

Obezite ve Hipertansiyon

Ahmet Kaya

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Konya

Artmış vücut ağırlığı sıklıkla artmış kan basıncı ile birlikte. Tüm dünyada özellikle de endüstri toplumlarında obezite ve hipertansiyon hızla artmaktadır. Hipertansif hastaların en az 1/3-2/3'ü obezdir. Obezlerde ise hipertansiyon gözlenme olasılığı 3 kez fazladır (1-5). Framingham çalışma verileri de hipertansif erkeklerin %70, kadınların %60'ından fazlasının obez olduğunu bildirmektedir. Aynı çalışma sonuçlarına göre ideal kilonun %20 üstünde hipertansiyon gözlenme olasılığı 8 kat artmaktadır (3-7). Beden kütle indeksi (BKİ) arttıkça hipertansiyon gözlenme olasılığı artar (1). Kan basıncı, deri kıvrım kalınlığı ölçümü ile koreledir. NHANES II (the Second National Health and Nutrition Examination Survey) 20-75 yaşları arasında BKİ>27 kg/cm² olan Amerikalılarda hipertansiyonu 3 kez, 20-45 yaş arasında ise 6 kez fazla bulmuştur (8). BKİ ile kan basıncı arasında ilişki tuz alımından bağımsızdır (1,6). 4.5 kg almakla sistolik basınç erkeklerde 4.4, kadınlarda 4.2 mmHg artar. Kan basıncı ile kilo arasında korelasyon vardır. Çocuk ve adolesanlarda da aynı ilişki saptanır. Kan basıncı yüksek çocuklarda obezite riski 3 kez fazladır (9,10).

Hipertansiyon; obezite, etnik grup ve sosyoekonomik durumla ilişkilidir. Obezite siyahlarda ve düşük sosyoekonomik durumda daha sık karşımıza çıkar (3).

Obez Hipertansiflerde Kardiyak Değişiklikler : Kan basıncı, kardiyak debi ve periferik vasküler direnç (PVD) çarpımına eşittir. Obez hipertansiflerde ikisi de artmıştır. Obezlerde kardiyak debi metabolik ihtiyacı karşılayacak şekilde düzenlenir. Vücut ağırlığındaki artış kardiyak debi artışına neden olur.

Bu artış atım hacim artışı ile sağlanır. Kalp hızı bilinmeyen nedenlerle aynı kalır. Sol ventrikül duvar kas gerilimindeki artışı önlemek için kas kitlesi artar; kas gerilimi normal kalır. Obezitede artmış kas kitlesi yanında normal ya da artmış ventrikül volümü vardır. Kan basıncı normal kaldığında buna ekzantrik hipertrofi denir ve 6 yaşındaki obez çocuklarda bile bu durum saptanır. Obezlerde artan yük hacmine cevap olarak PVD sıklıkla düşer. Eğer PVD artarsa kan basıncı artar; sol ventrikül basınç artar, ventrikül genişler, konsantrik hipertrofi meydana gelir. Bu durum ani ölüm nedeni olabilir (1,3, 6,9,10). Obezite, tuz ve yüksek kalorili diyet kan basıncından bağımsız olarak sol ventrikül hipertrofisine (LVH) neden olur (2,4). Bazen sağ ventrikül hipertrofisi (RVH)'ne de yol açabilir (Tablo 1) (9).

Tablo 1. Obezite, hipertansiyon ve obezite + hipertansiyon birlikteliğinde görülen kardiyak ve hemodinamik değişiklikler

Değişken	Obezite	Hipertansiyon	Obezite + HT
Kalp hızı	N	N	N
Kan Basıncı	N		
Atım Hacmi		N	
Kardiyak debi		N	
PVD			N /
LV volüm		N	
LV duvar gerilimi	N /	N /	
LVH	Eksantrik	Konsantrik	Eks+Kon
LV diastolik disfonksiyon	Genellikle vardır	Genellikle vardır	Genellikle vardır
LV sistolik disfonksiyon	Bazen vardır	Genelde yoktur	Bazen vardır
LV yetmezliği	Bazen vardır	Bazen vardır	Sıkça vardır
RVH	Bazen vardır	Genelde yoktur	Bazen vardır
RV genişlemesi	Bazen vardır	Genelde yoktur	Bazen vardır
RV yetmezliği	Bazen vardır	Genelde yoktur	Bazen vardır

Yazışma Adresi :

Ahmet Kaya
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Obezitede Hipertansiyon Oluş Mekanizmaları:

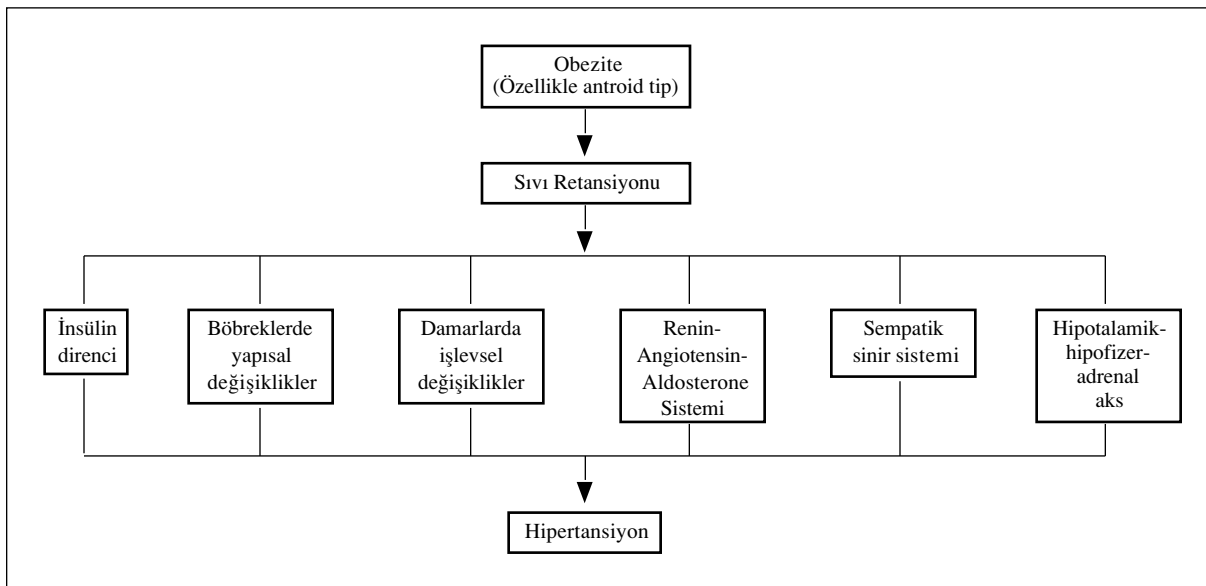
Obezite hipertansiyon birlikteliği 1900'lü yıllardan bu yana iyi bilinmesine karşın mekanizmalar kompleks ve multifaktöryel olup halen net olarak belli değildir. Çok sayıda insan ve hayvan çalışması obezitede hipertansiyonun sıvı retansiyonu ile ilgili olduğunu göstermektedir (Şekil 1) (11). Sıvı retansiyonunun insülin direnci, böbrekte yapısal değişiklikler, vasküler fonksiyondaki değişimler, sempatik sinir sistemi, renin-angiotensin sistem (RAS) aktivasyonu ve hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aksındaki değişimlerle ilgili olduğu belirtilmiştir, Şekil 1 (11).

Sempatik Aktivite Artışı: Aşırı beslenme norepinefrin düzeylerini artırır, sempatik aktivite artar. Sukroz ile beslenen hayvanlarda aşırı beslenmede, norepinefrin düzeyleri ve kan basıncı artar. Yağ kitlesi arttıkça insülin direnci ve hiperinsülinemi olur, hipertansiyon gözlenme olasılığı artar (6,12). Yağdan zengin diyetle beslenen köpeklerde 5 hafta içerisinde ağırlık arttıkça kan basıncı, kalp hızı ve kardiyak debinin arttığı, 5-12 haftada diyastolik disfonksiyon geliştiği gösterilmiştir. Obezlerde insülin infüzyonuna sempatik yanıt fazladır. Kilo artışına bağlı kan basıncı artışının kardiyak debi ile orantılı olmadığını Ferrannini göstermiştir ve bu değişiklikler sempatik aktivite artışına bağlıdır (4,6,9,13).

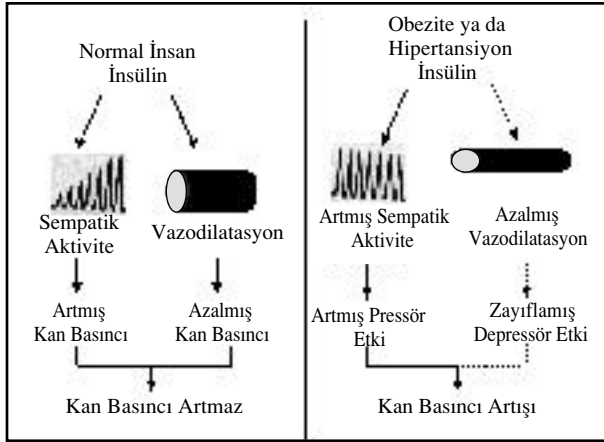
İnsülin Direnci: Obezite aslında insülin direnci sendromunun bir bileşenidir. Sadece aşırı kilo değil, tuz da insülin direncini artırır. Sechi, normal Wistar-Kyoto ve Sprague-Dawley rat böbreklerinde diyet

tuz içeriği artınca insülin reseptör sayısı ve mRNA düzeylerinin azaldığını göstermiştir. İnsülin reseptör sayısı azalınca insülin direnci olur. Benzer değişiklikler insanda da olursa bu durum sodyum retansiyonu ve hipertansiyon nedenidir (11). İnsülin mezenterik arterde vasokonstriksiyon, periferik arterde vasodilatasyon yapar. Normal kişilerde insülin infüzyonu vasodilatasyona yol açar ve kan basıncı düşer. İnsülin direnci iskelet kası gibi rezistan damarlarda körelmiş vasodilatasyonla birliktedir (Şekil 2) (6).

İnsülin direnci ve hipertansiyon ilişkisi etnik farklılıklar gösterir. İnsülin direnci olan her ırkta hipertansiyon olması kural değildir. Pima kızıl derililerinde, Meksika kökenli Amerikalılarda insülin direnci olmasına karşın hipertansiyon görülmez. Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda obezite sık olmasına karşın hipertansiyon riski düşüktür. Mikronezya Polinezya ve Malezyalılarda ise normotansif ve hipertansiflerde insülin düzeyi aynıdır. Öte yandan hipertansif kişilerin birinci dereceden akrabalarında da insülin direnci vardır. Ayrıca normal sağlıklı bireylerin en azından %25'inde insülin direnci söz konusudur. İnsülin direnci olan olguların da tümünde hipertansiyon olmaz ya da her hipertansif hastada insülin direnci söz konusu değildir. Açlık glukoz düzeyleri gelişecek olan hipertansiyonun habercisidir. Ferrannini öglisemik insülin klemp tekniği ile nondiabetik nonobez hipertansif hastaların en az 1/3'ünde insülin direnci saptamıştır (4,6,13). İnsülin



Şekil 1. Obezitede hipertansiyon patogenezi.



Şeki1 2. İnsülinin kan basıncı üzerine etkisi.

direnci, metabolik sendromun anahtar bileşenidir. Yapılan çalışmalarda normotansiflerde glukoz toleransı normal iken hipertansif obezlerde karbonhidrat intoleransı (IGT) saptanmıştır. Hipertansif hastalarda OGTT'ne insülin cevabı obez normotansiflere göre 3 kez fazladır. Obez hipertansiflerde OGTT sırasında plazma insülin konsantrasyonları ile kan basıncı arasında ilişki gözlenmiştir (6,12,13).

Plazma insülin düzeyleri artınca kas, yağ ve karaciğerde norepinefrin turnoveri artar. Sempatik aktivite artınca hiperinsulinemi, hiperleptinemi meydana gelir, serbest yağ asitleri (SYA) ve angiotensin II artar, natriürezis azalır. Obezlerde sodyum retansiyonu ve artmış ekstraselüler sıvı volümüne karşılık plazma renin aktivitesi anlamlı olarak artar. İnsülin direncinde norepinefrin, angiotensin ve tuzun pressör etkisine karşın düz kas hücre duyarlılığı da artar. Hücre içi kalsiyum artınca glukoz utilizasyonu bozulur; rezistan damarlar daralır. İnsülin, endotelin-1 sekresyonunu artırır, hipertansiyon meydana gelir. Obez hipertansiflerde ve blockerlerin kan basıncını nonobeze göre anlamlı olarak düşürmesi, renal denervasyonla hipertansiyon ve natriürezis önlenmesi sempatik aktivitenin rolünü gösterir (Tablo 2) (6,11).

Özetle sempatik aktivite artınca: 1) Tubüler sodyum geri Emilimi artar. 2) Natriürezis azalır. 3) Hiperinsulinemi meydana gelir. 4) SYA artar. 5) Angiotensin II artar. 6) Hiperleptinemi meydana gelir (1,4).

Kalp damar hastalıkları için yağ dağılımı major risk faktörüdür. Vücut yağ dağılımı ile kan basıncı arasında da ilişki vardır (9). Bel-kalça oranı erkeklerde >0.95, kadınlarda >0.85 olması android obezi-

teyi gösterir. Bel çevresi kadınlarda 85 cm, erkeklerde 98 cm üzerinde ise kalp damar hastalıkları ve diğer tıkaçıcı damar hastalıkları olasılığı artar (2,6).

Tablo 2. Hiperinsulineminin hipertansiyona yol açabileceği mekanizmalar

- Sempatik sinir sistemi etkinliği artar
- RAS aktivitesi artar
- Böbreklerde Na^+ / su geri Emilimi artar
- Tuza karşı vasküler pressör cevabın artması
- Angiotensin II'nin pressör cevabının artması
- Transmembran elektrolit transport değişiklikleri:
 - Na^+ / K^+ -ATPaz etkinliği azalır
 - Na^+ / H^+ pompasının etkinliği artar
 - Ca^{2+} -ATPaz etkinliği azalır
- Büyüme faktörlerinin stimülasyonu
- Vazodilatör prostaglandin sentezinin azalması
- Endotelin sekresyonunun artması

Abdominal yağ dokusu artışı ile tip 2B (beyaz) kas lifleri oranı arasında korelasyon vardır. Konjenital ya da akkiz tip 2B kas lif hakimiyeti insülin direnci ile birlikte (6). Adrenerjik uyarı abdominal yağ dokusunu artırır. İnsülin direncinde hormona özgü lipaz insülin tarafından yeterince baskılanamaz. Hiperinsulinemiye karşın lipoliz olur. SYA kompetitif bir inhibisyonla glukozun hücre içine girişini engeller. SYA'nın periferik glukoz utilizasyonunu yavaşlatması insülin direnci ve hiperinsulinemiye yol açar (Randle Teorisi, 1963). Kolesterol ve SYA damarda nitrik oksidin (NO) azalmasına neden olur. NO'u azaltan her durum hipertansiyon sebebidir (6,14). Obezlerde karaciğere gelen SYA 2 kez fazladır. Grekin ve ark.'ları sıçanlarda oleik asidi portal ya da sistemik vene infüzyonla, 60 dakika içerisinde kan basıncı ve kalp hızının arttığını göstermişlerdir. SYA'nın artışı sempatik aktivite artışı yanında vasküler ve renal hasarlanmaya da yol açarak hipertansiyona neden olabilir (4). Metabolik toksisite ve lipotoksisite endotel disfonksiyonuna yol açar.

Hipertansiyon etyopatogeneğinde 1) Endojen NO eksikliği, oksidatif stres 2) Artmış sempatik aktivite 3) Artmış angiotensin dönüştürücü enzim aktivitesi (ACE) ve RAS aktivitesi 4) Kininaz 1 ve kininaz 2 aktivite artması 5-Endotelin ve tromboksan yapımı artması 6-Vasküler düz kas Na^+/K^+ ATPaz enzim aktivite azalması sonucu hücre içi Na^+ ve Ca^{2+} birikiminin artışı (15) söz konusu olup insülin direnci sendromunda bu bileşenlerin hepsi artmıştır.

Stres: Obez kişilerde hipertansiyon yaygınlığının yüksek olmasının bir nedeni de psikososyal etkenlerdir. HHA aksın, metabolik sendrom; obezite, hipertansiyon ve kronik stresi birbirine bağlayan anahtar mekanizma olduğu ileri sürülmüştür. Strese karşı bozulmuş sistemik vasodilatasyon yanıtı obezite ve hipertansiyon arasındaki bağlantıdan sorumlu olabilir. Stres anında insülin direnci yanında RAS aktivite artışı, endotel fonksiyon bozukluğu yaratır ve proinflamatuvar sitokinlerin düzeyini artırarak vasodilatasyonu engelleyebilir (5). Strese karşı yanıt olarak gelişen deri ve kas vasodilatasyonunun yetersiz olması obezitede gözlenen abartılı kan basıncı artışına katkıda bulunabilir (16).

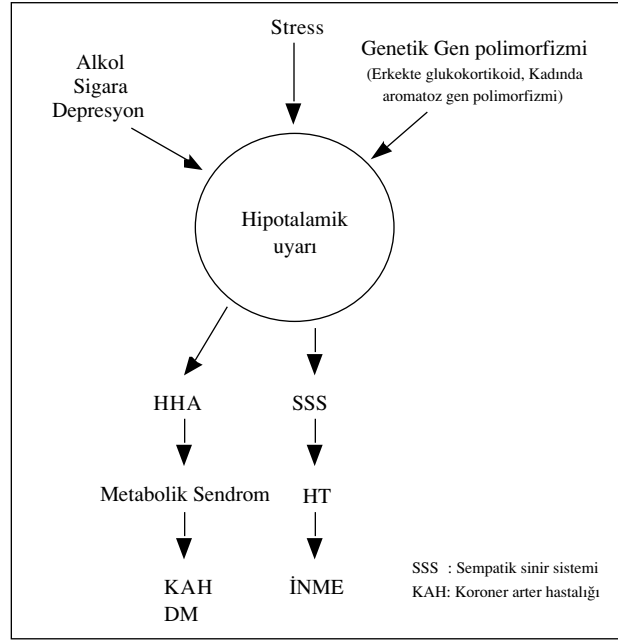
Metabolik sendrom oluşumunda stres önemli yer tutar (17). Aslında üst vücut obezitesi ile Cushing sendromu arasında yakın benzerlik vardır. İkisinde de hiperkortizolemi ve aşırı visseral yağ birikimi söz konusu olup sonuçlar da benzer: İnsülin direnci, İGT, hepatik glukoneogeneziste artış, hepatik insülin alınımında azalma ve iskelet kasında insülin direnci her iki durumda da vardır (18).

Glukokortikoid reseptör gen polimorfizminin de HHA aks fonksiyonlarını iyi kontrol edemediği ve bunun insülin direnci ile üst obeziteye yol açtığı belirtilmiştir (11,19). Obezitede plazma kortizolü, sirkadien ritmi ve idrar serbest kortizolü normaldir. Ancak üretim artar. Kompanse edilen hızlanmış kortizol yıkımı vardır. Stres sırasında CRH, GnRH salınımını inhibe eder, GH, TRH ve TSH salınımı da inhibe olur (17). CBG düşer. ACTH orta derecede artar (Tablo 3) (20).

Tablo 3. Obezlerde hormonal değişimler

- Kortizol yapımının artması
- İnsulin direnci
- Kadınlarda seks hormon bağlayan globulin azalması
- Kadınlarda düşük progesteron düzeyleri
- Erkeklerde düşük testosteron düzeyleri
- Büyüme hormonu yapımının azalması

Kadınlarda stres ve depresyon sonucu HHA aks etkilenecek surrenaller uyarılır. Premenopozal kadında serum DHEA, gövdesel yağ birikimi ile pozitif, bacak yağ birimi ile negatif korelasyon gösterir. Kadınlarda yağ birikiminin abdominal obezite yönüne kayması DHEA'nin androgenik etkisine bağlı olabilir.



Şekil 3. Stres ve Metabolik Sendrom.

Androgen reseptör yoğunluğu intraabdominal yağ dokusunda subkutan yağ dokusuna göre fazladır. Serbest testosteron düzeyleri artması ve aromataz gen polimorfizmi sonucu estrogen düzeyleri azalır. Serbest testosteron düzeylerinin artması kas ve yağ dokusunda insülin direncine yol açar. Erkeklerde ise stres ve depresyon yine HHA aksı uyararak hiperkortizolemiye; hiperkortizolemi ise kas ve yağ dokusunda insülin direncine neden olur (Şekil 3) (21).

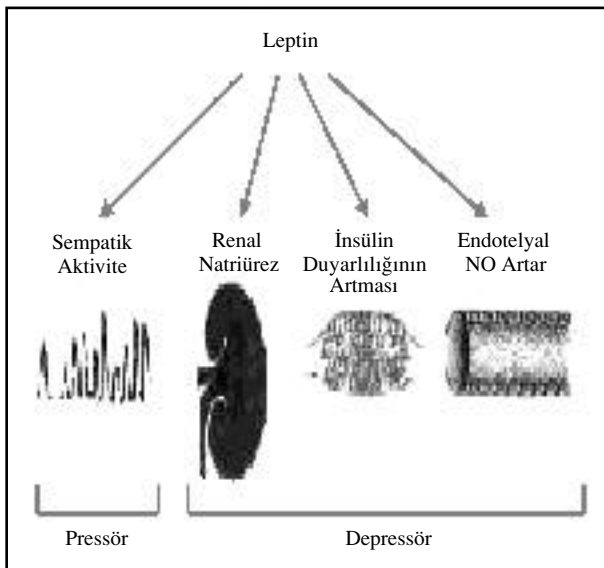
Böbreklerde Yapısal Değişiklikler: Obez kişilerin böbreklerindeki yapısal değişiklikler sıvı retansiyonu nedenidir. Bu kişilerin böbrekleri aşırı yağ dokusu ile çevrilidir. Yağ dokusu renal hilusa ve medullayı çevreleyen sinuslara penetre olur. Yağ akümülyasyonu interstisyel hidrostatik basınç artışı ile sonlanır. Obez köpeklerde bu basınç 19, zayıflarda ise 9-10 mmHg olarak bulunmuştur. Artan interstisyel basınç meduller kan akımını azaltır, tubuler kompresyona yol açar. Böylece tubuler akış hızı yavaşlar, tubuler reabsorbsiyon artar. Obezlerde artmış intrarenal basınç ve mekanoreseptör aktivite simpatik aktiviteyi artırır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve renal plazma akımı obez hayvan ve insanda zayıflara göre artmıştır. Renal simpatik aktivite artışı, RAS aktivasyonu, renal Na⁺ reabsorbsiyon artışı, natriürez azalışı ve fiziksel kompresyon sonucu obez böbrekte erken dönemde korteks ve medullada yapısal ve işlevsel anormallikler karşımıza çıkar. Bu değişiklikler yalnızca hipertansiyona

değil son dönem böbrek bozukluklarına da neden olur (4,11).

Vasküler Değişiklikler: Obezite, vasküler yatakta yapısal ve işlevsel bozukluk yapar; Na^+ retansiyonu ve hipertansiyona yol açabilir. Obez adolesanlarda iskemik egzersizin kolda kan akımını azalttığı ve vasküler direnci de arttırdığı gösterilmiştir. Obezitede, vasküler yataktaki bozukluklara insülin direnci nedeniyle, insüline bağlı vasodilatasyonda azalmanın neden olduğu kanıtlanmıştır. Obezlerde kilo vererek vasküler ve metabolik bozuklukların azalacağı belirtilmiştir (4).

Uyku Apne Sendromu: Obezlerde sık karşımıza çıkan uyku apne sendromu sempatik aktiviteyi artırır. Tekrarlayan hipoksiler kan basıncını yükseltir (2).

Leptin: Obezitede son 5 yılda genetik ve nörobiyolojik alanlarda, özellikle de leptin ve nöropeptid yollar ile ilgili baş döndürücü gelişmeler olmaktadır (22). Kemirici modellerde leptin ve nöropeptid yollarının sorumlu olduğu nörobiyolojik mekanizmaların kan basıncı üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Yağ dokusu tarafından salgılanan leptin plazma kan-beyin bariyerini geçer, hipotalamik lateral ve medial bölgeyi etkileyerek iştah duygusunu azaltır. Sempatik uyarı ve enerji harcanmasını sağlar, kilo kaybına yol açar (4,23). Leptinin tıpkı insülin gibi depressör ve pressör etkileri vardır. İnsülin duyarlılığını ve endotelde NO'yi artırarak depressör, sempatik aktiviteyi ve damarların norepinefrin duyarlılığını artırarak da pressör etkilidir (Şekil 4) (22).



Şekil 4. Leptinin etki mekanizması.

Serebral ventrikül içerisine leptin infüzyonu ile kan basıncı yükselir, kalp hızı artar. Leptin kemiricilerde kahverengi yağ dokusunda ve böbrekte sempatik aktiviteyi artırır; enerji harcanması artar. İntravenöz ve serebral intraventriküler leptin verildikten 2-3 saat sonra sempatik aktivite artar, ancak akut olarak NO'de arttığı için kardiyovasküler pressör etki azdır. Ama ileri günlerde renal sempatik uyarı sonucu Na^+ reabsorbsiyonu ve kan basıncı artar.

Anesteziye ratlarda akut olarak renal arterden insan leptini infüze edilmesi, infüze edilen tarafta böbrekte Na^+ atılmasını ve idrar hacmini artırır. Bu durum renal kan akımı ve GFR'de her hangi bir değişim olmadan ortaya çıkar. Normotansif ratlara İV leptin infüzyonu ile akut natriüretik ve diüretik etki bildirilmiştir. Ancak fizyolojik dozlarda kronik leptin artışının natriüretik etki göstermediği, leptin verildikten sonra oluşan renal sempatik aktivasyonun antinatriüretik olduğu bildirilmiştir. Leptinin kronik etkisi pressördür (4,22,24).

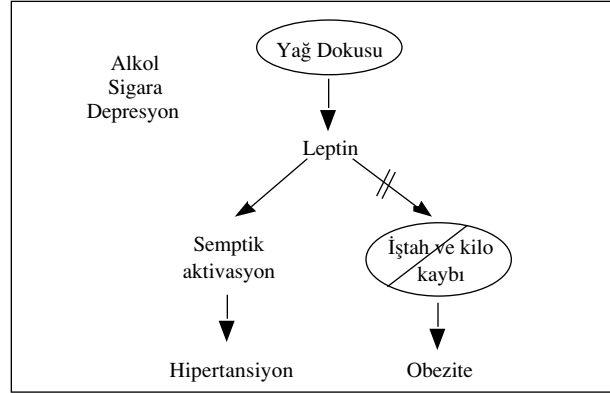
Obez olmayan kemiricilerde obez kemiricilerin plazma leptin düzeyine ulaşacak şekilde uzun süreli leptin infüzyonu kan basıncı artışına ve adrenerjik sistemi uyararak kalp hızında artışa yol açar. Shek ve ark. sıçanlarda besin alımını arteryel basınçta düşme sağlayacak şekilde azaltmışlar ve 12 gün boyunca plazma leptin düzeyini 1 ng/ml'den 94 ng/ml'ye çıkaracak dozlarda leptin infüzyonu verdiklerinde arteryel basıncın 87 ± 1 mmHg'den 93 ± 1 mmHg'ye yükseldiğini göstermişlerdir. Arteryel basınçtaki bu artış leptinin santral sinir sistemi üzerindeki etkileri ile olmaktadır.

Leptin overekspresyonu yapılmış transgenik farelerde leptin plazma düzeyi nontransgenik farelere göre yirmi kat artmış ve sistolik kan basıncı transgenik farelerde 119 ± 2 mmHg, nontransgeniklerde ise 102 ± 3 mmHg ($p < 0.05$) bulunmuştur. İki grupta da kalp hızlarında herhangi bir fark saptanamamıştır. Sistolik kan basıncı yükselmesi transgenik farelerde intraperitoneal reseptör bloker enjeksiyonu ile normale döner. Bu da kan basıncı artışının leptinin sempatik aktivite artırıcı etkisine bağlı olduğunu gösterir. Leptinin sempatik uyarıcı etkisinin leptin reseptör mutasyonu olan fa/fa farelerde gözlenmesi, bu etkinin reseptör tarafından yönlendirildiğini göstermektedir. Leptine bağlı akut sempatik etkinin ortaya çıkabilmesi için leptinin hipotalamusta diğer nörokimyasal yollarla özellikle de melanokortin-4 reseptörleri (MC-4 R) ile etkileşmesi

gerekir. Leptin, proopiymelanokortin (POMC) ekspresyonunu ve -MSH'ı uyarır. Sonuçta sempatik aktivite artar. MC-4 R antagonistleri leptinin geçici etkisini hafifletir. MC-4 R'leri -MSH tarafından aktive edilir ve bu hormon POMC prekürsörüdür (4,22).

Selektif Leptin Direnci: Leptin düzeyi yetersiz ob/ob farelerin aksine obez sarı agouti farelerin (C57BL / 6J Ay) kan basınçları, ob/ob farelere göre daha az obez olmalarına karşın, yüksektir. Bu durum selektif leptin direnci kavramı ile açıklanabilir. Sarı obez agouti farelerinde agouti genindeki bir mutasyon nedeniyle aşırı miktarda agouti proteini sentezlenmektedir. Agouti proteini, MC-4 R'nü bloke ederek obeziteye yol açar. Agouti fareleri, leptin reseptör geninde mutasyon olmadığı halde, leptinin yarattığı tokluk hissine ve zayıflatıcı etkiye dirençlidir. Obez agouti farelerin kan basınçları zayıf olanlara göre daha yüksektir. Bu farelerde kompensatuvar hiperleptinemi vardır. Artan leptin düzeyi kan basıncını arttırmaktadır. Bu verilerle hiperleptinemiyle gelişen obezitenin leptinin sempatik presör etkisine bağlı olarak ortaya çıktığını söyleyebiliriz. Agouti fareleri leptinin etkilerine dirençli ise artmış leptin düzeyinin kan basıncını arttırması selektif leptin direnci ile açıklanabilir. Agouti farelerinde leptinin sempatik uyarıcı etkileri korunurken doyumluk hissi oluşturuvcu ve zayıflatıcı etkilerine direnç vardır. Selektif leptin direnci kavramı insan obezitesinde görülen hipertansiyonun patofizyolojisini anlamaya yardımcı olabileceği ve metabolik sendromun bir parçası olduğu ileri sürülmüştür. İnsanlarda sık görülen obezite genellikle artmış plazma leptin düzeyi ile birlikte ve çoğu olguda hipertansiyon ve artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi vardır. Eğer insan obezitesinde görülen leptin direnci, sıçan modellerinde olduğu gibi selektifse leptinin yarattığı doyumluk hissi ve zayıflatıcı etkilere karşı direnç varken bile leptin sempatik aktiviteyi ve kan basıncını arttıracaktır (Şekil 5). Bu bir varsayımdır. Ancak yapılan çalışmalarda hipertansif kişilerde leptin düzeyleri ile kan basıncı, BKİ ve kalp hızı arasında ilişki gösterilmiştir (25,26).

Nöropeptid Y: Leptin nöropeptid Y'yi (NPY) azaltır. NPY'nin santral uygulaması kan basıncını düşürür. Hiperleptinemi ile azalmış NPY değerleri leptinin hipertansif etkisine katkıda bulunabilir. Bununla birlikte sempatik aktivite ve kan basıncı üzerine olan etkileri tam olarak bilinmemektedir.



Şekil 5. Selektif Leptin Direnci.

Angiotensin II'nin Sant ral Etkisi: Angiotensin II böbreği etkileyerek kan basıncını yükseltmekte ise de santral sinir sistemi (SSS) üzerinden de etkili olabilir. SSS'de direkt olarak susuzluk hissini uyarır. Vertabral artere, akut olarak fizyolojik düzeylerde bile angiotensin II infüzyonu ile kan basıncının 1. gün 1 mmHg, 7 gün içinde ise 13 mmHg yükseldiği saptanmıştır. Kronik etki ise incelenmelidir (14,22).

Oreksin: Lateral hipotalamustan salgılanan oreksin en azından kısa süreli kan basıncı üzerine etkilidir. Anezteziye ratlarda intrasisternal enjeksiyon ortalama kan basıncını yükseltir. Kalp hızı artar. İV verilince değişiklik bulunamamıştır. Oreksin ekspresyonu açlık ve azalmış gıda alınımında ve artmış enerji ihtiyacında olur. Oreksin düzeyleri leptin artınca azalır. Muhtemelen leptinin hipertansif etkisinde ilişkili değildir ve oreksinin etkisi de net olarak belli değildir (4,27).

Yağ Dokusu ve Renin Angiotensin Sistemi: Yağ dokusundan obeziteye bağlı hipertansiyon gelişiminde rol oynayabilen vazoaktif maddeler salgılanmaktadır. Genetik yapısı değiştirilmiş farelerde, yağ dokusundan üretilen angiotensinogen (AGT) sistemik dolaşıma katılarak kan basıncı ve Na⁺ homeostazını etkiler. Sıçanlarda angiotensinogen ekspresyonu besin alımı ile düzenlenmekte ve ekspresyon düzeyi kan basıncı ile paralel olarak değişmektedir. Buna dayanarak yağ dokusu RAS'ın obeziteye bağlı hipertansiyon gelişiminde rol oynadığı düşünülebilir. RAS'ın birçok ögesinin yağ dokusunda ekspresyonu olduğu gösterilmiş ve obezlerde AGT ve angiotensin II tip 1 reseptör (AT1-R) gen ekspresyonları obez hipertansiflerde daha fazla bulunmuştur (28).

Adiponektin ve Rezistin: Yağ dokudan salgılanan ve 1999 yılında izole edilen antiobez, antiaterogenik

antiinflamatuvar, antidiabetik adiponektin azalırsa diyabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı (KKH) ve insülin direnci gelişir, buna bağlı olarak da hipertansiyon oluşabilir (29). Rezistin de artmış yağ dokusu ve insülin direnci ile ilişkilidir. Obezlerde zayıflara göre arttığı gösterilmiştir ve açlık insülin düzeyleri ile koreledir (30). Bu yönüyle hipertansiyon etyopatogenezinde etken olabilir.

Gastrik İnhibitör Polipeptid ve Ghrelin : İnsülinotropik barsak faktörü gastrik inhibitör polipeptid'in (GİP) de (GİP) hiperinsülinemi ve primer hipertansiyonda etken olabileceği bildirilmiştir (31). Diğer bir gastrik peptid olan ghrelinin hipotalamik ve hipofizer reseptörleri olup büyüme hormonu salınımı uyarır ve yağlanmayı artırır. Gebeliğe bağlı hipertansif hastalarda ghrelin düzeyleri hipertansiyon olmayan gebelere göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak hipertansiyon etyolojisinde rolü halen belli değildir (32).

Hipertansif modellerin çoğu kemiricilerle ilgilidir. Tüm bunlara karşın genetik obez kemiricilerde kardiovasküler, renal ve nörohümorale değişiklikler insanla aynı olmayabilir: Obez Zucker sıçanlarda sempatik aktivite ve plazma renin aktivitesi azalırken obez insanlarda artar. Genetik modele karşın diyet modeli insanlara benzer. Tavşan ve köpeklerde de yağdan zengin beslenince, adrenerjik aktivite ve kan basıncı artar (4,22).

Özetle hipertansiyon obezite ilişkisinin mekanizmaları tam olarak anlaşılammıştır. Hemodinamik etkenler, nöroendokrin mekanizmalar ve yağ dokusundan kaynaklanan etkenlerin rolü olduğu düşünülmektedir (5).

Tedavi: Obez hipertansiflerde kan volümü ve kardiyak debi artmıştır. Ayrıca obezlerde eksantrik hipertrofi mikroalbuminüri, glomeruler filtrasyon hızının artması, konjestif kalp yetmezliği (KKY) gibi sıklıkla hedef organ hasarı vardır. Kardiyak değişiklikler ani ölüm nedeni olabilir. Bu nedenle obez hastalarda tıpkı diyabetiklerde olduğu gibi kan basıncı daha sıkı takip edilmelidir ve obez hipertansifler komplike olmasa bile tedavide agresif davranılmalıdır. İdeal bir antihipertansif ajan dislipidemiye yol açmamalı, insülin direncine neden olmamalı; metabolik durumu bozmamalıdır. Ancak antihipertansiflerin çoğu metabolik durumu daha da kötüleştirebilir (7).

Obezlerde öncelikle yaşam biçimi değiştirilmeli; dengeli, düzenli beslenme programları ile hasta kilo

vermeli, tuz kısıtlanmalı, fiziksel aktivite artırılmalıdır (1,12).

Yaşam Biçimi Değişikliği : Obez hipertansifler antihipertansiflere daha az cevap verirler. Obezler genelde daha az kontrollüdür. Kilo almak kolay, kilo vermek ve verilen kiloyu koruyabilmek zordur. İştah baskılanmalıdır (6). Ancak sempatikomimetikler iştahı azaltırken kan basıncını yükseltebilirler.

Kilo Kaybı : Kilo kaybetmekle normotansif ve hipertansiflerde kan basıncı, insülin direnci, sempatik aktivite, plazma leptin ve insülinemi düzeyleri ile kan volümü, kardiyak debi ve LVH azalır (1,3,6,9, 12,20,33). Kilo kaybı endotel fonksiyonlarını ve baroreflaks işlevi iyileştirir (5). Trombosit ve vasküler düz kaslarda sitozolik serbest kalsiyum düzeyleri azalır. Kalori kısıtlaması dislipidemiye de düzeltir. %5-10 kilo kaybı bile kan basıncı, trigliserid LDL-kolesterolü azaltır. Tuz, alkol kısıtlaması ve egzersiz aditif etki yapar. Bir çalışmada diyet ve alkol kısıtlaması, diüretik ve blokerlere göre 2 kat daha etkili bulunmuştur (6,9,10). Kilo kaybı ile erişkinlerin 1/3'ünde kan basıncı regülasyonu için ilaç gerekmez. Ayrıca antihipertansiflerin etkisi artar. İlaç gereksinimi azaldığı gibi antihipertansif ilaç dozu %30 oranında azalır (1,4,6). Kilo kaybı tuz kısıtlamasından bağımsız olarak kan basıncını azaltır. Kilo kaybı ile kan basıncı beyazlarda %48, siyahlarda %28 oranında normale döner. Yaklaşık 1 kg kayıpla sistolik kan basıncı 2-3 mmHg diastolik kan basıncı ise 2 mmHg azalır (3). Yapılan bir başka çalışmada 1 kg düşme ile sistolik ve diastolik basınçlarda 1.6/1.3 mmHg azalma saptanmıştır (1). 6 ay zarfında 9-10 kilo kayıpla kan basıncı -26/-20 mmHg azalır.

Tuz Kısıtlaması: Tuz kısıtlamakla kardiyak debi azalır. Sol ventrikül hipertrofisi, glomeruler hiperfiltrasyon ve proteinüri geriler. Antihipertansiflerin dozu azalır. 100 mmol Na⁺ vermekle kan basıncı -4.8/-2.4 mmHg düşer.

Potasyum, Kalsiyum ve Magnezyum: Diyet yeterince potasyum, kalsiyum ve magnezyum içermelidir. Potasyumdan zengin diyet serbest radikal oluşumu azaltır, RAS aktivitesi azalır. Prostaglandin I₂ (PG₂) artar. Kan basıncı -8.2/-4.4 mmHg azalır. Önerilen 90 mmol/gün potasyumdur. Düşük kalsiyum ve magnezyum düzeylerinin hipertansiyona yol açtığı bildirilmiştir. Ancak potasyum, kalsiyum ve magnezyum genelde gıdalarda bol miktarda vardır ve diyete eklenmesi çoğu kez gereksizdir.

Karbonhidratlar: Alınan karbonhidratlar fiberden zengin olmalıdır. Fiberden zengin diyet insülin duyarlılığı artırır. Dislipidemi düzelir. Kan basıncı -5 mmHg düşer.

Yağlar: Omega-3 yağ asitleri PGE₂'yi artırır. Angiotensin ve norepinefrine vasküler cevabı azaltır. Günde 3 gr'ın üzerinde omega-3 yağ asidi kan basıncı -5.5/-3.5 mmHg azaltır.

Alkol Kısıtlaması: Alkol, sempatik aktiviteyi ve RAS'ni aktive eder. Plazma kortizol düzeyi yükselir. Alkol kısıtlamakla kan basıncı -4.8/-3.3 mmHg azalır. Kilo kaybı ile beraber olursa kan basıncı -10.2/-7.5 mmHg azalır (34).

DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diyeti ülke gerçeklerini ve yeme alışkanlıklarına göre düzenlenerek obez hipertansiflere de uygulanabilir (35).

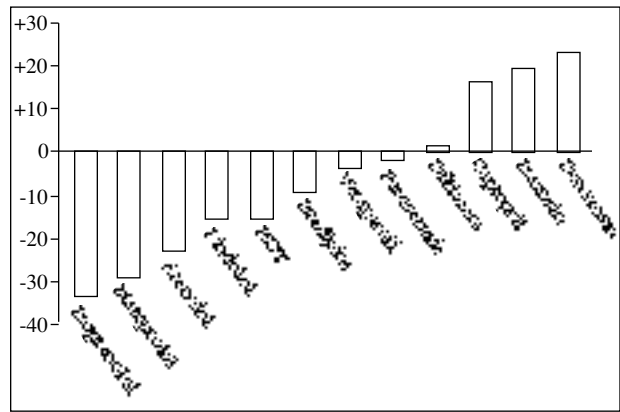
Fiziksel Aktivite ve Egzersiz: Fiziksel aktivite artırılmalıdır. Durağan yaşam sürenlerde hipertansiyon gelişme riski %20-50 oranında artar. Artmış fiziksel aktivite insülin duyarlılığını artırır. Dislipidemi düzelir. Kan basıncı -5.7/-5.7 mmHg düşer. 6 ay sonra ise -13.5/-11.8 mmHg düşer. Aerobik egzersizle kan basıncı 4-10 mmHg azalır. Arter vasodilatasyonu artar. Arter kompliansı iyileşir. Önerilen haftada 3 kez 40-60 dakikalık tempolu bir yürüyüşdür (34).

Relaksasyon Tedavisi: Relaksasyon anksiyete ve iş stresi hipertansiyon ile ilgili olabilir. Psikososyal faktörlerin primer hipertansiyon gelişiminde rolü önemlidir. 1939'dan bu yana stres tedavisinin kan basıncını azalttığı bilinmektedir. Davranış tedavisinin (transdental meditasyon, yoga, biofeedback ve psikoterapi) en azından geçici bir süre kan basıncını azalttığı gösterildi (4,6,34). Relaksasyon tedavileri ve yöntemleri birçok çalışmada denenmiş ve çelişkili sonuçlar açıklanmıştır (34). Relaksasyon teknikleri ile sistolik kan basıncının 10, diastolik kan basıncının ise 5 mmHg düştüğü de bildirilmiştir (36).

İlaç Tedavisi: İnsülin direnci hipertansiyon tedavisini etkiler. Metformin insülin direncini düzeltir, kan basıncı düşer. Bazı antihipertansifler insülin direncini kötüleştirir (7,20). Antihipertansif ajanlar obezlerde metabolik anormalliği artırabilir. bloker kullanımının zorunlu olduğu durumlarda kilo kaybı zor olur. Obez hipertansiflerde, komplike değilse kaçınılmalıdır. Artmış yağ kütlesi antihipertansif

etkinliği azaltabilir. Bu nedenle kan basıncı non-obeze göre zor düşer. Ayrıca obezlerde karaciğer anormallikleri de gözönüne alınmalıdır. Antihipertansifler kan basıncını düşürürken obezlerde sıklıkla birlikte olan dislipidemi, koroner arter hastalığı (KAH), KKY ve DM'e zarar vermemelidir. ACE inhibitörleri, AT₁-R antagonistleri, kalsiyum kanal blokerleri ve blokerler kan basıncını düşürürken metabolik durumu bozamaz (Şekil 6).

JNC VI obez hipertansifler için özel bir ilaç önermez (1,35). Metabolik etkilerine dikkat etmek koşulu ile tüm ilaçlar verilebilir (Şekil 6) (6).



Şekil 6. Antihipertansiflerin insülin duyarlılığı üzerine etkileri.

Yüksek doz tiazid (50 mg/gün) dislipidemi yapar, DM ağırlaşır. Günde 12.5-25 mg gibi düşük doz tiazidler lipid ve glukoz metabolizması üzerine az etkilidir. Yüksek düzeyde sodyum KAH için bağımsız risk faktörüdür. Bu nedenle obezitede düşük diüretikler yararlıdır, anlamlı olarak KB düşer (7). Düşük doz diüretikler ACE ve AT₁-R antagonistleri ile kombine edilebilir. ACE inhibitörleri ve AT₁-R antagonistleri aldosteron sekresyonunu bloke ederek natriürezis yapar ve renal proksimal tubulide angiotensin II'yi bloke eder. ACE inhibitörleri LVH'yi azaltır (10).

Kaynaklar

1. King DS, Wofford MR. Obesity and hypertension. *Drug Topics* 3: 59-67, 2000.
2. Corry DB, Tuck ML. Endocrine aspects of hypertension. In Becker KL, ed. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2001: 791-805.
3. Swales JD. Manual of Hypertension. Blackwell Science, Oxford, 1995: 1-3, 119-123, 153-160.
4. Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity Hypertension: Role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 14: 103S – 115S, 2001.

5. Narkiewicz K. Obesity-related hypertension: relevance of vascular responses to mental stress. *J Hypertens* **20**(7): 1277-1278, 2002.
6. Kaplan NM. Clinical Hypertension. Williams and Wilkins, Baltimore 1998: 41-99, 133-179, 246.
7. Sharma AM, Engeli S. Managing big issues on lean evidence: treating obesity hypertension. *Nephrol Dial Transplant* **17**: 353-355, 2002.
8. Van Italie TB. Health implications of overweight and obesity in the United States. *Ann Intern Med* **103**: 983-988, 1985.
9. Bray AG. Health hazard of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* **25**: 907-918, 1996.
10. Davidson RC, Ahmad S. Hypertension in Special Groups: Renal failure the elderly, obesity, and scleroderma crisis. In: Comprehensive Clinical Nephrology. Johnson RJ, Feehally J, eds. Mosby, London 2000; 4407-9.
11. Rocchini AP. Obesity Hypertension. *AJH* **15**: 50S-52S, 2002.
12. Su HY, Sheu WHH, Chin HML, Jeng CY, Chen YDI, Reaven GM. Effect of weight loss on blood pressure and insulin resistance in normotensive and hypertensive obese individuals. *Am J Hypertens* **8**: 1067-1071, 1995.
13. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* **317**: 350-357, 1987.
14. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Matsuura H, Chayama K, Oshima T. Effect of obesity on endothelium-dependent. Nitric oxide-mediated vasodilation in normotensive individuals and patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* **14**: 1038-1045, 2001.
15. Vaziri ND. Pathogenesis of lead-induced hypertension: role of oxidative stress. *J Hypertens* **20** (Suppl. 3): S15-20, 2002.
16. Agapitov AV, Correai MLG, Sikey A, Dopp JM, Haynes WG. Impaired skeletal muscle and skin microcirculatory function in human obesity. *J Hypertens* **20**(7): 1401-1405, 2002.
17. Tsigos C, Chrousos G. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factor stress. *J Psychosom Res* **53**(4): 865, 2002.
18. Bjorntorp P, Rosmand R. Hypothalamic origin of the metabolic syndrome X. *Ann N Y Acad Sc* **892**: 297-307, 1999.
19. Bjorntorp P, Rosmand R. The metabolic syndrome-a neuroendocrine disorder? *Br J Nutr* (Suppl 1): S49-57, 2000.
20. Bray GA. Contemporary Diagnosis and Management of Obesity. Handbooks in Health Care Co, Newtown, Pennsylvania, 1998; 68-103.
21. Bjorntorp P. 9 th ICO 2002 24-29 August, Sao Paulo, Brazil.
22. Mark AL, Correia M, Morgan DA, Shaffer RA, Haynes WG. Obesity-induced hypertension. *Hypertension* **33**: 537-541, 1999.
23. Ogawa Y, Masuzaki H, Ebihara K, Shintani M, Aizawa-Abe M, Miyanaga F, Nakao K. Pathophysiological role of leptin in lifestyle-related diseases. Studies with transgenic skinny mice overexpressing leptin. *Journal of Diabetes and its complications* **16**: 119-122, 2002.
24. Thakur V, Richards R, Reisin E. Obesity, hypertension and the heart. *Am J Med Scien* **321**: 242-248, 2001.
25. Mark AL, Correia MLG, Rahmouni K, Haynes WG. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J Hypertens* **20**(7): 1245-1250, 2002.
26. Chu NF, Wang DJ, Shieh SM. Obesity, leptin and blood pressure among Children's heart study. *Am J Hypertens* **14**: 135-140, 2001.
27. Dun NJ, Dun SL, Chen CT, Hwang LL, Kwok EH, Chang JK. Orexins: a role in medullary sympathetic outflow. *Regulatory Peptides* **96**: 65-70, 2000.
28. Gorzelniak K, Engeli S, Janke J, Luft FC, Sharma AM. Hormonal regulation of the human adipose-tissue renin-angiotensin system relationship to obesity and hypertension. *J Hypertens* **20**(7): 965-973, 2002.
29. Mallamaci F, Zoccali C, Cuzzola F, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, Tanaka S, Onchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adinopektin in essential hypertension. *J Nephrol* **15**(5): 507-511, 2002.
30. Tsigos C, Kyrou I, Tsapogas P, Tentolouris N, Diakoumopoulou E, Kirlaki E, Tsiotra PC, Raptis SA, Katsilambros N. Plasma resistin levels are elevated in obese women and correlate with insulin levels. *Int J Obes* **26** (Suppl 1): S22 2002.
31. Tedde R, Pala A, Melis A, Sechi G, Bilotta F, Realdi G. Hyperinsulinemia and hypertension. Do intestinal hormones play a role? *Am J Hypertens* **8**: 99-103, 1995.
32. Makino Y, Hosoda H, Shibata K, Makino I, Kojima M, Kangawa K, Kawarabayashi T. Alteration of plasma ghrelin levels associated with the blood pressure in pregnancy. *Hypertension* **39**(3): 781-784, 2002.
33. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Weight reduction and pharmacologic treatment in obese hypertensives. *Am J Hypertens* **14**(6): 530-538, 2001.
34. Kaya A. Hipertansiyonda nonfarmakolojik tedavi. Hipertansiyon Kurs Kitabı Konya 2000; 99-112.
35. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* **157**: 2413-2446, 1997.
36. Herrmann JM. Essential hypertension and stress. When do yoga, psychothe and autogenic traing help? *MMW Fortschr Med* **144**(19): 38-41, 2002.