

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ LA BOLNAVII OBEZI: PARTICULARITĂȚI TERAPEUTICE

Arterial hypertension in obese patients: therapeutic particularities

Șef Lucr. Dr. Camelia C. Diaconu

Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic de Urgență Floreasca,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Obezitatea este la ora actuală o adevărată pandemie globală, asociată cu multiple comorbidități, în special cardi-ovasculară, renale și metabolice. Există o legătură bine cunoscută între obezitate și hipertensiunea arterială, multe dintre cazurile de hipertensiune putând fi atribuite obezității. Reducerea greutateii corporale și activitatea fizică sunt foarte importante pentru controlul valorilor tensiunii arteriale. Actualmente, nu există ghiduri specifice despre tratamentul hipertensiunii asociate obezității. Tratamentul se bazează pe experiența clinică a fiecărui medic, pe cunoașterea mecanismelor exacte ale hipertensiunii asociate obezității, comorbidități, efecte secundare, rațiuni economice (costul medicamentelor), frecvența administrărilor. Majoritatea schemelor de tratament antihipertensiv includ un diuretic, un inhibitor al sistemului renină-angiotensină și/sau un blocant al canalelor de calciu. Dacă este necesar, poate fi adăugat un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi. În cazul pacienților cu hipertensiune arterială stadiul 2 se preferă introducerea unei combinații de doi agenți antihipertensivi cu mecanisme de acțiune complementare. Majoritatea pacienților obezi hipertensivi au nevoie de mai multe medicamente antihipertensive, întrucât prevalența hipertensiunii arteriale rezistente este mare la această categorie de pacienți.

Cuvinte cheie: obezitate, hipertensiune arterială

ABSTRACT

Obesity is currently a true global pandemic associated with multiple co-morbidities, particularly cardiovascular, renal and metabolic diseases. There is a well-known link between obesity and hypertension, many cases of hypertension can be attributed to obesity. Reducing body weight and physical activity are important for controlling blood pressure. Currently, there are no specific guidelines about treating hypertension associated with obesity. The treatment is based on clinical experience of each physician, the knowledge of exact mechanisms of hypertension associated with obesity, comorbidities, side effects, economic reasons (cost of drugs), frequency of dosing. The majority of anti-hypertensive treatment schemes include a diuretic, an inhibitor of the renin-angiotensin system and/or a calcium channel blocker. If necessary, a mineralocorticoid receptor antagonist may be added. In patients with stage 2 hypertension a combination of two antihypertensive agents with complementary mechanisms of action is preferred. Most obese hypertensive patients need multiple antihypertensive drugs, because the prevalence of resistant hypertension is high in this population.

Keywords: obesity, arterial hypertension

INTRODUCERE

Obezitatea este la ora actuală o adevărată pandemie globală, asociată cu multiple comorbidități, în special cardiovasculară, renale și metabolice. Există o legătură bine-cunoscută între obezitate și hipertensiunea arterială, multe dintre cazurile de hipertensiune putând fi atribuite obezității. Cu fiecare creștere de 10 Kg a greutateii corporale, se estimează că valoarea tensiunii arteriale sistolice crește cu 6,5 mm Hg, această asociere fiind mai frecventă la indivizii mai tineri (1).

Pacientul obez hipertensiv ar trebui supus screening-ului pentru alți factori de risc cardiovascular (dislipidemie, diabet zaharat, rezistență la insulină), fără să uităm de posibilitatea unei hipertensiuni arteriale secundare. Bolnavul obez hipertensiv poate asocia și sindrom de apnee în somn, care poate induce rezistența la tratament a hipertensiunii arteriale, ce ar putea beneficia de tratament cu CPAP (continuous positive airway pressure) sau BiPAP (bilevel positive airway pressure).

Măsurile generale de regim igienico-dietetic se aplică și pacienților obezi cu hipertensiune arteria-

Adresa de corespondență:

Dr. Camelia Diaconu, Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic de Urgență Floreasca, Calea Floreasca nr 8, sector 1, București
E-mail: drcameliodiaconu@gmail.com

lă. Reducerea greutății corporale și activitatea fizică sunt foarte importante pentru controlul valorilor tensiunii arteriale (2-4). Scăderea ponderală influențează benefic majoritatea căilor fiziopatologice de apariție a hipertensiunii arteriale: scade activitatea sistemului nervos simpatic, scade nivelul leptinei și insulinei, activitatea reninei plasmatică și aldosteronului, ameliorează valorile tensionale arteriale și ale altor factori de risc pentru ateroscleroză. Pentru fiecare kilogram de reducere a greutății corporale tensiunea arterială scade cu 0,3-1,0 mm Hg, potrivit unor studii (5), cu mențiunea că răspunsul individual poate fi destul de variabil. De menționat totuși că la bolnavii obezi cu boli cardiovasculare constituite, cunoscute, s-a observat și un așa-numit „paradox al obezității“, aceștia având o evoluție mai favorabilă decât cei cu greutate corporală mai mică, obezitatea părând să aibă un rol protector împotriva complicațiilor cardiovasculare (6). Cu toate acestea, scăderea ponderală este un obiectiv important al tratamentului hipertensiunii bolnavului obez, întrucât, pe lângă creșterea valorilor tensiunii arteriale, obezitatea aduce în plus și alți factori de risc cardiovascular și metabolic. Mai mult, scăderea ponderală poate influența favorabil afectarea organelor-țintă, independent de valoarea tensiunii arteriale (7-9).

La pacienții obezi hipertensivi, activitatea fizică regulată are un efect benefic asupra tensiunii arteriale, chiar dacă nu se obține scădere ponderală (10,11). Într-un studiu pe 133 de pacienți sedentari supraponderali, atât bărbați cât și femei, cu hipertensiune arterială stadiul 1 sau 2, fără tratament antihipertensiv, deși tensiunea arterială a scăzut în urma practicării de exerciții fizice aerobice, acest efect a fost susținut și de un program de management al comportamentului alimentar (10). Acest studiu a scos în evidență importanța activității fizice, pe lângă scăderea ponderală, în reducerea valorilor tensiunii arteriale.

În practică, scăderea ponderală obținută prin modificarea stilului de viață este dificil de obținut și mai ales de menținut, de aceea uneori poate fi nevoie de tratament farmacologic al obezității pentru obținerea unei scăderi ponderale care să reducă la rândul său valorile tensiunii arteriale (12,13). Nici unul dintre medicamentele folosite în tratamentul obezității nu a fost studiat însă și pentru efectul antihipertensiv. Chirurgia bariatrică și-a făcut din ce în ce mai mult loc ca opțiune modernă de tratament al obezității. Într-o metaanaliză a 136 studii, unele intervenții de chirurgie bariatrică au condus la o scădere ponderală semnificativă și la un control mult mai bun al valorilor tensiunii arteriale

(14). Intervenția laparoscopică de „gastric-sleeve“ a reușit să conducă la controlul valorilor tensiunii arteriale la aproape 75% dintre pacienți (15). Din păcate însă, există puține date despre controlul pe termen lung al acestor bolnavi.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL HIPERTENSIUNII ARTERIALE LA OBEZI

Actualmente, nu există ghiduri specifice despre tratamentul hipertensiunii asociate obezității, întrucât nici un trial clinic major nu a cercetat această problemă. Tratamentul se bazează pe experiența clinică a fiecărui medic, pe cunoașterea mecanismelor exacte ale hipertensiunii asociate obezității, comorbidități, efecte secundare, rațiuni economice (costul medicamentelor), frecvența administrărilor (16).

Blocantele sistemului renină-angiotensină-aldosteron: inhibitorii enzimei de conversie, blocantele receptorilor de angiotensină, inhibitorii direcți de renină și antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi sunt medicamente neutre din punct de vedere metabolic, folosite pe scară largă pentru tratamentul hipertensiunii arteriale la obezi. Inhibitorii enzimei de conversie și blocantele receptorilor angiotensinei sunt medicamente eficiente pentru scăderea tensiunii arteriale la pacienții obezi, având un efect comparabil cu al antagoniștilor canalelor de calciu și diureticelor (17,18). În plus față de efectul antihipertensiv, inhibitorii enzimei de conversie și sartanii ameliorează toleranța la glucoză, nivelul insulinei și scad riscul de diabet zaharat tip 2 (19). Datorită efectelor metabolice favorabile, inhibitorii enzimei de conversie (sau blocantele receptorilor de angiotensină, dacă aceștia nu sunt tolerați) sunt la ora actuală prima linie de tratament al hipertensiunii asociate obezității.

Diureticele (de ansă, tiazidice, care economisesc potasiul) au un loc bine stabilit în schema de tratament a hipertensiunii obezului, justificat de retenția de sodiu și expansiunea volemică întâlnite la acești pacienți. Majoritatea studiilor au indicat faptul că, folosite în monoterapie, diureticele sunt cel puțin la fel de eficiente ca inhibitorii enzimei de conversie (20). Trebuie totuși menționat faptul că diureticele tiazidice cresc rezistența la insulină și valorile lipidelor serice, ceea ce conduce la creșterea riscului de diabet zaharat (21,22). Efectele secundare metabolice sunt însă reduse dacă diureticele sunt utilizate în doze mici. Alte efecte secundare ale diureticelor tiazidice sau tiazidic-like care trebuie atent monitorizate sunt hiponatremia, hipercalcemia, hiperuricemia, hipopotasemia, mai ales la inițierea tratamentului. În absența insuficienței

cardiace congestive și a insuficienței renale (clearance al creatininei < 30 ml/min), se preferă diureticele tiazidice sau tiazidic-like. În hipertensiunea arterială, diureticele de ansă (furosemid, bumetanid, torasemid) nu sunt recomandate ca agenți de primă linie, din cauza faptului că administrarea pe termen lung a diureticelor de ansă conduce la hipertrofia celulelor tubulare distale (23). Hipopotase-mia indusă de diuretic poate fi contracarată prin administrarea diureticelor în combinație cu alți agenți care cresc potasiul seric (inhibitori ai enzimelor de conversie sau blocante ale receptorilor angiotensinei) sau prin adăugarea unui diuretic care economisește potasiul (spironolactonă, eplerenonă, amilorid, triamteren) (24).

Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi pot fi eficienți în tratamentul bolnavilor cu hipertensiune arterială rezistentă, dintre care mulți sunt obezi, efectele lor fiind complementare celor ale inhibitorilor enzimelor de conversie, blocantelor receptorilor angiotensinei sau altor diuretice (25). Unele studii au demonstrat eficiența spironolactonei la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă, cu o reducere medie a tensiunilor sistolice și diastolice de 21-25 mm Hg, respectiv 9-12 mm Hg (26,27). Un studiu a arătat că circumferința taliei este predictor al răspunsului tensiunii arteriale la spironolactone (26). Din păcate, spironolactona este un antagonist nespecific al receptorilor mineralocorticoizi, cu o cross-reactivitate de 30% cu receptorii de androgeni, ceea ce se asociază cu efecte secundare la bărbați, ca ginecomastia, scăderea libidoului. Eplerenona este un antagonist mai specific al receptorilor de aldosteron, cu mai puține efecte secundare, putând fi folosit la pacienții intoleranți la spironolactone (28). Atât spironolactona, cât și eplerenona pot conduce la hiperpotasemie, în special la bolnavii cu disfuncție renală.

Antagoniștii de canal de calciu sunt reprezentați de două clase: dihidropiridinici și nondihidropiridinici, cu efecte diferite. Agenții nondihidropiridinici sunt utilizați mai ales la bolnavii cu aritmii, efectul lor antihipertensiv fiind mai atenuat la obezi, probabil din cauza rezistenței periferice scăzute a acestora (29,30). Agenții dihidropiridinici (mai ales nifedipina) se asociază cu creșterea albuminuriei (31). Amlodipina și felodipina sunt de preferat, însă administrarea lor în monoterapie trebuie evitată din cauza riscului de creștere a proteinuriei.

Betablocantele sunt mai eficiente în reducerea tensiunii arteriale la pacienții hipertensivi obezi decât la cei cu greutate corporală normală (18,22), fiind dovedite că reduc morbiditatea și mortalitatea la pacienții obezi cu comorbidități ca boală corona-

riană, fibrilație atrială, insuficiență cardiacă congestivă, diabet zaharat tip 2 (32-34). Cu toate acestea, nu trebuie uitat că betablocantele au efecte secundare metabolice, cu creșterea ușoară, dar semnificativă, a greutății corporale, de aproximativ 1,2 Kg (35), și a riscului de diabet zaharat (36). În plus, nu sunt eficiente în prevenția accidentului vascular cerebral comparativ cu alte antihipertensive. Din această cauză, în absența altor indicații specifice (boală coronariană, fibrilație atrială etc.), betablocantele nu sunt preferate ca agenți antihipertensivi de primă linie, mai ales la pacienții cu vârstă peste 60 de ani (37,38).

Antihipertensivele centrale (moxonidina, rilmenidina) au o eficiență similară cu hidroclorotiazida și inhibitorii enzimelor de conversie. Se pare că moxonidina determină o scădere ponderală de 1-2 Kg și ameliorează sensibilitatea la insulină (39). Cu toate acestea, nu există dovezi satisfăcătoare din studii clinice referitoare la moxonidină.

În concluzie, tratamentul antihipertensiv la bolnavii obezi trebuie individualizat în funcție de celelalte comorbidități (40-42).

În Tabelul 1 sunt rezumate criteriile de selecție a tratamentului antihipertensiv în funcție de comorbidități (40-42). Majoritatea schemelor de tratament antihipertensiv includ un diuretic, un inhibitor al sistemului renină-angiotensină și/sau un blocant al canalelor de calciu. Dacă este necesar, poate fi adăugat un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi. În cazul pacienților cu hipertensiune arterială stadiul 2 se preferă introducerea unei combinații de doi agenți antihipertensivi cu mecanisme

TABELUL 1. Alegerea tratamentului antihipertensiv la obezi în funcție de comorbidități (40-42).

Clasa medicamentoasă	Comorbidități
Diuretice tiazidice	Retenție de sodiu, edeme, răspuns inadecvat la alte antihipertensive
Inhibitori ai enzimelor de conversie	Diabet zaharat tip 2, proteinurie, insuficiență cardiacă congestivă cu disfuncție sistolică, post-infarct miocardic
Blocante ale receptorilor de angiotensină	Diabet zaharat tip 2, proteinurie, insuficiență cardiacă congestivă cu disfuncție sistolică, tuse la inhibitorii enzimelor de conversie
Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi	Insuficiență cardiacă congestivă cu disfuncție sistolică, hiperaldosteronism primar, HTA rezistentă
Beta-blocante	Tahicardie, angină pectorală, post-infarct miocardic, insuficiență cardiacă congestivă cu disfuncție sistolică
Antagoniștii canalelor de calciu (nondihidropiridinici)	Tahicardie supraventriculară, angină pectorală, albuminurie

de acțiune complementare. Majoritatea pacienților obezi hipertensivi au nevoie de mai multe medicamente antihipertensive, întrucât prevalența hipertensiunii arteriale rezistente este mare la această categorie de pacienți.

Metodele mai noi de tratament al hipertensiunii arteriale, ca denervarea simpatică renală sau între-

ruperea stimulării sistemului nervos simpatic la nivelul sinusului carotidian, pot fi luate în discuție și în cazul pacienților obezi, deși se află încă în curs de cercetare. Viitorul ne poate aduce însă noi soluții de tratament antihipertensiv la bolnavii obezi.

BIBLIOGRAFIE

1. **Singer G.M., Setaro J.F.** Secondary hypertension: obesity and the metabolic syndrome. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2008; 10(7):567–74.
2. **Sacks F.M., Svetkey L.P., Vollmer W.M., et al.** Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001; 344(1):3–10.
3. **Appel L.J., Champagne C.M., Harsha D.W., et al.** Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA.* 2003; 289(16):2083–93.
4. **Whelton S.P., Chin A., Xin X, He J.** Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002; 136(7):493–503.
5. **Grassi G., Seravalle G., Colombo M., et al.** Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation.* 1998; 97(20):2037–42.
6. **Uretsky S., Messerli F.H., Bangalore S., et al.** Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med.* 2007; 120(10):863–70.
7. **Straznicki N.E., Grima M.T., Lambert E.A., et al.** Exercise augments weight loss induced improvement in renal function in obese metabolic syndrome individuals. *J Hypertens.* 2011; 29(3):553–64.
8. **Mac Mahon S.W., Wilcken D.E., Macdonald G.J.** The effect of weight reduction on left ventricular mass. A randomized controlled trial in young, overweight hypertensive patients. *N Engl J Med.* 1986; 314(6):334–9.
9. **Haufe S., Utz W., Engeli S., et al.** Left ventricular mass and function with reduced-fat or reduced-carbohydrate hypocaloric diets in overweight and obese subjects. *Hypertension.* 2012; 59(1):70–5.
10. **Blumenthal J.A., Sherwood A., Gullette E.C., et al.** Exercise and weight loss reduce blood pressure in men and women with mild hypertension: effects on cardiovascular, metabolic, and hemodynamic functioning. *Arch Intern Med.* 2000; 160(13):1947–58.
11. **Carroll J.F., Kyser C.K.** Exercise training in obesity lowers blood pressure independent of weight change. *Med Sci Sports Exerc.* 2002; 34(4):596–601.
12. **Horvath K., Jeitler K., Siering U., et al.** Long-term effects of weight-reducing interventions in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2008; 168(6):571–80.
13. **Guy-Grand B., Drouin P., Eschwege E., et al.** Effects of orlistat on obesity-related diseases - a six-month randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2004; 6(5):375–83.
14. **Buchwald H., Avidor Y., Braunwald E., et al.** Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004;292(14):1724–37.
15. **Sarkhosh K., Birch D.W., Shi X.** The impact of sleeve gastrectomy on hypertension: a systematic review. *Obes Surg.* 2012; 22(5):832–7.
16. **Jordan J., Engeli S., Redon J., et al.** European Society of Hypertension Working Group on Obesity: background, aims and perspectives. *J Hypertens.* 2007; 25(4):897–900.
17. **Fonseca V.A.** Insulin resistance, diabetes, hypertension, and renin-angiotensin system inhibition: reducing risk for cardiovascular disease. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2006; 8(10):713–20. (quiz 21-2).
18. **Masuo K., Mikami H., Ogihara T., et al.** Weight reduction and pharmacologic treatment in obese hypertensives. *Am J Hypertens.* 2001; 14(6 Pt 1):530–8.
19. **Yusuf S., Sleight P., Pogue J.** Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000; 342(3):145–53.
20. **Reisin E., Weir M.R., Falkner B., et al.** Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. *Hypertension.* 1997; 30((1 Pt 1)):140–5.
21. **Pollare T., Lithell H., Berne C.** A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med.* 1989; 321(13):868–73.
22. **Tuck M.L.** Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension. *Hypertension.* 1992; 19(1 Suppl):167–77.
23. **Kobayashi S., Clemmons D.R., Nogami H., et al.** Tubular hypertrophy due to workload induced by furosemide is associated with increases of IGF-1 and IGFBP-1. *Kidney Int.* 1995; 47(3):818–28.
24. **Sharma A.M., Pischon T., Engeli S., et al.** Choice of drug treatment for obesity-related hypertension: where is the evidence? *J Hypertens.* 2001; 19(4):667–74.
25. **Nishizaka M.K., Zaman M.A., Calhoun D.A.** Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 2003; 16(11 Pt 1):925–30.
26. **Chapman N., Dobson J., Wilson S., et al.** Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2007; 49(4):839–45.
27. **De Souza F., Muxfeldt E., Fiszman R., et al.** Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. *Hypertension.* 2010; 55(1):147–52.
28. **George J., Struthers A.D.** Evaluation of the aldosterone-blocking agent eplerenone in hypertension and heart failure. *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 8(17):3053–9.
29. **Schmieder R.E., Gatzka C., Schachinger H., et al.** Obesity as a determinant for response to antihypertensive treatment. *BMJ.* 1993; 307(6903):537–40.
30. **Stoa Birketvedt G., Thom E., Aarbakke J., et al.** Body fat as a predictor of the antihypertensive effect of nifedipine. *J Intern Med.* 1995; 237(2):169–73.
31. **Hummel D., Raff U., Schwarz T.K.** Dihydropyridine calcium antagonists are associated with increased albuminuria in treatment-resistant hypertensives. *J Nephrol.* 2010; 23(5):563–8.
32. **Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type2 diabetes: UKPDS 39.** UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998; 317(7160):713–20.
33. **The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure.** *Arch Intern Med.* 1997; 157(21):2413–46.
34. **The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial.** *Lancet.* 1999; 353(9146):9–13.
35. **Sharma A.M., Pischon T., Hardt S., et al.** Hypothesis: beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension.* 2001; 37(2):250–4.
36. **Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., et al.** Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac

- Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366(9489):895–906.
37. **Messerli F.H., Bangalore S., Julius S.** Risk/benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation*. 2008; 117(20):2706–15.
38. **Cutler J.A., Davis B.R.** Thiazide-type diuretics and beta-adrenergic blockers as first-line drug treatments for hypertension. *Circulation*. 2008; 117(20):2691–704.
39. **Chazova I., Almazov V.A., Shlyakhto E.** Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2006; 8(4):456–65.
40. **Jordan J., Yumuk V., Schlaich M., et al.** Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens*. 2012; 30(6):1047–55.
41. **Mann S.J.** Drug therapy for resistant hypertension: simplifying the approach. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011; 13(2):120–30.
42. **Wenzel U.O., Krebs C.** Management of arterial hypertension in obese patients. *Curr Hypertens Rep*. 2007; 9(6):491–7.