

Obezita a artériová hypertenzia

Ľ. Gašpar¹, P. Poliak², M. Makovník¹, S. Hlinšťáková¹, B. Krahulec¹, T. Pišková¹, M. Bendžala¹

¹ II. interná klinika Lekárskej fakulty UK a FNsP Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FESC

² I. anestéziologicko-resuscitačná klinika Lekárskej fakulty UK a FNsP Bratislava, Slovenská republika, prednosta MUDr. Juraj Koutun, CSc.

Súhrn: Obezita je nezávislý rizikový faktor pre vývoj a progresiu artériovej hypertenzie, kardiovaskulárnych ochorení a chronických obličkových ochorení. Narastá počet dôkazov o tom, že obezita a asociované metabolické abnormality môžu vyvolať a urýchliť obličkové komplikácie v rámci esenciálnej hypertenzie. Zoskupenie obezity s ďalšími komponentmi metabolického syndrómu môže mať dôležitý dôsledok pre prevenciu, obzvlášť z aspektu ovplyvnenia viscerálnej obezity s očakávaním priaznivého efektu na kardiovaskulárnu a renálnu morbiditu.

Kľúčové slová: obezita – artériová hypertenzia – metabolický syndróm – patofyziologické vzťahy

Obesity and arterial hypertension

Summary: Obesity is an independent risk factor for the development and progression of hypertension, cardiovascular disease and chronic kidney disease. There is growing evidence that obesity and associated metabolic abnormalities may induce and accelerate renal complications in essential hypertension. The clustering of obesity and other features of the metabolic syndrome might have important implications for prevention, particularly with regard to whether interventions targeted at visceral obesity would have beneficial effects on cardiovascular and renal morbidity.

Key words: obesity – arterial hypertension – metabolic syndrome – pathophysiological relationship

Úvod

Obezita je chronické progresívne ochorenie charakterizované akumuláciou tuku s mnohopočetnými orgánovo špecifickými patologickými následkami, ktoré významne ovplyvňujú ako morbiditu, tak aj kvalitu a dĺžku života obézneho jedinca.

Prevalencia obezity sa v mnohých krajinách Európskej únie od roku 1980 strojnásobila a alarmujúco sa ďalej zvyšuje. Len za posledných 10 rokov sa počet obéznych zvýšil o 10–40%. Obezita je zodpovedná za 2–8% nákladov a 10–13% úmrtí v regióne Európskej únie. Nadmernú hmotnosť a obezitu má v Európskom regióne viac ako 50% obyvateľov. 20% detí a adolescentov má nadmernú hmotnosť a 1/3 z nich obezitu [1]. Údaje z USA poukazujú na to, že 65% tamojšej populácie má nadmernú hmotnosť a 31% je obéznych. Tieto údaje svedčia o epidemickom výskyte obezity, a preto i WHO považuje zvrátenie tohto trendu za jednu zo svojich priorít [2].

V tab. 1 sú príklady spojenia obezity s množstvom pridružených ochorení a stavov.

Abdominálna adipozita ako kardiovaskulárny rizikový faktor je spojená so zložkami metabolického syndrómu, menovite s inzulínovou rezistenciou, porušeným metabolizmom glukózy, artériovou hypertenziou a dyslipidémiou. S týmito zložkami je veľmi úzko spojený proces urýchlenia aterosklerózy a jej závažných systémových komplikácií. Dôležité je skutočnosť, že efekt týchto zložiek (faktorov) sa vzájomnou kombináciou jednoducho ne-sčítava, ale znásobuje.

Obezita a nadhmotnosť sú dôležitým markerom vzniku ischemickej choroby srdca a vedú k zvyšovaniu kardiovaskulárnej a cerebrovaskulárnej morbidita a mortality [3].

Tukové tkanivo je endokrinným orgánom. Syntetizuje a uvoľňuje viaceré špecifické komponenty, napr. kortizol, estrogén, leptín, adiponektín, rezistín, neesterifikované voľné mastné kyseliny, interleukín 6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α), inhibítora aktivátora plazminogénu-1 (PAI-1) a iné. Tieto sa potom spolupodieľajú na celkovom

Tab. 1. Obezita je spojená s množstvom pridružených ochorení a stavov.

- **kardiovaskulárne ochorenia:** ischemická choroba srdca, infarkt myokardu, systémová artériová hypertenzia, aterogénna dyslipidémia, náhla cievna mozgová príhoda
- **onkologické ochorenia:** endometriálny a ovariálny karcinóm, karcinóm prostaty, prsníka, rekta, obličiek, pečene, žľáz
- diabetes mellitus 2. typu a inzulínová rezistencia
- steatóza pečene
- osteoartropatie
- hlboká žilová trombóza a pľúcna embólia
- chronické obličkové zlyhávanie
- syndróm polycystických ovárií
- hyperurikémia
- žľázové kamene
- poruchy reprodukcie
- lumboischialgický syndróm
- ventilačné pľúcne komplikácie
- syndróm spánkového apnoe
- psychologické a sociálne problémy
- komplikácie v tehotenstve
- komplikácie v perioperačnom období

kardiometabolickom riziku u daného pacienta [4].

Mnohé epidemiologické štúdie poukazujú na to, že prevalencia hypertenzie sa zvyšuje progresívne so zvyšujúcim sa BMI (body mass index) ako u mužov, tak aj u žien. Vzťah medzi BMI a krvným tlakom (TK) je silnejší pre systolický (STK) ako pre diastolický (DTK) krvný tlak. Údaje zo štúdie NHANES III [5] jasne indikujú, že riziko rozvoja artériovej hypertenzie je v úzkom vzťahu ako k obvodu pásu, tak aj k pomeru pás/boky (WHR).

Vo všeobecnosti sa odhaduje, že približne v 75 % hypertenzie u mužov a v 65 % hypertenzie u žien je prítomná nadmerná hmotnosť alebo obezita. Údaje z fínskej populačnej štúdie predpokladajú až 85 % prevalenciu hypertenzie u osôb s BMI nad 25 kg/m² [6]. Obezita a obzvlášť centrálna obezita vedie ku zvýšeniu kardiovaskulárneho rizika. Výsledky populačných štúdií poukazujú na to, že aspoň 2/3 prevalence hypertenzie môžu byť priamo prisúdené vplyvu obezity [7].

Patofyziologické zmeny v kardiovaskulárnom systéme pri obezite

Pri obezite dochádza ku zmenám v základných charakteristikách cirkulácie, ako je vývrhový a minútový objem srdca, periférna cievna rezistencia, zmeny v distribúcii prietoku. V asociácii s inými rizikovými faktormi dochádza k rozvoju artériovej hypertenzie a ischemickej choroby srdca. Stupeň obezity priamo koreluje so srdcovým výdajom a je inverzne asociovaný so systémovou vaskulárnou rezistenciou. Zvýšenie srdcového výdaja u obéznych vyplýva zo zvýšenia vývrhového objemu, kým srdcová frekvencia s BMI nekoreluje [8,9]. Vývrhový objem súvisí pravdepodobne so zvýšeným intravaskulárnym objemom (neobézni 50 ml/kg vs obézni 75 ml/kg). Centrálny typ obezity sa však asociuje s nižším srdcovým výdajom a vyššou celkovou periférnou cievnu rezistenciou, pričom odchýlka uvedených pa-

rametrov sa ešte zvyšuje pri mentálnom strese. Prietok krvi splanchnikom je zvýšený o 20 %, prietok obličkami a mozgom ostáva nezmenený [10]. Distribúcia telesného tuku vplyva na morfológiu svalstva a na hustotu kapilárnej siete. Osoby s väčším obvodom pásu majú menej svalových vlákien typu I a viac vlákien typu IIB. Typ IIB má o 20–30 % nižšiu hustotu kapilárnej siete. V prípade stresovej reakcie sa dá predpokladať nižšia vazodilatačná odpoveď v svalstve s následnou menej efektívnou splanchnickou vazokonstrikciou pri obrannej stresovej reakcii. Abdominálny typ obezity sa spája so zvýšenou aktivitou hypotalamo-adrenokortikálnej osi, neuroendokrinne spojennej s obrannou reakciou [11,12].

U obéznych osôb sa vyskytuje vyšší srdcový výdaj, cirkulujúci intravaskulárny objem a zvýšená spotreba kyslíka, avšak celkový prietok krvi vo vzťahu k telesnej hmotnosti je znížený. Pri obezite je bežná i zvýšená aktivita sympatiku. Jeho dlhodobá aktivácia môže spôsobiť hypertenziu periférnou vazokonstrikciou a zvýšením tubulárnej reabsorpcie. Štúdiom regionálnej aktivity sympatiku u obéznych osôb sa zistil nadbytok noradrenalínu vo vzťahu k obličkám ako kľúčovému orgánu kardiovaskulárnej homeostázy. Ako obezita, tak i hypertenzia vedú k rozvoju hypertrofie ľavej komory a následnej poruche diastolickej funkcie [13].

Tukové tkanivo je prostredníctvom viacerých mechanizmov priamo zapojené do patogenézy artériovej hypertenzie. Tieto zahŕňajú alteráciu renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS), zvýšenie aktivity sympatického nervového systému, inzulínovej rezistencie, leptínovej rezistencie, alteráciu koagulačných a zápalových faktorov s rozvojom endotelovej dysfunkcie. Aktivácia adipózneho RAAS je včlenená obzvlášť do vzniku a rozvoja hypertenzie pri centrálnom (viscerálnom) type obezity. Najmä pri tomto type obezity je zvýšená hladina plazmatického aldosterónu [14]. Príčinou jeho zvýšenia môže byť produkcia po-

tentných mineralokortikoidy-uvoľňujúcich faktorov, alebo účinok oxidovaných zlúčenín kyseliny linolénovej na syntézu aldosterónu [15]. Leptín predstavuje spojnicu medzi adipozitou a zvýšenou aktivitou sympatiku. Popri účinkoch na chuť do jedla a metabolizmus zvyšuje cestou hypotalamu krvný tlak pomocou aktivácie sympatiku [16]. Pochopenie úlohy leptínu v patofyziológii hyperaktivity sympatiku u obéznych uľahčuje koncept selektívnej leptínovej rezistencie. Leptínom indukované zvýšenie renálnej sympatickej aktivity a krvného tlaku je mediované ventromediálnou a dorzomediálnou časťou hypotalamu [17]. Selektivita sa vzťahuje na odlišné signálne cesty distálne od leptínového receptora. Fosfoinozitol-3 kináza je dôležitou intracelulárnou signálnou cestou pre kontrolu renálneho sympatiku, pretože inhibíciou tohto enzýmu sa sympatická aktivita znižuje. Melanokortínový systém je taktiež dôležitou regulačnou osou s účinkom na renálny sympatikus a krvný tlak [18].

Artériová hypertenzia sa podieľa na zvýšení kardiovaskulárnej a cerebrovaskulárnej morbidita a mortality prostredníctvom vplyvu na aterogénu viacerými mechanizmami: vedie k endotelovej dysfunkcii so zhoršením odpovede na vazodilatačne pôsobiace látky, k zvýšeniu cievnej permeability pre makromolekuly (aj pre lipoproteíny), k zvýšenej produkcii vazokonstrikčne pôsobiaceho endotelínu a k zvýšeniu adhérencie leukocytov, tiež k remodelácii hladkej svaloviny vo veľkých tepnách, kým v malých tepnách spôsobuje zvýšenie cievneho tonusu. Zvýšenie hladiny angiotenzínu II a PDGF pôsobia ako rastové faktory na hladké svalové bunky médiu, ich efekt potencuje endotelín. Môže dôjsť aj k fenotypovej zmene hladkých svalových buniek ciev, čo zvyšuje ich proliferačný potenciál a ich odpoveď na rastové faktory [19].

Endotelová dysfunkcia v zmysle zníženej reaktivity na oxid dusnatý (NO) je typickou abnormalitou pri obezite. Poškodenie endotelálnej výstelky je zá-

važným rizikovým faktorom pre vznik kardiovaskulárneho ochorenia, pretože vedie ku štrukturálnym zmenám ako je prestavba intimy a média steny ciev. Silným faktorom pre vznik endotelovej dysfunkcie je zvýšená produkcia endotelínu-1 u pacientov s hypertenziou a obezitou. Blokáda receptorov pre endotelín-A vyvoláva významnú vazodilatáciu u osôb s nadmernou hmotnosťou a obezitou, avšak nie u chudých hypertenikov [20].

S obezitou sa spája niekoľko štrukturálnych a funkčných zmien obličiek. Aktivácia sympatiku a RAAS zvyšuje hladinu plazmatického aldosterónu s následným zvýšením obličkovej reabsorpcie sodíka, čo vedie k poškodeniu nátriumurézy a ku expanzii cirkulujúceho objemu krvi. Obezita môže zapríčiniť aj štrukturálne zmeny v obličkách, ktoré vedú ku chronickému obličkovému zlyhávaniu s ďalším zvýšením krvného tlaku. Úlohu pri poškodení obličiek môže mať i mechanický útlak tukovým tkanivom pri viscerálnom type obezity. Popri sympatikovom autonómnom nervovom systéme hrá úlohu i leptín, ktorý priamo pôsobí zvýšením oxidatívneho stresu s dokázateľným zvýšením hladiny izoprostanov v krvi a v moči, produktov lipoperoxidácie v tkanive obličky a v redukcii obličkovej aktivity akonitázy [21]. Obezita môže vyvolať glomerulárnu hyperfiltráciu, nadmernú albuminúriu a progresívnu stratu obličkových funkcií v dôsledku fokálnej segmentálnej glomerulosklerózy [22]. Počet nefrónov je u pacientov s primárnou hypertenziou redukovaný [23]. U pacientov s preexistujúcim obličkovým ochorením urýchľuje obezita progresiu ochorenia a obličkovej nedostatočnosti [24]. Štrukturálne poškodenie obličiek môže ďalej zvýšiť krvný tlak a predisponovať ku kardiovaskulárnym príhodám.

Patofyziologické zmeny respiračného systému pri obezite

Obezita, najmä abdominálny typ, je spájaná so zhoršením pľúcnych funk-

cií. Abdominálna obezita obmedzuje pokles bránice a expanziu pľúcneho parenchýmu v porovnaní s celkovou adipozitou, ktorá komprimuje hrudnú stenu. Kompresiou parenchýmu dochádza k poklesu expiračného rezervného objemu a funkčnej reziduálnej kapacity, čo znižuje compliance respiračného systému. U normokapnických obéznych je v kľude dychová práca zvýšená o 30 %, pri fyzickej záťaži môže byť nedostatočná práca limitom pre ďalšie zvyšovanie minútového objemu so vznikom relatívnej hypoventilácie. Produkty asociované s abdominálnym typom obezity, ako sérový leptín, CRP, leukocyty, fibrinogén majú inverzný vzťah k FEV₁, preto môže byť zápal spojením medzi zmenenou funkciou pľúc a mortalitou [25,26].

S obezitou sa spája syndróm spánkového apnoe a syndróm hypoventilácie obéznych (alveolárnej hypoventilácie). Pri syndróme spánkového apnoe dochádza v dôsledku pasívneho kolapsu faryngeálnej časti dýchacích ciest počas hlbokých fáz spánku ku chrápaniu a intermitentnej obštrukcii dýchacích ciest. Vzniknutá hypoxia a hyperkapnia spôsobuje rozrušenie normálnej kvality spánku s následnou somnolenciou počas dňa, vyvíja sa pľúcna a systémová vazokonstrikcia, polycytémia, pravostranné srdcové zlyhávanie. Relatívna hypoventilácia môže zapríčiniť progresívnu desenzitizáciu respiračných centier na hyperkapniu s následnou respiračnou insuficienciou.

Syndróm hypoventilácie obéznych je jedným z viacerých ochorení spojených s chronickou hyperkapniou a alveolárnou hypoventiláciou. Obezita je asociovaná so zvýšeným rizikom alveolárnej hypoventilácie a retencie oxidu uhličitého. Hypoxémia a zvýšený alveolo-arteriálny gradient kyslíka u pacientov so syndrómom hypoventilácie obéznych upozorňuje nielen na alveolárnu hypoventiláciu, ale aj na ventilačno-perfúzný nepomer.

Pacienti s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc a spánkovým apnoe, ako i pacienti so syndrómom hypoven-

tilácie obéznych majú okrem systémovej artériovej hypertenzie tiež vysokú prevalenciu pľúcnej artériovej hypertenzie [27,28].

Je zjavné, že obezitou podmienená hypertenzia je multifaktoriálnym ochorením. Obézni jedinci inklinujú k hypertenzii, ale aj naopak, hypertenzní jedinci inklinujú k nárastu hmotnosti. Ako Framinghamská, tak i Tecumseh štúdia ukázali, že budúci nárast hmotnosti je signifikantne väčší u hypertenikov než u normotenzných. Tento poznatok poukazuje na to, že hypertenici ešte s normálnou hmotnosťou majú zvýšené riziko vývoja obezity, a tým i ďalších komplikácií z nej vyplývajúcich [29].

Súvislosť medzi nárastom BMI a mortalitou dokumentuje analýza 57 prospektívnych štúdií [30]. U oboch pohlaví sa najnižšia mortalita zistila pri BMI 22,5–25 kg/m². Vo všetkých vekových kategóriách 35–59 rokov, 60–69 rokov, 70–79 rokov a 80–89 rokov sa zistil výrazný nárast mortality u osôb s BMI 25–50 kg/m². BMI v celom rozsahu 15–50 kg/m² takmer lineárne súvisel so systolickým a diastolickým tlakom krvi. Obezita bola významne spojená s diabetom. To vysvetľuje pozitívnu a približne log-lineárnu súvislosť BMI a nárastu počtu úmrtí z dôvodu ischemickej choroby srdca so 40% nárastom mortality pre ICHS na nárast BMI o každých 5 kg/m². Rovnaké výsledky sa zistili pre náhlu cievnu mozgovú príhodu. Mortalita z dôvodu zlyhania srdca a hypertenzie bola tiež silno spojená s vyššími hodnotami BMI.

Jednotlivé skupiny antihypertenzív sa významne odlišujú vo svojich metabolických efektoch. Treba ale prihliadať na významné rozdiely v tomto účinku medzi jednotlivými typmi preparátov v rámci samotných skupín, čo platí obzvlášť pre beta-blokátory. Z centrálnych pôsobiacich antihypertenzív bol dokázaný priaznivý efekt moxonidinu na redukciiu hmotnosti. Podávanie ACE inhibítorov ako i AT₁ blokátorov významne znižuje riziko diabetu 2. typu. Svojim komplexným priaznivým vplyvom

neovplyvňujú len samotnú hypertenziu, ale i celú kaskádu metabolických zmien, a preto sú preparáty ovplyvňujúce systém renín-angiotenzín základom farmakologickej liečby artériovej hypertenzie pri obezite a metabolickom syndróme. Zo skupiny sartanov je v tomto ohľade jedinečnou látkou telmisartan, ktorý významne zlepšuje inzulínovú senzitivitu. Z liekov, ktoré môžu nepriaznivo ovplyvniť hmotnosť a podmieniť jej prudký nárast, sú významnými obzvlášť psychofarmaká. Tento nepríjemný, vedľajší účinok možno pozorovať predovšetkým pri klasických neuroleptikách a tricyklických antidepresívach [31].

Literatúra

1. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T. The Challenge of Obesity in the WHO European Region and the Strategies for Response. World Health Organisation 2007. Available from: <http://www.euro.who.int/document/E90711.pdf>.
2. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005; 366: 1197–1209.
3. Narkiewicz K. Obesity and hypertension – the issue is more complex than we thought. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 264–267.
4. Bonora E. The metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Med* 2006; 38: 64–80.
5. Foley RN, Wang C, Collins AJ. Cardiovascular risk factor profile and kidney function stage in the US general population: the NHANES III study. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1270–1277.
6. Katarinen MJ, Nissinen AM, Vartiainen EA et al. Blood pressure levels and obesity trends in hypertensive and normotensive Finnish population from 1982 to 1997. *J Hypertens* 2000; 18: 253–262.
7. Krauss RM, Winston M, Fletcher RN et al. Obesity: impact on cardiovascular disease. *Circulation* 1998; 98: 1472–1476.
8. Messerli FH, Christie B, DeCarvalho H et al. Obesity and essential hypertension: hemodynamics, intravascular volume, sodium excretion, and plasma renin activity. *Arch Intern Med* 1981; 141: 81–85.
9. Kurtz TW, Klein U. Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers. *Hypertens Res* 2009; 32: 826–834.
10. Jern S, Bergbrant JS, Björntorp K et al. Relation of central hemodynamics to obesity and body fat distribution. *Hypertension* 1992; 19: 520–527.
11. Howell SJ, Sear JW, Foëx P. Hypertension, hypertensive heart disease and perioperative cardiac risk. *Br J Anaesth* 2004; 92: 570–583.
12. Rahmouni K, Correia M, Haynes WG et al. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension* 2005; 45: 9–14.
13. Redon J, Cifkova R, Laurent S et al. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. *J Hypertens* 2008; 26: 1891–1900.
14. Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension* 2004; 43: 518–524.
15. Goodfriend TL, Ball DL, Egan BM et al. Epoxy-keto derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. *Hypertension* 2004; 43: 358–363.
16. Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ et al. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension* 2002; 39: 496–501.
17. Marsh A, Fontes M, Killinger S et al. Cardiovascular responses evoked by leptin acting on neurons in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus. *Hypertension* 2003; 42: 488–493.
18. da Silva AA, Kuo JJ, Hall JE. Role of hypothalamic melanocortin 3/4-receptors in mediating chronic cardiovascular, renal, and metabolic actions of leptin. *Hypertension* 2004; 43: 1312–1317.
19. Fábryová Ľ. Vzťah viscerálnej obezity ku kardiometabolickým faktorom. *Via pract* 2008; 5: 122–125.
20. Cardillo C, Campia U, Iantorno M et al. Enhanced vascular activity of endogenous endothelin-1 in obese hypertensive patients. *Hypertension* 2004; 43: 36–40.
21. Beltowski J, Wójcicka G, Marciniak A et al. Oxidative stress, nitric oxide production and renal sodium handling in leptin-induced hypertension. *Life Sci* 2004; 74: 2987–3000.
22. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498–1509.
23. Keller G, Zimmer G, Mall G et al. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 101–108.
24. Praga M, Hernández E, Herrero JC et al. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000; 58: 2111–2118.
25. Sin DD, Man SF. Impaired lung function and serum leptin in men and women with normal body weight: a population based study. *Thorax* 2003; 58: 695–698.
26. Schünemann HJ, Dorn J, Grant BJ et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000; 118: 656–664.
27. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med* 2004; 116: 1–7.
28. Šimková I et al. Pľúcna hypertenzia očami kardiológa. Bratislava: SAP 2009.
29. Julius S, Valentini M, Palatini P. Overweight and hypertension: a 2-way street? *Hypertension* 2000; 35: 807–813.
30. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF et al. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2007; 298: 2028–2037.
31. Svačina Š. Obezita a psychofarmaka. Praha: Triton 2002.

doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.
www.fnsnpba.sk
 e-mail: ludovitgaspar@yahoo.com

Doručeno do redakce: 13. 6. 2010