAR- $\gamma$  [105], som enkelte tror vil gi en tilleggsreduksjon i kardiovaskulære komplikasjoner [50], klinisk signifikans er dog usikkert.

**Diskusjon:** I CROSS-studien [280] ser det ut til at AT<sub>1</sub>-blokkere trolig har lik BT-senkende effekt som konvensjonell behandling hos fete hypertensive, men at de likevel kan være bedre pga gevinster som går utover BT-senking, inkludert bedret insulinsensitivitet og hemmet sympatikusaktivitet. Mye av det en vet om ACE-hemmere gjelder trolig for AT<sub>1</sub>-blokkere og vise versa, selv om en ikke kan utelukke individuelle forskjeller.

### **Aldosteronantagonister**

Det finnes både *ikke-selektive-aldosteronantagonister* (spironolakton og kanrenoat) som binder seg til androgen-, østrogen- og progesteronreseptorer i tillegg til aldosteronreseptorer og *selektive aldosteronantagonister* (eplerenon).

Aldosteronantagonister binder seg til den intracellulære mineralkortikoidreseptoren og hemmer derved kompetitivt bindingen av aldosteron. Dette fører til nedsatt reabsorpsjon av natrium og utskillelse av kalium-, magnesium og hydrogenioner i nyrene. Det er vist at aldosteronantagonisters diuretiske effekt er størst ved kombinasjon med andre diuretika.

### **BT-senkende effekt**

Oss bekjent er det ikke gjennomført kliniske intervensjonsstudier av aldosteronantagonist-behandling ved fedmerelatert HT. I et hundeforsøk fra 2004 viste de Paula et al. [68] at eplerenon gav markert nedsatt glomerulær hyperfiltrering, Na<sup>+</sup>-retensjon og HT assosiert med kronisk diett-indusert fedme i en modell som i stor grad inneholder samme nevrohumorale og hemodynamiske endringer som en ser hos fete mennesker [101,102,211]. Dette var den første studien som har fokusert på aldosterons rolle som bidragende faktor for Na<sup>+</sup>-retensjon og HT ved fedme. Behandlingsresistent hypertensjon er mer vanlig hos overvektige og fete enn hos slanke pasienter. Økt aldosteronnivå er også assosiert med behandlingsresistent hypertensjon [218,219]. Det har vært foreslått at disse pasientene kan ha nytte av (tilleggs-) behandling med aldosteron antagonist [93]. Flere forfattere har påpekt fordelene av spironolactone ved resistent hypertensjon [93]. Nylig er det vist at spironolactone 25-50 mg/dag utgjør en signifikant additiv antihypertensiv effekt ved resistent hypertensjon. Dette til tross for samtidig behandling med ACE-hemmere eller angiotensinreseptorblokkere, calciumkanalblokkere og thiazid diuretika [93].

### **Kardiovaskulære og metabolske effekter**

Aldosteronantagonister kan trolig motvirke og eventuelt reversere en rekke aldosteronutløse effekter som kardial og perivaskulær fibrose, VVH, myokardial nekrose, vaskulær skade og inflammasjon, endotelial dysfunksjon og økt effekt av katekolaminer. (Hentet fra Norsk legemiddelhåndbok). Spironolaktons bedring av morbiditet og mortalitet ved systolisk hjertesvikt har blitt linket til den antifibrotiske effekten av medikamentet. Mottram et. al konkluderte i en klinisk studie fra 2004 [290] at aldosteron-antagonister (spironolakton) bedret myokardial funksjon ved hypertensiv hjertesykdom mer enn det som kunne tilskrives den antihypertensive effekten. Aldosteronantagonisme hadde ingen effekt på insulin eller glukosekonsentrasjoner.

**Diskusjon:** Når det gjelder aldosteronantagonistenes rolle i behandling av fedmeassosiert HT er det svært mangelfull klinisk utredning. Men mange av de kardiovaskulære effektene av medikamentene er svært ønskelige ut fra det en vet om målorganskade ved fedmerelatert HT. Dessuten er det økende eksperimentelle bevis for at aldosteron spiller en viktig rolle for

etiologien av fedmeassosiert HT, både som en del av RAAS-systemet, men også evt uavhengig. Dette har i det siste rettet søkelyset mot nettopp aldosteronantagonistens mulige rolle i behandling av fedme-HT.

### **Pågående forskning**

VALUE: Dette er den største studien så langt for evaluering av bruk av AT<sub>1</sub>-blokkere ved HT med over 15 000 pasienter som skal følges opp i 4 år. Studien skal sammenligne valsartan (AT<sub>1</sub>-blokker) og amlodipine (Ca-antagonist) med tanke på kardial morbiditet og mortalitet. Studien skal også undersøke forholdet mellom nyrefunksjon og kardiovaskulær utkomme i tre spesifikke pasientgrupper: hypertensive, diabetikere og de med nyresvikt. Et mål er å avgjøre om nyrebeskyttelse gir kardiovaskulær beskyttelse og vise versa <sup>[291]</sup>.

En annen pågående studie undersøker effektene av kardiovaskulær beskyttelse hos pasienter med redusert glukosetoleranse. NAVIGATOR-studien kombinerer bruk av valsartan med nateglinide (et antidiabetika som medierer insulinfrigjøring i raske og kortvarige støt fra beta-celler i pankreas) <sup>[292]</sup>. Ved å redusere postprandial hyperglykemi, kan nateglinide kanskje forsinke start av diabetes og dermed redusere kardiovaskulær risiko. Valsartan er bevist å gi fordeler hos pasienter med glukoseintoleranse som et resultat av dets RAS-blokkerende virkning. Denne kombinerte behandlingen kan kanskje gi ny innsikt i interaksjonene mellom HT, insulinresistens og metabolsk syndrom.

En tredje viktig studie er ONTARGET-studien <sup>[293]</sup>, som skal se på effekten av telmisartan (AT<sub>1</sub>-blokker) alene og i kombinasjon med ramipril (ACE-hemmer) på kardiovaskulært utkomme hos ca 29 000 pasienter med høyrisiko for kardiovaskulær sykdom, hvorav mange hypertenikere og diabetikere.

Selv om ingen av disse studiene spesifikt er designet for å undersøke effekter av RAS-blokkade hos fete hypertensive, er det trolig at de vil gi viktig innsikt i potensielle fordeler av RAS-blokkade som er relevant også for denne populasjonen.

### **Redusering av BT ved anti-fedme medikamenter**

Siden fedme høyst sannsynlig er en underliggende årsak til essensiell HT, kan farmakologisk behandling av fedme være en logisk tilnærming for å redusere BT hos fete. Det finnes to godkjente medikamenter for langtidsbruk i fedmebehandling – sibutramine og orlistat. Det er kun dokumentert beskjedent effekt for kortids vekttap og langtids vektstabilitet <sup>[72]</sup>.

Sibutramine CNS noradrenalin- og serotonin-reopptak inhibiitor som reduserer matinntak. Det stimulerer også sympatisk nervesystem og gir doseavhengig økning i BT, særlig i tidlig behandlingsfase <sup>[72]</sup>. Det ser ut til effektivt å gi lett vekttap og vektstabilitet hos fete pasienter, men vekttapet er ikke alltid assosiert med reduksjon i BT, og signifikant HT kan forekomme hos enkelte. Det er derfor lite rasjonale for å bruke dette ved behandling av fedmeassosiert HT.

Orlistat er en gastrisk pankreas-lipase inhibitor som inhiberer systemisk absorpsjon av diett-fett. Flere studier har vist beskjedent økt vekttap og vektholding i opp til 2 år hos fete individer, som igjen ser ut til å gi økt reduksjon av BT og økt BT-kontroll hos pasienter med HT <sup>[72]</sup>. Men det finnes ingen bevis for at orlistat reduserer BT ved noen annen mekanisme

enn via vekttap. Medikamentet betraktes som trygt, og reduserer kardiovaskulære risikofaktorer <sup>[72]</sup>. En del får ubehaglige gastrointestinale bivirkninger.

### **Preventive tiltak mot fedmeassosiert hypertensjon**

Vektkontroll i en populasjon menes å være den viktigste måten å forebygge økt prevalens av HT og påfølgende kardiovaskulær sykdom og død <sup>[87]</sup>. Regelmessig fysisk aktivitet, og redusert daglig fettinntak reduserer vektøkning hos normalvektige og vektgjenvinning etter vekttap hos overvektige <sup>[72]</sup>. Hill et al <sup>[291]</sup> mener at økning i mengden regelmessig fysisk aktivitet og reduisering av energiinntaket med ca 100 kcal/dag kan hindre vektøkning i de fleste populasjoner. Dette kunne oppnås ved relativt små livsstilsendringer som å øke daglig spasering med 15 minutter hver dag samt redusere porsjonstørrelsene med noen få biter per måltid.

## Undersøkelsen

Det ble sendt ut tilsammen 100 spørreskjema til 10 allmennleger spredt over hele landet, tilfeldig plukket fra gule sider. Det kom 24 utfylte skjema tilbake fra 5 av legene. (Spørreskjema gjengitt bakerst i oppgaven.) Målet med undersøkelsen var å få et bilde av hvordan overvektige/fete hypertonikere behandles medikamentelt. Det hadde vært svært interessant og hatt en kontrollgruppe med normalvektige hypertonikere, men det ble ikke gjort i utgangspunktet. De 24 pasientene fordelte seg slik:

	<b>13 menn</b>	<b>11 kvinner</b>
<b>BMI:</b>	37,7 (28,4-53)	42,2 (34-55,8)
<b>Alder gj.snitt:</b>	53,3 (38-66)	57,5 (33-73)
<b>Alder median:</b>	56,5	62

## Resultater

Nummer i tillegget	Pasient				Tiazid	β-blokker	AT1-blokker	ACE-hemmer	Loop-diuretika	Kaliumsparende (Amilorid)	α-blokker	Ca <sup>2+</sup> -antagonist	Antall medisiner
	kjønn	BMI	alder	siste BT									
15	♀	55,8	41	135/80	X			X	X	X			4
14	♀	50,2	68	140/65	X	X	X					X	4
11	♀	47,9	73	133/87	X		X	X		X			4
23	♀	43,7	54	130/80	X	X	X						3
20	♀	41,4	71	134/80		X		XX			X		4
19	♀	39,7	60	120/80	X	X	X	X					4
4	♀	39	64	150/100	X	X	X						3
6	♀	39	33	120/60	X		X						2
3	♀	37,2	62	140/85	X		X						2
18	♀	36,8	66	160/90		X							1
10	♀	34	73	140/90		X	X		X		X		4
8	♂	53	42	135/85		X			X				2
12	♂	46,7	38	150/95	X			X					2
16	♂	44	56	145/95	X		X						2
22	♂	43,5	49	115/85	X	X	X	X	X				5
24	♂	39	55	115/85			X						1
7	♂	39	57	140/80	X	X	X						3
17	♂	36,8	?	160/95	X		X			X			3
13	♂	34	51	160/100			X						1
5	♂	34	63	140/90	X	X	X				X		4
1	♂	33,5	43	156/112	X			X					2
9	♂	31	66	132/80		X					X		2
21	♂	28,4	63	134/76	X	X		X			X		4
2	♂	28,1	57	136/104		X	X						2
<b>Sum</b>					16	14	16	8	4	3	5	1	68

## Kommentar

Resultatene indikerer at overvektige og fete pasienter ofte bruker mange forskjellige medikamenter for sin hypertensjon. Det er påfallende mange som bruker AT<sub>1</sub>-reseptor-antagonister eller ACE-hemmere, faktisk er det bare tre av pasientene som ikke får et slikt medikament. Ingen klarer seg på tiazid alene. Ingen i dette materialet får aldosteron-antagonist.

## Konklusjon

---

Det er mange indisier på at behandlingen av fedmeindusert hypertensjon bør være annerledes enn HT-behandling generelt. Ut fra mange eksperimentelle og noen kliniske studier, virker det som om behandlingen først og fremst bør rettes mot sympatikus- og RAAS-aktivering. Når det gjelder RAAS-blokkade vil dette også ha mange positive metabolske effekter for overvektige og fete pasienter. Ut fra eksperimentelle studier ville også utvikling av et medikament mot leptins reaksjonsveier være en interessant tilnærming.

Per dags dato ender de fleste fete hypertensive opp med å stå på mange medikamenter, og deres hypertensjon oppfattes ofte som behandlingsresistent. Dette samsvarer med resultatene fra undersøkelsen vår. Kanskje hadde dette i mindre grad vært tilfelle dersom de hadde sluppet å følge vanlige retningslinjer via tiazider og beta-blokkere. Da er det svært mulig at behandlingsmålet kunne vært nådd tidligere, også kanskje ved hjelp av ferre medikamenter. Forskning på patofysiologiske mekanismer bak fedme-HT vil kunne gi ny innsikt i potensielle farmakologiske mål for intervensjon. Enda viktigere er likevel kliniske intervensjonsstudier. For til tross for ny innsikt i mekanismer for fedmeassosiert HT, er det svært få studier som har kunnet vise at en spesifikk terapi har en uovertruffen effekt framfor andre.

Det at blokkering av det sympatiske nervesystemet, RAS og aldosteronreseptorer hindrer eller senker fedmeindusert hypertensjon, reiser interessante spørsmål. Først, hvis hver av disse systemene er kritisk involvert som årsak til fedmeindusert hypertensjon, hvordan kan da blokkering av bare ett av disse systemene reversere eller senke hypertensjonen? Impliserer dette at de tre systemene er interaktiv i deres årsaksforhold, at hvis den ene blokkeres, er de to andre ikke sterke nok til å opprettholde hypertensjonen? Eller impliserer det at hver av dem spiller en essensiell faciliterende rolle? Kanskje ulike funksjonsforandringer må koeksistere for at fete skal utvikle hypertensjon. Mye taler for dette. F.eks. er det nylig vist at aldosteronantagonister har en additiv blodtrykkssenkende effekt hos pasienter som allerede var behandlet med RAS-blokkade.

Kunnskapen om mekanismene bak utviklingen av fedmeassosiert hypertensjon har økt kraftig de siste årene, men kan knapt sies å holde tritt med utviklingen av overvekt/fedme-problemet og aktualiseringen av problemstillingen. Fremdeles er vi langt unna gode retningslinjer for behandling av hypertensjon hos fete pasienter. Og før vi kan nå et slikt mål kreves mange gode kliniske intervensjonsstudier. Det er en stor utfordring å finne den mest optimale behandlingen for hypertensjon hos denne stadig voksende pasientgruppen.

## Litteratur

---

Brodal P: Sentralnervesystemet. ISBN 82-518-3929-7, Universitetsforlaget 2001, tredje utgave

Cotran RS, Kumar V, Collins T: Robbins Pathology Basis of Disease. ISBN 0-7216-7335-X, W. B. Saunders Company, 1999 sixth edition

Guyton AC & Hall JE: Tektbook of Medical Physiology. ISBN 0-7216-8677-X, W. B. Saunders Company 2000, tenth edition

Haslett C, Chilvers ER, Hunter JAA, Boon NA: Davidson`s Principles and Practice of Medicine. ISBN 0443 059446, Churchill Livingstone, 1999 eighteenth edition

Hunskår S (red.): Allmenmedisin. ISBN 82-05-30779-2, Gyldendal Norsk Forlag AS 2003, andre utgave

Levick JR: An Introduction to Cardiovascular Physiology. ISBN 0 340 76376 0, Arnold 2000, third edition  
Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2004. ISBN 82-90732-08-2

Rang HP, Dale MM and Ritter JM: Pharmacology. ISBN 0443 059748, Churchill Livingstone, 1999 fourth edition

Røed A: Homeostase, fysiologiske reguleringsystemer. ISBN 82-7477-053-6, Unipub forlag 2001

Stokke O (red.): Klinisk biokjemi og fysiologi. ISBN 82-417-1213-8, Gyldendal Akademisk 2000, andre utgave



## Referanselite/artikler

---

- 1:** Vladan Antic, Abdul Dulloo, Jean-Pierre Montani. *Multiple Mechanisms Involved in Obesity-induced Hypertension*. Heart, Lung and Circulation 2003;**12**:84-93
- 2:** J.W. Larimore. *A study of blood pressure in relation to type of bodily habitus*. Arch Intern Med 1923;**31**:567-72
- 3:** Doggrell SA. *ACE inhibitors versus diuretics: ALLHAT versus ANBP2*. Expert Opin Pharmacother. 2003;**4**:825-8
- 4:** Lamounier-Zepter V, Ehrhart-Bornstein M, Bornstein SR. *Mineralocorticoid-stimulating activity of adipose tissue*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2005;**19**:567-75
- 5:** Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. *Overweight and obesity in the United States*. Int J of Obesity and Related Met Dis 1998;**22**:39-47
- 6:** Bjorntorp P. *Obesity*. Lancet 1997;**350**:423-6
- 7:** Kopelman PG. *Obesity as a medical problem*. Nature 2000;**404**:635-43
- 8:** Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studies cohort of US adults*. The New Engl J of Med 2003;**348**:1625-38
- 9:** Sissel Graff-Iversen, Dagbladet 25/7-04
- 11:** William G. Haynes; William I. Sivitz; Donald A. Morgan; Susan A. Walsh; Allyn L. Mark. *Sympathetic and Cardioresnal Actions of Leptin*. Hypertension 1997;**30**:619-23. Review
- 12:** Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold K, Friedman JM. *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. Nature 1994;**372**:425-32
- 13:** Rahmouni K, Morgan DA, Morgan GM, Mark AL and Haynes WG. *Role of Selective Leptin Resistance in Diet-Induced Obesity Hypertension*. Diabetes 2005;**54**: 2012-8
- 14:** Friedman JM, Halaas JL. *Leptin and the regulation of body weight in mammals*. Nature 1998;**395**:763-70
- 15:** Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fai Y, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern PA, Friedman JM. *Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin in Ob RNA in obese and weight reduced subjects*. Nat Med 1995;**1**:1155-61
- 16:** Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B, Auwerx J. *Transient increase in expression in obese gene expression after food intake or insulin expression*. Nature 1995;**377**:527-9
- 17:** Cusin I, Sainsbury A, Doyle P, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. *The ob gene and insulin: a relationship leading to clues to the understanding of obesity*. Diabetes 1995;**44**:1467-70
- 18:** De Vos P, Saladin R, Auwerx J, Staels B. *Introduction of ob gene expression by corticosteroids is accompanied by weight loss and reduced food intake*. J Biol Chem 1995;**270**:15958-61
- 19:** Trayhurn P, Duncan JS, Rayner DV. *Acute cold-induced suppression of ob gene expression in white adipose tissue of mice: mediation by the sympathetic system*. Biochem J. 1995;**311**:729-33
- 20:** Lee G-H, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, Freidman JM. *Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice*. Nature 1996;**379**:632-5
- 21:** Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, Ebihara K, Satoh N, Iwai H, Matsuoka N, Hayashi T, Hosoda K, Inoue G, Yoshimasa Y, Nakao K. *Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension*. J Clin Invest. 2000;**105**:1243-52.
- 22:** Spiegelman BM, Flier JS. *Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture*. Cell 1996;**87**:377-89
- 23:** Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. *Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice*. Science 1995;**269**:540-3
- 24:** Halaas JL, Gajiwalla KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. *Weight reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene*. Science 1995;**269**:543-6
- 25:** Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. *Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks*. Science 1995;**269**:546-9
- 26:** Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ, Hall JE. *Chronic Cardiovascular and Renal Actions of Leptin: Role of Adrenergic Activity*. Hypertension 2002;**39**:496-501
- 27:** Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. *Receptor mediated regional sympathetic nerve activation by leptin*. J Clin Invest 1997;**100**:270-8
- 28:** Collins S, Kuhn CM, Petro AE, Swick AG, Chrunyk BA, Surwit RS. *Role of leptin in fat regulation*. Nature 1996;**380**:677
- 29:** Lohmeier TE, Warren S, Cunningham JT. *Sustained activation of the central baroreceptor pathway in obesity hypertension*. Hypertension 2003;**42**:96-102.
- 30:** Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. *Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system*. Am J Hypertens 2001;**14**: 103-15
- 31:** Mark AL, Correia M, Morgan DA, Shaffer RA and Haynes WG. *Obesity-Induced Hypertension: New Concepts From the Emerging Biology of Obesity*. Hypertension 1999;**33**:537-41
- 32:** Dunbar JC, Hu Y, Lu H. *Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats*. Diabetes 1997;**46**:2040-3
- 33:** Scarpace PJ, Matheny M, Pollock BH, Tümer N. *Leptin increases uncoupling protein expression and energy expenditure*. Am J Physiol 1997;**273**:E226-30
- 34:** Satoh N, et al. *Sympathetic activation of leptin via the ventromedial hypothalamus: leptin-induced increase in catecholamine secretion*. Diabetes 1999;**48**:1787-93
- 35:** Thakur V, Richards R, Reisin E. *Obesity, hypertension, and the heart*. Am J Med Sci 2001;**321**:242-8. Review
- 36:** Alexander J, Dennis E, Smith W, et al. *Blood volume, cardiac output, and distribution of systemic blood flow in extreme obesity*. Cardiovasc Res Center Bull 1962;**1**:39-44

- 37:** Ehrhart-Bornstein M, Arakelyan K, Krug AW, Scherbaum WA, Bornstein SR. *Fat cells may be the obesity-hypertension link: human adipogenic factors stimulate aldosterone secretion from adrenocortical cells.* *Endocr Res* 2004;**30**:865-70
- 38:** Huszar D, Lunc CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkmeier LR, Gu W, Desterson RA, Boston BA, Cone RD, Smith FJ, Campfield LA, Burn P, Lee F. *Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice.* *Cell* 1997;**88**:131-41
- 39:** Fan W, Boston BA, Kesterson RA, Hruby VJ, Cone RD. *Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome.* *Nature* 1997;**385**:165-8
- 40:** Seeley RJ, et al. *Melanocortin receptors in leptin effects.* *Nature* 1997;**390**:349
- 41:** Satoh N, et al. *Satiety effect and sympathetic activation of leptin are mediated by hypothalamic melanocortin system.* *Neurosci Lett* 1998;**249**:107-10
- 42:** Bultman SJ, Michaud EJ, Woychik RP. *Molecular characterization of the mouse agouti locus.* *Cell* 1992;**71**:1195-204
- 43:** Miller MW, et al. *Cloning of the mouse agouti gene predicts a secreted protein ubiquitously expressed in mice carrying the lethal yellow mutation.* *Genes Dev* 1993;**7**:454-67
- 44:** Halaas JL, et al. *Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;**94**:8878-83
- 45:** Tallam LS, Stec DE, Willis MA, da Silva AA and Hall JE. *Melanocortin-4 Receptor-Deficient Mice Are Not Hypertensive or Salt-Sensitive Despite Obesity, Hyperinsulinemia and Hyperleptinemia.* *Hypertension* 2005;**46**:326-32
- 46:** Schwartz M, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. *Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus.* *J Clin Invest* 1996;**98**:1101-6
- 47:** Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Vallesky JM, Burgett SG, Craft L, Hale J, Hoffmann J, Hslung HM, Kriauciunas A, MacKellar W, Rosteck PR, Schonert B, Smith D, Tinsley FC, Zhang X-Y, Heimann M. *The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product.* *Nature* 1995;**377**:530-2
- 48:** Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, Langenbach J, Willenberg HS, Barthel A, Hauner H, McCann SM, Scherbaum WA, Bornstein SR. *Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors.* *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;**100**:14211-6
- 49:** Mastronardi CA, Yu WH, McCann SM. *Resting and circadian release of nitric oxide is controlled by leptin in male rats.* *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;**99**:5721-6
- 50:** Eva Gerds, Universitetet i Bergen. *Kardiovaskulære konsekvenser av fedme.* Særtrykk fra Hjerteforum nr 3 – 2004 17. årgang
- 51:** Mark AL, Rahmouni K, Correia M, Haynes WG. *A leptin-sympathetic-leptin feedback loop: potential implications for regulation of arterial pressure and body fat.* *Acta Physiol Scand.* 2003;**177**:345-39
- 52:** Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL. *Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms.* *Hypertension.* 2005;**45**:9-14. Review
- 53:** Unger RH. *The physiology of cellular liporegulation.* *Annu Rev Physiol.* 2003;**65**:333-47
- 54:** Ebihara K, Ogawa Y, Masuzaki H, Shintani M, Miyanaga F, Aizawa-Abe M, Hayashi T, Hosoda K, Inoue G, Yoshimasa Y, Gavrilova O, Reitman ML, Nakao K. *Transgenic overexpression of leptin rescues insulin resistance and diabetes in a mouse model of lipotrophic diabetes.* *Diabetes.* 2001;**50**:1440-8
- 55:** Emilsson V, Liu YL, Cawthorne MA, Morton NM, Davenport M. *Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion.* *Diabetes* 1997;**46**:313-6
- 56:** Chen GX, Koyama K, Yuan X, Lee Y, Zhou YT, Odoherly R, Newgard CB, Unger RH. *Disappearance of body fat in normal rats induced by adenovirus-mediated leptin gene therapy.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;**93**:14795-9
- 57:** Ogawa Y, Masuzaki H, Hosoda K, Aizawa-Abe M, Suga J, Suda M, Ebihara K, Iwai H, Matsuoka N, Satoh N, Odaka H, Kasuga H, Fujisawa Y, Inoue G, Nishimura H, Yoshimasa Y, Nakao K. *Increased glucose metabolism and insulin sensitivity in transgenic skinny mice overexpressing leptin.* *Diabetes.* 1999;**48**:1822-9
- 58:** Masuzaki H, Ogawa Y, Aizawa-Abe M, Hosoda K, Suga J, Ebihara K, Satoh N, Iwai H, Inoue G, Nishimura H, Yoshimasa Y, Nakao K. *Glucose metabolism and insulin sensitivity in transgenic mice overexpressing leptin with lethal yellow agouti mutation: usefulness of leptin for the treatment of obesity-associated diabetes.* *Diabetes.* 1999;**48**:1615-22
- 59:** Chappleau M, Hajduczuk G, Abboud FM. *Resetting of the arterial baroreflex: peripheral and central mechanisms.* In: Zucker IH, Gilmore JP, eds. *Reflex Control of the Circulation.* Boca Raton, Fla: CRC; 1991:165-94
- 60:** Lohmeier TE. *The sympathetic nervous system and long-term blood pressure regulation.* *Am J Hypertens* 2001;**14**:147-54
- 61:** Lamounier-Zepter V, Ehrhart-Bornstein M. *Fat tissue metabolism and adrenal steroid secretion.* *Curr Hypertens Rep* 2006;**8**:30-4
- 62:** Stowasser M, Gunasekera T, Gordon RD. *Familial varieties of primary aldosteronism.* *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;**28**:1087-90
- 63:** Freel EM, Connell JM. *Mechanisms of hypertension: the expanding role of aldosterone.* *J of the American Society of Nephrology* 2004;**15**:1993-2001
- 64:** Kotsis V, Stabouli S, Bouldin M, Low A, Toumanidis S, Zakopoulos N. *Impact of obesity on 24-hour ambulatory blood pressure and hypertension.* *Hypertension* 2005;**45**:602-7
- 65:** Jones DW, Kim JS, Andrew ME, Hong YP. *Body mass index and blood pressures in Korean men and women: the Korean National Blood Pressure Survey.* *J Hypertens* 1994;**19**:1433-7
- 66:** Tuck ML. *Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension.* *Hypertension* 1992;**19**:167-77
- 67:** Hall JE. *Mechanisms of abnormal renal Na handling in obesity hypertension.* *Am J Hypertension* 1997;**10**:49-55
- 68:** de Paula RB, da Silva AA, Hall JE. *Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration.* *Hypertension.* 2004;**43**:41-7.
- 69:** He J, Whelton PK, Appel JL, Charleston J, Klag MJ. *Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension.* *Hypertension* 2000;**35**:544-9
- 70:** Garrison RJ, Kannel WB, Sotkes J III, Castelli WP. *Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study.* *Prev. Med.* 1987;**16**:235-51

- 71:** Hall JE. *The kidney, hypertension, and obesity.* Hypertension. 2003;**41**:625-33. Review
- 72:** Davy KP and Hall JE. *Obesity and Hypertension: two epidemics or one?* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2004;**286**: R803-13
- 73:** 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;**26**:48-57
- 74:** Dyer AR, Liu K, Waalsh M, Kiefe C, Jacobs DR Jr, Bild DE. *Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: the CARDIA Study Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults.* J Hum Hypertensi 1999;**13**:13-21
- 75:** Guagnano MT, Ballone E, Colagrande V, Della Vecchia R, Manigrasso MR, Merlitti D, Riccioni G, Senis S. *Large waist circumference and risk of hypertension.* In J Obes Relat Metab Disord 2001;**25**:1360-4
- 76:** Kanai H, Matuzawa Y, Kotani K, Keno Y, Kobatake T, Nagai Y, Fujioka S, Tokunaga K, Tarui S. *Close correlation of intraabdominal fat accumulation to hypertension in obese women.* Hypertension 1990;**16**:484-90
- 77:** Siani A, Cappuccio FP, Barba G, Trevisan M, Farinaro E, Lacone R, Russo O, Russo P, Mancini M, Strazzulo P. *The relationship of waist circumference to blood pressure: the Olivetti Heart Study.* Am J Hypertens 2002;**15**:780-6
- 78:** Zhu S, Wang Z, Heshka S, Heo M, Faith MS, Heymsfield SB. *Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds.* Am J Clin Nutr 2002;**76**:743-9
- 79:** Narkiewicz K. *Obesity-related hypertension: relevance of vascular responses to mental stress.* J Hypertens. 2002;**20**:1277-8
- 80:** Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. *Hypertension and associated metabolic abnormalities - the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system.* N Engl J Med 1996;**334**:374-81
- 81:** Landsberg L. *Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why).* J Hypertens 2001;**19**:523-8
- 82:** Faria AN, Ribeiro Filho FF, Bouveia Ferreira SR, Zanella MT. *Impact of visceral fat on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive obese women.* Obes Res 2002;**10**:1203-6
- 83:** Spiegelman D, Israel R, Bouchard C, Willett W. *Absolute fat mass, percent body fat, and body fat distribution: which is the real determinant of blood pressure and serum glucose?* Am J Clin Nutr 1992;**55**:1033-44
- 84:** Tanaka S, Togo M. *Relationship of fat mass and fat distribution to blood pressure.* Diabetes Res Clin Pract 1990;**10**:199-203
- 85:** Sharabi Y, Grotto I, Huerta M, Grossman E. *Susceptibility of the influence of weight on blood pressure in men versus women: lessons from a large-scale study of young adults.* Am J Hypertens 2004;**17**:404-8
- 86:** Gorzelnik K, Engeli S, Janke J, Luft FC, Sharma AM. *Hormonal regulation of the human adipose-tissue renin-angiotensin system: relationship to obesity and hypertension.* J Hypertens. 2002;**20**:965-73
- 87:** Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Brobbee DE and Geleijnse JM. *Influence of Weight Reduction on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Controll Trials.* Hypertension 2003;**42**:878-84
- 88:** Hall JE. *Pathophysiology of obesity hypertension.* Curr Hypertens Rep 2000;**2**:139-47
- 89:** Krause RM, Winston M, Fletcher BJ, Grundy SM. *Obesity: Impact on cardiovascular disease.* Circulation 1998;**98**:1472-6
- 90:** Kannel WB, DiAgostino RB, Cobb JL. *Effect of weight on cardiovascular disease.* Am J Clin Nutr 1996;**63**:419-22
- 91:** Kannel WB, Brand N, Skinner JJ Jr, Dawber TR, McNamara PM. *The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension: the Framingham Study.* Ann Intern Med. 1967;**67**:48-59
- 92:** Van Itallie T. *The problem of obesity: Health implications of overweight and obesity in United States.* Ann Intern Med 1985;**103**:983-8
- 93:** Goodfriend TL, Calhoun DA. *Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy.* Hypertension. 2004;**43**:518-24
- 94:** Rexrode KM, Manson JE, Hennekens CH. *Obesity and cardiovascular disease.* Curr Opin Cardiol. 1996;**11**:490-5
- 95:** Dobrian AD, Davies MJ, Prewitt RL, Lauterio TJ. *Development of hypertension in a rat model of diet-induced obesity.* Hypertension. 2000;**35**:1009-15
- 96:** Hall JE, Brands MW, Hildebrandt DA, Kuo J and Fitzgerald S. *Role of sympathetic nervous system and neuropeptides in obesity hypertension.* Brazilian J of Med. And Biological Research 2000;**33**:605-18
- 97:** Rocchini AP. *Cardiovascular regulation in obesity-induced hypertension.* Hypertensjon 1992;**19**:56-60
- 98:** Strazzullo P, Galletti F, Barba G. *Altered renal handling of sodium in human hypertension.* Hypertension 2003;**41**:1000-5
- 99:** Granger JP, West D, Scott J. *Abnormal pressure natriuresis in the dog model of obesity-induced hypertension.* Hypertension 1994;**23**:8-11
- 100:** Guyton AC, Coleman TG. *Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension.* J Am Soc Nephrol 1999;**10**:2248-58
- 101:** Hall JE. *Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity.* Hypertension 1994;**23**:381-94
- 102:** Hall JE, Brands MW, Dixon WN, Smith MJ Jr. *Obesity-induced hypertension. Renal function and systemic hemodynamics.* Hypertension 1993;**22**:292-9
- 103:** G. Licata, M. Volpe, R. Scaglione and S. Rubattu. *Salt-regulating hormones in young normotensive obese subjects. Effects of saline load.* Hypertension 1994;**23**:120-4
- 104:** V. Antic, F. Kiener-Belforti, A. Tempini, B.N. Van Vliet and J.P. Montani. *Role of the sympathetic nervous system during the development of obesity-induced hypertension in rabbits.* Am. J. Hypertens. 2000;**13**:556-9
- 105:** Sharma M. *Is There a Rationale for Angiotensin Blockade in the Management of Obesity Hypertension?* Hypertension 2004;**44**:12-9
- 106:** Lamounier-Zepter V, Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M. *Mechanisms of obesity-related hypertension.* Horm. Metab. Res 2004;**36**:376-80

- 107:** Sharma AM, Pischon T, Engeli S, Scholze J. *Choice of drug treatment for obesity-related hypertension: where is the evidence?* J Hypertens. 2001;**19**:667-74. Review
- 108:** Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Colombo M, Cavagnini F, Mancia G. *Obesity and the sympathetic nervous system, and essential hypertension.* Blood Press 1996;**1**:43-6
- 109:** Kassab S, Kato T, Wilkins FC, Chen R, Hall JE, Granger JP. *Renal Denervation Attenuates the Sodium Retention and Hypertension Associated With Obesity.* Hypertension 1995;**25**:893-7
- 110:** Morgan DA, Anderson EA, Mark AL. *Renal sympathetic nerve activity is increased in obese Zucker rats.* Hypertension 1995;**25**:834-8
- 111:** Carlson SH, Shelton J, White CR, Wyss JM. *Elevated sympathetic nerve activity contributes to hypertension and salt sensitivity in diabetic obese Zucker rats.* Hypertension 2000;**35**:403-8
- 112:** Landsberg L, Krieger DR. *Obesity, metabolism, and the sympathetic nervous system.* Am J Hypertens 1989;**2**:1255-325
- 113:** Esler M. *The sympathetic system and hypertension.* Am J Hypertens. 2000;**13**:99-105
- 114:** DiBona GF, and Kopp UC. *Neural control of renal function.* Physiol. Rev. 1997;**77**:175-97
- 115:** Troisi RJ, Weiss ST, Parker DR, Sparrow D, Young JB, Landsberg L. *Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity.* Hypertension 1991;**17**:669-77
- 116:** Hall JE, Brands MW, Henegar JR. *Mechanisms of Hypertension and Kidney Disease in Obesity.* Ann N Y Acad Sci 1999;**892**:91-107
- 117:** Rocchini AP, Yang JQ, Gokee A. *Hypertension and insulin resistance are not directly related in obese dogs.* Hypertension. 2004;**43**:1011-6
- 118:** Avenel A, Leeds AR. *Sodium intake, inhibition of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase, and obesity.* Lancet 1981;**1**:836
- 119:** De Luise M, Blackburn C, Flier J. *Reduced activity of the red-cell sodium-potassium pump in human obesity.* N Engl J Med 1980;**303**:1017-22
- 120:** Rocchini A Key J, Bondie D, et al. *The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium on obese adolescents.* N Engl J Med 1981;**141**:81-5
- 121:** Boehringer K, Berette-Piccoli C, Weidemann P, et al. *Pressor factors and cardiovascular responsiveness in lean and overweight normal or hypertensive subjects.* Hypertension 1982;**4**:67-72
- 122:** Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wofford MR, Dubbert PM. *Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease.* Am J Med Sci 2002;**324**:127-37
- 123:** Bloomfield GL, Blocher CR, Fakhry IF, Sica DA, Sugerman HJ. *Elevated intra-abdominal pressure increases plasma renin activity and aldosterone levels.* J Trauma 1997;**42**:997-1005
- 124:** Bloomfield GL, Sugerman HJ, Blocher CR, Gehr TW, Sica DA. *Chronically increased intra-abdominal pressure produces systemic hypertension in dogs.* Int J Obes Relat Metab Disord 2000;**24**:819-24
- 125:** Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. *Obesity, sleep apnea, and hypertension.* Hypertension. 2003;**42**:1067-74. Review
- 126:** DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR Davis PJ. *The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man.* J. Clin. Invest. 1975;**55**:845-55
- 127:** Endre T, Mattiasson I, Berglund G, Hulthen UL. *Insulin and renal sodium retention in hypertension-prone men.* Hypertension 1994;**23**:313-9
- 128:** Campese V. *Salt sensitivity in hypertension. Renal and cardiovascular implication.* Hypertension 1994;**23**:531-50
- 129:** Hall JE, Jones DW, Kuo JJ, da Silva A, Tallam LS, Liu J. *Impact of the obesity epidemic on hypertension and renal disease.* Curr Hypertens Rep 2003;**5**:386-92
- 130:** Beltowski J, Wojcicka G, Marciniak A, Jamroz A. *Oxidative stress, nitric oxide production, and renal sodium handling in leptin-induced hypertension.* Life Sci 2004;**74**:2987-3000
- 131:** Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Tamburrini P et al. *Plasma atrial natriuretic peptide and natriuretic peptide receptor gene expression in adipose tissue of normotensive and hypertensive obese patients.* J. Hypertens 1997;**15**:1695-9
- 132:** Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Pappelli A. *The natriuretic peptide system in obesity-related hypertension: new pathophysiological aspects.* J Nephrol 1998;**11**:296-9
- 133:** Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Salvi F, Serenelli M, Spagnolo D, Cola G, Pupita M, Giantomassi L, Rappelli A. *A novel promoter variant of the natriuretic peptide clearance receptor gene is associated with lower atrial natriuretic peptide and higher blood pressure in obese hypertensives.* J Hypertens. 1999;**17**:1301-5
- 134:** Sarzani R, Paci MV, Zingaretti MC, Pierleoni C, Cinti S, Cola G et al. *Fastin inhibits natriuretic peptides clearance receptor expression in rat adipose tissue.* Hypertens 1995;**13**:1241-6
- 135:** Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Serenelli M, Tamburrini P, Spagnolo D, Giantomassi L et al. *Low calorie diet enhances renal, hemodynamic, and humoral effects of exogenous atrial natriuretic peptide in obese hypertensives.* Hypertension 1999;**33**:658-62
- 136:** Minami J, Nishikimi T, Matsuoka H. *Plasma brain natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide levels in obese patients: a cause or result of hypertension?* Circulation. 2004;**110**:e76
- 137:** Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, Vasan RS. *Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels.* Circulation 2004;**109**:594-600
- 138:** Wang MH, Smith A, Zouh Y, Chang HH, Lin S, Zhao X, Imig JD, Dorrance AM. *Downregulation of renal CYP-derived eicosanoid synthesis in rats with diet-induced hypertension.* Hypertension 2003;**42**:594-9
- 139:** Kenyon CJ. *Mineralocorticoid-induced hypertension in obese Zucker rats.* J Hypertens. 2002;**20**:2151-2. Review
- 140:** MacDonald P, MacKenzie S, Ramage LE, Seckl JR, Brown RW. *Corticosteroid regulation of amiloride-sensitive sodium-channel subunit mRNA expression in mouse kidney.* J Endocrinol 2000;**165**:25-37
- 141:** Booth RE, Johnson JP, Stockan JD. *Aldosterone.* Adv Physiol Educ 2002;**26**:8-20
- 142:** Dahl K, Silver L, Christie R. *Role of salt fall of blood pressure accompanying reduction of obesity.* N Engl J Med 1958;**258**:1186-92

- 143:** He J, Ogden LG, Bazzano LA et al. *Dietary sodium intake and incidence of congestive heart failure in overweight US men and women: first National health and nutrition examination survey epidemiologic follow-up study.* Archives of Internal Medicine 2002;**162**:1619-24
- 144:** He J, Ogden LG, Vupputuri S et al. *Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults.* T N Engl J Med Ass 1999;**282**:2027-34
- 145:** Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, Milas NC, Malteldt-Beman M, Belden L, Bragg C, Millstone M, Raczynski J, Brewer A, Singh B, Cohen J. *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
- 146:** Seals DR, Tanaka H, Clevenger CM, Monahan KD, Reiling MJ, Hiatt WR, Davy KP, DeSouza CA. *Blood pressure reductions with exercise and sodium restriction in postmenopausal women with elevated systolic pressure: role of arterial stiffness.* J Am Coll Cardiol 2001;**38**:506-13
- 147:** Rocchini A. *The relationship of sodium sensitivity to insulin resistance.* Am J Med Sc 1994;**307**:575-80
- 148:** Mujais SK, Tarazi RC, Dustan HP, Fouad FM, Bravo EL. *Hypertension in obese patients: hemodynamic and volume studies.* Hypertension. 1982;**4**:84-92
- 149:** Reisen E, Frohlich E. *Hemodynamics in obesity.* In: Zanchetti A, Tarazi R, editors. *Handbook of hypertension*, vol 7. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science Publishers;1986:280-97
- 150:** Messerli F, Sundgaard-Riise K, Reisin E et al. *Dimorphic cardiac adaptation to obesity and arterial hypertension.* Ann Intern Med 1983;**99**:757-61
- 151:** Raison J, Achimastos J, London G et al. *Intravascular volume, extracellular fluid volume and total body water in obese and non-obese hypertensive patients.* Am J Cardiol 1983;**51**:165-70
- 152:** Kambham N, Markowitz GS, Vareri AM, Lin J, D'Agati VD. *Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic.* Kidney Int 2001;**59**:1498-1509
- 153:** Wesson DE, Kurtzman NA, Prommer JP. *Massive obesity and nephrotic proteinuria with a normal renal biopsy.* Nephron 1985;**40**:235-7
- 154:** Jones CA. *Hypertension and renal dysfunction: NHANES III.* Am Soc Nephrol 2003;**14**:71-5
- 155:** Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gaftor U. *Glomerular hemodynamics in severe obesity.* Am J Physiol 2000;**278**:817-22
- 156:** Hall JE, Kuo JJ, da Silva AA, dePaula RB, Liu J and Tallam L. *Obesity-associated hypertension and kidney disease.* Current Opinion in Nephrology and Hypertension 2003;**12**:195-200
- 157:** Stern JS, Gades MD, Wheeldon CM, Borchers AT. *Calorie restriction in obesity: prevention of kidney disease in rodents.* J Nutr 2001;**131**:913-17
- 158:** Pinto-Sietsma SJ, Navis G, Janssen WM, deZeeuw D, Gans RO, de Jong PE, PREVEND Study Group. *A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects.* Am J Kidney Dis 2003;**41**:733-41
- 159:** Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, Tyagi SC, Hall JE. *Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity.* J Am Soc Nephrol 2001;**12**:1211-7
- 160:** Price DA, Inasang MC, Osei SY, Fisher ND, Laffel LM, Hollenberg NK. *Type 2 diabetes, obesity, and the renal response to blocking the renin system with irbesartan.* Diabet Med 2002;**19**:858-61
- 161:** Ribstein J, du Cailar G, Mimran AL. *Combined renal effects of overweight and hypertension.* Hypertension 1995;**26**:610-5
- 162:** Zhang R, Reisin E. *Obesity-hypertension: the effects on cardiovascular and renal systems.* Am J Hypertension 2000;**13**:1308-14
- 163:** Price DA, Porter LE, Gordon M, Fisher NK, De' Oliveira JM, Laffel LM, Passan DR, Williams GH, Hollenberg NK. *The paradox of the low-renin state in diabetic nephropathy.* J Am Soc Nephrol 1999;**10**:2382-9
- 164:** Alonso-Balicia M, Brands MW, Zappe DH, Hall JE. *Hypertension in obese Zucker rats. Role of angiotensin II and adrenergic activity.* Hypertension 1996;**28**:1047-54
- 165:** Hall JE. *Control of sodium excretion by angiotensin: intrarenal mechanisms and blood pressure regulation.* Am J Physiol 1986;**250**:960-72
- 166:** Hall JE, Brands MW, Henegar JR. *Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney.* Am J Soc Nephrol 1999;**10**:258-65
- 167:** Kasiske BL, Cleary MP, O'Donnell MP, Deane WF. *Effects of genetic obesity on renal structure and function in the Zucker rat. II Micropuncture studies.* J Lab Clin Med 1985;**106**:598-604
- 168:** Kasiske BL, O'Donnell MP, Keane WF. *The Zucker rat model of obesity, insulin resistance, hyperlipidemia, and renal injury.* Hypertension 1992;**28**:1047-54
- 169:** Rocha R, Stier CT Jr. *Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissues.* Trends Endocrinol Metab 2001;**7**:308-14
- 170:** Landsberg L. *Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why).* J Hypertens. 2001;**19**:523-8. Review
- 171:** Tsai YS, Kim HJ, Takahashi N, Kim HS, Hagaman JR, Kim JK, Maeda N. *Hypertension and abnormal fat distribution but not insulin resistance in mice with P465L PPARgamma.* Journal of Clinical Investigation. 2004;**114**:240-9
- 172:** Deeb SS et al. *A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity.* Nat Genet 1998;**20**:284-7
- 173:** Dobrian AD, Schriver SD, Khraibi AA, Prewitt RL. *Pioglitazone prevents hypertension and reduces oxidative stress in diet-induced obesity.* Hypertension. 2004;**43**:48-56
- 174:** Vidal-Puig a, Jimenez-Linan M, Lowell BB, Hmann A, Hu E, Spiegelman B, Flier JS, Moller DE. *Regulation of PPARgamma gene expression by nutrition and obesity in rodents.* J Clin Invest 1996;**97**:1553-61
- 175:** Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, Agostini M, Schwabe JW, Soos MA, Maslen GL, Williams TD, Lewis H, Schafer AJ, Chatterjee VK, O'Rahilly S. *Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension.* Nature 1999;**402**:880-3

- 176:** Savage DB, Tan DG, Acerini CL, Jebb SA, Agostini M, Gurnell M, Williams RL, Umpleby AM, Thomal EL, Bell JD, Dixon AK, Dunne F, Boiani R, Cinti S, Vidal-Puig A, Karpe F, Chatterjee VK, O'Rahilly S. *Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*. *Diabetes* 2003;**52**:910-17
- 177:** Guan Y, Zhang Y, Davis L, Breyer MD. *Expression of peroxisome proliferator-activated receptors in urinary tract of rabbits and humans*. *Am J Physiol*. 1997;**273**:1013-22
- 178:** Guan Y, Zhang Y, Schneider A, Davis L, Breyer RM, Breyer MD. *Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity is associated with renal microvasculature*. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;**281**:1036-46
- 179:** Van Gaal LF, Vertommen J, De Leeuw IH. *The in vitro oxidizability of lipoprotein particles in obese and non-obese subjects*. *Atherosclerosis* 1998;**137** (suppl):39-44
- 180:** Perticone F, Ceravolo R, Candigliota M, Ventura G, Iacopino S, Sinopoli F, Mattioli PL. *Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C*. *Diabetes* 2001;**50**:159-65
- 181:** Pryor WA, Squadrito GL. *The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitric oxide with superoxide*. *Am J Physiol* 1995;**268**:L699-L722
- 182:** Inoue I, Goto S, Matsunaga T, Nakajima T, Awata T, Hokari S, Komoda T, Katayama S. *The ligands/activators for peroxisome proliferator-activated receptor-alpha PPARalpha and PPARgamma increase Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>-superoxide dismutase and decrease p22phox message expressions in primary endothelial cells*. *Metabolism* 2001;**50**:3-11
- 183:** Von Knethen A, Brune B. *Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma by nitric oxide in monocytes/macrophages down-regulates p47phox and attenuates the respiratory burst*. *J Immunol* 2002;**169**:2619-26
- 184:** Montague CT, O'Rahilly S. *The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity*. *Diabetes* 2000;**49**:883-8
- 185:** Forman BM, Chen J, Evans RM. *The peroxisome proliferator-activated receptors: ligands and activators*. *Ann N Y Acad Sci* 1996;**804**:266-275
- 186:** Dubey RK, Zhang HY, Reddy SR, Boegehold MA, Kotchen TA. *Pioglitazone attenuates hypertension and inhibits growth of renal arteriolar smooth muscle in rats*. *Am J Physiol* 1993;**265**:R726-32
- 187:** Walker AB, Chattington PD, Buckingham RE, Williams G. *The thiazolidinedione rosiglitazone (BRL-49653) lowers blood pressure and protects against impairment of endothelial function in Zucker fatty rats*. *Diabetes*. 1999;**48**:1448-53
- 188:** Uchida A, Nakata T, Hata T, Kiyama M, Kawa T, Morimoto S, Miki S, Moriguchi J, Nakamura K, Fujita H, Itoh H, Sasaki S, Takeda K, Nakagawa M. *Reduction of insulin resistance attenuates the development of hypertension in sucrose-fed SHR*. *Life Sci*. 1997;**61**:455-64
- 189:** Yoshimoto T, Naruse M, Nishikawa M, Naruse K, Tanabe A, Seki T, Imaki T, Demura R, Aikawa E, Demura H. *Antihypertensive and vasculo- and renoprotective effects of pioglitazone in genetically obese diabetic rats*. *Am J Physiol*. 1997;**272**:E989-96
- 190:** Ogihara T, Rakugi H, Ikegami H, Mikami H, Masuo K. *Enhancement of insulin sensitivity by troglitazone lowers blood pressure in diabetic hypertensives*. *J Hypertens*. 1995;**8**:316-20
- 191:** Fullert S, Schneider F, Haak E, Rau H, Badenhoop K, Lubben G, Usadel KH, Konrad T. *Effects of pioglitazone in nondiabetic patients with arterial hypertension: a double-blind, placebo-controlled study*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;**87**:5503-6
- 192:** Marx N, Schonbeck U, Lazar MA, Libby P, Plutzky J. *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit gene expression and migration in human vascular smooth muscle cells*. *Circ Res*. 1998;**83**:1097-103
- 193:** Delerive P, Martin-Nizard F, Chinetti G, Trottein F, Fruchart JC, Najib J, Duriez P, Staels B. *Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit thrombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the activator protein-1 signaling pathway*. *Circ Res*. 1999;**85**:394-402
- 194:** Marx N, Bourcier T, Sukhova GK, Libby P, Plutzky J. *PPARgamma activation in human endothelial cells increases plasminogen activator inhibitor type-1 expression: PPARgamma as a potential mediator in vascular disease*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;**19**:546-51
- 195:** da Silva AA, Kuo JJ, Tallam LS, Hall JE. *Role of endothelin-1 in blood pressure regulation in a rat model of visceral obesity and hypertension*. *Hypertension*. 2004;**43**:383-7
- 196:** Alonso-Galicia M, Brands MW, Zappe DH, Hall JE. *Hypertension in obese Zucker rats. Role of angiotensin II and adrenergic activity*. *Hypertension*. 1996;**28**:1047-54
- 197:** Reisin E, Weir MR, Falkner B, Hutchinson HG, Anzalone DA, Tuck ML. *Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group*. *Hypertension*. 1997;**30**:140-5
- 198:** Tuck ML, Sowers J, Dornfeld L, Kledzik G, Maxwell M. *The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients*. *N Engl J Med*. 1981;**304**:930-3
- 199:** Rocchini AP, Katch VL, Grekin R, Moorehead C, Anderson J. *Role for aldosterone in blood pressure regulation of obese adolescents*. *Am J Cardiol*. 1986;**57**:613-8
- 200:** Umemura S, Nyui N, Tamura K, Hibi K, Yamaguchi S, Nakamaru M, Ishigami T, Yabana M, Kihara M, Inoue S, Ishii M. *Plasma angiotensinogen concentrations in obese patients*. *Am J Hypertens*. 1997;**10**:629-33
- 201:** Engeli S, Sharma AM. *The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension*. *J Mol Med*. 2001;**79**:21-9. Review
- 202:** Schorr U, Blaschke K, Turan S, Distler A, Sharma AM. *Relationship between angiotensinogen, leptin and blood pressure levels in young normotensive men*. *J Hypertens*. 1998;**16**:1475-80
- 203:** Moller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB. *Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea*. *Am J Hypertens*. 2003;**16**:274-80.
- 204:** Grossman E, Eshkol A, Rosenthal T. *Diet and weight loss: their effect on norepinephrine renin and aldosterone levels*. *Int J Obes* 1985;**9**:107-14.
- 205:** Reisin E, Frohlich ED. *Effects of weight reduction on arterial pressure*. *J Chronic Dis* 1982;**35**:887-91.
- 206:** Sowers JR, Nyby M, Stern N, Beck F, Baron S, Catania R, Vlachis N. *Blood pressure and hormone changes associated with weight reduction in the obese*. *Hypertension* 1982;**4**:686-91.

- 207:** Robles RG, Villa E, Santirso R, Martinez J, Ruilope LM, Cuesta C, Sancho JM. *Effects of captopril on sympathetic activity, lipid and carbohydrate metabolism in a model of obesity-induced hypertension in dogs.* Am J Hypertens 1993;**6**:1009-15.
- 208:** Hiramatsu K, Yamada T, Ichikawa K, Izumiyama T, Nagata H. *Changes in endocrine activities relative to obesity in patients with essential hypertension.* J Am Geriatr Soc 1981;**29**:25-30.
- 209:** Messerli FH, Christie B, DeCarvalho JG, Aristimuno GG, Suarez DH, Dreslinski GR, Frohlich ED. *Obesity and essential hypertension. Hemodynamics, intravascular volume, sodium excretion, and plasma renin activity.* Arch Intern Med 1981;**141**:81-5.
- 210:** Cody RJ. *The sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular disease.* Am J Cardiol 1997;**80**:9J-14J. Review.
- 211:** Rocchini AP, Mao HZ, Babu K, Marker P and Rocchini AJ. *Clonidine Prevents Insulin Resistance and Hypertension in Obese Dogs.* Hypertension 1999;**33**:548-53
- 212:** Smith AD, Brands MW, Wang MH, Dorrance AM. *Obesity-Induced Hypertension Develops in Young Rats Independently of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* Exp Biol Med 2006;**231**:282-7
- 213:** Carroll, T.M. Dwyer, A.W. Grady et al. *Hypertension, cardiac hypertrophy, and neurohumoral activity in a new animal model of obesity.* Am J Physiol 1996;**271**:H373-8
- 214:** Reid IA. *Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure.* Am J Physiol 1992;**262**:E763-78 Review
- 215:** Engeli S, Sharma AM. *Role of adipose tissue for cardiovascular-renal regulation in health and disease.* Hormone and Metabolic Research. 2000;**32**:4875-99
- 216:** Engeli S, Schling P. *The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in metabolic syndrome? The International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 2003;**35**:807-825 Review.
- 217:** Alihau G, Teboul M, Massiera F. *Angiotensinogen, adipocyte differentiation and fat mass enlargement.* C O Clin Nutr Met Care 2002;**5**:385-9
- 218:** Goodfriend TL, Kelley DE, Goodpaster BH, Winters SJ. *Visceral obesity and insulin resistance are associated with plasma aldosterone levels in women.* Obesity Research. 1999;**7**:355-62. Review.
- 219:** Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE. *Aldosterone in obesity.* Endocr Res 1998;**24**:789-96
- 220:** Harp JB, Henry SA, DiGirolamo M. *Dietary weight loss decreases serum angiotensin-converting enzyme activity in obese adults.* Obesity Res 2002;**10**:985-90
- 221:** Goodfriend TL, Ball DL, Egan BM, Campbell WB, Nithipatikom K. *Epoxy-keto derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion.* Hypertension 2004;**43**:358-63
- 222:** Masuzaki H, Yamamoto H, Kenyon CJ, Elmquist JK, Morton NM, Paterson JM, Shinyama H, Sharp MG, Fleming S, Mullins JJ, Seckl JR, Flier JS. *Transgenic amplification of glucocorticoid action in adipose tissue causes high blood pressure in mice.* J Clin Invest 2003;**112**:83-90.
- 223:** Sowers JB, Whitfield LA, Catania RA, Stern N, Tuck ML, Dornfeld L, Maxwell M. *Role of the sympathetic nervous system in blood pressure maintenance in obesity.* J Clin Endocrinol Metab 1982;**54**:1181-6.
- 224:** Vaz M, Jennings G, Turner A, Cox H, Lambert G, Esler M. *Regional sympathetic nervous system activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects.* Circulation 1997;**96**:3423-9
- 225:** Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP. *Sympathetic neural activation in visceral obesity.* Circulation 2002;**106**:2533-6.
- 226:** Ward C, Spanow D, Landsberg L et al. *Influence of insulin, sympathetic nervous system and obesity on blood pressure: The normotensive aging study.* J Hypertens 1996;**14**:301-8
- 227:** Grassi G, Seravalle G, Colombo M, Bolla G, Cattaneo BM, Cavagnini F, Mancia G. *Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans.* Circulation 1998;**97**:2037-42.
- 228:** Kunz I, Schorr U, Klaus S, Sharma AM. *Resting metabolic rate and substrate use in obesity hypertension.* Hypertension. 2000;**36**:26-32.
- 229:** Brands MW, Hall JE. *Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, and Obesity-Associated Hypertension.* J. Am. Soc. Nephrol. 1992;**3**:1064-1077
- 230:** Grekin RJ, Dumont CJ, Vollmer AP, Watts SW and Webb RC. *Mechanisms in the pressor effects of hepatic portal venous fatty acid infusion.* Am J Physiol 1997;**273**:R324-30
- 231:** Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. *Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea.* Circulation 1998;**98**:772-6
- 232:** Young JB, Saville ME, Torhwell NJ, Stock MJ, Landsberg L. *Effect of diet and cold exposure on norepinephrine turnover in brown adipose tissue in the rat.* J Clin Invest 1982;**69**:1061-71
- 233:** Krug AW, Ehrhart-Bornstein M. *Newly discovered endocrine functions of white adipose tissue: possible relevance in obesity-related diseases.* Cell Mol Life Sci 2005;**62**:1359-62 Review.
- 234:** Laffer CL, Laniado-Schwartzman M, Nasjletti A, Elijovich F. *20-HETE and circulating insulin in essential hypertension with obesity.* Hypertension. 2004;**43**:388-92. Epub 2004 Jan 5.
- 235:** Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M. *Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system.* Hypertension 2003;**41**:511-9
- 236:** Shek EW, Brands MW, Hall JE. *Chronic leptin infusion increases arterial pressure.* Hypertension 1998;**31**:409-14
- 237:** Mark AL, Shaffer RA, Correia ML, Morgan DA, Sigmund CD, Haynes WG. *Contrastin blood pressure effects of obesity in leptindeficient ob/ob mice and agouti yellow mice.* J Hypertens 1997;**17**:1949-53
- 238:** Tikhonoff V, Staessen JA. *Hormonal regulation of human adipocytes at the cross-roads between obesity and hypertension.* J Hypertens 2002;**20**:839-41. Editorial commentaries.
- 239:** Considine RV, Sinha MK, HEiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL. *Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans.* N Engl J Med 1996;**334**:292-5

- 240:** Rahmouni K, Haynes WG, Morgan DA, Mark AL. *Selective resistance to central neural administration of leptin in agouti obese mice.* Hypertension 2002;**39**:486-90
- 241:** Kuo JJ, da Silva AA, Tallam LS, Hall JE. *Role of adrenergic activity in pressor responses to chronic melanocortin receptor activation.* Hypertension 2004;**43**:370-5
- 242:** Kuo JJ, da Silva AA, Hall JE. *Hypothalamic melanocortin receptors and chronic regulation of arterial pressure and renal function.* Hypertension 2003;**41**:768-74
- 243:** Rahmouni K, Haynes WG, Morgan DA, Mark AL. *Role of melanocortin-4 receptors in mediating renal sympathoactivation to leptin and insulin.* J Neurosci 2003;**23**:5998-6004
- 244:** Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S. *Insulin resistance in essential hypertension.* N Engl J Med 1987;**317**:350-7
- 245:** 54. Ferranini E, Haffner SM, Stern MP. *Essential hypertension: an insulin-resistant state.* J Cardiovasc. Pharmacol 1990;**15**:S18-S25.
- 246:** Sorof J, Daniels S. *Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions.* Hypertension. 2002;**40**:441-7. Review.
- 247:** Ginsberg HN. *Insulin resistance and cardiovascular disease.* J Clin Invest 2000;**106**:453-8
- 248:** Hall JE, Coleman TG, Mizelle HL, Smith MJ Jr. *Chronic hyperinsulinemia and blood pressure regulation.* Am J Physiol 1990;**258**:F722-31
- 249:** Brands MW, Hildebrandt DA, Mizelle HL, Hall JE. *Hypertension during chronic hyperinsulinemia in rats is not salt-sensitive.* Hypertension 1992;**19**:183-9
- 250:** Hall JE, Brands MW, Mizelle HL, Gaillard CA, Hildebrandt DA. *Chronic intrarenal hyperinsulinemia does not cause hypertension.* Am J Physiol 1991;**260**:F663-9
- 251:** Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. *Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man: A novel mechanism of insulin resistance.* J Clin Invest 1990;**85**:1844-52
- 252:** Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. *Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective.* Am J Respir Crit Care Med 2002;**165**:1217-39
- 253:** Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. *Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea.* J Clin Invest 1995;**96**:1897-1904
- 254:** Fletcher EC, Orolinova N, Bader M. *Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: the renin-angiotensin system.* J Appl Physiol 2002;**92**:627-33
- 255:** Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell, Levy D. *Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study.* Hypertension 1998;**32**:293-7
- 256:** Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. *Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea.* Am J Physiol 2000;**279**:H234-7
- 257:** Carroll JF, Dyser CK. *Exercise training in obesity lowers blood pressure independent of weight change.* Med Sci Sports Exerc 2002;**34**:596-601
- 258:** Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova, Niroumand M, Leung RST, Bradley TD. *High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension.* J Hypertens 2001;**19**:2271-7
- 259:** Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Turri C, Pasqualinotto L, Colombo M, Mancia G. *Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension.* Hypertension 2000;**36**:538-42
- 260:** de Jongh RT, Serne EH, IJzerman RG, de Vries G, Stehouwer CD. *Impaired microvascular function in obesity: implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension, and insulin resistance.* Circulation. 2004;**109**:2529-35. Epub 2004 May 10.
- 261:** da Silva AA, Kuo JJ, Tallam LS, Hall JE. *Role of endothelin-1 in blood pressure regulation in a rat model of visceral obesity and hypertension.* Hypertension. 2004;**43**:383-7. Epub 2004 Jan 5
- 262:** Dobrian AD, Davies MJ, Schriver SD, Lauterio TJ, Prewitt rael. *Oxidative stress in a rat model of obesity-induced hypertension.* Hypertension 2001;**37**:554-60
- 263:** Verlohren S, Dubrovskaja G, Tsang SYÆ, Essin K, Luft FC, Huang Y, Collasch M. *Visceral periaortic adipose tissue regulates arterial tone of mesenteric arteries.* Hypertension 2004;**44**:271-6
- 264:** Davda RK, Stepniakowski KT, Lu G, Ullian ME, Goodfriend TL, Egan BM. *Oleic acid inhibits endothelial nitric oxide synthase by a protein kinase C-independent mechanism.* Hypertension 1995;**26**:764-70
- 265:** Agapitov AA, Correia MLG, Sinkey CA, Dopp JM, Haynes WG. *Impaired skeletal muscle and skin microcirculatory function in human obesity.* J Hypertens 2002;**20**:1401-5
- 266:** Onions K, Hunt S, Rutkowski M et al. *Genetic markers at the leptin (ob) locus are not significantly linked to hypertension in African Americans.* Hypertension 1998;**31**:1230-40
- 267:** Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.* Jama 2003;**289**:2560-75
- 268:** Zancetti A, Cifkova R, Fagard R, Kjeldsen S, Mancia G, Poulter N, Rahn KH, Rodicio JL, Ruilope LM, Staessen J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B. *2003 European society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension.* J Hypertens 2003;**21**:1011-53
- 269:** Pischon T, Sharma AM. *Optimizing blood pressure control in the obese patient.* Curr Hypertens Rep 2002;**4**:358-62
- 270:** ALLHAT Investigators. *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.* Jama 2002;**288**:2981-97
- 271:** Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. *Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study.* N Engl J Med 2000;**342**:905-12
- 272:** Guidelines Subcommittee. *1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension.* J Hypertens 1999;**17**:151-83



- 273:** ALLHAT Collaborative research Group. *Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial.* JAMA 2000;**283**:1967-75
- 274:** Wofford MR, Anderson DC, Brown CA Jr, Jones DW, Miller ME, Hall JE. *Antihypertensive effect of alpha- and beta-adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects.* Am J Hypertens 2001;**14**:694-8
- 275:** Morel Y, Gadiant A, Keller U, Vadas L, Golay A. *Insulin sensitivity in obese hypertensive dyslipidemic patients treated with enalapril or atenolol.* J Cardiovasc Pharmacol 1995;**26**:306-11
- 276:** Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. *Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM.* Diabetes Care 1998;**21**:598-603
- 277:** Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A et al. *Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial.* Lancet 1999;**353**:611-6
- 278:** Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results from the HOPE study and MICRO-HOPE substudy.* Lancet 2000;**355**:253-9
- 279:** Zanchetti A, Crepaldi G, Bond G, Galus G, Veglia M, Mancia G. *Effects of fosinopril and pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis in hypertension: results of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study (PHYLLIS).* J Hypertens 2003;**21**:S346
- 280:** Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Trevano FQ, Bombelli M, Scopelliti F, Facchini A, Mancia G. *Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazid on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study.* J Hypertens 2003;**21**:1761-9
- 281:** Lithell H, Hansson L, Skogg I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B et al for the SCOPE Study Group. *The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomized double-blind intervention trial.* J Hypertens 2003;**21**:875-86
- 282:** Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H: LIFE Study Group. *Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol.* Lancet 2002;**359**:995-1003
- 283:** LIFE Study Group. *Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study.* J Hypertens 2002;**20**:1879-86
- 284:** Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Bomis R, Andersen S, Arner P. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. *The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes.* N Engl J Med 2001;**345**:870-8
- 285:** Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuaai G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. RENAAL 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
- 286:** Viberti G, Wheeldon NM. MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. *Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect.* Circulation 2002;**106**:672-8
- 287:** Zanella MT, Ribeiro AB. *The role of angiotensin II antagonism in type 2 diabetes mellitus: a review of renoprotection studies.* Clin Ther 2002;**24**:1019-34
- 288:** Am Diabetes Association. *Diabetes nephropathy: a position statement.* Diabetes Care 2002;**25**:S85-9
- 289:** Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S: LIFE Study Group. *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**:1004-10
- 290:** Mottram PH, Haluska B, Leano R, Cowley D, Stowasser M, Marwick TH. *Effect of Aldosterone Antagonism on Myocardial Dysfunction in Hypertensive Patients With Diastolic Heart Failure.* Circulation 2004;**110**:558-65
- 291:** Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peters JC. *Obesity and the environment: where do we go from here?* Science 2003;**299**:853-5

## Liste over forkortelser

---

Det blir i oppgaven brukt engelske forkortelser fordi disse er mer innarbeidet og kjent enn eventuelle norske oversettelser.

ACE	Angiotensin converting enzyme/angiotensin konverterende enzym
Ach	Acetylcholin
ACTH	
ADH	Antidiuretisk hormon/Vasopressin
Adr	Adrenalin
AGT	Angiotensinogen
$\alpha$ -MSH	$\alpha$ - melanocytstimulerende
Ang II	Angiotensin II
ANP	Atrial natriuretic peptide/atrialt natriuretisk peptid
ATP	Adenosine 5`-triphosphate
AT <sub>1</sub> -reseptor	Angiotensin II reseptor type 1
AV	Atrioventrikulær
BMI	Body mass index/kroppsmasseindeks = vekt i kg/(høyde i m <sup>2</sup> )
BNP	Brain natriuretic peptid
BT	Blodtrykk
cAMP	Cyclik Adenosine mono-phosphat
cGMP	Cyclik Guanosine mono-phosphat
CNS	Central nervous system/sentralnervesystemet
CO	Cardiac output/minuttvolum
CO <sub>2</sub>	Karbondioksyd
DAG	Diacylglycerol
eNOS	Endotelial nitrogenoksid-syntase
FFA	Free fatty acids/frie fettsyrer
GFR	Glomerulær filtrasjonsrate
G protein	Guanosine 5`-triphosphate-bindende protein/GTP-bindende protein
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Bikarbonat
H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Karbonsyre
H <sub>2</sub> O	Vann
HPA	Hypothalamus-pituitary-adrenal-axis (Hypthalamus-hypofyse-binyre-aksen)
HT	Hypertensjon
IP <sub>3</sub>	Inositol-trisphosphate
M <sub>2</sub> reseptor	Muskarin <sub>2</sub> -reseptor
mAP	Mean arterial pressure/middel arterie trykk
MC4R	Melanokortin-4-reseptoren
NA	Noradrenalin

nNOS	Nitrogen-oksidi-syntase i nyrer
NO	Nitrogenoksid
NOS	NO-syntase
NPY	Nevropeptid Y
OSA	Ostruktiv Sleep Apnoe/obstruktiv søvnapnoe
POMC	Proopiomelanokortin
PPAR $\gamma$	Peroxisome Proliferator Activated Reseptor gamma
PRA	Plasma-renin-aktivitet
RAS	Renin-angiotensin-systemet
RAAS	Renin-angiotensin-aldosteronsystemet
TNF $\alpha$	Tumor nekrosefaktor alpha
TPR	Total perifer resistans/total perifer motstand
TZD	Thiazolidinendioner
VVH	Venstre ventrikkelhypertrofi

# Overvekt og hypertensjon

## -teori og terapi

En liten undersøkelse om  
behandling av essensiell hypertensjon hos overvektige

Brev og spørreskjema  
Resultater - detaljer

# Behandling av essensiell hypertensjon hos overvektige.

Kjære kollega.

Vi er to medisinstudenter som skriver en oppgave om hypertensjonsbehandling og fedme, under veiledning av professor Jan-Bjørn Osnes, farmakolog ved Rikshospitalet. Det er noen nyere studier som viser at enkelte medikamenter teoretisk sett burde ha bedre effekt enn andre når det kommer til hypertensjonsbehandling hos overvektige. I utgangspunktet gjør vi en litteraturstudie. I tillegg har vi lyst å se om det er en tendens til at overvektige "ender opp med" å gå på en spesiell type medikament.

Vi er veldig takknemlig om du kunne tenke deg å bidra med opplysninger om dine overvektige pasienter som går på blodtrykkssenkende medisiner. Vi sender med et skjema som vi ber deg fylle ut for hver av dine aktuelle pasienter. Dersom du ikke har alle opplysningene vi ber om på skjemaet, fyller du bare ut så mye som mulig.

Du vil selvsagt få tilsendt oppgaven og resultatet av vår lille studie når den er ferdig, dersom du er interessert i det.

Ettersom skjemaene ikke skal inneholde noen personopplysninger, kan du sende dem til oss pr post, eller på e-mail.

Adr: Gunn Åshild Botnen eller: Maria Botnen Ougland  
Tårnveien 3 Trosterudveien 6A  
0369 Oslo 0778 Oslo

E-mail: [m.b.ougland@studmed.uio.no](mailto:m.b.ougland@studmed.uio.no)  
[gunnaashild@hotmail.com](mailto:gunnaashild@hotmail.com)

Tusen takk for hjelpen!

Med vennlig hilsen Gunn Åshild Botnen og Maria Botnen Ougland

# Undersøkelse om behandling av essensiell hypertensjon hos overvektige

**Kriterier:** BT må ha vært stabilt under nåværende behandling de siste 3 måneder. BMI  $\geq$  28

$$\text{BMI} = (\text{vekt i kg}) / (\text{Høyde i m})^2$$

**Eksklusjonskriterier:** -Graviditet

-Kjent årsak til hypertensjonen/sekundær hypertensjon (eks. nyrearteriestenose, primær hyperaldosteronisme)

Kvinne  Mann

Fødselsår: \_\_\_\_\_

Høyde: \_\_\_\_\_ m Vekt: \_\_\_\_\_ kg BMI: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

BT før første behandling (om mulig): \_\_\_\_\_

BT nå: \_\_\_\_\_

Anti-hypertensiva pasienten står på nå:

1: \_\_\_\_\_ dose: \_\_\_\_\_

2: \_\_\_\_\_ dose: \_\_\_\_\_

3: \_\_\_\_\_ dose: \_\_\_\_\_

4: \_\_\_\_\_ dose: \_\_\_\_\_

**Andre diagnoser:**

-Diabetes	<input type="checkbox"/>	-Angina pectoris	<input type="checkbox"/>
-Hjertesvikt	<input type="checkbox"/>	-Hjerteinfarkt	<input type="checkbox"/>
-Arytmi	<input type="checkbox"/>	-Nyresykdom	<input type="checkbox"/>
-Hjerneslag	<input type="checkbox"/>	-Astma	<input type="checkbox"/>

**Evtuelt andre medikamenter:**

1: \_\_\_\_\_ dose: \_\_\_\_\_  
2: \_\_\_\_\_ dose: \_\_\_\_\_  
3: \_\_\_\_\_ dose: \_\_\_\_\_  
4: \_\_\_\_\_ dose: \_\_\_\_\_

**Tusen takk for hjelpen!**

## Resultater fra undersøkelsen

---

### 11 pasienter hadde ingen tilleggssykdommer av betydning:

	6 menn og	5 kvinner
BMI:	36,4 (31-53)	39,4 (34-47,9)
Alder:	54,7	54,4

### Tilleggsmedikamenter:

**1:** Mann født 1963 BMI 33,5  
BT 176/118 - 156/112  
Tiazid (Bendroflumetiazid og kaliumklorid)  
Centyl mite  
(ACE-hemmer (Lisinoprildihydrat)lagt til etter siste BT-måling)  
Lisinopril

**2:** Mann født 1949 BMI 28,1  
BT 160/104 - 136/104  
selektiv  $\beta_1$ -blokker (Atenolol)  
Uniloc 25 mg x 1  
ACE-hemmer (Lisinoprildihydrat)  
Lisinopril 5 mg x 1

**3:** Kvinne født 1944 BMI 37,2  
BT 190/120 - 140/85  
AT<sub>1</sub>-blokker (Kandesartancileksetil)  
Tiazid (Hydroklortiazid)  
Atacand Plus x 1

Zyrtec

**4:** Kvinne født 1942 BMI 39  
BT 185/120 - 150/100  
AT<sub>1</sub>-blokker (Kandesartancileksetil)  
Tiazid (Hydroklortiazid)  
Atacand Plus x 1  
selektiv  $\beta_1$ -blokker (Metoprolol)  
Selo-Zok 100 mg x 1

Albyl-E 75 mg x1

**5:** Mann født 1943 BMI 34  
BT 170/105 - 140/90  
AT<sub>1</sub>-blokker (Losartankalium)  
Tiazid (Hydroklortiazid)  
Cozaar Comp x 1  
selektiv  $\beta_1$ -blokker (Atenolol)  
Atenolol 50 mg x 1  
selektiv  $\alpha_1$ -blokker + ikke selektiv  $\beta$ -blokker (Labetalolhydroklorid)  
Trandate 100 mg x 1

Albyl-E 75 mg x1  
Liptor 10 mg x 1

**6:** Kvinne født 1973 BMI 39  
BT 180/110 - 120/60  
AT<sub>1</sub>-blokker (Kandesartancileksetil)  
Tiazid (Hydroklortiazid)  
Atacand Plus x 1

Paralgin Forte  
Cataflam (migrene)

**7:** Mann født 1949 BMI 39  
BT 205/120 - 140/80  
AT<sub>1</sub>-blokker (Losartankalium)  
Tiazid (Hydroklortiazid)  
Cozaar Comp Forte x 1  
selektiv  $\beta_1$ -blokker (Atenolol)  
Atenolol 50 mg x 1

Albyl-E 75 mg  
Lipitor 10 mg x1



**8:** Mann født 1964 BMI 53  
BT 160/110 - 135/85  
selektiv  $\beta_1$ -blokker (Metoprolol)  
Selo-Zok depot 100 mg x 1  
Loop-diuretika (Furosemid)  
Furosemid

Voltaren  
Paracet

**9:** Mann født 1940 BMI 31  
BT 190/104 - 132/80  
selektiv  $\beta_1$ -blokker (Metoprolol)  
Selo-Zok 50 mg x 1  
(selektiv  $\alpha_1$ -blokker (Tamsulosin. hydroklorid))  
Omnice 0,4 mg x 1

Albyl-E 75 mg x 1  
Simvastatin 20 mg x 1  
Plavix 75 mg x 1  
Mobic 50 mg x 1  
(slitasjesm)

**10:** Kvinne født 1933 BMI 34  
BT ? - 140/90  
AT<sub>1</sub>-blokker (Irbesartan)  
Aprovel 300 mg x 1  
selektiv  $\beta_1$ -blokker (Atenolol)  
Atenolol 25 mg x 1  
Loop-diuretika (Furosemid)  
Diural 40 mg x 1  
selektiv  $\alpha_1$ -blokker (Doxazosin)  
Carduran Depot 8 mg x 1

Levaxin 50 mcgr x 1  
Liothyroxin 20 mg x 1  
Seroxat  
Xanir (smerter)  
Prednisolon

**11:** Kvinne født 1966 BMI 47,9  
BT 180/105 - 133/87  
AT<sub>1</sub>-blokker (Losartankalium)  
Cozaar 50 mg x 1  
kaliumsparende tiazid (Hydroklortiazid, amilorid. klorid)  
Moduretic mite 2 tbl x 1  
ACE-hemmer (Lisinopriildihydrat)  
Zestril 2,5 mg x 1

Levaxin  
Efexor (depr)  
Buspiron (angst)  
Lipitor 10 mg x 1  
Vallergan (søvnvansker)  
Marevan (lungeemboli)

---

### 9 pasienter hadde diabetes (1 av dem hadde også astma)

	4 menn	5 kvinner
BMI:	40,3 (34-46,7)	44,9 (36,8-55,89)
Alder:	48,3	61,2

**12:** Mann født 1968 BMI 46,7  
BT 170/120 - 150/95  
ACE-hemmer (Lisinopril)  
Tiazid (Hydroklortiazid)  
Zestoretic 1 tbl x 1

Metformin 500 mg 2+2  
Amaryl 2 mg x 1  
Zocor 80 mg x 1 (hyperlip)  
Brexidol  
Somadril  
Rinexin

**13:** Mann født 1955 BMI 34  
BT 160/100 - 160/100  
AT<sub>1</sub>-blokker (Losartankalium)  
Cozaar 50 mg x 1

**14:** Kvinne født 1938 BMI 50,2  
BT 240/140 - 140/65  
selektiv  $\beta_1$ -blokker (Metoprolol)  
Selo-Zok 100 mg x 1  
Ca<sup>2+</sup>-antagonist (Amlodipin)  
Norvask 10 mg x 1  
AT<sub>1</sub>-blokker (Kandesartancileksetil)  
Tiazid (Hydroklortiazid)  
Atacand Plus x 1

Metformin 500 mg 1+1+2  
Amaryl 2 mg 2 tbl x 1  
Lipitor 20 mg x 1  
Thyroxin-natrium 0,05 mg  
Brexidol + Gluxine (sm)

**15:** Kvinne født 1965 BMI 55,8  
BT 150/100 - 135/80  
kaliumsparende tiazid (Hydroklortiazid, amilorid. hydroklorid)  
Normovix mite x 1  
ACE-hemmer (Ramipril)  
Triatec 10 mg x 1  
Loop-diuretika (Furosemid)  
Lasix Rot depot 120 mg x 1

Metformin 500 mg  
Amaryl inntil x 3  
Zyloric (urinsyregikt)  
Aerius (kløe)  
Cipralax (depr)  
Relpax (migrene)  
Nobligan + Paracet

**16:** Mann født 1950 BMI 44  
BT 200/120 - 145/95  
AT<sub>1</sub>-blokker (Losartankalium)  
Tiazid (Hydroklortiazid)  
Cozaar Comp Forte x 1

Lipitor 20 mg x 1  
Albyl-E 75 mg x 1

**17:** Mann født ? BMI 36,4  
BT 170/110 - 160/95  
AT<sub>1</sub>-blokker (Kandesartancileksetil)  
Tiazid (Hydroklortiazid)  
Atacand Plus x 1  
Kaliumsparende tiazid (Hydroklortiazid, amlorid.klorid)  
Moduretic mite x 1

Metformin 500 mg x 1  
Albyl-E 75 mg x 1  
Simvastatin 10 mg x 1  
Allopur 100 mg x 2 (urins)

**18:** Kvinne født 1940 BMI 36,8  
BT ? - 160/90  
selektiv  $\beta_1$ -blokker (Metoprolol)  
Selo-Zok 50 mg x 1

Glucophage 2000 mg dgl  
Albyl-E 75 mg x 1  
Lipitor 10 mg x 1  
Levaxin 125 mcgr x 1

**19:** Kvinne født 1946 BMI 39,7  
BT 170/110 - 120/80  
ACE-hemmer (Ramipril)  
Triatec 10 mg x 1  
selektiv  $\beta_1$ -blokker (Metoprolol)  
Selo-Zok 100 mg x 1  
AT<sub>1</sub>-blokker (Losartankalium)  
Tiazid (Hydroklortiazid)  
Cozaar Comp x 1

Metformin 500 mg x 3  
Zocor 20 mg dgl (hyperlip)

**20:** Kvinne født 1935 BMI 41,4  
BT 160/110- 134/80  
ACE-hemmer (Lisinopriildihydrat)  
Zestril 10 mg x 1  
ACE-hemmer (Lisinopriildihydrat)  
Lisinopril 10 mg  
selektiv  $\alpha_1$ -blokker + ikke selektiv  $\beta$ -bl (Karvedilol)  
Kredex 25 mg x 1

Insulin  
Lipitor 40 mg x 1  
Albyl-E 75 mg x 1  
Seroxat (depr)  
Somadril (smerter)  
Seretide+Atrovent+Ventoline (astma)  
Paracet

---

## 2 hadde angina, og gjennomgått hjerteinfarkt

2 menn  
BMI: 36  
Alder: 56

**21:** Mann født 1943 BMI 28,4

BT ? - 134/76

selektiv  $\alpha_1$ -blokker + ikke selektiv  $\beta$ -bl (Karvedilol)

Cervedilol 12,5 mg x 1

ACE-hemmer (Lisinoprildihydrat)

Tiazid (Hydroklortiazid)

Zestoretic mite x 1

Lipitor 40 mg x 1

Albyl-E 160 mg x 1

**22:** Mann født 1957 BMI 43,5

BT 175/125 - 115/85

AT<sub>1</sub>-blokker (Irbesartan)

Tiazid (Hydroklortiazid)

CoAprovel x 1

Loop-diuretikum (Furosemid)

Furix 40 mg annenhv dag

selektiv  $\beta_1$ -blokker (Metoprolol)

Selo-Zok 100 mg x 1

ACE-hemmer (Lisinoprildihydrat)

Zestril 20 mg x 1

Albyl-E 160 mg

Lipitor 10 mg x 1

Imdur 60 mg x 1 (nitro)

---

## 1 hadde astma og 1 hadde KOLS

1 mann 1 kvinne  
BMI: 39 43,7  
Alder: 55 54

**23:** Kvinne 1952 BMI 43,7

BT 160/100 - 130/80

selektiv  $\beta_1$ -blokker (Metoprolol)

Selo-Zok 50 mg x 1

AT<sub>1</sub>-blokker (Losartankalium)

Tiazid (Hydroklortiazid)

Cozaar Comp x 1

Atrovent + Symbicort (KOLS)

Xenical 110 mg x3 (fedme)

**24:** Mann født 1951 BMI 39

BT 125/95 - 115/85

AT<sub>1</sub>-blokker

Atacand 8 mg x 1

Seretide x 2