

Obesità e ipertensione arteriosa

Paolo Verdecchia¹, Bruno Trimarco²

¹Unità di Ricerca Clinica-Cardiologia Preventiva, S.C. di Cardiologia, Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia,
²Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Università degli Studi "Federico II", Napoli

Key words:

Body mass index;
Epidemiology;
Hypertension; Leptin;
Nitric oxide; Obesity;
Waist circumference.

A significant association between hypertension and obesity has been noted in several epidemiological studies. In particular, a progressive increase has been demonstrated, both in men and women, in the prevalence of hypertension in relation to the different measures of obesity. Such association is independent of age, gender, and also probably the ethnic group. It has also been shown that obesity may antedate and predict the development of hypertension. Even among subjects with normal or optimal blood pressure, the obese subjects are more likely to develop high blood pressure levels in the following years. The opposite can also be true. Hypertensive subjects are more likely to develop obesity than normotensive ones. It has been suggested that initial sympathetic hyperactivity may lead to high blood pressure and progressive hyperstimulation, followed by down-regulation, of β -adrenergic receptors, with subsequent development of obesity because of the lesser β -adrenoceptor that induces dissipation of calories. Visceral obesity seems to be more important than subcutaneous obesity with respect to high blood pressure. Finally, in addition to the well established relation between low weight at birth and adult hypertension, it has also been shown that any transient increases in body weight may be paralleled by increases in blood pressure at any time in life. Obesity may be associated with hypertension through an increased sympathetic tone, increased fluid retention and insulin resistance. Animal models of hypertension associated with obesity may be suitable to investigate in detail the pathophysiological mechanisms of such association. In this setting decreased nitric oxide production and resistance to leptin have been identified as important determinants of obesity in hypertension. From a therapeutic standpoint, it is well known that weight reduction is associated with a drop in blood pressure. Unfortunately, however, obese hypertensive subjects who loose weight in the short term often do not succeed to maintain the weight loss, with consequent new gain in body weight and blood pressure. Thus, weight reduction should be maintained in the long term to elicit a sustained and effective antihypertensive efficacy.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-4): 54S-59S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Paolo Verdecchia

Unità di Ricerca Clinica-
Cardiologia Preventiva
S.C. di Cardiologia
Ospedale S. Maria
della Misericordia
Piazzale G. Menghini
06132 Perugia
E-mail: verdec@tin.it

Aspetti epidemiologici

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato in maniera inequivocabile la presenza di una significativa associazione tra ipertensione arteriosa ed obesità¹. L'obesità, condizione in rapida diffusione, può precedere, causare o aggravare uno stato di ipertensione arteriosa, potendo anche indurre resistenza alla terapia antipertensiva¹. Obesità ed ipertensione sono importanti fattori di rischio per malattie cardiovascolari. Non va trascurato che il paziente iperteso obeso che ha sviluppato una complicanza cardiovascolare può presentare ulteriori difficoltà nell'implementare decise modificazioni dello stile di vita (aumento dell'attività fisica, ecc.), con conseguente aggravamento del circolo vizioso. Alla luce di queste considerazioni, la Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa ha recentemente ritenuto di costituire un gruppo di studio dedicato all'argomento¹.

Associazione ipertensione arteriosa-obesità

Numerose indagini eseguite nel corso degli ultimi decenni hanno mostrato una relazione continua e diretta tra valori di pressione arteriosa (PA) e misure di obesità²⁻⁴. Per citare studi relativamente recenti, il terzo National Health and Nutrition Examination Survey, eseguito in due fasi tra gli anni 1988 e 1994, ha permesso di esaminare, in un consistente campione nordamericano di ambo i sessi, la relazione tra grado di obesità e prevalenza di ipertensione arteriosa, definita da una PA >140/90 mmHg ovvero da una precedente diagnosi e/o trattamento farmacologico per l'ipertensione⁵. La Figura 1 mostra l'incremento, lineare e sostanzialmente sovrapponibile nei due sessi, nella prevalenza di ipertensione arteriosa con le classi di indice di massa corporea (BMI) a partire dalla condizione di normopeso. Al di sopra di valori di BMI di 30 kg/m², il 50% o più dei soggetti risulta affetto da ipertensione arteriosa. In questo studio, an-

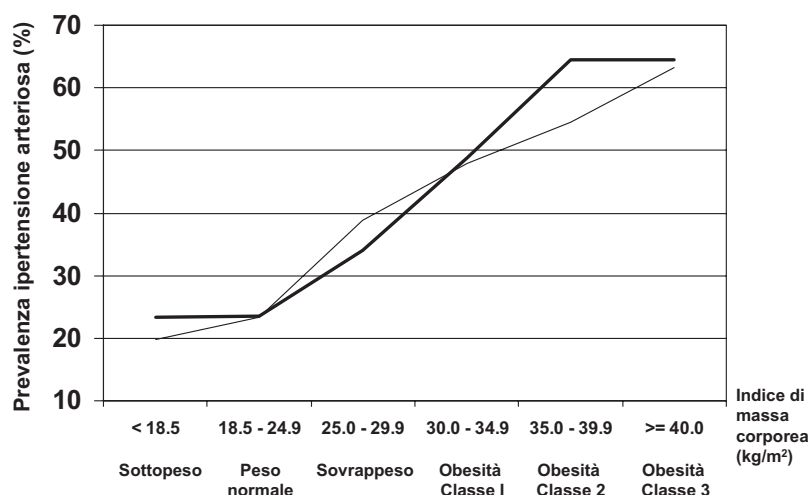


Figura 1. Relazione tra indice di massa corporea e prevalenza dell'ipertensione arteriosa nel terzo National Health and Nutrition Examination Survey⁵. La linea spessa denota il sesso maschile e la linea sottile il sesso femminile.

che il diabete mellito, l'ipercolesterolemia e la prevalenza di cardiopatia ischemica sono risultati direttamente correlati con la classe di BMI⁵.

Altre indagini hanno preso in esame la relazione delle misure di obesità con i valori di PA espressi come variabile continua. Ad esempio, in un campione di circa 6000 soggetti partecipanti al progetto MONICA (MONItoring trends and determinants in CARdiovascular disease), è stata presa in esame la relazione tra PA e due misure di obesità, BMI e circonferenza della vita, in una popolazione svizzera ed una appartenente alle isole Seychelles⁶. In un modello di regressione multipla che ha tenuto conto dell'effetto di diverse variabili confondenti, si è notato un incremento di 1 mmHg di PA sistolica per ogni aumento di BMI di 1.7 kg/m² nei maschi e di 1.3 kg/m² nelle femmine. Analogamente, si è verificato un aumento di 1 mmHg di PA sistolica per ogni aumento di circonferenza della vita di 4.5 cm nei maschi e di 2.5 cm nelle femmine. È interessante notare che tale relazione è risultata del tutto sovrapponibile nella popolazione svizzera e in quella vivente alle isole Seychelles, suggerendo quindi l'assenza di fattori etnici sulla relazione tra PA ed obesità.

La non influenza dell'etnia sulla relazione tra PA ed obesità non sembrerebbe confermata in uno studio che ha messo in relazione l'attività nervosa simpatica, valutata mediante microneurografia, con il contenuto di grasso corporeo e l'insulinemia in un gruppo di soggetti caucasici e di indiani Pima, modello di gruppo etnico a bassa prevalenza di ipertensione arteriosa⁷. Sebbene la PA sia risultata direttamente associata con l'attività nervosa simpatica e il contenuto di grasso corporeo in entrambi i gruppi di soggetti, l'attività nervosa simpatica è risultata direttamente correlata con il contenuto di grasso corporeo e l'insulinemia solo nei soggetti caucasici, non negli indiani Pima⁷. Il mancato incremento dell'attività nervosa simpatica con il contenuto di grasso corporeo negli indiani Pima potrebbe spiegare la lo-

ro bassa prevalenza di ipertensione e rappresentare un meccanismo fisiopatologico alla base di eventuali diversità etniche nei rapporti tra PA ed obesità.

L'obesità può precedere l'ipertensione arteriosa

Tra le varie indagini disponibili su questo argomento, un importante studio finlandese ha seguito per un periodo di 11 anni circa 17 000 soggetti⁸. Durante questo periodo 1600 soggetti hanno presentato ipertensione arteriosa richiedente terapia farmacologica. Il BMI all'esame basale ha mostrato una relazione significativa con la successiva probabilità di sviluppare ipertensione richiedente terapia: rispetto ai soggetti con BMI <25 kg/m², il rischio è aumentato del 21% (maschi) e 25% (femmine) nei soggetti sovrappeso, e del 74% (maschi) e 37% (femmine) negli obesi⁸.

In una coorte di 967 indiani di tribù diverse, caratterizzati da un'elevata prevalenza di obesità e seguiti per circa 8 anni, sono state studiate le variabili predittive di futura insorgenza di ipertensione arteriosa tra i soggetti inizialmente con PA <120/80 mmHg⁹. Sia la circonferenza addominale all'esame basale ($p = 0.02$) sia le modificazioni della circonferenza addominale tra l'esame basale e il quarto anno di follow-up ($p = 0.02$) sono risultati fattori predittivi dello sviluppo di ipertensione arteriosa all'ottavo anno di osservazione, anche dopo aggiustamento per alcune variabili confondenti. Anche lo sviluppo di diabete mellito al quarto anno di osservazione è risultato fattore predittivo di nuova ipertensione negli anni successivi.

Nel complesso, dunque, è possibile affermare che anche in soggetti con PA normale o addirittura ottimale, la presenza di obesità può favorire il successivo sviluppo di ipertensione arteriosa.

L'ipertensione arteriosa può precedere l'obesità?

Nello studio di Framingham, il rischio di sviluppo di obesità nel corso di 12 anni di osservazione sulla base

dei livelli di PA all'ingresso in soggetti di sesso maschile è stato pari a 1.62 in quelli con PA $\geq 160/95$ mmHg, 1.02 in quelli con PA tra 140/90 e 164/94 mmHg, e 0.79 in quelli con PA $< 140/90$ mmHg. Nelle femmine, i valori corrispondenti di rischio sono stati pari a 1.45, 1.28 e 0.75⁴. Risultati sostanzialmente simili sono stati ottenuti nello studio Tecumseh¹⁰.

Sulla base di questi e di altri risultati, Julius et al.¹¹ hanno ipotizzato che un aumento del tono di base del sistema nervoso simpatico potrebbe portare ad un'iperstimolazione, e successivamente ad una *down-regulation*, dei β -recettori adrenergici. Secondo questa linea di ipotesi, l'ipertono simpatico indurrebbe una condizione di ipertensione arteriosa in una prima fase. Successivamente, poiché la stimolazione dei β -recettori adrenergici aumenta il consumo e la dissipazione di calorie, la *down-regulation* di questi recettori potrebbe accompagnarsi a ridotto consumo calorico ed adipogenesi¹¹.

Obesità sottocutanea o viscerale?

Una recente analisi dello studio di Framingham ha valutato la relazione tra grasso sottocutaneo e grasso viscerale addominale con una serie di parametri tra cui la PA¹². Il grasso viscerale e quello sottocutaneo sono stati misurati mediante tomografia computerizzata. Dopo aggiustamento per l'età, la PA sistolica ha mostrato un coefficiente di correlazione pari a 0.26 con il grasso sottocutaneo e 0.30 con il grasso viscerale nelle femmine, e pari a 0.18 con il grasso sottocutaneo e 0.24 con il grasso viscerale nei maschi. Un'analisi di regressione multipla ha confermato il significativo incremento sia del grasso sottocutaneo che di quello viscerale con la PA in entrambi i sessi, ma con una interazione tra PA e tipo di grasso statisticamente significativa solo nel sesso maschile. Pertanto questi dati suggeriscono che il grasso viscerale influenzi in misura superiore la PA nel sesso maschile rispetto al sesso femminile¹².

Peso alla nascita, obesità giovanile e ipertensione arteriosa

Come è noto, quanto minore è il peso alla nascita, tanto maggiore è la PA nella vita adulta. Una metanalisi di 55 studi ha mostrato che per ogni aumento di 1 kg di peso alla nascita vi è una riduzione di 1-2 mmHg della PA da adulto¹³.

In aggiunta all'impatto esercitato dal peso alla nascita, incrementi del peso corporeo e degli altri indici di obesità non solo in età giovanile, ma probabilmente in qualsiasi momento nel corso della vita, possono tradursi in successivi aumenti della PA. Un recente studio che ha esaminato 9297 soggetti nati nel 1958 nel Regno Unito ha mostrato che, ad ogni livello di peso alla nascita, un eccessivo incremento ponderale nei primi 7 anni di vita si associa ad un aumento della PA in età adulta. Inoltre, in qualunque periodo della vita, qualsiasi incremento di BMI si associa ad un successivo incremento di PA nell'età adulta, e tale incremento di PA

appare maggiormente spiccato nei soggetti con più basso peso alla nascita¹⁴. È evidente che questi risultati sono una forte spinta verso iniziative tese a ridurre gli indici di obesità in qualunque periodo della vita.

Aspetti fisiopatologici

Ordinariamente viene considerato il rapporto tra obesità ed ipertensione nell'ottica dell'osservazione che spesso l'obesità si complica con lo sviluppo di ipertensione a causa dell'aumento del tono simpatico ed annessa insulino-resistenza, e dell'espansione del volume plasmatico tipici dell'obeso.

Ipervolemia e ipertono simpatico

Nei soggetti ipertesi con BMI normale, l'ipertensione arteriosa è tipicamente associata ad un aumento delle resistenze vascolari periferiche, con valori spesso normali della gettata cardiaca e della volemia ed alterazione della curva pressione-natriuresi a livello renale (in altri termini, valori più elevati di PA sono necessari negli ipertesi rispetto ai normotesi per mantenere identici livelli di natriuresi)¹⁵. Nei soggetti obesi ed ipertesi gli elevati livelli pressori sembrano riconoscere meccanismi di base essenzialmente rappresentati da un aumento della gettata cardiaca, della volemia (quest'ultima secondaria alla ritenzione di ioni sodio a livello tubulare renale) e dell'attività del sistema nervoso simpatico¹⁵⁻¹⁷. È interessante rilevare, nei soggetti ipertesi obesi, l'incremento di attività del sistema nervoso simpatico nonostante la ritenzione di liquidi e l'incremento della volemia¹⁵. Secondo alcuni, i soggetti ipertesi obesi sono caratterizzati anche da alterazioni parenchimali renali e riduzione del numero di nefroni funzionanti, che possono contribuire alla ritenzione idrica e all'alterazione della curva pressione-natriuresi¹⁵. Inoltre, a differenza dei soggetti obesi normotesi, nei quali si assiste ad un aumento dell'*output* simpatico a livello renale, ma tipicamente non a livello cardiaco, nei soggetti obesi ipertesi l'*output* simpatico è localizzato sia a livello renale che a livello cardiaco¹⁶. È anche interessante rilevare che l'iperattività simpatica tipica dei soggetti ipertesi obesi, pur essendo in grado di aumentare i livelli di PA, non contribuisce in misura efficace alla riduzione del dispendio energetico¹⁶.

Un importante meccanismo alla base della ritenzione di liquidi nei soggetti ipertesi obesi è rappresentato dall'iperinsulinismo. L'insulina promuove riassorbimento di sodio e di liquidi sia agendo direttamente a livello del tubulo renale, sia causando una stimolazione del sistema nervoso simpatico¹⁷.

Apnea notturna e ipertensione arteriosa

La sindrome da apnea notturna, spesso associata ad obesità, viene frequentemente trascurata nella valutazione del paziente iperteso. Circa il 40% dei soggetti ipertesi presenta un qualche grado di sindrome da

apnea notturna e circa il 50% dei soggetti con sindrome da apnea notturna documentata presenta anche ipertensione arteriosa¹⁸. Più numerosi sono gli episodi notturni di tale sindrome, più elevata è la PA¹⁸. Purtroppo, la sindrome da apnea notturna viene correttamente diagnosticata solo in circa il 10% dei casi. La dimostrazione che la relazione tra sindrome da apnea notturna e ipertensione non è casuale, ma causale, sta nell'evidenza che il trattamento di questa sindrome con manovre di pressione positiva intermittente riduce significativamente la PA, che tende nuovamente ad aumentare con l'interruzione della terapia.

Modelli sperimentali

Di estremo interesse, dal punto di vista nosografico, è il rapporto tra ipertensione arteriosa essenziale ed obesità. Esistono dei modelli sperimentali che associano le due condizioni.

Un esempio in questo contesto è rappresentato dal topo con ablazione del gene che codifica per l'ossido nitrico-sintetasi di origine endoteliale. Questo animale presenta contemporaneamente obesità ed ipertensione, quest'ultima legata alla mancata sintesi di ossido nitrico, visto che la somministrazione di farmaci che bloccano l'ossido nitrico-sintetasi non modifica i livelli pressori negli animali transgenici mentre induce aumento della PA sistolica e diastolica negli animali di controllo, così da annullare la differenza esistente tra i due ceppi in condizioni basali¹⁹. La distruzione del gene dell'ossido nitrico-sintetasi di origine endoteliale determina anche un'alterazione della biogenesi mitocondriale²⁰ che, aumentando l'efficienza alimentare, comporta un progressivo aumento del peso corporeo che porta allo sviluppo di obesità.

In particolare, l'aumento del peso corporeo deriva da un bilancio energetico positivo, dovuto al fatto che l'apporto calorico supera la spesa energetica ossidativa a livello del tessuto muscolare scheletrico e di quello adiposo bruno con conseguente accumulo di energia, come tessuto adiposo bianco, e crescita del peso corporeo. Anche questo carattere fenotipico è legato alla carenza di ossido nitrico che, negli adipociti del grasso bruno, è in grado di modulare, attraverso un meccanismo legato al cGMP, diverse funzioni biologiche tra cui la proliferazione cellulare e la biogenesi mitocondriale²⁰.

D'altra parte l'obesità, in generale, è associata ad uno stato cronico di infiammazione del tessuto muscolare e di quello adiposo, caratterizzata dal punto di vista istologico da un'infiltrazione di macrofagi e dal punto di vista biochimico da un'anomala produzione di mediatori dell'infiammazione, quali il fattore di necrosi tumorale (TNF)- α ²¹⁻²³ e l'ossido nitrico-sintetasi inducibile²⁴.

Questo stato infiammatorio è associato ad un deficit di produzione di energia sotto forma di ATP^{25,26} ed un contemporaneo eccesso di sintesi di grasso e leptina, che si accompagna a leptino-resistenza nel cervello^{27,28}.

Queste alterazioni determinano una riduzione di circa 4 volte dell'espressione dell'ossido nitrico-sintetasi endoteliale che contribuisce allo sviluppo dell'obesità. Infatti, l'integrazione alimentare con L-arginina, che aumenta la produzione di ossido nitrico, è in grado di ridurre la massa adiposa in ratti obesi²⁹.

Analogamente, pazienti obesi presentano un deficit di accumulo di energia, sotto forma di ATP^{30,31}, che si accompagna ad un aumento dell'appetito ed una ridotta tolleranza allo sforzo e facile esauribilità dovute ad una insufficiente biogenesi mitocondriale. Questi fenomeni sono verosimilmente legati agli elevati livelli di TNF- α che, attraverso la stimolazione dei suoi recettori p55, induce un'elevata produzione di radicali liberi dell'ossigeno che, riducendo la disponibilità funzionale di ossido nitrico, alterano la biogenesi mitocondriale. La somministrazione di dosi crescenti di TNF- α esogeno determina una riduzione dose-dipendente del consumo di ossigeno; la contemporanea aggiunta di un donatore di ossido nitrico riduce le conseguenze negative della somministrazione di TNF- α ³².

In conclusione, la riduzione di ossido nitrico, riducendo la produzione di energia, determina senso di astenia e favorisce l'accumulo di tessuto adiposo anche perché spinge ad una vita sedentaria; al tempo stesso la resistenza alla leptina attenua l'effetto antianoressico di questo ormone suggerendo un'erronea sensazione della necessità di assumere cibo; in questo modo si sviluppa e cresce l'obesità.

Obesità e terapia antipertensiva

Non vi sono dubbi che nei soggetti ipertesi obesi la riduzione del peso corporeo si associ ad una chiara riduzione della PA. Una metanalisi ha dimostrato che per una riduzione di peso corporeo di 5.1 kg, la PA diminuisce in media di 4.4/3.6 mmHg³³. È interessante constatare che la riduzione dei valori di PA a seguito del calo ponderale si manifesta sia nei soggetti normotesi sia nei soggetti ipertesi. Se da un lato esiste una relazione tra calo ponderale e calo pressorio, è purtroppo anche vero che i soggetti ipertesi tendono, nel lungo termine, a recuperare i chilogrammi di peso perduti e, contemporaneamente, a risalire anche in termini di valori pressori. Come ha chiaramente dimostrato lo studio Trials of Hypertension Prevention (TOHP) II, il beneficio antipertensivo sembra manifestarsi solo nei soggetti che riescono a mantenere, nel tempo, il calo ponderale iniziale³⁴.

L'estrema importanza del calo ponderale nei soggetti ipertesi obesi è anche data dal fatto che l'obesità è un'importante causa di ipertensione resistente al trattamento³⁵. Le recenti linee guida congiunte ESH/ESC sulla diagnosi e il trattamento dell'ipertensione arteriosa hanno ribadito questo concetto, includendo l'obesità tra le cause principali di ipertensione resistente al trattamento farmacologico³⁶.

Riassunto

Una significativa associazione tra ipertensione arteriosa ed obesità è stata evidenziata in numerosi studi epidemiologici. In particolare, esiste un incremento lineare e sostanzialmente sovrapponibile nei due sessi nella prevalenza di ipertensione arteriosa con il progressivo aumento dell'indice di massa corporea a partire dalla condizione di normopeso. Tale relazione è sicuramente indipendente dall'età e dal sesso, e probabilmente anche dall'appartenenza etnica. È stato anche visto che l'obesità può precedere e predire una condizione di ipertensione arteriosa. Anche in soggetti con pressione arteriosa normale o addirittura ottimale, la presenza di obesità si associa ad un più frequente successivo sviluppo di ipertensione arteriosa. Potrebbe essere vero anche il contrario, che cioè l'ipertensione arteriosa venga a precedere una condizione di obesità, probabilmente attraverso un'iperattività simpatica iniziale, con successiva *down-regulation* dei recettori β -adrenergici e conseguente ridotta dissipazione calorica. L'obesità viscerale sembra essere più importante di quella parietale ai fini dell'induzione di ipertensione arteriosa. Infine, in aggiunta al ben noto impatto esercitato dal peso alla nascita sulla successiva comparsa di ipertensione arteriosa, successivi incrementi del peso corporeo e degli altri indici di obesità in qualsiasi momento nel corso della vita possono tradursi in aumenti della pressione arteriosa. L'obesità può associarsi ad ipertensione attraverso l'aumento del tono simpatico, con annessa insulino-resistenza ed espansione del volume plasmatico tipici dell'obeso. Esistono inoltre modelli sperimentali animali che associano le due condizioni. La riduzione di ossido nitrico, riducendo la produzione di energia, determina senso di astenia e favorisce l'accumulo di tessuto adiposo. D'altra parte, la resistenza alla leptina attenua l'effetto antianorettico di questo ormone suggerendo un'erronea sensazione della necessità di assumere cibo. Da un punto di vista terapeutico, è noto che la riduzione del peso corporeo si accompagna ad un importante effetto antipertensivo sia negli obesi ipertesi che negli obesi normotesi. Studi recenti hanno dimostrato che il calo ponderale deve essere persistente per accompagnarsi ad un importante effetto antipertensivo. Purtroppo, molti soggetti non mantengono il calo ponderale iniziale nel lungo termine, riguadagnando così peso corporeo ed elevati livelli pressori.

Parole chiave: Circonferenza addominale; Epidemiologia; Indice di massa corporea; Ipertensione arteriosa; Leptina; Obesità; Ossido nitrico.

Bibliografia

1. Jordan J, Engeli S, Redon J, et al, for the European Society of Hypertension Working Group on Obesity. European Society of Hypertension Working Group on Obesity: background, aims and perspectives. *J Hypertens* 2007; 25: 897-900.
2. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure: findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA* 1978; 240: 1607-10.
3. Cassano PA, Segal MR, Vokonas PS, Weiss ST. Body fat distribution, blood pressure, and hypertension: a prospective cohort study of men in the normative aging study. *Ann Epidemiol* 1990; 1: 33-48.
4. Kannel WB, Brand N, Skinner JJ Jr, Dawber TR, McNamara PM. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. *Ann Intern Med* 1967; 67: 48-59.
5. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz

- WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282: 1523-9.
6. 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.
7. Weyer C, Pratley RE, Snitker S, Spraul M, Ravussin E, Tataranni PA. Ethnic differences in insulinemia and sympathetic tone as links between obesity and blood pressure. *Hypertension* 2000; 36: 531-7.
8. Hu G, Barengo NC, Tuomilehto J, Lakka TA, Nissinen A, Jousilahti P. Relationship of physical activity and body mass index to the risk of hypertension: a prospective study in Finland. *Hypertension* 2004; 43: 25-30.
9. de Simone G, Devereux RB, Chinali M, et al, for the Strong Heart Study Investigators. Risk factors for arterial hypertension in adults with initial optimal blood pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2006; 47: 162-7.
10. Julius S, Jamerson K, Mejia A, Krause L, Schork N, Jones K. The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk: Tecumseh Blood Pressure study. *JAMA* 1990; 264: 354-8.
11. Julius S, Valentini M, Palatini P. Overweight and hypertension: a 2-way street? *Hypertension* 2000; 35: 807-13.
12. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116: 39-48.
13. Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet* 2002; 360: 659-65.
14. Li L, Law C, Power C. Body mass index throughout the life-course and blood pressure in mid-adult life: a birth cohort study. *J Hypertens* 2007; 25: 1215-23.
15. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003; 41 (Pt 2): 625-33.
16. Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL, et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 1125-33.
17. Sarafidis PA, Bakris GL. The antinatriuretic effect of insulin: an unappreciated mechanism for hypertension associated with insulin resistance? *Am J Nephrol* 2007; 27: 44-54.
18. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283: 1829-36.
19. Shesely EG, Maeda N, Kim HS, et al. Elevated blood pressures in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 1376-81.
20. Nisoli E, Clementi E, Paolucci C, et al. Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide. *Science* 2003; 299: 896-9.
21. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115: 1111-9.
22. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.
23. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409-15.
24. Perreault M, Marette A. Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protects against obesity-linked insulin resistance in muscle. *Nat Med* 2001; 7: 1138-43.
25. Wlodek D, Gonzales M. Decreased energy levels can cause and sustain obesity. *J Theor Biol* 2003; 225: 33-44.

26. Boudina S, Sena S, O'Neill BT, Tathireddy P, Young ME, Abel ED. Reduced mitochondrial oxidative capacity and increased mitochondrial uncoupling impair myocardial energetics in obesity. *Circulation* 2005; 112: 2686-95.
27. Munzberg H, Myers MG Jr. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat Neurosci* 2005; 8: 566-70.
28. Nisoli E, Falcone S, Tonello C, et al. Mitochondrial biogenesis by NO yields functionally active mitochondria in mammals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 16507-12.
29. Fu WJ, Haynes TE, Kohli R, et al. Dietary L-arginine supplementation reduces fat mass in Zucker diabetic fatty rats. *J Nutr* 2005; 135: 714-21.
30. Lennmarken C, Sandstedt S, von Schenck H, Larsson J. Skeletal muscle function and metabolism in obese women. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10: 583-7.
31. Green HJ. Mechanisms of muscle fatigue in intense exercise. *J Sports Sci* 1997; 15: 247-56.
32. Valerio A, Cardile A, Cozzi V, et al. TNF- α downregulates eNOS expression and mitochondrial biogenesis in fat and muscle of obese rodents. *J Clin Invest* 2006; 116: 2791-8.
33. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42: 878-84.
34. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, et al, on behalf of the Trials for the Hypertension Prevention Research Group. 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.
35. Tykarski A. Resistant hypertension. *Blood Press Suppl* 2005; 2: 42-5.
36. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.