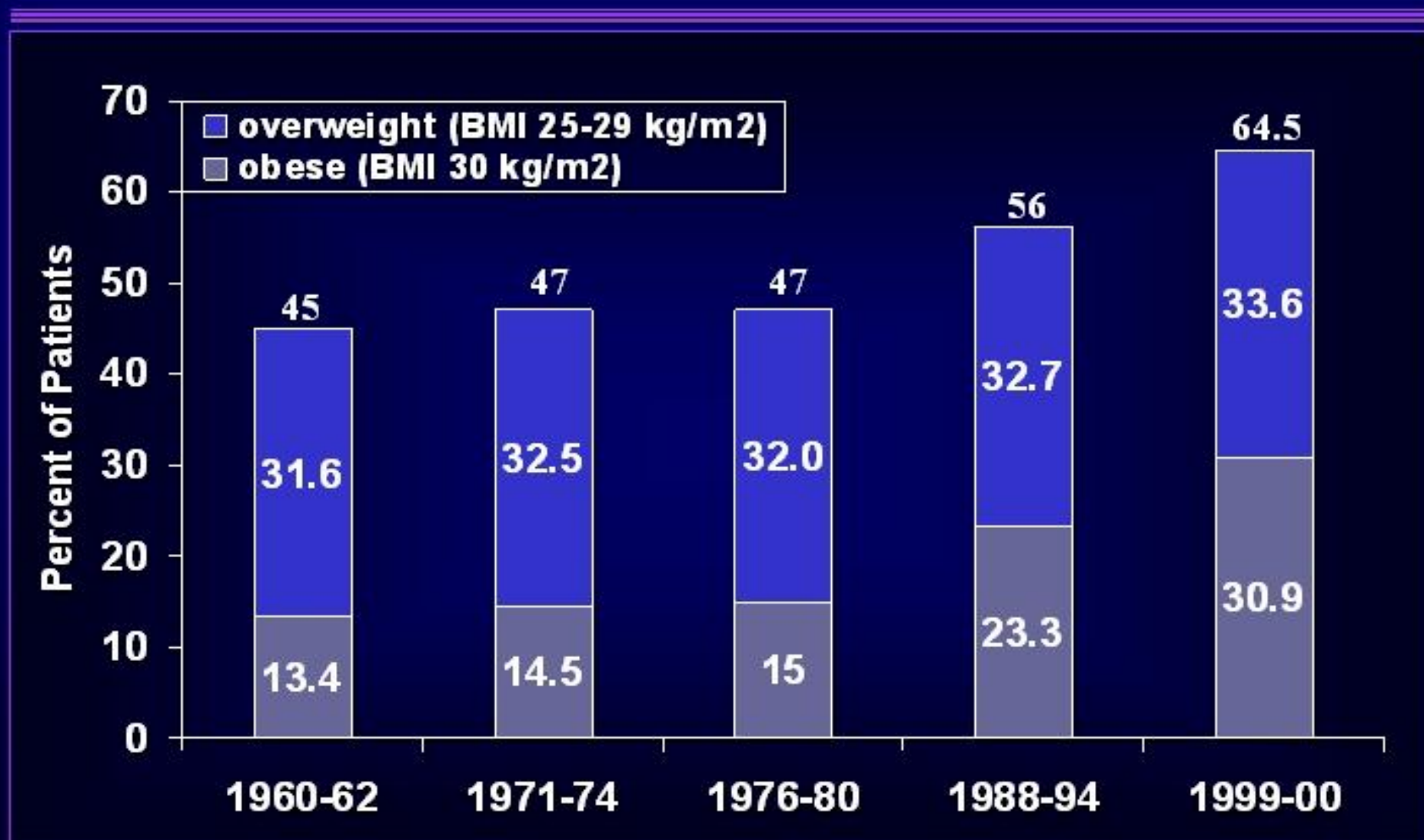


ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

**ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Κάρμεν Τασιοπούλου Επιμελήτρια
Β΄
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΓΝ ΚΟΜΟΤΗΝΗΣ

Παχυσαρκία: Τάσεις



Η παχυσαρκία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση:

- αρτηριακής υπέρτασης
- σακχαρώδη διαβήτη τύπου II
- δυσλιπιδαιμίας
- στεφανιαίας νόσου
- αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου
- άπνοιας κατά τον ύπνο
- οστεοαρθρίτιδας
- κάποιες μορφές καρκίνου
(μαστού, παχέος εντέρου)

ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ – ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

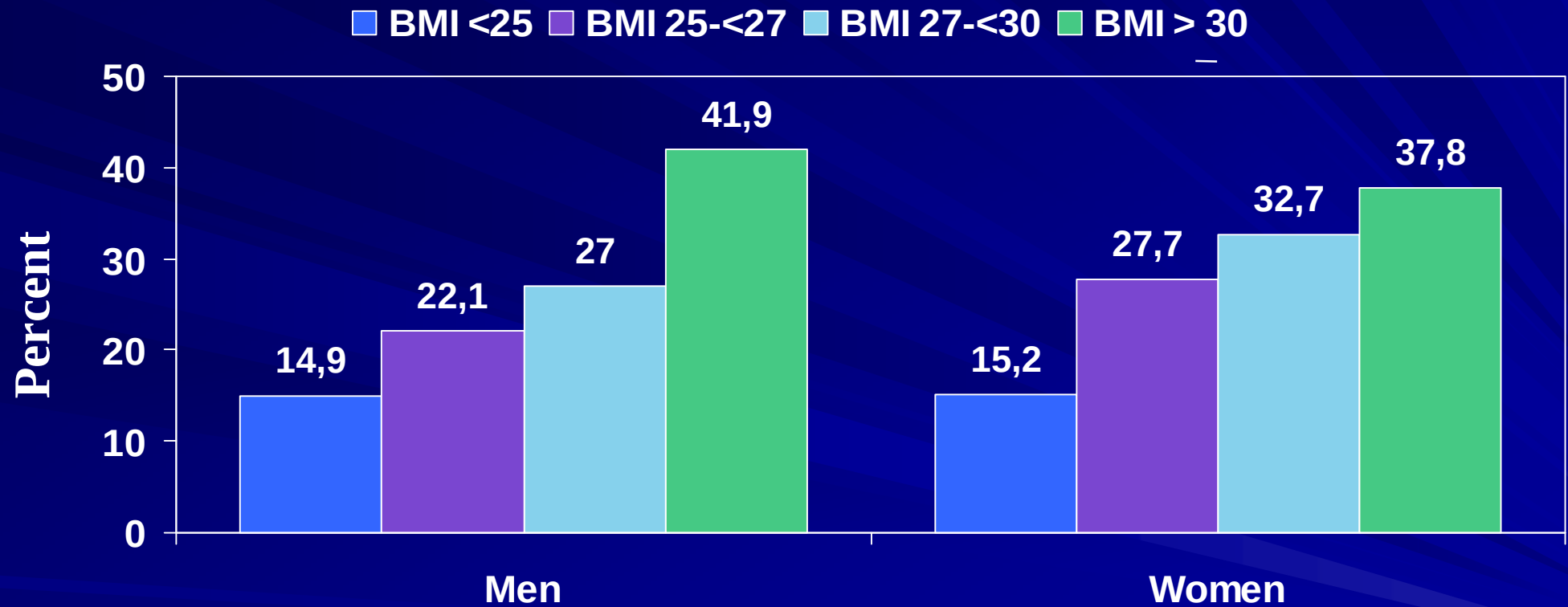
- 75% των περιπτώσεων υπέρτασης στους άνδρες και 65% στις γυναίκες αποδίδονται στην παχυσαρκία

Framingham Offspring Study 1987

- Η αύξηση του βάρους κατά 25 kg (μετά την ηλικία των 18 ετών) αυξάνει 5 φορές τον κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης

NHS study, Huang et al 1998)

NHANES III: Συχνότητα υπέρτασης ανάλογα με τον BMI



*Defined as mean systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg, mean diastolic ≥ 90 mm Hg, or currently taking antihypertensive medication.

Brown C et al, Obes Res 2000

ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η περίμετρος μέσης είναι δείκτης συγκέντρωσης του κοιλιακού λίπους

Γυναίκες

>80 εκ.=αυξημένος κίνδυνος



Άνδρες

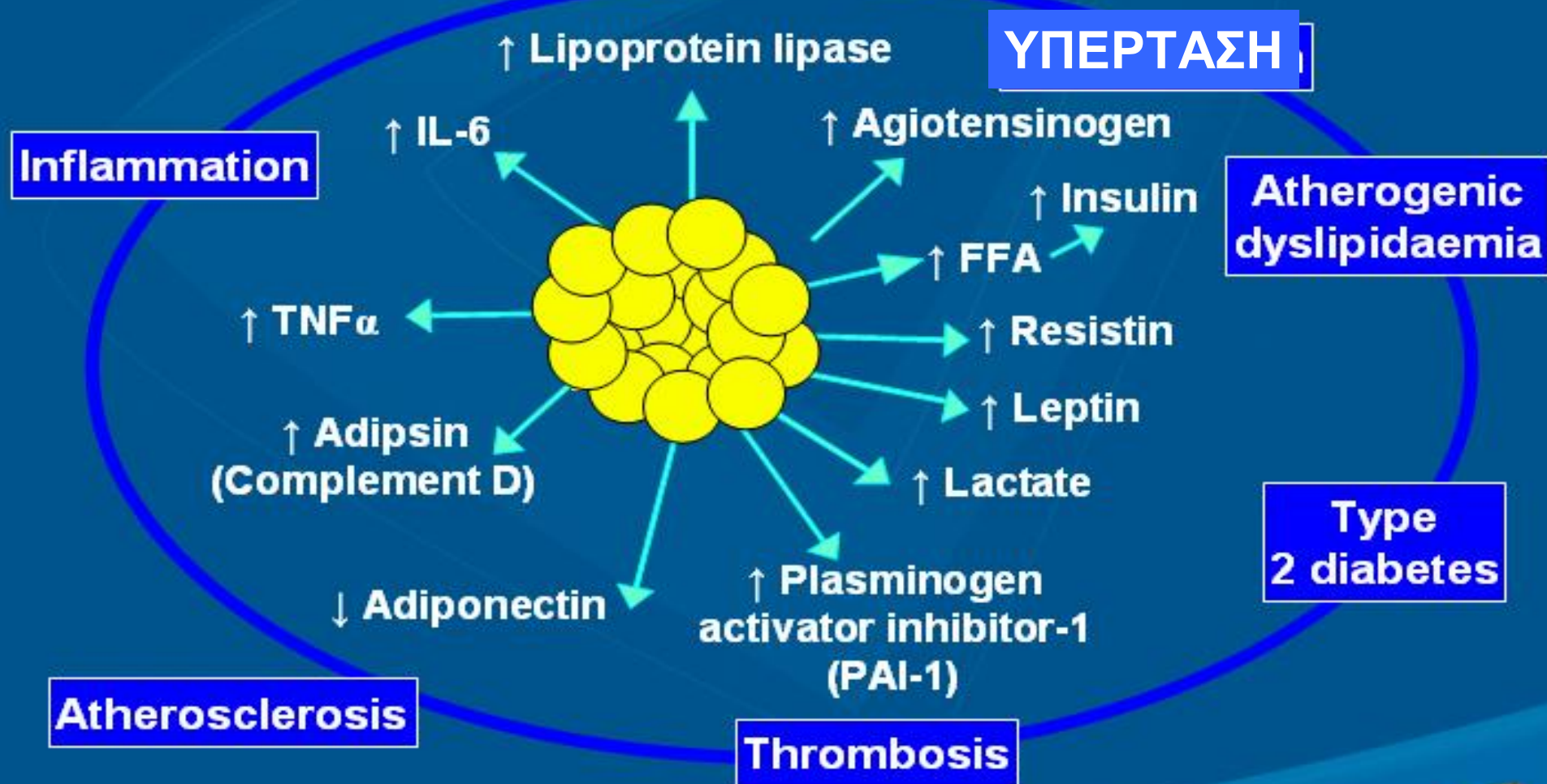
>102 εκ.=αυξημένος κίνδυνος



**Η αύξηση της περιμέτρου μέσης κατά 4,5 cm
στους άνδρες και κατά 2,5 cm στις γυναίκες
σχετίζεται με αύξηση ΣΑΠ κατά 1mmHg**

El Atat et al, Endocrinol Metab Clin North Am 2003

Adverse cardiometabolic effects of products of adipocytes



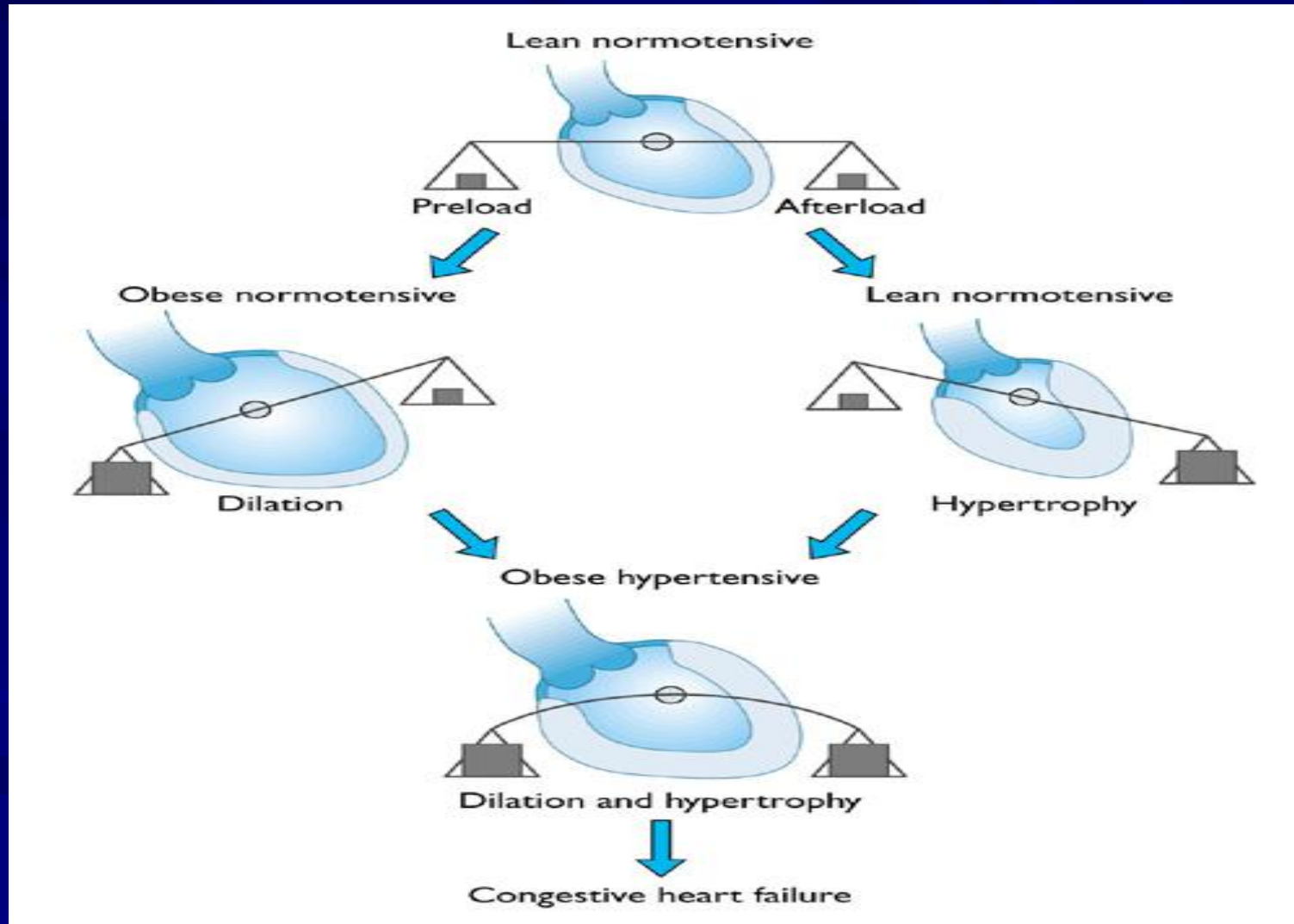
Lyon 2003; Trayhurn et al 2004; Eckel et al 2005



ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

	ΥΠΕΡΤΑΣΗ	ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ + ΥΠΕΡΤΑΣΗ
Περιφερική αντίσταση	↗ ↗	↓	↗
Ενδαγγειακός όγκος	↓	↗	Kφ ↗
Νεφρική αιμάτωση	↓	↗	Kφ ↓
GFR	Kφ ↓	↗	Kφ ↗
Προφορτίο	Kφ	↗ ↗	↗ ↗
Μεταφορτίο	↗ ↗	Kφ ↗	↗ ↗
ΚΛΟΑ	Kφ	↗ ↗	↗

Η ΚΑΡΔΙΑ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ



ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΑ ΑΓΓΕΙΑ

Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (μειωμένη απάντηση στο NO) → πάχυνση του μέσου χιτώνα των αγγείων

Μηχανισμοί που παίζουν ρόλο:

- αυξημένη παραγωγή ενδοθηλίνης-1 από το τοίχωμα των αγγείων στα υπέρτασικά άτομα με αυξημένο ΣΒ
- η εναπόθεση λίπους γύρω από τα αγγεία μεταβάλλει τον τόνο και την αντιδραστικότητα των αγγείων

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΝΕΦΡΟΥΣ

- Τα παχύσαρκα άτομα έχουν μειωμένη ικανότητα αποβολής Na^+ ως απάντηση σε φόρτιση με Na^+ και χρειάζονται υψηλότερη ΜΑΠ για να αποβάλλουν το ίδιο φορτίο Na^+
- Η απώλεια βάρους συνοδεύεται από αύξηση της αποβολής Na^+

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΥΜΒΑΛΛΟΥΝ ΣΤΗΝ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗ ΝΑΤΡΙΟΥ

- Η διέγερση του άξονα ΡΑΑ
- Η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα
- Η υπερινσουλιναιμία
- Η διαταραχή των ενδονεφρικών πιέσεων που προκαλεί μειωμένη ροή διηθήματος

Η ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΤΗΝ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗ ΝΑΤΡΙΟΥ

- Μείωση των αγγειακών αντιστάσεων των νεφρικών αγγείων
- Αύξηση της νεφρικής ροής πλάσματος
- Αύξηση του GFR

ΝΕΦΡΟΣ - ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ - ΥΠΕΡΤΑΣΗ

174

ASHISH ANEJA ET AL.

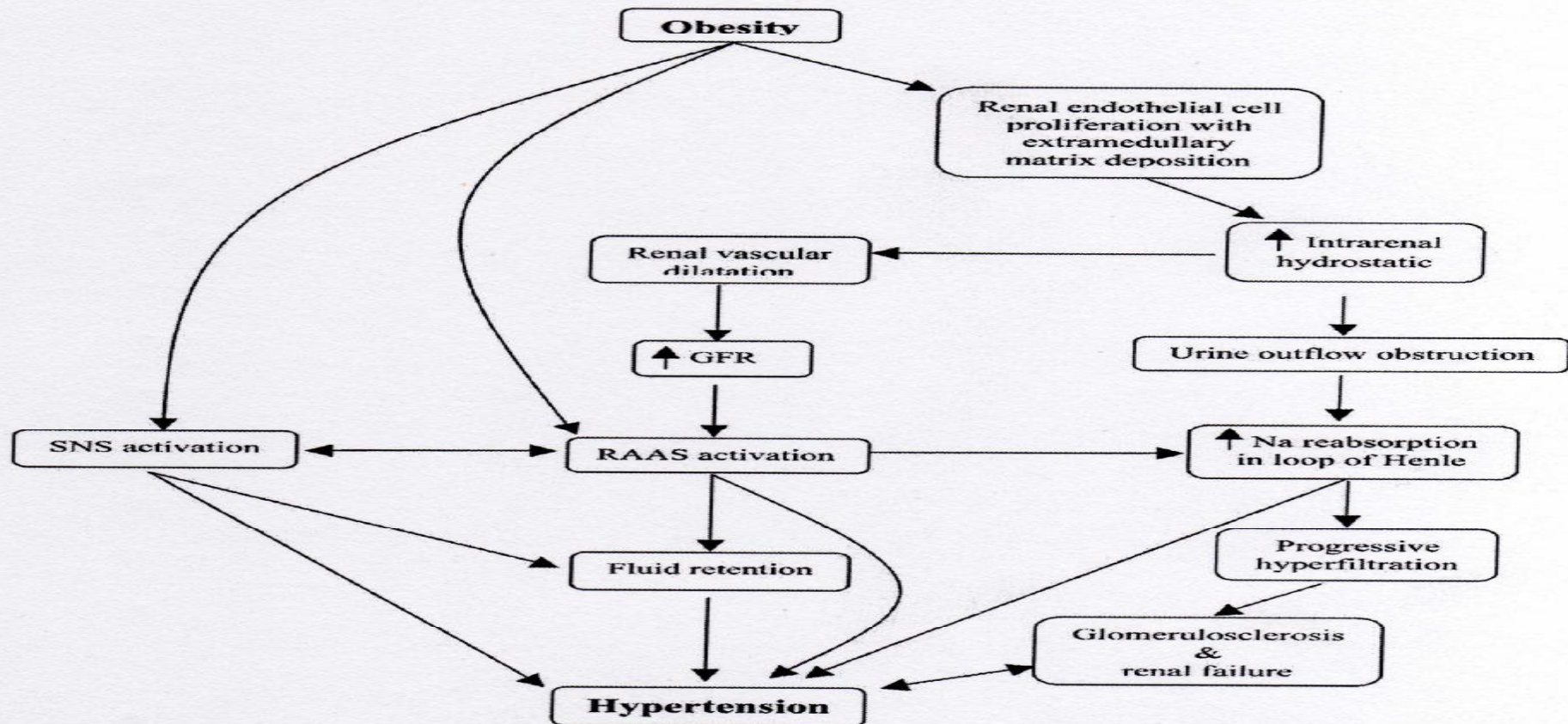


FIG. 3. Mechanisms responsible for progressive renal failure in obesity hypertension. Structural and functional alterations in the kidneys collaborate, resulting in activation of the sympathetic nervous system (SNS) and the renin-angiotensin aldosterone system (RAAS), leading to fluid retention. Once ESRD develops, it perpetuates hypertension. Abbreviations: GFR, glomerular filtration rate; Na, sodium. [Reprinted with permission from Rocchini AP, Key J, Bordie D, *et al.* 1989 The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med* 321:580–585. Copyright 1989 The Massachusetts Medical Society.]

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΥΝ ΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΙΑ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

- ΤΟ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ (ΣΝΣ)
- ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΡΑΑ
- Η ΛΕΠΤΙΝΗ
- Η ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ
- ΤΑ ΕΛΕΥΘΕΡΑ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ (ΕΛΟ)
- Η ΑΠΝΟΙΑ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΥΠΝΟ

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΝΣ

■ Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα εξ αιτίας:

- αυξημένων επιπέδων ινσουλίνης/αντίστασης στην ινσουλίνη
- διέγερσης του άξονα ΡΑΑ
- αυξημένων επιπέδων λεπτίνης
- διαταραχής στην ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων
- ενεργοποίησης των νεφρικών νεύρων

ΤΑ ΠΑΧΥΣΑΡΚΑ ΑΤΟΜΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΟΥΝ:

- αυξημένα επίπεδα νορεπινεφρίνης σε ηρεμία
- αυξημένη συμπαθητική απάντηση σε ερεθίσματα
 - αλλαγή θέσης του σώματος
 - αυξημένο turnover κατεχολαμινών στην περιφέρεια
- αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα στους μυς

- Η απώλεια βάρους συνοδεύεται από την μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας
- Φάρμακα που μειώνουν την συμπαθητική δραστηριότητα προκαλούν μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ στα παχύσαρκα άτομα από τα άτομα με φυσιολογικό βάρος

Η ΛΕΠΤΙΝΗ

- Η λεπτίνη παράγεται από τα λιποκύτταρα και η παραγωγή της σχετίζεται με τον αριθμό και το μέγεθος των λιποκυττάρων
- Τα επίπεδά της είναι ψηλότερα στα παχύσαρκα άτομα απ' ότι στα λεπτόσωμα
- Δρα στον υποθάλαμο, ρυθμίζοντας την όρεξη, την κατανάλωση ενέργειας και την συμπαθητική δραστηριότητα

Η ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ

τα παχύσαρκα άτομα παρουσιάζουν
αντίσταση στη μεταβολική δράση της
λεπτίνης, ενώ η αυξημένη συμπαθητική
δραστηριότητα διατηρείται

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΠ

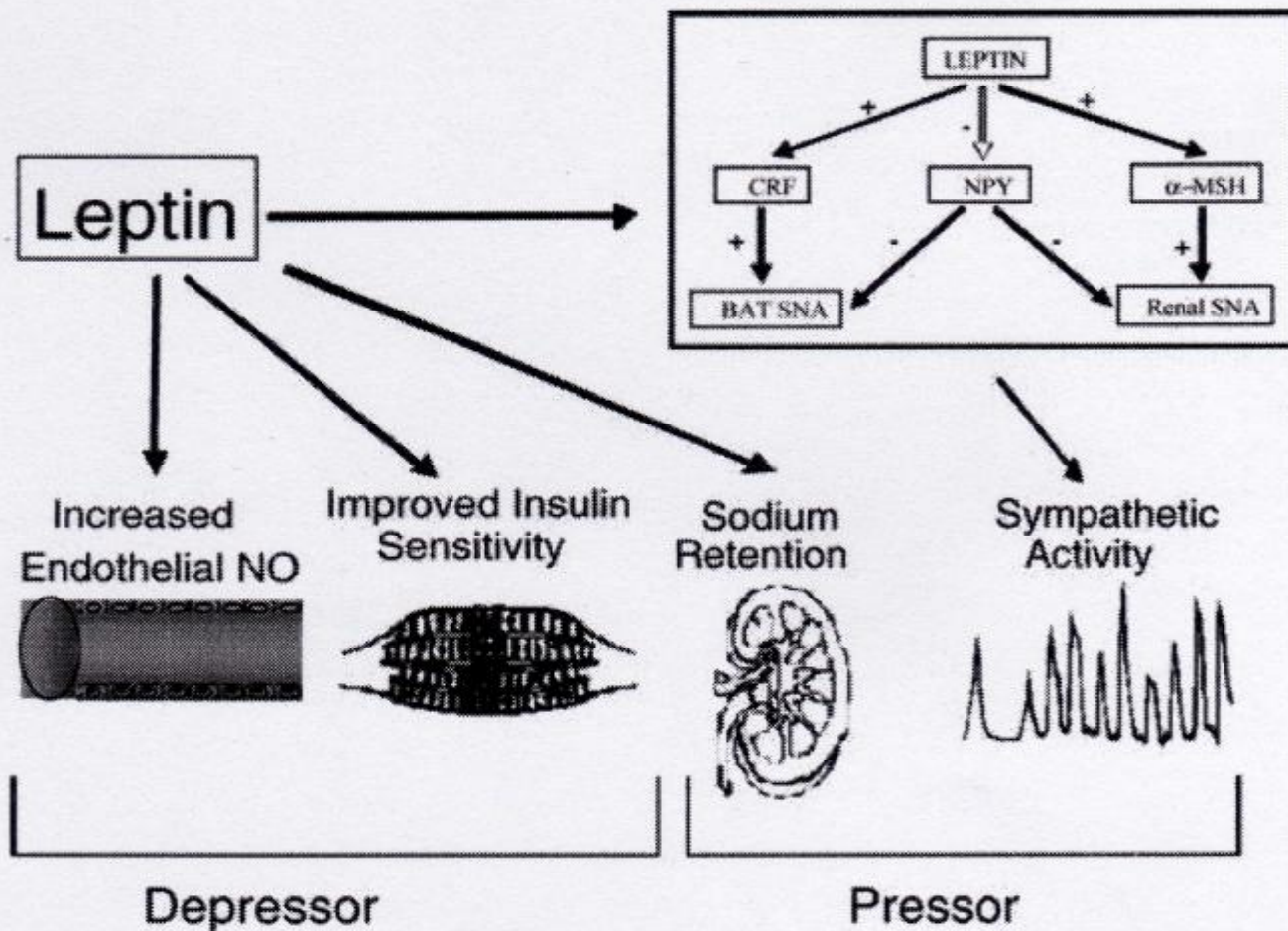
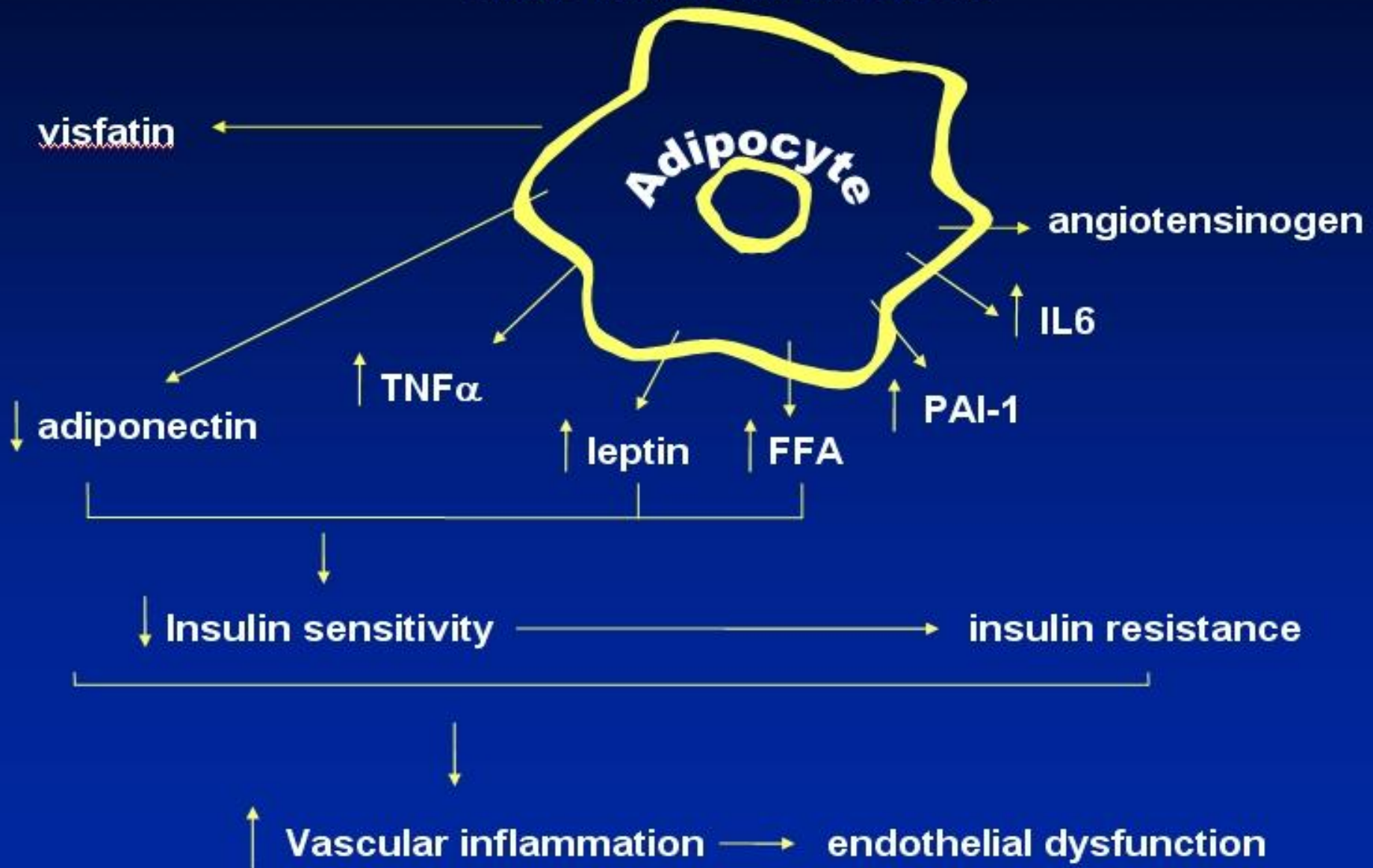


Figure 3. Central and peripheral effects of leptin on blood pressure

Despite the potential vasodilatory effects of leptin, sympathetically mediated pressor effects predominate *in vivo*. The metabolic and renal sympathetic actions of leptin are mediated by different neuronal pathways. α -MSH, α -melanocyte-stimulating hormone; BAT, brown adipose tissue; CRF, corticotrophin releasing hormone; SNA, sympathetic nerve activity. NPY, neuropeptide Y.

Λιποκύτταρα και αντίσταση στην ινσουλίνη και φλεγμονή



ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΟΝΑΙΜΙΑ/ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΚΑΙ ΑΥΞΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΠ

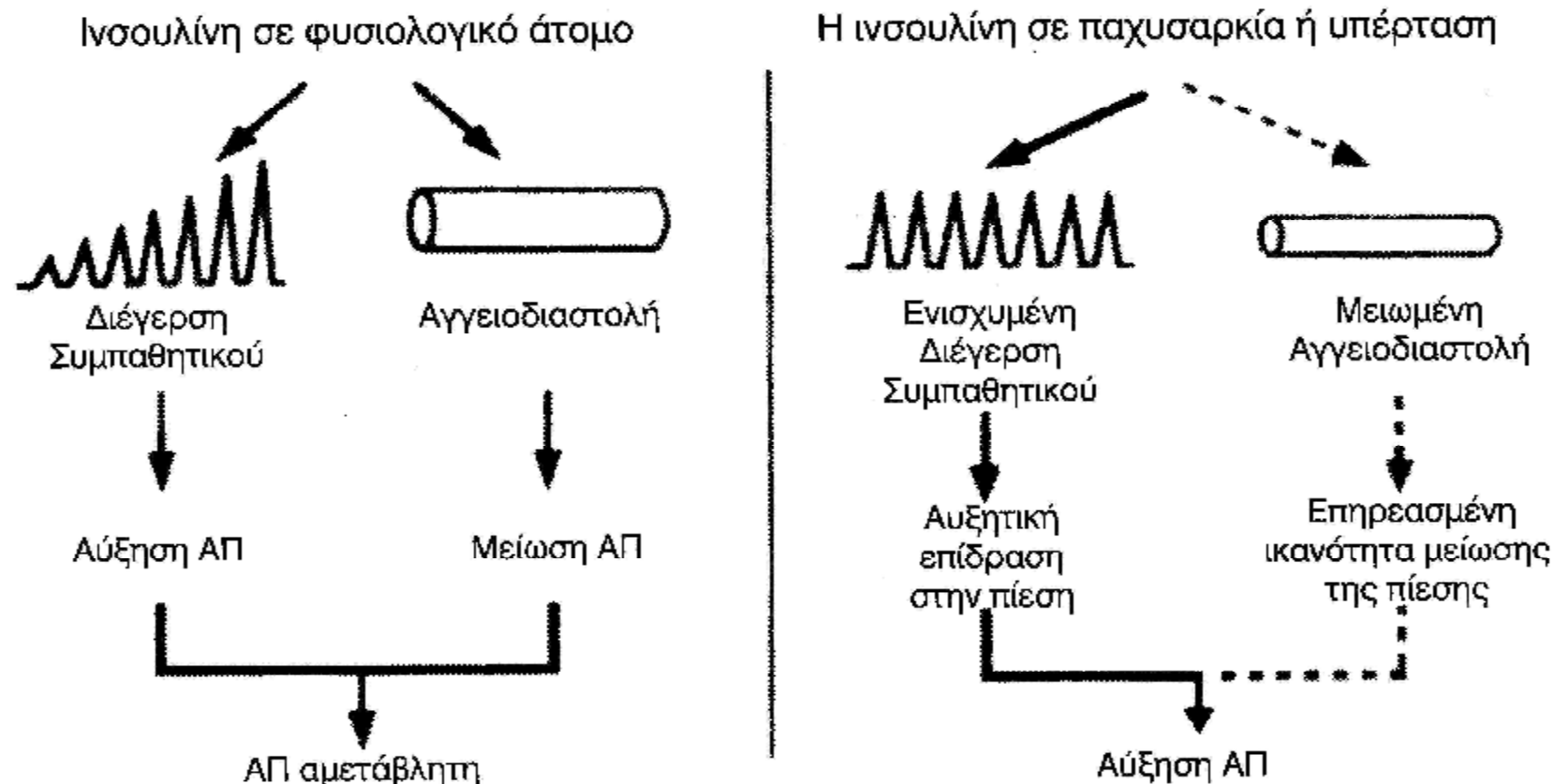
Διέγερση του ΣΝΣ

Αύξηση της επαναρρόφηση νατρίου και νερού

Διαταραχές μεταφοράς ηλεκτρολυτών στην
κυτταρική μεμβράνη

- μείωση της δραστηριότητας Na^+/K^+ - ΑΤΡάσης
- αύξηση δραστηριότητας της αντλίας Na^+/H^+
- αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου

Επηρεασμένη αγγειοδιαστολή



Εικόνα 3.38. Αριστερά: η δράση της ινσουλίνης σε φυσιολογικά άτομα. Αν και η ινσουλίνη προκαλεί σημαντική αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού, από την οποία θα αναμενόταν αύξηση της ΑΠ, προκαλεί παράλληλα αγγειοδιαστολή η οποία μειώνει την ΑΠ. Η συνισταμένη των δύο αντίθετων δράσεων είναι οι τιμές της ΑΠ να παραμένουν αμετάβλητες ή να παρουσιάζουν ελαφρά πτώση. Σε περίπτωση παχυσαρκίας ή υπέρτασης η ισορροπία μεταξύ της διέγερσης του συμπαθητικού και της αγγειοδιασταλτικής δράσης της ινσουλίνης μπορεί να διαταραχθεί. Όπως φαίνεται στο δεξιό πλάγιο, η ινσουλίνη προκαλεί μεγαλύτερη διέγερση του συμπαθητικού ή πιο εξασθενημένη αγγειοδιαστολή. Η μη εξισορρόπηση των αντίθετων δράσεών της μπορεί να επιφέρει αύξηση της ΑΠ. (Ανατύπωση κατόπιν αδείας από: Anderson EA, Mark AL. Cardiovascular and sympathetic actions of insulin: the insulin hypothesis of hypertension revisited. *Cardiovasc Risk Factors* 1993;3:159-163.)

ΕΛΕΥΘΕΡΑ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ (ΕΛΟ)

Τα ΕΛΟ είναι αυξημένα στην παχυσαρκία λόγω:

- Αυξημένης μάζας του λιπώδους ιστού**
- Διέγερσης του συμπαθητικού που προάγει την λιπόλυση και μειώνει την χρησιμοποίηση και την επαναστεροποίηση τους**

ΣΧΕΣΗ ΕΛΟ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

■ Αντίσταση στην ινσουλίνη

- μειωμένη πρόσληψη της γλυκόζης
- αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης της γλυκόζης
- μειωμένη ηπατική κάθαρση της ινσουλίνης
- αυξημένη νεογλυκογένεση από το ήπαρ

■ Ενεργοποίηση του ΣΝΣ

■ Συμμετοχή στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, αναστέλλοντας την δράση της συνθετάσης του NO

ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΡΑΑ

- Το σύστημα ΡΑΑ είναι διεγερμένο στην παχυσαρκία παρόλο που υπάρχει υπερογκαιμία και αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου
- Υπάρχει θετική συσχέτιση των επιπέδων της αγγειοτενσίνης II, της ρενίνης και του μετατρεπτικού ένζυμου με τον BMI
- Η μείωση του σωματικού βάρους συνοδεύεται από την μείωση της ρενίνης και αλδοστερόνης

Cooper et al 1998

ΑΠΝΟΙΑ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΥΠΝΟ (ΑΚΥ)

- Παύση της ροής του αέρα στους αεραγωγούς που οδηγεί σε *υποξυγοναιμία* και *πτώση του κορεσμού του οξυγόνου*
- Δείκτης άπνοιας/υπόπνοιας (ΑΥΙ)>5 είναι ενδεικτικός για παρουσία άπνοιας

Η παχυσαρκία συνδέεται με αυξημένη συχνότητα ΑΚΥ

**Αύξηση σωματικού βάρους κατά 10 kg
διπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΚΥ, ενώ
η αύξηση της περιμέτρου μέσης κατά 13-15
cm τετραπλασιάζει τον κίνδυνο**

ΣΧΕΣΗ ΑΚΥ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

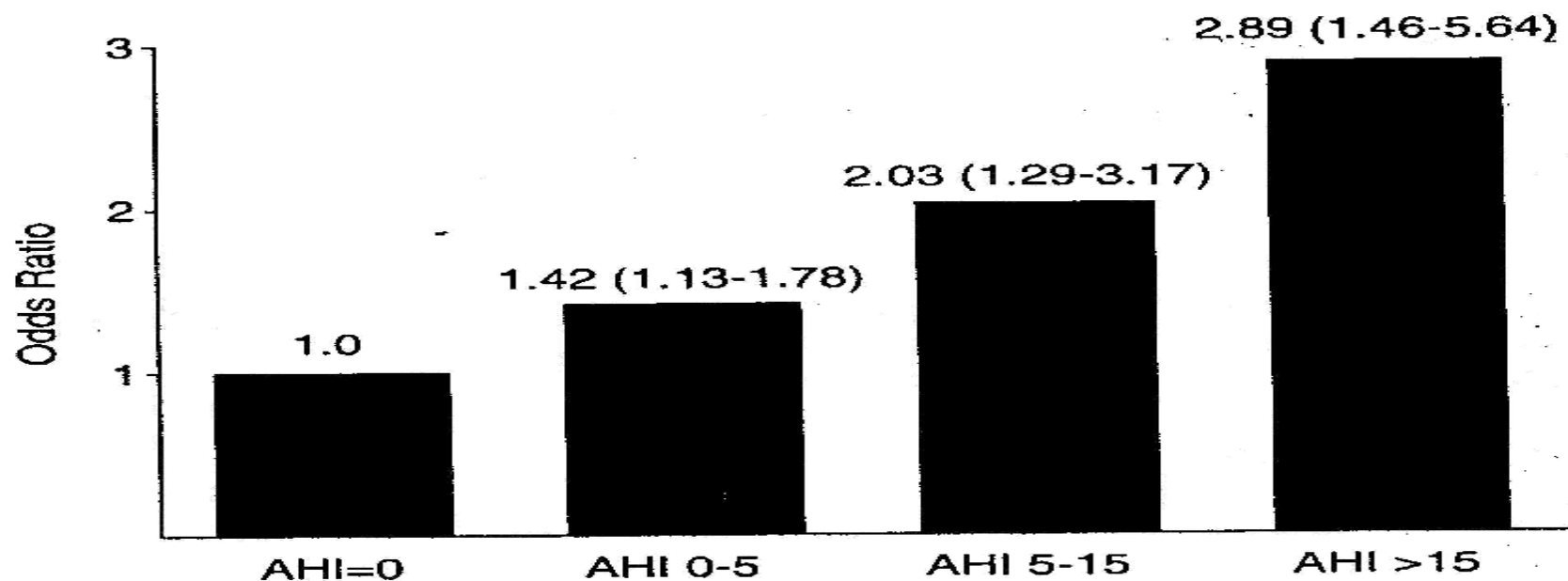


Figure 3. Odds ratios for the presence of incident hypertension at 4 year follow-up according to the apnoea/hypopnoea index (AHI) at baseline

The odds ratios are adjusted for baseline hypertension status, age, gender, body habitus (body mass index, waist and neck circumference), alcohol consumption and cigarette use. Data are shown as odds ratio (lower and upper 95% confidence interval). For trend, $P = 0.002$. Data from Peppard *et al.* (2000b); figure reproduced from Wolk *et al.* (2005a).

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΥΝ ΤΗΝ ΑΚΥ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

- Αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας
- Αύξηση των επιπέδων της ενδοθηλίνης
- Μειωμένη παραγωγή NO
- Στέρξη ύπνου

ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΑΚΥ

- Αυξημένος κίνδυνος αρρυθμιών
- Μη ρύθμιση της ΑΠ
- Αυξημένος κίνδυνος για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΩΝ

ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

- Απώλεια βάρους
- Αύξηση της φυσικής δραστηριότητας
- Μείωση πρόσληψης άλατος
- Αποφυγή καπνίσματος
- Αύξηση κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών

ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ

Επιθυμητός στόχος

- μείωση κατά 10% του ΣΒ σε 6 μήνες

Μέτρα για την απώλεια βάρους

- μείωση θερμίδων κατά 500 kcal/ημέρα
- μείωση θερμίδων από λίπος <30%/ημέρα
- αύξηση φυσικής δραστηριότητας
- φαρμακευτική αγωγή

ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ - ΦΑΡΜΑΚΑ

■ Σιμβουτραμίνη (Reductil)

- αναστολέας υποδοχέων σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (μπορεί να αυξήσει την ΑΠ στην αρχή)

■ Ορλιστάτη (Xenical)

- αναστέλλει την παγκρεατική λιπάση (μπορεί να προκαλέσει γαστρεντερικές διαταραχές)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΒΑΡΟΥΣ

Μετα-ανάλυση 25 μελετών με 5000 ασθενείς

- για κάθε 1 kg μείωση βάρους η ΣΑΠ και η ΔΑΠ
μειώνονται περίπου κατά 1 mmHg

Neter et al, Hypertension 2003

181 παχύσαρκοι ασθενείς, 4 χρόνια παρακολούθηση

- μείωση του βάρους κατά 10% στα 4 χρόνια αποτέλεσε
ανεξάρτητο παράγοντα μείωσης της ΣΑΠ κατά 4,3 mmHg
και της ΔΑΠ κατά 3,8 mmHg

Schilloci et al, Am J Hypertension 2003

Η μείωση του βάρους έχει ως αποτέλεσμα:

- Μείωση των επιπέδων των συστατικών του συστήματος RAA
 - αγγειοτενσινογόνο 27%
 - ρενίνη 43%
 - αλδοστερόνη 31%
 - έκφραση αγγειοτενσινογόνου 20%
 - δραστηριότητα μετατρεπτικού ενζύμου 12%
- Μείωση του GFR

ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

- Μειώνει την ΑΠ ανεξάρτητα από την μείωση του σωματικού βάρους
- Αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη βελτιώνοντας τον γλυκαιμικό έλεγχο
- Μπορεί να μειώσει το κοιλιακό λίπος
- Βοηθάει στην μακροχρόνια διατήρηση της απώλειας βάρους

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Κατηγορίες φαρμάκων

- *α-MEA και αποκλειστές AT-1 υποδοχέων AG-II*
- *διουρητικά*
- *αναστολείς διαύλων ασβεστίου*
- *β-αποκλειστές???????*

Δεν υπάρχουν μακροχρόνιες ελεγχόμενες μελέτες που να ελέγχουν ειδικά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα διαφόρων φαρμάκων στους παχύσαρκους υπερτασικούς

Οι α-ΜΕΑ και οι αποκλειστές AT-1 υποδοχέων θεωρούνται φάρμακα πρώτης επιλογής διότι:

- είναι μεταβολικά ουδέτερα**
- μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ τύπου II**
- έχουν τα μεγαλύτερα οφέλη στην μείωση λευκωματουρίας και καθυστέρηση της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης**
- έχουν ευεργετική δράση στην καρδιακή υπερτροφία και στην εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας**

Μελέτη TROPHY

Πολυκεντρική για την αποτελεσματικότητα της λισινοπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης σε 232 παχύσαρκους υπερτασικούς

Αποτελέσματα (μετά 12 εβδομάδες)

- και τα δυο φάρμακα ήταν εξίσου αποτελεσματικά στη μείωση ΣΑΠ και ΔΑΠ
- οι περισσότεροι (57%) που έλαβαν λισινοπρίλη απάντησαν στη μικρότερη δόση (10mg), ενώ το 46% αυτών που έλαβαν HCTZ χρειάστηκε την μεγαλύτερη δόση (50 mg)

Θειαζιδικά διουρητικά

- Χρήσιμα στην αντιμετώπιση της υπερογκαιμίας που χαρακτηρίζει την υπέρταση των παχύσαρκων
- Ο συνδυασμός μικρής δόσης (12,5 mg) με α-MEA ή με αποκλειστή των AT-1 υποδοχέων της AG-II έχει καλύτερο αποτέλεσμα
- Μπορεί να προκαλέσουν διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων

β-αποκλειστές

- Η χρήση τους συνδέεται με την αύξηση του σωματικού βάρους και αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη

**Τελικά η αντιμετώπιση της υπέρτασης στην
παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από φτωχή
απάντηση στη θεραπεία και απαιτεί πολλά
φάρμακα στην πλειοψηφία των ασθενών**

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-I

Η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση υπέρτασης

Η αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου και η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα είναι οι κύριοι παράγοντες που συμβάλλουν στην αύξηση της ΑΠ

Η παχυσαρκία προκαλεί μορφολογικές αλλοιώσεις στους νεφρούς, που μπορεί να οδηγήσουν στην έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που συμβάλλει στην συνέχιση ύπαρξης υπέρτασης

συνεχίζεται.....

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-II

Η απώλεια βάρους και η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας παίζουν σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση της υπέρτασης της παχυσαρκίας

Οι α-MEA και οι αναστολείς των AT-1 υποδοχέων της AG-II θεωρούνται φάρμακα πρώτης εκλογής