

## ObezitaEDUC 2017

Projekt Obezitologickej sekcie Slovenskej diabetologickej spoločnosti a časopisu Via Practica

Hlavný odborný garant a koordinátor projektu:

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

predsedníčka Obezitologickej sekcie SDS



## Obezita a artériová hypertenzia

Doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.

I. interná klinika LF UK a UNB, Bratislava

S obezitou asociovaná artériová hypertenzia je popri ďalších abnormalitách charakterizovaná aktiváciou sympatikového nervového systému, aktiváciou systému renín-angiotenzín a retenciou sodíka, pričom inzulínová rezistencia je všeobecným patogenetickým princípom vzniku metabolického syndrómu. Artériová hypertenzia je spojená s vyšším rizikom vzniku hypertrofiie ľavej komory srdca, ktorá už samotná predstavuje významný rizikový faktor kardiovaskulárneho úmrtia. Liečba artériovej hypertenzie asociovej s obezitou je vo väčšine prípadov v súlade so všeobecnými odporúčaniami jej liečby, len s väčším dôrazom na modifikáciu životného štýlu a diétne opatrenia.

**Kľúčové slová:** obezita, artériová hypertenzia, metabolický syndróm

### Obesity and arterial hypertension

Obesity-associated arterial hypertension is characterized by activation of the sympathetic nervous system, activation of the renin-angiotensin system, and sodium retention, among other abnormalities, and more, insulin resistance is the common pathogenetic principle in the development of metabolic syndrome. Hypertension is associated with an increased risk of left ventricular hypertrophy, itself a powerful risk factor for cardiovascular death. Therapy for obesity-related hypertension for the most part follows the standard line of high blood pressure treatment, but with a greater emphasis on lifestyle modifications and dietary changes.

**Key words:** obesity, arterial hypertension, metabolic syndrome

Via pract., 2017, 14(5): 226–228

### Úvod

Obezita je chronický klinický stav, ktorý je výsledkom genetických, metabolických, environmentálnych a behaviorálnych faktorov a je spojený so zvýšenou morbiditou a mortalitou. Vo väčšine prípadov je to dôsledok dlhodobej chronickej energetickej nerovnováhy pri zvýšenom energetickom príjme a zníženom energetickom výdaji.

Prevalencia obezity sa v mnohých krajinách Európskej únie od roku 1980 stonásobila 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 tretina z nich obezitu (1). Údaje z USA pou-

kazujú na to, že 65 % tamojšej populácie má nadmernú hmotnosť a 31 % je obéznych (2). Obézne osoby majú zhoršenú kvalitu života, pretože majú rôzne zdravotné a psychosociálne problémy. Z viacerých epidemiologických štúdií je známe, že obezita je spojená s vyššou úmrtnosťou a odhaduje sa, že 30 až 40 % celkovej úmrtnosti je spojenej s obezitou. Vzťah medzi hmotnosťou a úmrtnosťou má tvar krivky „J“, teda osoby s nízkou hmotnosťou (BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>) a s obezitou (BMI ≥ 30,0 kg/m<sup>2</sup>) majú vyššiu úmrtnosť (3, 4). Metaanalýza 97 populačných štúdií, ktorá zahŕňala vyše 2,8 milióna osôb s 270 000 úmrtiami, poukázala na skutočnosť, že osoby s nadhmotnosťou mali najnižšiu mortalitu (5). Obdobné závery priniesla i observačná štúdia z Kanady (6).

**Obezita je komplexným, multifaktorovým ochorením, ktoré je často asocio-**

**vané s artériovou hypertenziou.** Údaje z Framinghamskej štúdie poukazujú na to, že u 78 % mužov a 65 % žien s esenciálnou hypertenziou je obezita v príčinnej súvislosti. Riziko manifestácie artériovej hypertenzie (AH) narastá so stúpajúcim BMI (body mass index) ako u žien, tak i mužov. Pri BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> malo artériovú hypertenziu 15 % osôb, avšak pri BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> malo artériovú hypertenziu 40 % osôb (7).

Z patofyziologických mechanizmov vzniku artériovej hypertenzie pri obezite sa dôraz kladie na inzulínovú rezistenciu. Kauzalita tejto tesnej asociácie medzi hypertenziou a inzulínovou rezistenciou je podporená 4 mechanizmami: retenciou sodíka, hyperaktivitou sympatikového nervového systému, poruchou transmembránového iónového transportu a proliferáciou hladkej svaloviny ciev.

S hypertenziou a obezitou asociovaná morbidita a mortalita je závislá od viacerých faktorov: vek na začiatku ochorenia, nárast hmotnosti a BMI po 18. roku života, množstvo viscerálneho tuku, pridružené ochorenia a pohlavie. Vek pri vzniku ochorenia má svoj význam, keďže manifestácia v mladšom veku predstavuje vyššie riziko. Za excesívne vysokú mortalitu u obeznych osôb je zodpovedné i rozdelenie tuku v tele. Čím je vyšší obsah viscerálneho tuku, tým je vyššie riziko kardiovaskulárnej morbidity a mortality. Obezita nie je asociovaná len s artériovou hypertenziou, ale i inými ochoreniami, ako sú diabetes mellitus a syndróm spánkového apnoe, ale i poruchou metabolizmu lipidov a hyperurikémiou. S komorbiditou narastá celkové i kardiovaskulárne riziko.

Aj pohlavie zohráva pri rizikovej stratifikácii obeznych osôb svoju úlohu, pričom distribúcia telesného tuku má rozhodujúcu úlohu. Obezni muži majú najviac tuku v abdominálnej oblasti, kým ženy v gluteálnej a stehennej.

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. Dôležitá je skutočnosť, že efekt týchto zložiek (faktorov) sa vzájomnou kombináciou jednoducho nesčítava, ale znásobuje.

Obezita a nadhmotnosť sú dôležitým markerom vzniku koronárnej choroby srdca a vedú k zvyšovaniu kardiovaskulárnej a cerebrovaskulárnej morbidity a mortality. V dôsledku obezity je prítomná zvýšená srdcová frekvencia, cirkulujúci krvný objem, jednorazový ako i minútový vývrhový objem. Zvýšený diastolický objem ľavej komory vedie k jej zväčšeniu a súčasne k nárastu stenového napätia. Pri súčasne zvýšenej periférnej rezistencii sa vyvinie tiež koncentrická hypertrofia ľavej komory. V konečnom štádiu je spravidla prítomná srdcová insuficiencia s príslušnou klinickou symptomatológiou.

**Tukové tkanivo je i endokrinným orgánom.** Syntetizuje a uvoľňuje viaceré špecifické komponenty, napríklad kortizol, estrogén, leptín, adiponektín, rezistín, neesterifikované voľné mastné kyseliny, interleukín-6 (IL-6), tumor nekrotizujúci faktor-alfa (TNF-alfa), inhibítora plazminogénu-1 (PAI-1) a iné (8). Tieto sa potom spolupodieľajú na celkovom kardiometabolickom riziku u daného pacienta.

Mnohé epidemiologické štúdie poukazujú na to, že prevalencia hypertenzie sa zvyšuje progresívne so zvyšujúcim sa BMI 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 (9). Údaje zo štúdie NHANES III (10) poukazujú na to, že riziko rozvoja artériovej hypertenzie je v úzkom vzťahu ako k obvodu pásu, tak aj k pomeru pás/boky (WHR).

Pri obezite je zvýšená aktivita sympatika. Jeho dlhodobá aktivácia môže spôsobiť hypertenziu periférnou vazokonstriktiou a zvýšením tubulárnej reabsorpcie. Štúdiom regionálnej aktivity sympatika u obeznych osôb sa zistil nadbytok noradrenalínu vo vzťahu k obličkám ako ku kľúčovému orgánu kardiovaskulárnej homeostázy. Vplyv a úloha autonómneho nervového systému na krvný tlak a jeho variabilitu sú komplexné a jeho poruchy môžu viesť k zmenám vo variabilite krvného tlaku v priebehu dňa. Zmeny diurnálneho profilu sú asociované s rozličným stupňom orgánového poškodenia. Pretrvávanie zvýšených hodnôt TK aj v nočných hodinách predstavuje záťaž pre kardiovaskulárny systém a negatívne ovplyvňuje srdce a cievy (11).

Štúdie hodnotiace 24-hodinové ambulantné monitorovanie TK a vplyv denného a nočného priemerného tlaku krvi ako prediktora morbidity a mortality ukazujú, že oba majú signifikantný prognostický význam. Niektoré štúdie poukazujú na nočný TK ako na lepší prediktor kardiovaskulárneho rizika a mortality ako denný TK. *Non-dipping* môže odrážať zníženú schopnosť regulačných mechanizmov krvného tlaku, takže neprekvapuje, že *non-dipper* majú horšiu prognózu výskytu kardiovaskulárnych príhod. Najhoršiu prognózu majú *riseri*. Porucha fyziologického nočného poklesu TK môže byť dôsledkom poruchy regulácie autonómneho nervového systému, nočného objemového preťaženia alebo zníženej sodíkovej exkrécie (12, 13). Zníženie poklesu nočného TK v priemere o 5 % zvyšuje kardiovaskulárnu mortalitu o 20 % (14). S redukciami nočného poklesu tlaku alebo s jeho vzostupom je z epidemiologických ukazovateľov spojená i obezita a metabolický syndróm.

Osobitne dôležitou je v tejto súvislosti problematika rezistentnej hypertenzie. **Epidemiologické štúdie potvrdzujú, že skupina pacientov s rezistentnou hypertenziou je vekovo staršia, má signifikantne vyšší výskyt obezity, ako i centrálnej obezity a obličkového ochorenia.** Častejšie sú prítomné i kardiovaskulárne komorbidity, a to srdcové zlyhávanie, tranzitórne ischemické ataky i náhle cieвне mozgové príhody (15).

Zvýšená morbidita je podmienená nárastom kardiovaskulárnych rizikových faktorov: všetky tieto rizikové faktory ako u mužov, tak i u žien, sú významne závislé od telesnej hmotnosti. Obezita predstavuje nezávislý kardiovaskulárny rizikový faktor.

Tukové tkanivo je prostredníctvom viacerých mechanizmov priamo začlenené do patogenézy artériovej hypertenzie. Tieto zahŕňajú alteráciu renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS), zvýšenie aktivity sympatikového 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. Leptín predstavuje spojnicu medzi adipozitou a zvýšenou aktivitou sympatika. Popri účinkoch na chuť do jedla a metabolizmus zvyšuje cestou hypotalamu krvný tlak pomocou aktivácie sympatika (16).

Artériová hypertenzia sa podieľa na zvýšení kardiovaskulárnej a cerebrovaskulárnej morbidity 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 vazokonstriktorne pôsobiaceho endotelínu a k zvýšeniu adhérencie leukocytov. Indukuje tiež remodeláciu hladkej svaloviny vo veľkých tepnách, kým v malých tepnách spôsobuje zvýšenie cievneho tonusu. Endotelová dysfunkcia v zmysle zníženej reaktivity na oxid dusnatý (NO) je typickou abnormalitou pri obezite. Poškodenie endotelovej výstelky je závažným rizikovým faktorom vzniku kardiovaskulárneho ochorenia, pretože vedie k štruktúrnym zmenám s prestavbou intimy a medie steny ciev.

**Za základný mechanizmus zodpovedný za vznik artériovej hypertenzie pri obezite sa považuje inzulínová rezistencia.** Zvýšené hladiny inzulínu vedú k aktivácii sympatika a zvýšeniu obličkovej reabsorpcie sodíka s následnou objemovou expanziou a zvýšením cievneho tonusu. Inzulín síce za normálnych okolností vedie k vazodilatacii, na ktorej sa významne podieľa monoxid dusíka (NO), tento efekt je ale u obeznych a hypertenzných pacientov signifikantne oslabený. Prídatným faktorom v patogenéze hypertenzie u obeznych osôb je syndróm spánkového apnoe.

Obezita sa podieľa i na vzniku a progresii chronického obličkového ochorenia. Obezita môže vyvolať glomerulárnu hyperfiltráciu, zvý-

šenú albuminúriu a progresívnu stratu obličkových funkcií v dôsledku fokálnej segmentálnej glomerulosklerózy. U pacientov so známym obličkovým ochorením obezita akceleruje jeho progresiu.

Je zrejme, že obezitou vyvolaná hypertenzia je multifaktoriálnym ochorením. U pacientov s primárnou hypertenziou je redukovaný počet nefrónov. U týchto pacientov predstavuje obezita zvýšené riziko pre chronické obličkové ochorenie, obzvlášť, keď sú prítomné ďalšie prídavné faktory, ako diabetes mellitus a dyslipoprotei-némia. Štrukturálne poškodenie obličiek môže ďalej zvýšiť hodnoty krvného tlaku a predisponovať tak na kardiovaskulárne príhody.

Obezita, najmä abdominálny typ, je spájaná so zhoršením pľúcnych funkcií. 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 pokoji dychová práca zvýšená o 30 %, pri fyzickej záťaži môže byť nedostatočná práca limitom ďalšieho zvyšovanie minútového objemu so vznikom relatívnej hypoventilácie. Produkty asociované s abdominálnym typom obezity, ako sérový leptín, CRP, leukocyty, fibrinogén majú inverzný vzťah k FEV<sub>1</sub>, preto môže byť zápal spojením medzi zmenenou funkciou pľúc a mortalitou.

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 k 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.

Pacienti s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc a spánkovým apnoe, ako i pacienti so syndrómom hypoventilácie obéznych majú okrem systémovej artériovej hypertenzie tiež vysokú prevalenciu pľúcnej artériovej hypertenzie (17). Obezitou podmienená hypertenzia je multifaktoriálnym ochorením.

**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 betablokátory. Z centrálne pôsobiach antihypertenzív bol dokázaný priaznivý efekt moxonidinu na redukciu hmotnosti. Podávanie ACE inhibítorov, ako i AT1 blokátorov významne znižuje riziko diabetu 2. typu. Svojím 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 (18). Fixné kombinácie antihypertenzív prispievajú k zlepšeniu compliance a adherencie k liečbe.

Z liekov, ktoré môžu nepriaznivo ovplyvniť hmotnosť a podmieniť jej prudký nárast, sú zásadne obzvlášť psychofarmaká. Tento vedľajší účinok možno pozorovať predovšetkým pri klasických neuroleptikách a tricyklických antidepressívach (19).

**Liečba artériovej hypertenzie u obéznych osôb musí byť vždy komplexná, so zahrnutím nefarmakologických i farmakologických prístupov.**

## Literatúra

1. 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.
2. Rahmouni K, Correia M, Haynes LG, et al. Obesity-associated hypertension: New insights into mechanisms. *Hypertension*. 2005; 45: 9–14.
3. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, et al. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2007; 298: 2028–2037.

4. Banach M, Aronow WS. Blood pressure J-curve, current concepts. *Curr Hypert Rep*. 2012; 14(6): 556–566.
5. Flegal K, Kit BK, Orpana H, et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013; 309: 71–82.
6. Steensma C, Loukine L, Orpana H, et al. Comparing life expectancy and health-adjusted life expectancy by body mass index category in adult Canadians: a descriptive study. *Population Health Metrics*. 2013; 11: 21. doi:10.1186/1478-7954-11-21.
7. Haslam DW, James WR. Obesity. *Lancet*. 2005; 366: 1197–1209.
8. da Silva AA, Kuo JJ, Hall, JE. Role of hypothalamic melanocortin receptors in mediating chronic cardiovascular, renal, and metabolic actions of leptin. *Hypertension*. 2004; 43: 1312–1317.
9. Berrington De Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Body-mass index and mortality among 1,46 million white adults. *N Eng J Med*. 2010; 363: 2211–2219.
10. Foley RN, Changchun Wang MS, Collins AJ. Cardiovascular risk factor profile and kidney function stage in the general population: The NHANES study. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80: 1270–1277.
11. Fábryová L. Vzťah viscerálnej obezity ku kardiometabolickým faktorom. *Via pract*. 2008; 5: 122–125.
12. Parati G, Ochoa JE, Salvi P, et al. Prognostic value of blood pressure variability and average blood pressure levels in patients with hypertension and diabetes. *Diabetes care*. 2013; 36(Suppl 2): S312–S324.
13. Gaspar L, Bendzala M, Gasparova I, et al. Dipping status and prognosis in older hypertensive patients – 5-year follow-up study. *World Heart Journal*. 2016; 9(1): 11–21.
14. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: Prognostic implications. *Hypertension*. 2012; 60: 34–42.
15. Gašpar L, Balázovjeh I. Rezistentná hypertenzia v staršom veku. *Vnitř Lék*. 2013; 59(6): 459–462.
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. Šimková I, et al. *Pľúcna hypertenzia očami kardiológa*. Bratislava: SAP – Slovak Academic Press, s. r. o.; 2009; 344.
18. Widimský J. Farmakoterapie arteriální hypertenze. In: Marek J, ed. *Farmakoterapie vnitřních nemocí*. Praha: Grada Publishing; 2010: 61–87.
19. Svačina Š. *Obezita a psychofarmaka*. Praha: Triton; 2002; 130.

**Doc. MUDr. Ludovít Gašpar, CSc.**

I. interná klinika LF UK a UNB  
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava  
ludovitgaspar@gmail.com

