

FORTBILDUNG

Multifaktorielle Pathogenese

Übergewicht und Bluthochdruck

Die Pathogenese der Adipositas-assoziierten Blutdruckerhöhung ist nicht ganz geklärt, ist jedoch multifaktoriell und beinhaltet einerseits eine Hypervolämie, eine Erhöhung des Herzschlagvolumens, sowie Sympathikus Stimulation und last but not least auch Mechanismen, welche durch die Insulinresistenz aufrechterhalten werden (u.a. Sympathikusstimulation oder auch Förderung der Rückresorption von Salz in den Nieren). Durch eine Gewichtsreduktion kann eine deutliche Blutdrucksenkung erreicht werden. Diese findet sich jedoch nicht bei allen Patienten.

La pathogenèse de l'hypertension associée à l'obésité n'est pas complètement élucidée, mais elle est multifactorielle et comprend à la fois une hypervolémie, une augmentation du volume d'éjection, et la stimulation sympathique et last but not least des mécanismes, qui sont maintenus par la résistance à l'insuline (y compris la stimulation sympathique ou la promotion de réabsorption de sel dans les reins). Par la réduction du poids, une diminution significative de la pression artérielle peut être atteinte. Ce n'est, cependant, pas le cas chez tous les patients.

Die blutdrucksenkende Wirkung durch eine Gewichtsreduktion kann klinisch nicht vorhergesagt werden, sodass sich ein entsprechender Versuch immer lohnt. Ein Gewichtsanstieg ist in der Regel früher oder später mit einem Blutdruckanstieg und Hypertonie verbunden. Auf alle Fälle sollte bei allen Patienten das Gewicht stabilisiert werden und jeglicher Anstieg des Gewichtes mit dem Alter sollte unbedingt vermieden werden. Die blutdrucksenkenden Effekte sind unabhängig von der Strategie zur Gewichtsreduktion. In Anbetracht des oft frustrierten Verlaufs einer Gewichtsreduktion sollte deswegen der Schwerpunkt in der Prävention liegen.



Prof. Dr. med. Paolo M. Suter
Zürich

Normotonie ist eine der zentralen Voraussetzungen für Gesundheit und Langlebigkeit. Vielseitige Evidenz deutet darauf hin, dass von der Unzahl an verschiedenen Herzkreislaufisrisikofaktoren der Blutdruck eine zentrale Stelle einnimmt, d.h. ein erhöhter Blutdruck sollte vor anderen Risikofaktoren prioritär therapeutisch angegangen werden. Trotz verschiedenen therapeutisch wirksamen Antihypertensiva ist der Bluthochdruck bei einem grossen Teil der Bevölkerung zu hoch, was zu einem grossen Teil durch eine zunehmende Prävalenz diverser modifizierbarer Risikofaktoren verursacht wird. Bluthochdruck (Hypertonie) erfasst gut einen Drittel der Population, wobei das Alter eine der wichtigsten Determinanten für die Prävalenz darstellt. Mit zunehmendem Alter steigt der Blutdruck in der modernen Gesellschaft an – mehr oder weniger parallel zum Anstieg des Körpergewichtes. Wie wir noch sehen werden sollte die Kombination „Älterwerden“ und „Schwerer-Werden“ vermieden werden. Bei praktisch allen Hypertonikern entsprechen die mit Bluthochdruck verbundenen kardiovaskulären Endpunkte den häufigsten Todesursachen. Gewisse Populationsgruppen haben – unabhängig von einer genetischen Prädisposition – ein höheres Bluthochdruckrisiko – hierzu gehören im Besonderen auch die Übergewichtigen und Adipösen [1]. Wie oben bereits erwähnt scheint die Kombination Alter und Hochdruck sehr ungünstig zu sein, besonders wenn sich noch Adipositas dazugesellt. Übergewicht und Adipositas haben sich in den letzten Jahren zu einer globalen Pandemie entwickelt und es gibt praktisch keine

Populationsgruppe, die vor diesem zentralen Krankheitsphänomen der modernen Konsumgesellschaft verschont wird. Es wird angenommen, dass es weltweit ca. 500 Millionen übergewichtige Menschen (BMI 25.9–29.9 kg/m²) gibt. Dies ist nicht auf eine genetische Mutation oder andere nicht beeinflussbare Ursachen zurückzuführen, sondern einzig und allein auf unseren modernen Lebensstil, charakterisiert durch eine unausgewogene Energiebilanz. Unsere genetische Basis ist nicht mehr in Einklang mit unserem modernen Lebensstil. Die positive Energiebilanz ist durch die über dem Bedarf liegende Energiezufuhr und verminderte körperliche Aktivität verursacht. In der Schweiz sind bis zu 40% der Bevölkerung in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht, geographischer Region und sozioökonomischem Status übergewichtig.

Übergewicht (inkl. Adipositas) ist aus pathogenetischer Sicht wohl der wichtigste Risikofaktor und Risikoindikator für die wichtigste kardiovaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren (Schlaganfall, koronare Herzkrankheit, Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus Typ II, Inflammation u.a. mehr). Es gibt keinen anderen Risikofaktor, welcher eine derart grosse Anzahl anderer Risikofaktoren negativ beeinflusst: so ist Übergewicht mit Glukoseintoleranz, Dyslipidämie, Inflammation und last but not least Hypertonie kausal verknüpft. Im Rahmen der Risikostratifizierung versuchen wir dem gesamten Risikoprofil des Patienten gerecht zu werden und versuchen eine globale Risikomodulation anzustreben. Den Grundpfeiler jeglicher Bluthochdrucktherapie stellen die nicht-pharmakologischen Massnahmen dar, wobei der Kontrolle des Körpergewichts wohl die wichtigste Bedeutung zukommt.

Grundsätzlich sollte sowohl das Übergewicht und der Hypertonus behandelt werden. Auch wenn die Risiken des Bluthochdrucks bekannt sind, weisen nur ca. 30% der Hypertoniker eine Normotonie auf. Übergewicht ist ein Risikofaktor für eine schwierige und (in der Regel) ungenügende Blutdruckeinstellung.



Blutdruckmessung beim adipösen Patienten

Landesweit wird über die Bedeutung des Bluthochdrucks als Risikofaktor gesprochen, doch kaum jemand kennt die Definition der Normotonie und kaum jemand spricht über die korrekte Blutdruckmessung. Alle können den Blutdruck mit einem automatischen Gerät messen und somit ist dies „bubleicht“ (Zitat eines Patienten). Bei morbid adipösen Patienten ist die Blutdruckmessung ein schwieriges unterfangen. Die Grundvoraussetzung für eine korrekte Blutdruckmessung ist die Verwendung der korrekten, i.e. genügend breiten, Blutdruckmanschette. Ab einem Armumfang

von 34 cm braucht es eine breite Blutdruck-Manschette. Trotz der Verwendung von breiten oder sogar „extra-large“ Manschetten ist die konventionelle Blutdruckmessung bei übergewichtigen Patienten aufgrund der anatomischen Verhältnisse, mit z.B. einem kurzen konisch zulaufenden Oberarm, schwierig, teilweise sogar unmöglich. Generell wird im Moment die Blutdruckmessung am Oberarm gegenüber der Messung am Handgelenk bevorzugt. In einer Arbeit haben wir vor kurzem zeigen können, dass bei übergewichtigen Patienten die Blutdruckmessung am Oberarm und Handgelenk sehr gut übereinstimmt (Korrelationskoeffizient $r > 0.9$). Die Messung des Blutdrucks am Handgelenk ist entsprechend eine gute Alternative bei übergewichtigen und adipösen Patienten. Die Handgelenksmessung ist nicht nur angenehmer und „userfreundlicher“ sondern scheinbar ebenso aussagekräftig. Es gilt zu bedenken, dass wie am Oberarm auch am Handgelenk die Manschettengrösse von Relevanz ist. Die meisten Handgelenks-Geräte decken einen Bereich bis ca. 17 cm Handgelenksumfang ab (ein Umfang welcher in der Regel auch bei sehr adipösen Menschen nur selten überschritten wird).

Epidemiologie: Körpergewicht und Blutdruck

Was häufig ist, ist häufig: Die einzige gemeinsame Sicherheit ist, dass wir älter und schwerer werden. Mit zunehmendem Alter werden wir schwerer und der systolische und auch der diastolische Blutdruck steigen an. In der Framingham Studie können 70% des Blutdruckanstiegs mit dem Alter durch den Anstieg des Körpergewichtes erklärt werden [2, 3]. So zeigten Individuen in der obersten BMI Quintile der Framingham Population (im Vergleich zur untersten Quintile) einen um 16 mmHg höheren systolischen und um 9 mmHg höheren diastolischen Blutdruck.

Zwischen Körpergewicht und Blutdruck besteht eine lineare Beziehung ohne einen Schwellenwert: je höher das Körpergewicht (resp. der Körpermassenindex), desto höher das Hypertonierisiko. In einer kanadischen Studie war die Hypertonie-Inzidenz bei Individuen mit einem BMI > 30 kg/m² 5-mal höher im Vergleich zu Personen mit einem BMI < 20 kg/m² [4]. Diese Daten sind eindrücklich, doch erstaunlicherweise gibt es praktisch keine prospektive Daten beim Menschen, welche sozusagen auf „individueller Ebene“ die Beziehung zwischen einer Gewichtszunahme und dem Anstieg des Blutdrucks detailliert und methodologisch korrekt studiert hat! Die meisten Studien sind Querschnittsuntersuchungen oder evaluierten den Effekt einer Gewichtsreduktion auf den Blutdruck. Viele Studien beschrieben den blutdrucksenkenden Effekt einer Gewichtsreduktion. Bei kritischer Durchsicht der Daten muss allerdings festgehalten werden, dass in verschiedenen Studien trotz einer relevanten Gewichtsreduktion keine Blutdrucksenkung erzielt werden konnte. Dies unterstreicht einmal mehr, dass wir einem Patienten eine Gewichstreduktion als mögliche Therapie des Blutdrucks empfehlen sollten. Wir können ihm jedoch den Erfolg nicht garantieren. Die unterschiedlichen Antwortmuster des Blutdrucks auf eine Gewichtsänderung sind u.U. auch durch das komplexe und vielseitige Netzwerk von möglichen pathogenetischen Mechanismen bedingt. So kann z.B. eine Gewichtsreduktion durch verschiedenste Strategien erreicht werden, welche sehr unterschiedliche physiologische Auswirkungen haben können (z.B. hypokalorische Ernährung mit und ohne körperliche Aktivität). Die Wirkung einzelner Nährstoffkomponenten oder auch jene der körperlichen Aktivität können u.U. wichtiger sein als die Ge-

wichtsabnahme per se. Ein wichtiger Modulator der Blutdrucksenkung scheint auch die Herkunft der Patienten zu sein: so sind die Effekte bei Asiaten ausgeprägter als bei Patienten aus anderen Weltregionen [5]. Ein Umstand der für viele unserer zugewanderten Patienten von grosser Bedeutung ist.

Dass eine Gewichtsreduktion zu einer ausgeprägten Blutdrucksenkung führt, wurde bei bariatrischen Patienten auf eindrückliche Weise gezeigt. Aber auch hier stellt sich die Frage der Nachhaltigkeit. In einer prospektiven 8-Jahresstudie aus Schweden [6] bei über 1000 Magen-Bypass Patienten zeigte sich erwartungsgemäss eine eindrückliche Gewichtsreduktion von einem Maximum von 31.1 ± 13.6 kg nach einem Jahr (nach 8 Jahren betrug der Gewichtsverlust immer noch 20.1 ± 15.7 kg ($16.3 \pm 12.3\%$ des Ausgangsgewichtes)), welche mit einer systolisch/diastolischen Blutdrucksenkung von 12/8 mmHg einherging. Wie zu erwarten war ging das Gewicht in der Follow-up Periode langsam aber stetig erneut hinauf (blieb aber immer noch unter dem Ausgangsgewicht!). Der Blutdruck hingegen stieg in der Beobachtungsphase an und war schlussendlich sogar höher als in der nicht-operierten durch konservative Massnahmen behandelten Kontrollgruppe. Dies unterstreicht die Komplexität der Blutdruckregulation und die Relativierung der Bedeutung von Einzelfaktoren. In Einklang mit diesen Beobachtungen wird mittlerweile auch von „Adipositas-sensitiver“ und „Adipositas-resistenter“ Hypertonie gesprochen [7]. Zumal bei vielen Patienten trotz Gewichtsreduktion keine Blutdrucksenkung eintritt, muss der Prävention einer exzessiveren Gewichtszunahme im Verlaufe des Lebens grösste Priorität geschenkt werden. Ferner sollte idealerweise jede therapeutische Massnahme mit körperlicher Bewegung verbunden sein.

In den letzten Jahren zeigte sich, dass die Akkumulation von Fett im Abdominalbereich mit einem höheren Hypertonierisiko verbunden ist, als die periphere Ablagerung von Fett. Es wird immer wieder auf das hohe pathophysiologische Potential der abdominalen Adipositas und Fettablagerung hingewiesen. Auch wenn die Fettzellen in verschiedenen Körperlokalisationen und Kompartimenten unterschiedliche funktionelle Charakteristika zeigen, darf nicht vergessen werden, dass z.B. zwischen der abdominalen (viszeralen) Fettmasse und dem BMI eine lineare Beziehung besteht mit einem Korrelationskoeffizienten von >0.9 . Bezüglich den therapeutischen Optionen geht es daher primär um die Kontrolle des absoluten Körpergewichtes. Wenn jemand Gewicht zulegt, solle das überschüssige Fett nicht abdominal abgelagert werden (die beste Strategie hierzu ist: nicht zuzunehmen und täglich 60–90 Minuten Ausdauertraining, 30 Minuten genügen leider in der heutigen Zeit nicht mehr).

Mechanismen

Die Mechanismen der Übergewicht/Adipositas – assoziierten Hypertonie sind komplex und beinhalten Störungen in verschiedenen biochemischen Systemen. Auch wenn kein einzelner Mechanismus als Hauptverantwortlicher identifiziert werden kann, ist sicherlich eine Veränderung des renalen Salzhandlings im Sinne einer vermehrten Natrium Rückresorption und einer veränderten Druck-Natriurese [8] von zentraler Bedeutung. Eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS), eine Erhöhung des Sympathikotonus, einer endothelialen Dysfunktion, Störungen im Stoffwechsel der Fettsäuren und schlussendlich die Insulin Resistenz sind grundlegende pathophysiologische Veränderungen [9,

10]. Übergewicht und Adipositas sind mit charakteristischen Veränderungen der Nierenfunktion aber auch der Nierenarchitektur verbunden, was unter anderem zu einer Erhöhung der Salzsensitivität führt [11]. Andere Mechanismen sind ebenfalls von kausaler Bedeutung, hier sei lediglich die Schlafapnoe erwähnt. Aufgrund der vielen verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen ist auch die Therapie der Hypertonie bei Adipösen oftmals schwierig und ungenügend. Ein klarer Hinweis, dass die präventiven Massnahmen weitaus wichtiger sind.

Therapie-Prinzipien

Wie bereits angetönt, sollen die nicht-pharmakologischen Massnahmen, welche im Grunde genommen einem gesundheitsfreundlichen Lebensstil entsprechen, bereits vor dem Auftreten eines erhöhten Blutdrucks, spätestens aber bei hochnormalem Blutdruck, umgesetzt werden. Wie wir alle wissen, erfolgt dies praktisch nie und man kann sich nicht dem Eindruck erwehren, dass diese Massnahmen nur zur „Gewissensberuhigung“ empfohlen werden.

Pharmakotherapie: Ein zentraler Aspekt in der Evaluation eines Blutdruck-Patienten ist die Risikostratifizierung [12]. Je nach der Höhe des Risikos muss sofort eine medikamentöse antihypertensive Therapie etabliert werden. Es soll keine Zeit mit der Beratung und Durchführung von nicht-pharmakologischen Massnahmen verloren werden. Ist der Blutdruck durch die Pharmakotherapie im Zielbereich oder einem akzeptablen Bereich, sollen auch die nicht-

Take-Home Message

- ◆ Übergewicht und Adipositas stellen die wichtigsten „Ursachen“ für den Blutdruckanstieg mit dem Alter dar
- ◆ Obwohl es nur wenige Studien gibt, scheint eine Zunahme des Körpergewichts früher oder später praktisch immer mit einer Zunahme des Blutdrucks und Hypertonie verbunden zu sein
- ◆ Eine Gewichtsreduktion ist aufgrund der möglichen pathogenetischen Zusammenhänge die erste therapeutische Empfehlung, deren Umsetzung aber sehr schwierig ist
- ◆ Entgegen der weitverbreiteten Meinung sind die blutdrucksenkenden Effekte einer Gewichtsreduktion (unabhängig von der Strategie) wahrscheinlich nicht so ausgeprägt wie bisher angenommen, sodass der Prävention einer Gewichtszunahme im Verlauf des Lebens mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte als der Gewichtsreduktion

Messages à retenir

- ◆ Le surpoids et l'obésité sont les « raisons » les plus importantes de l'augmentation de la pression artérielle avec l'âge
- ◆ Bien qu'il existe peu d'études, une augmentation du poids corporel semble tôt ou tard à être presque toujours associée à une augmentation de la pression artérielle et l'hypertension
- ◆ La réduction de poids est sur la base des corrélations pathogéniques possibles la première recommandation thérapeutique, mais dont la mise en œuvre est très difficile,
- ◆ Contrairement à l'opinion populaire, les effets antihypertenseur de la réduction du poids (indépendamment de la stratégie) ne sont probablement pas aussi prononcés que l'on ne le pensait, de sorte que la prévention du gain de poids devrait recevoir plus d'attention au cours de la vie que la réduction du poids

pharmakologischen Massnahmen implementiert werden (i.e. im aktuellen Zusammenhang eine Gewichtsreduktion) [13].

Nur bei einer leichten Erhöhung des Blutdrucks kann direkt mit nicht-pharmakologischen Massnahmen für die Dauer von 6 Monaten begonnen werden. Falls diese erfolglos bleiben, muss eine Pharmakotherapie etabliert werden unter Beibehaltung der diversen Lifestyle Massnahmen. Erfolglosigkeit korreliert allerdings in der Regel mit unkorrekter nicht nachhaltiger Durchführung der Empfehlungen und nicht in einer Unwirksamkeit der Massnahme. Dies unterstreicht, dass verhaltenstherapeutische Massnahmen indiziert sind.

Die nicht-pharmakologischen Massnahmen der Gewichtsreduktion sollen hier nicht im Detail diskutiert werden und es ist auf die entsprechende Fachliteratur [14] verwiesen. Für das Übergewicht gilt: Grundsätzlich muss eine negative Energiebilanz erreicht werden. Wie dies erreicht wird – Nachhaltigkeit vorausgesetzt – ist eigentlich beim näheren Hinsehen bei einer gesunden Person irrelevant. Bariatrische Massnahmen stellen leider bei vielen Patienten die ultimative Therapieoption dar.

Prof. Dr. med. Paolo M. Suter

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Hypertoniesprechstunde
Universitätsspital, 8091 Zürich
paolo.suter@usz.ch

Literatur:

1. Basile JMD. New Therapeutic Options in Patients Prone to Hypertension: A Focus on Direct Renin Inhibition and Aldosterone Blockade. *American Journal of the Medical Sciences* 2009;337(6):438-44.
2. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *The Lancet* 2001;358(9294):1682-86.
3. Kannel WB. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *J Hum Hypertens* 2000;14:83-90.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.
5. The Obesity in Asia Collaboration. Is central obesity a better discriminator of the risk of hypertension than body mass index in ethnically diverse populations? *Journal of Hypertension* 2008;26(2):169-77.
6. Sjoström CD, Peltonen M, Wedel H, Sjoström L. Differentiated Long-Term Effects of Intentional Weight Loss on Diabetes and Hypertension. *Hypertension* 2000;36(1):20-25.
7. Kotchen TA. Adiposity-Sensitive and Adiposity-Resistant Hypertension[quest]. *Am J Hypertens* 2008;21(10):1074-74.
8. Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, Dubinion J, Hamza S, Munusamy S, et al. Obesity-induced Hypertension: Role of Sympathetic Nervous System, Leptin, and Melanocortins. *Journal of Biological Chemistry* 2010;285(23):17271-76.
9. Zalesin KC, Franklin BA, Miller WM, Peterson ED, McCullough PA. Impact of Obesity on Cardiovascular Disease. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America* 2008;37(3):663-84.
10. Buehler M, M. Adipose Tissue Dysfunction in Obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117(06):241-50.
11. Griffin KA, Kramer H, Bidani AK. Adverse renal consequences of obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294(4):F685-96.
12. Volpe M, Tocci G. 2007 ESH/ESC Guidelines for the management of hypertension, from theory to practice: global cardiovascular risk concept. *J Hypertens* 2009;Suppl 3:S3-11.
13. Williams B. The changing face of hypertension treatment: treatment strategies from the 2007 ESH/ESC hypertension Guidelines. *Journal of Hypertension* 2009;27 Suppl(3):S19-S26.
14. Suter PM. *Checkliste Ernährung*. Stuttgart & New York: Georg Thieme Verlag, 2005.