

# Zwiększenie skuteczności terapii nadciśnienia tętniczego poprzez redukcję otyłości (Czy utrata nadwagi zawsze powoduje normalizację ciśnienia tętniczego?)

## Effectiveness of essential hypertension treatment by obesity reduction (Does overweight loss always leads to blood pressure normalization?)

### Summary

Obesity and overweight are one of the fundamental health problems of the contemporary world. The prevalence of obesity and overweight in developed countries has reached 50% and is constantly increasing. Visceral adipose tissue in obese subject releases many biologically active substances which may play a potential role in the pathogenesis of hypertension. These active substances include: angiotensin II, tumour necrosis factor, C-reactive protein, interleukin 6, resistin. Insulin resistance, typical for obese people, increases sympathetic nervous system activation and renal tubular sodium reabsorption. Epidemiological and clinical studies clearly show the relationship between obesity, overweight and prevalence of hypertension. At the same time current studies show that reduction of body mass leads to decrease or even normalization of blood pressure. Unfortunately, in most of them the duration of observation period was only 1 year or 2 years. There were only a few studies in which patients had been observed for several years, but the results were ambiguous. No data from long-term trials are available. Thus, a great interest arouse by the reports concerning long-term effect of bariatric surgery on blood pressure. Obesity reduction by bariatric surgery decreases or normalizes blood pressure values in majority of cases, but many years after the operation blood pressure often increases again.

**key words:** obesity, overweight, hypertension, bariatric surgeon

*Arterial Hypertension 2011, vol. 15, no 2, pages 118–124.*

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jerzy Głuszek  
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego  
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań  
tel.: (061) 854–90–90, faks: (061) 854–90–86  
e-mail: jerzygluszek@o2.pl

 Copyright © 2011 Via Medica, ISSN 1428–5851

Otyłość stanowi obecnie jeden z największych problemów zdrowotnych w krajach wysoko uprzemysłowionych oraz rozwijających się. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych 65,7% dorosłej populacji ma nadwagę lub otyłość, u ponad 30% stwierdzono otyłość, a u 5% populacji wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) przekracza 40 kg/m<sup>2</sup> (otyłość olbrzymia) [1]. Według badań przeprowadzonych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) nadwaga występuje u około 1,6 miliarda, a otyłość — u 400 milionów osób na świecie [2]. Częstość występowania otyłości w Stanach Zjednoczonych od lat 80. XX wieku podwoiła się wśród osób dorosłych i potroiła się wśród dzieci [3, 4]. W Europie otyłość występuje u 10–20% mężczyzn i u 10–25% kobiet [5]. Również w Polsce jest ona zjawiskiem, które zwiększa ryzyko występowania groźnych dla życia powikłań medycznych. Przyjmuje się, że w Polsce 60–70% osób dorosłych ma nadwagę lub otyłość. W przeprowadzonym w 1993 roku badaniu POLMONICA wykazano, że 68% mężczyzn i 72% kobiet to osoby z nadwagą lub otyłością [6]. W późniejszym badaniu WOBASZ notowano nadwagę lub otyłość u 61% mężczyzn i 50% kobiet [7]. Niepokojące są dane odnośnie do występowania nadwagi u dzieci i młodzieży. Wyniki badań przeprowadzonych w Europie wskazują, że 10–36% 10-latków ma nadwagę lub otyłość [5]. Pod koniec XX wieku WHO uznała otyłość za jednostkę chorobową związaną ze zwiększoną śmiertelnością.

Do oceny ilości tkanki tłuszczowej stosuje się BMI wyliczany z ilorazu masy ciała oznaczanej w kilogramach i kwadratu wzrostu wyrażonego w metrach. Zakres normy u osób dorosłych to 18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>. Wartość BMI w granicach 25–29,9 kg/m<sup>2</sup> oznacza nadwagę, gdy mieści się w zakresie 30–34,9 kg/m<sup>2</sup>, wskazuje na otyłość I stopnia, jeśli zawiera się w przedziale 35–39,9 kg/m<sup>2</sup>, to oznacza otyłość II stopnia, zaś BMI powyżej 40 kg/m<sup>2</sup> jest równoznaczny z otyłością olbrzymią. Do określenia otyłości brzusznej służy iloraz obwodu talii i bioder. Otyłość brzuszną rozpoznaje się, gdy jego wartość przekracza 0,85 u kobiet i 0,9 u mężczyzn. Zgodnie z kryteriami opracowanymi przez III Panel Profilaktyki Cholesterolowej (NCEP ATP III, *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*) otyłość typu centralnego (brzusznego) rozpoznaje się, gdy obwód talii przekracza 88 cm u kobiet i 102 cm u mężczyzn [8].

Otyłość, a zwłaszcza otyłość centralna, u osób dorosłych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowalności i śmiertelności, szczególnie z powodu powikłań sercowo-naczyniowych i skojarzonych z nimi czynników ryzyka. Wśród czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego otyłość jest tym elementem, którego związek z nadciśnieniem tętniczym został dobrze udokumentowany. Badania *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) z lat 1999–2004 wskazują, że ponad połowa (50,8%) dorosłej populacji amerykańskiej z nadciśnieniem tętniczym jest otyła; u osób z nadciśnieniem tętniczym wartość BMI jest istotnie wyższa niż u osób dorosłych z prawidłowym ciśnieniem [9]. Co więcej, z danych z badania *Framingham* wynika, że ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego związanego z nadwagą czy otyłością wynosi 26% u mężczyzn i 28% u kobiet [10]. Choć związek między nadciśnieniem tętniczym a otyłością jest znany i zależy od wielu czynników, takich jak: wiek, aktywność fizyczna, dieta z wysoką zawartością sodu, to właśnie masa ciała wydaje się najsilniejszym predykatorem nadciśnienia tętniczego. Niemniej jednak nie wszystkie osoby otyłe mają nadciśnienie tętnicze. Związek między nadciśnieniem a otyłością może się istotnie różnić między osobami lub populacjami. Przykładowo, w badaniu *Strong Heart Study* wykazano, że populacja Indian w Arizonie cechuje się częstszym występowaniem otyłości niż populacja białych Amerykanów, jednak częstość występowania nadciśnienia tętniczego była podobna w obu populacjach [11]. To sugeruje, że wpływ otyłości na występowanie nadciśnienia tętniczego może być wysoce zmienny i dodatkowo zależny od środowiska. W Stanach Zjednoczonych nadciśnienie tętnicze i otyłość występują częściej w populacji osób rasy czarnej niż w populacji osób rasy kaukaskiej [9].

Paradoksalnie jednakże wyniki aktualnych badań wskazują, że skojarzenie otyłości z nadciśnieniem tętniczym może być słabsze w populacji osób rasy czarnej. W badaniu *The Atherosclerosis Risk In Communities* (ARIC) badano związek otyłości z nadciśnieniem tętniczym w grupie 15 792 kobiet i mężczyzn ras kaukaskiej i czarnej w wieku 45–64 lat [12]. Badanie to było jednym z największych badań populacyjnych, w których analizowano związek między otyłością a nadciśnieniem tętniczym oraz wykazywano różnice między rasami i płcią. Wyniki badania ARIC potwierdziły, że otyłość jest związana z częstszym występowaniem nadciśnienia tętniczego u wszystkich osób, jednak dowiedziono w nim, że częstość występowania nadciśnienia była 2-krotnie większa u osób dorosłych rasy czarnej z prawidłową masą ciała niż u osób dorosłych rasy kaukaskiej z prawidłową masą ciała (BMI 18,0–22,8 kg/m<sup>2</sup>). Te różnice rasowe w przewadze dotyczące nadciśnienia tętniczego były mniejsze przy wyższych wartościach BMI, lecz pozostawały znaczące. W prospektywnych badaniach trwających 3–6 lat przyrost masy ciała powodował wzrost ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. W czasie 6 lat zwiększenie masy ciała w ciągu roku u mężczyzn rasy kaukaskiej powodowało wzrost ciśnienia skurczowego o 0,64 mm Hg i ciśnienia rozkurczowego o 0,40 mm Hg, natomiast wzrost ciśnienia u osób rasy czarnej był mniejszy [12, 13].

W badaniach przeprowadzonych w populacji amerykańskiej wykazano, że związek między otyłością a nadciśnieniem tętniczym jest silniejszy u kobiet niż u mężczyzn. Ford i wsp. [9] zrelacjonowali wyniki badania NHANES z lat 1976–80, 1988–94 i 1999–2004; zaobserwowali, że w określonej grupie wiekowej częściej występuje nadciśnienie tętnicze u kobiet otyłych niż u mężczyzn. W latach 1999–2004 56,4% kobiet z nadciśnieniem tętniczym i 46,9% mężczyzn nadciśnieniem tętniczym było otyłych. Kohorta 15 624 kobiet i mężczyzn w Północnej Norwegii również wykazała silniejszy związek występowania otyłości i nadciśnienia tętniczego u kobiet [14]. Doniesiono również, że wśród osób otyłych (BMI > 28 kg/m<sup>2</sup>) wzrost BMI był skojarzony z większymi zmianami ciśnienia skurczowego u kobiet niż u mężczyzn. Jednakże utrata masy ciała wiązała się z niższym ryzykiem występowania nadciśnienia tętniczego tylko u mężczyzn [15]. W badaniu ARIC wzrost masy ciała wiązał się z wyższym ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym u wszystkich dorosłych, lecz wielkość wzrostu ciśnienia była większa u mężczyzn niż u kobiet [16]. Z kolei w tym

samym badaniu zwiększenie obwodu brzucha bardziej korelowało ze skurczowym ciśnieniem tętniczym u kobiet niż u mężczyzn. Z tego krótkiego przeglądu wynika, że jakkolwiek nadwaga i otyłość są silnie związane z występowaniem nadciśnienia tętniczego, to jednak na zależności te wpływają zarówno płeć, jak i różnice rasowe.

Chociaż związek między otyłością a nadciśnieniem tętniczym jest konsekwentnie badany od połowy XX wieku, mechanizmy patofizjologiczne odpowiedzialne za te zależności nie są do końca poznane.

U osób z otyłością, zwłaszcza brzusznią, stwierdzono zwiększone stężenie aldosteronu w surowicy krwi, co powoduje zwiększoną reabsorpcję sodu w ustroju i tą drogą prowadzi do nadciśnienia tętniczego [17, 18].

U osób otyłych wykazano wzrost aktywności układu sympatycznego [19]. Układ współczulny jest ważnym mechanizmem biorącym udział w regulacji ciśnienia tętniczego. Jego pobudzenie prowadzi do przyspieszenia rytmu serca i skurczu naczyń oporowych. Układ współczulny zwiększa sekrecję reniny i aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron poprzez receptory znajdujące się w aparacie przykłębuszkowym [20]. Aktywacja układu współczulnego zwiększa przepuszczalność błony komórkowej dla sodu oraz zmniejsza wrażliwość baroreceptorów tętnicznych [21]. Przyjmuje się, że wzrost aktywacji układu współczulnego prowadzi do insulinooporności i dyslipidemii [22]. W trzewnej tkance tłuszczowej są produkowane: renina, angiotensynogen, angiotensyna I i II, receptory dla angiotensyny I i II (AT1 i AT2), enzym konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). Otyłość prowadzi zatem do wzmożonej produkcji tych białek, a w konsekwencji — do wzrostu retencji sodu i wody, wzrostu wydzielania aldosteronu i do wystąpienia nadciśnienia tętniczego [23]. Insulinooporność jest nierozłącznie związana z otyłością i opisywana jako stan zmniejszonego działania insuliny na tkanki mimo prawidłowego stężenia insuliny w surowicy krwi [24]. W celu przełamania oporności na insulinę w ustroju dochodzi do wzrostu stężenia insuliny w surowicy krwi, która z kolei zwiększa aktywność układu sympatycznego i jednocześnie hamuje resorpcję zwrotną sodu w cewce nerkowej. Czynniki te, oczywiście, prowadzą do wzrostu ciśnienia tętniczego.

U osób z nadwagą lub otyłością wykazano zwiększone stężenie leptyny w surowicy krwi [25]. Leptyna jest białkiem z grupy cytokin wytwarzanych w adipocytach tkanki tłuszczowej podskórnej, a w mniejszych ilościach — również w mięśniach poprzecznie prążkowanych, łożysku, sutku, podwzgórzu i przysadce mózgowej [26]. Stężenie leptyny jest skorelo-

wane z wartością BMI oraz z zawartością tłuszczu w organizmie [27]. Wzrost wydzielania leptyny powodują: insulina, estrogeny, czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alfa*), glikokortykoidy [28]. Poprzez wpływ na receptory znajdujące się w podwzgórzu leptyna bierze udział w regulacji łaknienia i przemiany materii. W badaniach przeprowadzonych na szczurach dowiedziono, że długotrwałe dożylnie podawanie leptyny powoduje u nich wzrost aktywności współczulnej, co prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego i przyspieszenia rytmu serca [29, 30]. Krótkotrwałe iniekcje dożylnie nie powodowały wzrostu ciśnienia. Zjawisko to tłumaczy się faktem, że w początkowym okresie działania leptyna działa rozkurczowo na naczynia tętnicze, co wynika ze zwiększenia syntezy tlenu azotu w śródbłonku. Zatem wystąpienie nadciśnienia tętniczego jest związane z długotrwałym działaniem leptyny. Hiperleptynemii to jeden z czynników, które prowadzą do wzrostu aktywności współczulnej; wykazano również, że układ melanokortykowy odgrywa ważną rolę w występowaniu nadciśnienia tętniczego u osób otyłych z hiperleptynemią [31]. W innych badaniach obserwowano, że w grupie otyłych kobiet z nadciśnieniem tętniczym stężenie leptyny we krwi jest wyższe niż w grupie otyłych kobiet bez nadciśnienia [32].

Stężenie adiponektyny w surowicy krwi u osób otyłych jest istotnie zmniejszone [33]. Adiponektyna to jedno z wielu białek produkowanych przez tkankę tłuszczową. Wpływa na regulację stężenia lipidów i poprawę tolerancji glukozy, a także zwiększa sekrecję tlenu azotu przez śródbłonek oraz hamuje aktywność układu współczulnego [3, 34–36].

Zwraca uwagę również fakt, że obniżone wytwarzanie adiponektyny może odgrywać rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością. Jest niewiele badań opisujących związek stężenia adiponektyny u osób otyłych z nadciśnieniem tętniczym. Jako jedni z pierwszych ujemną korelację między stężeniem adiponektyny w surowicy krwi a wartościami ciśnienia tętniczego wykazali autorzy polscy [37].

Rezystyna to białko produkowane przez tkankę tłuszczową; odgrywa rolę w patogenezie insulinooporności [38]. Nasila stres oksydacyjny i zaburza tworzenie tlenu azotu, powodując dysfunkcję śródbłonka naczyniowego [39]. Rezystyna wywołuje wzrost stężeń czynników zapalnych, takich jak: TNF- $\alpha$ , interleukina 1 (IL-1) czy interleukina 6 (IL-6), oraz zmniejsza uwalnianie adiponektyny [40].

Prowadzi się coraz więcej badań, których wyniki przemawiają za obecnością przewlekłego procesu zapalnego o niewielkim nasileniu w przebiegu ze-

społu metabolicznego czy otyłości. Udowodniono, że stężenie TNF- $\alpha$  w surowicy jest wyższe u osób otyłych [41]. Wyniki badań Hotamisligila i wsp. [42] sugerują, że TNFR2 (rozpuszczalny receptor dla TNF- $\alpha$ ) może brać udział w patogenezie otyłości poprzez modulację działania TNF- $\alpha$ . W badaniu tym wykazano zwiększoną ekspresję TNFR2 u osób otyłych, jak również 6-krotnie wyższy poziom rozpuszczalnego receptora (sTNFR2) niż u osób z prawidłową masą ciała. Czynniki martwicy nowotworów alfa wpływa również na metabolizm tkanki tłuszczowej. Zmniejsza aktywność lipazy lipoproteinowej, hamuje syntezę karboksylazy acetylo-CoA i syntetazy kwasów tłuszczowych, białka wiążącego kwasy tłuszczowe — dehydrogenazy glicerolo-3-fosforanowej oraz aktywuje lipazę. W badaniach doświadczalnych wykazano także, że TNF zwiększa insuliooporność [43].

Wobec tak licznych patofizjologicznych powiązań między otyłością a nadciśnieniem tętniczym można oczekiwać, że redukcja nadwagi spowoduje istotne obniżenie wartości ciśnienia tętniczego. W wielu krótkoterminowych badaniach klinicznych, w których powodowano normalizację masy ciała u osób otyłych, potwierdzono ustąpienie nadciśnienia lub obniżenie ciśnienia [44–46]. W dłuższym przedziale czasu utrzymanie zmniejszonej masy ciała jest dla większości osób bardzo trudne. Dieta niskokaloryczna, zawierająca poniżej 800 kalorii na dobę, powoduje 9-procentowy spadek masy ciała po roku i 5-procentowy po 4 latach jej systematycznego stosowania. Frezza i wsp. [47] obserwowali ustąpienie nadciśnienia (umożliwiające zaniechanie terapii) przynajmniej u jednej na 3 osoby, które zredukowały swą nadwagę o co najmniej 5 kg i nie przybrały ponownie na wadze przez 4 lata. W 2009 roku ukazała się metaanaliza Aucotta i wsp. [48] podsumowująca wpływ długotrwałej redukcji otyłości na wysokość nadciśnienia tętniczego. W pracy tej analizowano jedynie te badania kliniczne, które trwały ponad 2 lata. Autorzy znaleźli zaledwie 8 publikacji, które ukazały się w latach 1990–2008, obejmujących nieco ponad 2000 osób i trwających 24–72 miesiące. Redukcję nadwagi u badanych osób osiągnano za pomocą diety niskokalorycznej; u części osób dodatkowo stosowano dietę z ograniczeniem soli kuchennej oraz wzmoczoną aktywność fizyczną. W przeciwieństwie do obserwacji krótkoterminowych, trwających zazwyczaj kilka miesięcy, długoterminowe odchudzanie jest znacznie mniej skuteczne i powodowało utratę masy ciała wynoszącą 11 kg, ale też w innych badaniach przyrost masy ciała wynoszący 4 kg. Zmiana wartości ciśnienia skurczowego wahała się od obniżenia o 7 mm Hg do wzrostu o 2,2 mm Hg,

a rozkurczowego — od obniżenia o 13 mm Hg do wzrostu o 6,1 mm Hg. Średnie zmniejszenie (lub przyrost) o kilogram masy ciała powodowało spadek (lub przyrost) wartości ciśnienia tętniczego o 1 mm Hg. Korelacja między masą ciała a wartościami ciśnienia tętniczego okazała się jednak słaba, a wartości obniżonego ciśnienia, nawet u osób z trwale obniżoną masą ciała, z biegiem czasu wykazywały tendencję wzrostową. Wysoce niezadawalające wyniki redukcji masy ciała za pomocą diety (lub dodatkowo wzmoczonej aktywności fizycznej) w dłuższym przedziale czasu skłaniają do poszukiwań leków ułatwiających odchudzanie. Terapia orlistatem powoduje średnie zmniejszenie masy ciała wynoszące tylko 2,9 kg. Stosowania nieco bardziej skutecznej sibutraminy ostatnio zaniechano z powodu ujawnionych niedawno niepożądanych objawów kardiologicznych [49]. Z rynku farmaceutycznego wycofano również rimonabat z uwagi na stosunkowo częste objawy niepożądane [50].

Pomimo korzyści wynikających z redukcji masy ciała nie wszystkie osoby z nadwagą decydują się na terapię odchudzającą. Zhao i wsp. [51] przeprowadzili ankietę wśród 143 386 osób z nadwagą lub otyłością w celu ustalenia, ile z tych osób jest gotowych podjąć leczenie odchudzające. Pozytywnie odpowiedziało 58% pacjentów z nadwagą i nadciśnieniem tętniczym, 60% osób z nadwagą i cukrzycą, 72% chorych z nadwagą, nadciśnieniem i cukrzycą oraz 50% osób jedynie z nadwagą. Chęć odchudzania się częściej deklarowały kobiety, osoby starsze (do 59. rż.) i z wyższym wykształceniem [51]. Zatem prawie połowa osób z nadwagą nie decyduje się na podjęcie terapii, a jeszcze mniej jest wytrwałych przez dłuższy czas w zachowywaniu odpowiedniej diety.

Ponieważ długotrwałe, wieloletnie utrzymanie redukcji nadwagi jest bardzo trudne i udaje się jedynie nielicznym osobom, obecnie u chorych z bardzo dużą otyłością (BMI > 35–40 kg/m<sup>2</sup>) coraz częściej wykonuje się operacje bariatryczne, które trwale zmniejszają nadmierną masę ciała. Zabiegi te zmniejszają objętość żołądka albo zmieniają pasaż pokarmowy z częściowym ominięciem żołądka lub jelit [52]. Najczęściej operacyjnie zmniejsza się światło żołądka w pobliżu wpustu lub ogranicza objętość żołądka, wykonując plastikę krzywizny dużej tego narządu. Zabiegi te, tak zwane restrykcyjne, uniemożliwiają spożycie dużej ilości pokarmu w czasie jednego posiłku. Inne zabiegi operacyjne, zmieniające pasaż pokarmowy z ominięciem żołądka lub części jelit, prowadzą do zespołu złego wchłaniania i tą drogą redukują nadwagę. Operacje bariatryczne, chociaż są wykonywane u osób bardzo otyłych i obarczonych już często schorzeniami układu sercowo-

-naczyniowego, są stosunkowo bezpieczne. Wczesne powikłania pooperacyjne występują u 4,2% chorych, a późne — u 14,7% operowanych [53]. Zmniejszenie masy ciała wynosi średnio 20–40 kg w rok po zabiegu operacyjnym. Po 10 latach od operacji bariatrycznej spadek masy ciała wynosi nadal około 40% [53]. Redukcja masy ciała poprzez operacje bariatryczne w większym odsetku przypadków powoduje ustąpienie cukrzycy typu 2, a nieco rzadziej — normalizację ciśnienia tętniczego [53]. Zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej w wyniku takiej operacji zabiegu prowadzi do zahamowania syntezy wielu prozapalnych cytokin. Po takim zabiegu notowano zmniejszone stężenia TNF, IL-6 i interleukiny 8 (IL-8) oraz zwiększone stężenie peptydu glukagonopodobnego (GLP, *glukagon-like peptide*) [54, 55]. Zauważono również, że już w bardzo krótkim czasie po zabiegu operacyjnym (zanim nastąpi redukcja masy ciała) znacznie zmniejsza się reabsorpcja sodu w cewce nerkowej [56]. Przyczyna tej wzmożonej diurezy nie jest do końca poznana, przypuszcza się jednak, że jest ona spowodowana zwiększonym stężeniem GLP [57]. W badaniach doświadczalnych dożylnie podanie tego hormonu kilkakrotnie zwiększa nerkowe wydalanie sodu i wody [58]. Zmniejsza się również reabsorpcja sodu w cewce nerkowej. Po kilku latach hormonalna aktywność może ulec zmianie i ponownie może dochodzić do wzrostu ciśnienia tętniczego [59]. U 59% chorych obserwowanych przez Dixona i wsp. [60] rok po operacji bariatrycznej naciśnienie tętnicze ustąpiło i chorzy mogli odstawić leki hipotensyjne. U dalszych 33% chorych możliwe było znaczne zmniejszenie dawek leków obniżających ciśnienie tętnicze. U 8% chorych naciśnienie tętnicze utrzymywało się na niezmiennym poziomie. Podobne spostrzeżenia poczynili również inni autorzy.

Kushner i Noble [61] obserwowali zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego lub całkowite ustąpienie naciśnienia u 62–69% operowanych. W ostatniej metaanalizie Cunneena z 2008 roku [62], obejmującej 129 doniesień naukowych i 4594 chorych, naciśnienie tętnicze ustąpiło u 62% badanych. W kolejnych latach po operacji redukcja naciśnienia stopniowo maleje mimo utrzymywania się znacznie mniejszej masy ciała. Istnieją jedynie pojedyncze doniesienia dotyczące zmian wartości ciśnienia 10 lat po zabiegu bariatrycznym. Scozzari i wsp. [53] notowali ustąpienie naciśnienia po takim czasie po operacji u 47,5% chorych.

Naciśnienie tętnicze jest schorzeniem wieloetiologicznym, a otyłość — tylko jednym z czynników wiodących do wysokich wartości ciśnienia tętniczego. Nie może więc dziwić fakt, że redukcja nadwagi

nie zawsze powoduje pożądany spadek ciśnienia. Wskazania do odchudzania u osób z naciśnieniem tętniczym i niedokrwieniem serca należy formułować ostrożnie. Liczne obserwacje epidemiologiczne i kliniczne wskazują, że u tych chorych najmniejszą śmiertelność obserwuje się, jeśli ich BMI wynosi 25–30 kg/m<sup>2</sup>. Nadwaga, a nawet otyłość mogą być korzystne u osób po 65. roku życia, gdyż — jak wykazali Doehner i wsp. [63] — ryzyko śmiertelności u chorych w tym wieku jest jednakowe u osób z BMI wynoszącym 22 kg/m<sup>2</sup> i 35 kg/m<sup>2</sup> [64]. Zjawisko „paradoksu otyłości” dotyczy nie tylko chorych z niedokrwieniem serca, lecz także z niewydolnością serca i niewydolnością nerek. Tym niemniej Lavi i wsp. [64] wykazali ostatnio, że redukcja znacznej nadwagi u osób z naciśnieniem i niedokrwieniem serca jest bezpieczna i może przynieść istotne korzyści w dłuższym przedziale czasu. Należy więc zachęcać chorych z naciśnieniem tętniczym i otyłością, zwłaszcza znaczną, do redukcji zwiększonej masy ciała, oczekując u większości z nich spadku wartości ciśnienia i możliwości zmniejszenia dawek stosowanych leków hipotensyjnych.

## Streszczenie

Otyłość i nadwaga stanowią jeden z największych problemów zdrowotnych obecnego świata. Dotyczą one ponad połowy populacji krajów wysoko uprzemysłowionych i stają się coraz powszechniejsze. Wisceralna tkanka tłuszczowa wydziela wiele aktywnych biologicznie substancji, które odgrywają istotną rolę w patogenezie naciśnienia tętniczego. Do substancji tych należą: angiotensyna II, czynnik martwicy nowotworów, białko C-reaktywne, interleukina 6, rezystyna. Osoby otyłe charakteryzują się insulinoopornością, która prowadzi do zwiększenia aktywności układu sympatycznego i zwiększonej resorpcji sodu w cewce nerkowej. Wyniki badań epidemiologicznych i klinicznych jednoznacznie wskazują na związek między nadwagą i otyłością a częstością występowania naciśnienia tętniczego. Jednocześnie w dotychczasowych badaniach wykazano, że redukcja otyłości prowadzi do zmniejszenia lub nawet ustąpienia naciśnienia tętniczego. Niestety, ogromna większość tych badań obejmuje okres 1–2 lat. Badania trwające kilka lat są bardzo nieliczne, a ich wyniki — niejednoznaczne; badań trwających dłużej do niedawna nie było. Zatem, duże zainteresowanie budzą wyniki opisujące zmiany ciśnienia tętniczego 5–10 lat po trwałej redukcji otyłości osiągniętej poprzez operacje bariatryczne. Zmniej-

szczenie otyłości osiągnięte tą drogą w większości przypadków obniża lub normalizuje wartości ciśnienia tętniczego, jednak po wielu latach od zabiegu operacyjnego często obserwuje się ponowny wzrost ciśnienia.

**słowa kluczowe: otyłość, nadwaga, nadciśnienie tętnicze, operacje bariatryczne**

*Nadciśnienie Tętnicze 2011, tom 15, nr 2, strony 118–124.*

## Piśmiennictwo

- Ogden C., Carroll M., Curtin L. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA* 2006; 295: 1549–1555.
- WHO Ministerial Conference on Counteracting Obesity. WHO, Geneva 2006.
- Lamberg L. Rx for obesity: eat less, exercise more, and maybe Get more Steep. *JAMA* 2006; 295: 2341–2344.
- Flegal K.M., Carroll M.D., Kuczmarski R.J., Johnson C.L. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960–1994. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998; 22: 39–47.
- Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
- Rywik S. Epidemiologia nadciśnienia tętniczego. *Terapia* 1999; 9: 3–10.
- Biela U., Pająk A., Kaczmarczyk-Chałas K., Głuszek J., Tendera M. Częstość występowania nadwagi i otyłości u kobiet i mężczyzn w wieku 20–74 lat. Wyniki Programu WOBASZ. *Kardiol. Pol.* 2005; 63 (supl. 4): S632–S645.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
- Ford E.S., Zhao G., Li C. i wsp. Trends in obesity and abdominal obesity among hypertensive and nonhypertensive adults in the United States. *Am. J. Hypertens.* 2008; 21: 1124–1128.
- Wilson P.W., D’Agostino R.B., Sullivan L. i wsp. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch. Intern. Med.* 2000; 162: 1867–1872.
- Kotchen T.A., Grim C.E., Kotchen J.M. i wsp. Altered relationship of blood pressure to adiposity in hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2008; 21: 284–289.
- Harris M.M., Stevens J., Thomas N. i wsp. Association of fat distribution and obesity with hypertension in a bi-ethnic population: the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. Obes. Res.* 2000; 8: 516–524.
- Juhaeri J., Stevens J., Chambless L.E. i wsp. Association between weight gain and incident hypertension in a bi-ethnic cohort: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002; 26: 58–64.
- Wilsgaard T., Schirmer H., Arnesen E. Impact of body weight on blood pressure with a focus on sex differences: the Tromso Study, 1986–1995. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 2847–2853.
- Droyvold W.B., Midthjell K., Nilsen T.I., Holmen J. Change in body mass index and its impact on blood pressure: a prospective population study. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2005; 29: 650–655.

- Truesdale K.P., Stevens J., Cai J. Effect of 3-year weight history on blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 1112–1119.
- Mitchell R.A., Liao H., Chesney J. Macrophage migration inhibitory factor sustains macrophage proinflammatory function by inhibiting p53: regulatory role in the innate immune response. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99: 345.
- Bueter M., Ahmed A., Ashrafian H., le Roux C.W. Bariatric surgery and hypertension. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2009; 5: 615–620.
- Tuck M.L. Obesity, the sympathetic nervous system and essential hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 67–77.
- Hall J.E. Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity. *Hypertension* 1994; 23: 381–394.
- Scherrer U., Randin D., Tappy L., Vollenweider P., Jequier E., Nicod P. Body fat and sympathetic nerve activity in health subjects. *Circulation* 1994; 89: 2634–2640.
- Scherrer U., Sartori C. Insulin as a vascular and sympatho-excitatory hormone. Implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. *Circulation* 1997; 96: 4104–4113.
- Engeli S., Schling P., Gorzelniak K. i wsp. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2003; 35: 807–825.
- de Fronzo R.A., Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173–194.
- Adamczak M., Kokot F., Wiecek A. Leptyna — czy uczestniczy w regulacji ciśnienia tętniczego? *Post. Nauk. Med.* 2002; 2–3: 129–132.
- Chelikani P.K., Glimm D.R., Kennelly J.J. Short communication: tissue distribution of leptin and leptin receptor mRNA in the bovine. *J. Daily Sci.* 2003; 86: 2369–2372.
- Montagne C.T., Prins J.B., Sanders L., Digby J.E., O’Rahilly S. Depot and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes* 1997; 46: 342–347.
- Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2548–2556.
- Hagnes W.G., Morgan D.A., Walsh S.A., Mark A.L. Interaction between the melanocortin system and leptin in control of sympathetic nerve traffic. *Hypertension* 1999; 33: 542–547.
- Kuo J.J., Silva A.A., Hall J.E. Hypothalamic melanocortin receptors and chronic regulation of arterial pressure and renal function. *Hypertension* 2003; 41: 768–774.
- Silva A.A., Kuo J.J., Hall J.E. Role of hypothalamic melanocortin  $\frac{3}{4}$ -receptors in mediating chronic cardiovascular, renal, and metabolic action of leptin. *Hypertension* 2004; 43: 1312–1317.
- Canatan H., Bakan J., Akbulut M., Baydas G., Halifeoglu I., Gursu M.F. Comparative analysis of plasma leptin levels in both genders of patients with essential hypertension and healthy subject. *Endocr. Res.* 2004; 30: 95–105.
- Szmitko P.E., Teoh H., Steward T.J. i wsp. Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art? *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 297: 1655–1663.
- Okamoto Y., Arita Y., Nishida M. i wsp. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm. Metab. Res.* 2000; 32: 47–50.
- Ouchi N., Kihara S., Arita Y. i wsp. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and

- class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001; 103: 1057–1063.
36. Kowalska I., Strączkowski M., Nikolajuk A. i wsp. Plasma adiponectin and E-selectin concentrations in patients with coronary heart disease and newly diagnosed disturbances of glucose metabolism. *Adv. Med. Sci.* 2006; 51: 94–97.
37. Adamczak M., Więcek A., Funahashi T., Chudek J., Kotkot F., Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 71–75.
38. Shuldiner A., Yang R., Gong D. Resistin-obesity and insulin resistance — the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1345–1346.
39. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2548–2556.
40. Weyer C., Yudkin J., Stehouwer C., Schalkwijk C., Pratley R., Tataranni P. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. *Arteriosclerosis* 2002; 161: 233–242.
41. Dandona P., Weinstock R., Thusu K., Abdelrahman E., Ijada A., Wadden T. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in sera of obese patients: fall with weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 2907–2910.
42. Hotamisligil G.S., Arner P., Atkinson R.L., Spiegelman B.M. Differential regulation of the p80 tumor necrosis factor in human obesity and insulin resistance. *Diabetes* 1997; 46: 451–455.
43. Kroder G., Bossenmeier B., Kellerer M. i wsp. Tumor necrosis factor- $\alpha$ - and hyperglycemia-induced insulin resistance. Evidence for different mechanisms and different effects on insulin signaling. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 1471–1477.
44. Neter J.E., Stam B.E., Kok F.J., Grobbee D.E., Geleijnse J.M. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2008; 42: 878–884.
45. Sjostrom C.D., Lissner L., Wedel H., Sjostrom L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes. Res.* 1999; 7: 477–484.
46. Williamson D.F. Intentional weight loss: patterns in the general population and its association with morbidity and mortality. *Int. J. Obes.* 1997; 21: S14–S19; dyskusja S20–S21.
47. Frezza E.E., Wei C., Wachtel M.S. Is surgery the next answer to treat obesity-related hypertension? *J. Clin. Hypertens.* 2009; 11: 284–288.
48. Aucott L., Rothnie H., McIntyre L., Thapa M., Waweru C., Gray D. Long-term weight loss from lifestyle intervention benefits blood pressure? *Hypertension* 2009; 54: 756–762.
49. Scheen A.J. Cardiovascular risk-benefit profile of sibutramine. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2010; 10: 321–334.
50. Topol E.J., Bousser M.G., Fox K.A. i wsp. Rimonabant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): a randomized, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 517–523.
51. Zhao G., Ford E.S., Li C., Mokdad A.H. Weight control behaviors in overweight/obese US adults with diagnosed hypertension and diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2009; 8: 13.
52. Pories J.W. Bariatric surgery: risks and rewards. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: S98–S96.
53. Scozzari G., Toppino M., Famiglietti F., Bonnet G., Morino M. 10-years follow-up of laparoscopic vertical banded gastroplasty: good results in selected patients. *Ann. Surg.* 2010; 252: 831–839.
54. Ahmed A.R., Rickards G., Coniglio D. i wsp. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and its early effect on blood pressure. *Obes. Surg.* 2009; 19: 845–849.
55. le Roux C.W., Welbourn R., Werling M. i wsp. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann. Surg.* 2007; 246: 780–785.
56. Ahmed A.R., Rickards G., Coniglio D. i wsp. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and its early effects on blood pressure. *Obes. Surg.* 2009; 19: 845.
57. Gutzwiller J.P., Hruz P., Huber A.R. i wsp. Glucagon-like peptide-1 is involved in sodium and water homeostasis in human. *Digestion* 2006; 73: 142–150.
58. Moreno C., Mistry M., Roman R.J. Renal effects of glucagon-like peptide in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2002; 434: 163–167.
59. Bueter M., Ahmed A., Ashrafian H., le Roux C.W. Bariatric surgery and hypertension. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2009; 5: 615–620.
60. Dixon A.F., Dixon J.B., O'Brien P.E. Laparoscopic adjustable gastric banding induce prolonged satiety: a randomized blind crossover study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 813–819.
61. Kushner R.F., Noble C.A. Long-term outcome of bariatric surgery: an interim analysis. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81: S46–S51.
62. Cunneen S.A. Review of meta-analytic comparisons of bariatric surgery with a focus on laparoscopic adjustable gastric banding. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2008; 4: S47–55.
63. Doehner W., Clark A., Anker S.D. The obesity paradox: weight the benefit. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 146–148.
64. Lavie C.J., Milani R.V., Artham S.M., Patel D.A., Ventura H.O. The obesity paradox, weight loss, and coronary disease. *Am. J. Med.* 2009; 122: 1106–1114.