

# **YLIPAINON AIHEUTTAMAT MUUTOKSET HEMODYNAMIIKAN SÄÄTELYSSÄ**

LK Ilkka Ketola  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen yksikkö  
Tammikuu 2016

---

Tampereen yliopisto  
Lääketieteen yksikkö  
Sisätautien tutkimusryhmä

**ILKKA KETOLA: YLIPAINON AIHEUTTAMAT MUUTOKSET HEMODYNAMIIKAN  
SÄÄTELYSSÄ**

Kirjallinen työ,  
Ohjaaja: professori Ilkka Pörsti

Tammikuu 2016

Avainsanat: Obesiteetti, hypertensio, valtimojäykkyys, ääreisvastus, autonominen hermosto

---

**Tavoitteet:** Obesiteettiin liittyvän hypertension hoito on ongelmallisempaa essentielliiin verenpainetautiin verrattuna. Tässä tutkimuksessa tavoitteena oli selvittää, mitkä mekanismit selittävät ylipainoon liittyvää verenpaineen nousua ja verrata tuloksia aikaisemmin vallalla olevaan käsitykseen.

**Tutkittavat:** Tutkimusaineistoon kuului DYNAMIC-tutkimukseen osallistunutta 541 ihmistä. Joukossa oli sekä normo- että hypertensiivisiä ihmisiä. Aineistosta rajattiin pois sydän- ja verenkiertoelimistöön vaikuttavia lääkkeitä käyttävät. Aineisto vakioitiin iän ja sukupuolen suhteen ja jaettiin neljään kvartiiliin vyötärönympäryys/pituus-suhteen perusteella. Kvartiilissa 1 suhde oli pienin ja kvartiilissa 4 suurin.

**Menetelmät:** Tutkittavilta mitattiin hematokriitti, natrium, kalium, kalsium, glukoosi, kokonaiskolesteroli, triglyseridit, LDL, HDL ja kreatiniini, josta laskettiin estimoitu GFR. Lisäksi rekisteröitiin 12-kytkentäinen EKG. Hemodynaamisten muuttujien mittaamiseen käytettiin impedanssikardiografiaa (CircMon®), pulssiaaltoanalyysiä (SphygmoCor®) sekä sormipainemittaria (Finapres®).

**Tulokset:** Obeeseilla tutkittavilla ääreisvastusindeksi on merkittävästi kasvanut ja suurten suonten jäykkyyttä osoittava pulssiaallon etenemisnopeus oli lisääntynyt. Lisäksi aorttan komplianssi oli merkittävästi laskenut. Reniini-aldosteroni –profiilissa, elimistöön kertyneen nesteiden määrässä tai autonomisessa hermoston aktiivisuudessa sykevaihdelumittauksen avulla evaluoituna ei havaittu merkitseviä eroja kvartiilien välillä. Nämä löydökset viittaisivat siihen, että kasvanut ääreisvastus ja valtimojäykkyys olisivat obesiteettiin liittyvän hypertension taustalla.

**Yhteenveto:** Valtimojäykkyys ja kasvanut ääreisvastus vaikuttaisivat olevan tärkeimmät obesiteettiin liittyvän hypertension selittävät tekijät, minkä vuoksi se muistuttaa siis luonteeltaan primaaria eli essentiellää hypertensiota. Kyseessä ei vaikuta olevan sekundaarinen volyymiretention, lisääntyneeseen sympatikusaktiivisuuteen, tai reniini-angiotensiini-aldosteroni -järjestelmän aktivoitumiseen liittyvä ilmiö, toisin kuin aikaisemmin on ajateltu.

## **SISÄLLYSLUETTELO**

1. Johdanto .....	4
1.1 Obesiteetti maailmanlaajuisena ongelmana .....	4
1.2 Primaarinen ja sekundaarinen verenpainetauti .....	5
1.3 Obesiteetin vaikutus verenpaineeseen .....	5
2. Menetelmät .....	8
2.1 Koehenkilöt .....	8
2.2 Lääkärintutkimukset ja taustakartoitus .....	8
2.3 Laboratoriokokeet .....	8
2.4 Hemodynaamiset tutkimukset .....	9
2.5 Tilastolliset menetelmät .....	9
3. Tulokset .....	10
4. Pohdinta .....	19
Lähteet .....	21

# 1. Johdanto

## 1.1 Obesiteetti maailmanlaajuisena ongelmana

Obesiteetti ja sen rinnakkaissairaudet ovat kasvava kansanterveydellinen taakka. Vuonna 2014 ylipainoisia arvioitiin olevan 1,9 miljardia, näistä 600 miljoonaa obeesia. Näin ollen maailman väestöstä 18 vuotta täyttäneistä 39 % oli ylipainoisia ja 13 % obeeseja. Tämä tarkoittaa, että vuoden 1980 jälkeen obesiteetin prevalenssi on yli kaksinkertaistunut. Ylipaino on alkanut olla myös kehittyvien maiden ongelma, erityisesti kaupunkialueilla. Obesiteettia tavataan myös yhä useammin nuoremmissa ikäryhmissä, ja vuonna 2013 maailmassa arvioitiinkin olevan jo 42 miljoonaa ylipainoista tai lihavaa alle 5-vuotiasta lasta. Miesten ja naisten välillä ylipaino jakautuu melko tasan (38 % vs 40 %).<sup>1</sup>

Suomessa tilanne on hyvin samankaltainen kuin muissakin länsimaissa. FINRISKI 2012 - tutkimuksen mukaan suomalaisista miehistä 66 % ja naisista 46 % on ylipainoisia. Yksi viidesosa suomalaisista on obeeseja. Samassa tutkimuksessa todettiin, että painoindeksi nousee iän myötä, pääkaupunkiseudulla asuvat ovat laihempia kuin muualla Suomessa asuvat ja että ylipaino on yleisempää vähiten koulutetuilla.<sup>2</sup>

Sydän- ja verisuonisairaudet ovat merkittävimpiä kuolemaan johtavia syitä Suomessa<sup>3</sup>. Näiden sairauksien tärkeimmät riskitekijät ovat tupakointi, heikentynyt sokerinsietokyky, obesiteetti, kohonnut verenpaine sekä dyslipidemia. Näistä neljä jälkimmäistä yhdessä keskivartalolihavuuden kanssa ovat osatekijöitä metaboliselle oireyhtymälle. Keskeisin näistä on kohonnut verenpaine, koska se on maailmanlaajuisesti tärkein terveitä elinvuosia vähentävä sairaus<sup>4</sup>.

Ylipainon määritelmä täyttyy, kun BMI (paino kg/(pituus m)<sup>2</sup>) on välillä 25–30, obesiteetin välillä 30–35, vaikean obesiteetin 35–40 ja sairaalloisen obesiteetin >40. BMI:n on todettu korreloivan erittäin hyvin kehon rasvakoostumuksen kanssa ja helpottavan ylipainosta aiheutuvan riskin arviointia, mutta virhelähteitäkin löytyy<sup>5</sup>. Isot lihakset ja nestekertymät lisäävät painoa nostamatta rasvakudoksen määrää ja vääristävät painoindeksiä suuremmaksi. Obesiteetin ja sen vaikutusten arviointiin onkin hyvä käyttää lisäksi vyötärön ympärystä ja joissain tapauksissa rasvaprosenttia. Vyötärön ympäryys on hyödyllinen mittari, koska juurikin keskivartalolle kertyvä rasvakudos on eniten sairauksia aiheuttavaa ja siksi tärkeä ottaa huomioon. Ikä, sukupuoli ja rotu vaikuttavat myös

kehonkoostumukseen<sup>6</sup> ja tämä vaikutus on pyritty huomiomaan muiden mittareiden, kuten BAI:n (body adiposity index) kehityksessä<sup>7</sup>, mutta ne eivät ole vielä saavuttaneet laajaa käyttöä.

## **1.2 Primaarinen ja sekundaarinen verenpainetauti**

Kohonneen verenpaineen alarajana pidetään 140 mmHg systolista painetta ja 90 mmHg diastolista painetta. Primaarinen eli essentielli verenpainetauti tarkoittaa tavanomaista ja yleisintä verenpainetaudin muotoa, joka aiheutuu tyypillisesti suurentuneesta ääreisvastuksesta ja jäykistä suurista valtimoista. Primaarisen verenpainetaudin suurimpia elintavoista johtuvia riskitekijöitä ovat liiallinen natriumin eli suolan saanti ravinnosta, runsas alkoholin käyttö, vähäinen fyysinen aktiivisuus ja ylipaino.<sup>8</sup>

Sekundaarinen hypertensio on huomattavasti harvinaisempi. Kaikista hypertensiopotilaista sitä on vain noin 1-5 %:lla. Sen taustalla on tavallisimmin renaalinen, renovaskulaarinen tai endokriininen tautitila. Hypertensiota aiheuttavia munuaissairauksia ovat muun muassa diabeettinen nefropatia ja krooninen glomerulonefriitti. Renovaskulaarisessa taudissa, kuten munuaisvaltimoiden ateroskleroosissa, munuaisten huonontunut suodatusfunktio johtuu suoraan heikentyneestä verenkierrosta nefroneissa. Hyperaldosteronismi ja Cushingin oireyhtymä ovat esimerkkejä verenpainetta nostavista endokriinisista sairauksista. Muita mahdollisia sekundaarisen hypertension aiheuttajia ovat uniapnea, aortan koarktaatio, lakritsiuute ja eräät lääkkeet kuten ehkäisypillerit.<sup>8</sup>

## **1.3 Obesiteetin vaikutus verenpaineeseen**

Obesiteetin ajatellaan tavallisesti olevan vain ilmentymä sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöiden kumuloitumisesta. Obesiteettia tulisi kuitenkin käsitellä itsenäisenä ja ensisijaisena riskitekijänä verenpainetaudin patofysiologiassa.<sup>9</sup> Obesiteetin verenpainetta nostavia vaikutuksia on viime aikoina tutkittu laajasti ja selitykseksi on tarjottu useita eri mekanismeja.

Lisääntynyt viskeraalirasva lisää vatsaontelon painetta ja nostaa verenpainetta komprimoimalla munuaisia. Munuaisten sisään ja ympärille kertynyt rasva nostaa munuaisten sisäistä painetta ja heikentää paineellista natriureesia. Nämä painetta lisäävät mekanismit painavat kasaan munuaisten verisuonistoa, imusuonistoa, virtsanjohtimia sekä munuaisparenkyymiä. Näistä aiheutunut heikentynyt natriureesi nostaa verenpainetta.<sup>10</sup>

Munuaiskapselin rasva saa munuaisissa aikaan inflammatorisen tilan, joka heikentää munuaisten toimintaa. Kroonisena tila voi johtaa niin sanotun rasvamunuaisten kehittymiseen, joka on itsenäinen riskitekijä verenpaineelle<sup>11</sup>. Lisäksi tämä voi aiheuttaa pysyviä vaurioita munuaisissa ja johtaa krooniseen munuaisten vajaatoimintaan<sup>12</sup>.

Aikuistyyppin diabeteksen ja hypertension on arvioitu aiheuttavan yli 70 % munuaisten kroonisesta vajaatoiminnoista. Nämä ovat obesiteetin tyypillisiä rinnakkaissairauksia, mutta obesiteetin on todettu olevan itsenäinen riskitekijä krooniselle munuaisten vajaatoiminnan kehittymiselle. Nefronien tuhoutuminen altistaa potilasta suolan verenpainetta nostavalle vaikutukselle ja vaikeuttaa näin hypertension hoitoa.<sup>10</sup>

Verenpaineeseen ja nestetasapainoon vaikuttava reniini-angiotensiini-aldosteroni (RAA) –järjestelmän on kuvattu obesiteetissa olevan yliaktiivinen. RAA-järjestelmän aktivaatio saa aikaan natriumin ja sitä kautta veden retention munuaisissa, joka nostaa verenpainetta. Normaalisti natriumretentio, nestetilavuuden kasvu ja verenpaine hillitsevät reniinin ja angiotensiini II muodostusta, mutta obesiteetissa tämä regulaatio on vaimentunut. RAA-järjestelmän aktivaatioon vaikuttavat muun muassa rasvakudoksen aiheuttama kompressio munuaisiin ja sympaattisen hermoston aktivoituminen.<sup>13</sup>

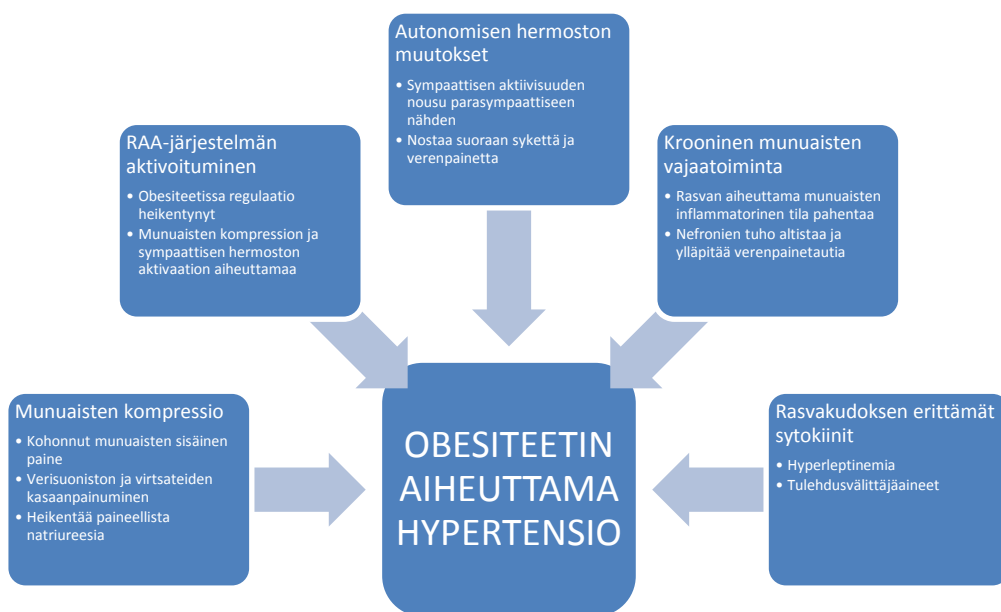
Edellä mainittujen mekanismien vuoksi RAA-järjestelmää salpaavilla lääkityksillä on hyvä vaste natriumretentioon, nestetilavuuden kasvuun ja hypertension hoitoon obeeseilla henkilöillä<sup>14</sup>. Tällä lääkityksellä on todettu myös olevan suotuisa vaikutus munuaisten vajaatoiminnan etenemiseen obeeseilla, aikuistyyppin diabetesta sairastavilla potilailla, joilla kroonisen munuaisten vajaatoiminnan kehittyminen vaikeuttaisi entisestään hypertension hoitoa.<sup>15,16</sup>

Yhden keskeisimmän verenpainetta nostavan vaikutuksen ajatellaan tulevan rasvakudoksen aiheuttamista muutoksista autonomisen hermoston toiminnassa. Sympaattisen hermoston aktiivisuus nostaa sydämen sykettä ja supistumisvoimaa vapauttamalla adrenaliinia ja noradrenaliinia. Parasympaattinen aktiivisuus päinvastoin laskee näitä asetyylikoliinin vapautumisen myötä. Viskeraalirasvan kertyminen nostaa sympaattista aktiivisuutta suhteessa

parasympaattiseen aktiivisuuteen ja tämän on osoitettu johtavan suoraan sykkeen ja verenpaineen nousuun, sykevaihdelun vähenemiseen sekä barorefleksin heikentymiseen.<sup>17,18</sup> Nämä muutokset tapahtuvat suuremmaksi osin vähentyneestä parasympaattisesta aktiivisuudesta kuin suurentuneesta sympaattisesta aktiivisuudesta.<sup>19</sup>

Sympaattinen aktiviteetti tyypillisesti vähentää monien kudosten verenkiertoa, mutta obesiteetissa tilanne on toinen. Painonnousu saa aikaan ekstrasellulaarinnesteen tilavuuden kasvun, joka lisää laskimopaluuta ja sydämen iskuilavuutta.<sup>20</sup> Munuaisissa, sydämessä, ruuansulatuskanavassa ja lihaksissa verenkierto lisääntyy, mutta munuaisissa ilmenevä sympaattinen aktiviteetti kuitenkin lisää reniinin tuottoa ja natriumin takaisinottoa, jotka ylläpitävät osaltaan obesiteetin aikaista hypertensiota.<sup>10,21</sup>

Sisäelimiä ympärille kertyneen rasvan ajatellaan olevan haitallisempaa kuin ihonalaisen rasvan. Tämä johtuu muun muassa viskeraalirasvan erityksellisestä aktiivisuudesta. Rasvakudoksen erittämän leptiinin tiedetään nostavan sympaattista aktiivisuutta ruskeassa rasvakudoksessa, lisämunuaisissa, lihaksistossa ja munuaisissa ainakin koe-eläimillä.<sup>22</sup> Obesiteetissa vallitsevan kroonisen hyperleptinämian on todettu aikaansaavan vastaavia vaikutuksia ihmisillä ainakin lihaskudoksessa.<sup>23</sup> Lyhyessä annostelussa leptiinin vaikutus verenpaineeseen ei kuitenkaan ole ollut nostava, mikä johtuu ilmeisimmin samaan aikaan vapautuvasta typpioksidista (NO), jolla on valtimoita rentouttava vaikutus.<sup>24</sup>



Kaavio 1. Obesiteetin aiheuttamaan hypertensioon vaikuttavat tekijät.

## **2. Menetelmät**

### **2.1 Koehenkilöt**

Aineisto koostui DYNAMIC -tutkimukseen osallistuneista 541 tutkittavasta. Tutkittavia haettiin neljän pirkanmaalaisen terveyspalveluja tarjoavan yksikön kautta, joissa lääkäreitä ja hoitajia informoitiin tarkastuksessa käyneiden potilaiden mahdollisuudesta osallistua hemodynamiikan tutkimukseen. Lisäksi Tampereen yliopiston ja Tampereen yliopistollisen sairaalan henkilökunnasta ja opiskelijoista rekrytoitiin ihmisiä informaatiokirjeen avulla. Sanomalehdessä julkaistiin kaksi ilmoitusta koehenkilöiden etsimiseksi. Tutkittavia rekrytoitiin myös Varalan urheiluopiston maratonkoulusta tiedotuksen kautta. Osallistujat otettiin mukaan ilmoittautumisjärjestyksessä.

Tutkimuksesta poissuljettiin henkilöt, joilla oli käytössä sydän- ja verenkiertoelimistöön vaikuttavaa lääkitystä tai henkilöt, joilla oli todettu diabetes, sepelvaltimotauti, sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta, sydämen läppävika tai sekundaarinen verenpainetauti. Ilman lääkitystä olevat hypertensiiviset henkilöt otettiin mukaan tutkimukseen.

### **2.2 Lääkärintutkimukset ja taustakartoitus**

Tutkittavilta kartoitettiin aluksi ikä, sukupuoli, tupakointi, BMI, vyötärön ympäryys sekä sairaushistoriaa. Tämän jälkeen lääkärin vastaanotolla selvitettiin vielä alkoholinkäyttö, liikuntatottumukset, elintavat, lääkitys, sairaushistoria erityisesti sydän- ja verisuonitautien osalta sekä näiden riskitekijät. Lääkäri mittasi myös verenpaineen istuen Euroopan verenpainejärjestön ohjeiden mukaisesti.

### **2.3 Laboratoriokokeet**

Tutkittavilta mitattiin hematokriitti, natrium, kalium, kalsium, glukoosi, kokonaiskolesteroli, triglyseridit, LDL, HDL käyttämällä Cobas Integra 700/800 tai Cobas 6000 moduuli c501 menetelmää (F. Hoffman-LaRoche Ltd, Basel, Sveitsi) ja verisolujen laskentaan ADVIA 120 tai 2120 (Bayer Health Care, Tarrytown, NY, USA). Kreatiniinimittauksesta määritettiin eGFR käyttämällä Chronic Kidney Disease - Improved Prediction Equations (CKD-EPI) -kaavaa. Veri- ja virtsakokeet otettiin 12 tunnin paaston jälkeen, ja 12-kytkentäinen elektrokardiogrammi (EKG) rekisteröitiin.



## 2.4 Hemodynaamiset tutkimukset

Tutkimushoitaja suoritti mittaukset hiljaisessa, lämpötilavalvotussa tutkimuslaboratoriossa. Tutkittavia ohjeistettiin välttämään kofeiinipitoisia juomia, tupakointia ja raskasta ruokailua vähintään neljä tuntia ennen tutkimuksia. Alkoholia tutkittavien tuli välttää vähintään vuorokauden ajan.

Hemodynaamisten muuttujien rekisteröimiseen käytettiin impedanssikardiografia (CircMon®, JR Medical Ltd, Tallinn, Estonia), pulssiaaltoanalyysiä (SphygmoCor® PWMx, AtCor Medical, Australia, Colin BP-508T, Colin Medical Instruments Corp., USA) sekä sormipainemittaria (Finapres® Medical Systems, Amsterdam, Hollanti). Impedanssikardiografian elektrodit asetettiin iholle molempiin ranteisiin ja nilkkoihin siten, että jokaisessa raajassa oli kaksi elektrodia. Rytmistä tunnistettiin normaali R-R-väli, ja mikäli se poikkesi keskimääräisestä tasosta yli 20%, tämä tulkittiin ektooppiseksi lisälyönniksi. Pulssiaallon analyysin tonometri asetettiin varttinävaltimon päälle vasempaan ranteeseen ja verenpainemittauksen olkavarsimansetti oikealle olkavarteen. Vasen käsi oli tutkimustelineellä 90° kulmassa vartaloon nähden, sydämen tasolla ja levossa. Tutkittavat lepäsivät aluksi makuuasennossa viisi minuuttia, jonka aikana heiltä rekisteröitiin sentraalista ja perifeeristä verenpainetta, sydämen pumppaustehoa, pulssiaallon etenemisnopeutta, augmentaatioindeksiä, valtimoiden jäykkyyssastetta, ääreisvastuksen säätelyä ja vasemman kammion työindeksiä. Tämän jälkeen tutkimusteline nostettiin pystyasentoon ja hemodynaamista vastetta arvioitiin viiden minuutin ajan. Lopuksi tutkimusalusta laskettiin takaisin makuuasentoon viideksi minuutiksi.

## 2.5 Tilastolliset menetelmät

Aineisto jaettiin kvartiileihin siten, että sukupuolen sisällä tutkittavat jaettiin 10 vuoden ikäryhmiin ja tämän jälkeen jokaisen ryhmän sisällä annettiin vyötärön ympäryspituus –suhteen perusteella arvo 1-4. Kvartiileille laskettiin keskiarvot, keskiarvon keskivirheet ja standardideviaatiot hemodynaamisista muuttujista. Systolisesta ja diastolisesta verenpaineesta suoritettiin lineaarinen regressioanalyysi, jossa asteittain poistettiin malleista I-III verenpaine-eroja vähiten selittäviä muuttujia. Lineaariregressioanalyysi suoritettiin myös pulssiaallon nopeudelle ja aortan komplianssille. Tuloksista on näin muodostettu kolme eri mallia, jotka ovat esitettynä taulukossa.

### 3. Tulokset

Tutkimusaineistossa havaittiin merkittävät erot kaikkien kvartiilien välillä BMI:ssä, insuliiniherkkyyttä kuvaavassa Quicki-indeksissä (quantitative insulin sensitivity check index) sekä vyötärönympäryys/pituus-suhteessa, jonka perusteella kvartiilit siis jaettiin. Neljäs kvartiili erosi selvästi muista CRP:n, virtsahapon, extrasellulaarisen nestetilavuuden, kolesteroliarvojen ja paastoglukoosin suhteen. Elektrolyyttitasapaino oli kaikilla kvartiileilla samaa luokkaa. Reniini- ja aldosteronipitoisuuksissa ei havaittu eroja kvartiilien välillä. (Taulukko 1)

Radialiksesta mitatussa verenpaineessa ensimmäinen kvartiili erottui merkitsevästi neljännessä kvartiilista sekä systolisen että diastolisen verenpaineen osalta. Vastaavalla tavalla merkitsevä ero oli myös kvartiilien Q2 ja Q4 välillä. Aorttapaineissa oli havaittavissa hyvin samankaltainen kasvu kvartiilien välillä kuin radialispaineissakin. Ero systolisessa aorttapaineessa oli kvartiilien Q1 ja Q4 välillä merkitsevä kuten myös diastolisessa. (Kuva 1)

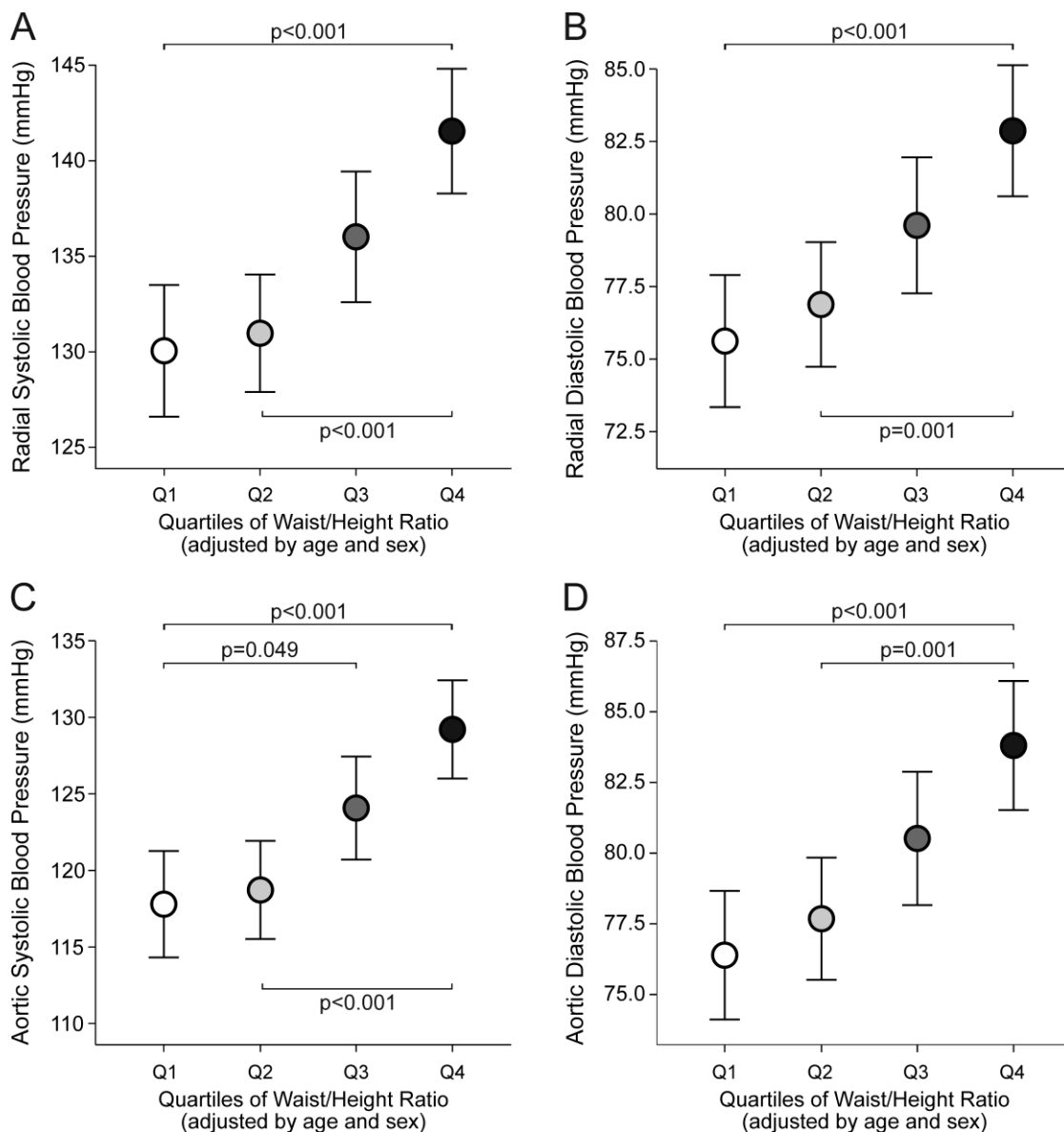
Lineaariregressioanalyysillä haettiin systoliseen ja diastoliseen verenpaine-eroon selvimmin vaikuttavia muuttujia eri mallien avulla. Lähes kaikissa malleissa selittäviä tekijöitä olivat ikä ja sukupuoli, joilla aineisto siis vakioitiin. Tämän lisäksi jokaisessa mallissa huomattavan suurella beta-arvolla oli vyötärönympäryys/pituus-suhte, joka siis vahvasti selittää verenpaineen nousua. Sekä systolisen että diastolisen verenpaineen malli III:ssa selittäväksi tekijäksi nousi myös suurissa verisuonissa etenevän pulssiaallon nopeus. (Taulukko 2)

Aortan pulssipaineessa kaksi ensimmäistä kvartiilia erottuivat selvästi viimeisestä, ja niiden välillä oli merkitsevä ero. Samanlainen notkahdus todettiin etenevän aallon amplitudissa kvartiilin Q2 kohdalla, jonka ero kvartiiliin Q4 oli merkittävä. Aineiston selkeimpiä eroja kvartiilien välille muodostui aorttakomplianssia verrattaessa. Siinä kvartiililla Q1 oli merkittävä ero kaikkiin muihin ryhmiin verrattaessa. Myös Q2 erosi merkittävästi kvartiilista Q4. Pulssiaallon etenemisnopeudessa oli selvä ero kvartiililla Q1 verrattaessa kvartiileihin Q3 ja Q4, mutta myös kvartiili Q2 erosi merkittävästi kvartiilista Q4. Augmentaatioindeksin arvoissa ei kvartiilien välillä havaittu merkittävää eroa. (Kuva 2)

Taulukko 1. Kliiniset perustiedot ja laboratoriotulokset.

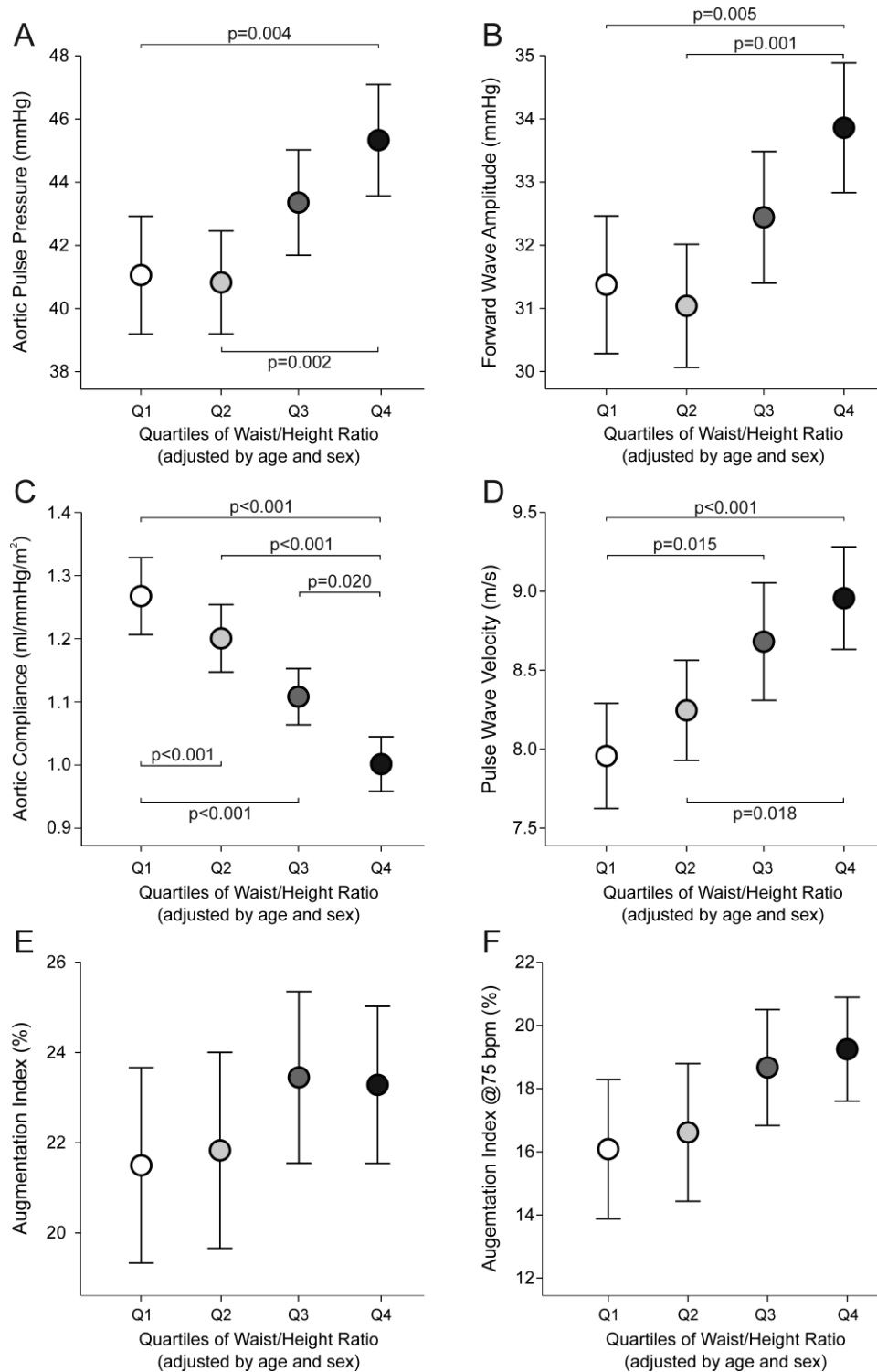
	Q1	Q2	Q3	Q4
Mies	68	71	71	68
Nainen	64	66	67	66
Ikä (vuosina)	44.7 (1.1)	45.4 (1.0)	45.8 (0.9)	45.4 (1.0)
Vyötärö/pituus -suhde	0.46 (<0.01)	0.51 (<0.01)*	0.55 (<0.01)*†	0.62 (<0.01)*†‡
Painoindeksi, BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.84 (0.22)	25.08 (0.21)*	27.35 (0.22)*†	31.86 (0.32)*†‡
Quicki -indeksi	0.380 (<0.01)	0.366 (<0.01)*	0.354 (<0.01)*	0.338 (<0.01)*†‡
Tupakoijat (%)	12	10	15	13
Alkoholinkäyttö (annosta/viikko)	3	4	5	5
Kalium (mmol/l)	3.82 (0.03)	3.75 (0.02)	3.83 (0.02)	3.85 (0.03)†
Natrium (mmol/l)	140.65 (0.18)	140.19 (0.18)	140.25 (0.16)	140.27 (0.16)
Hemoglobiini (g/l)	142.06 (1.04)	144.18 (1.02)	145.50 (0.98)	145.06 (1.03)
C-reaktiivinen proteiini (mg/l)	1.23 (0.22)	1.18 (0.12)	1.45 (0.13)	2.62 (0.39)*†‡
Virtsahappo (µmol/l)	276.5 (6.4)	286.6 (6.1)	312.5 (6.5)*†	328.3 (6.7)*†
Reniiniaktiivisuus (ng Ang I/ml/h)	1.31 (0.11)	0.92 (0.06)	0.96 (0.07)	0.91 (0.08)
Aldosteroni (pmol/l)	582.6 (54.3)	485.4 (20.8)	501.5 (20.0)	465.1 (19.5)
Estimoitu GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	99.53 (1.30)	99.74 (1.31)	96.90 (1.17)	98.28 (1.20)
Extrasellulaarinen vesitilavuus (l)	12.65 (0.15)	12.83 (0.16)	12.81 (0.16)	13.52 (0.17)*†‡
Extrasellulaariseen nesteeseen balanssi (vrt Q1)	1.00 (0.01)	0.98 (0.01)	0.96 (0.01)*	0.97 (0.01)*
Paastoarvot				
Kokonaiskolesteroli (mmol/l)	4.93 (0.08)	4.92 (0.08)	5.32 (0.09)*†	5.38 (0.09)*†
Triglyseridit (mmol/l)	0.96 (0.05)	1.10 (0.05)	1.39 (0.12)*	1.53 (0.07)*†
HDL (mmol/l)	1.76 (0.04)	1.59 (0.03)*	1.51 (0.04)*	1.43 (0.03)*†
LDL (mmol/l)	2.75 (0.08)	2.81 (0.07)	3.24 (0.08)*†	3.32 (0.08)*†
Glukoosi (mmol/l)	5.25 (0.04)	5.36 (0.04)	5.46 (0.04)*	5.69 (0.07)*†‡

Tulokset ilmoitettu keskiarvoina (keskiarvon keskivirheenä); GFR munuaisfiltraatio (CKD-EPI); \* $P < 0.05$  vs. Q1; † $P < 0.05$  vs. Q2; ‡ $P < 0.05$  vs. Q3. Quicki -indeksi kuvaa insuliiniherkkyyttä (<0.30 merkitsee insuliiniresistenssiä).



Kuva 1. Arteria radialis ja aortan diastolinen sekä systolinen verenpaine kuvattuna eri kvartileissa.

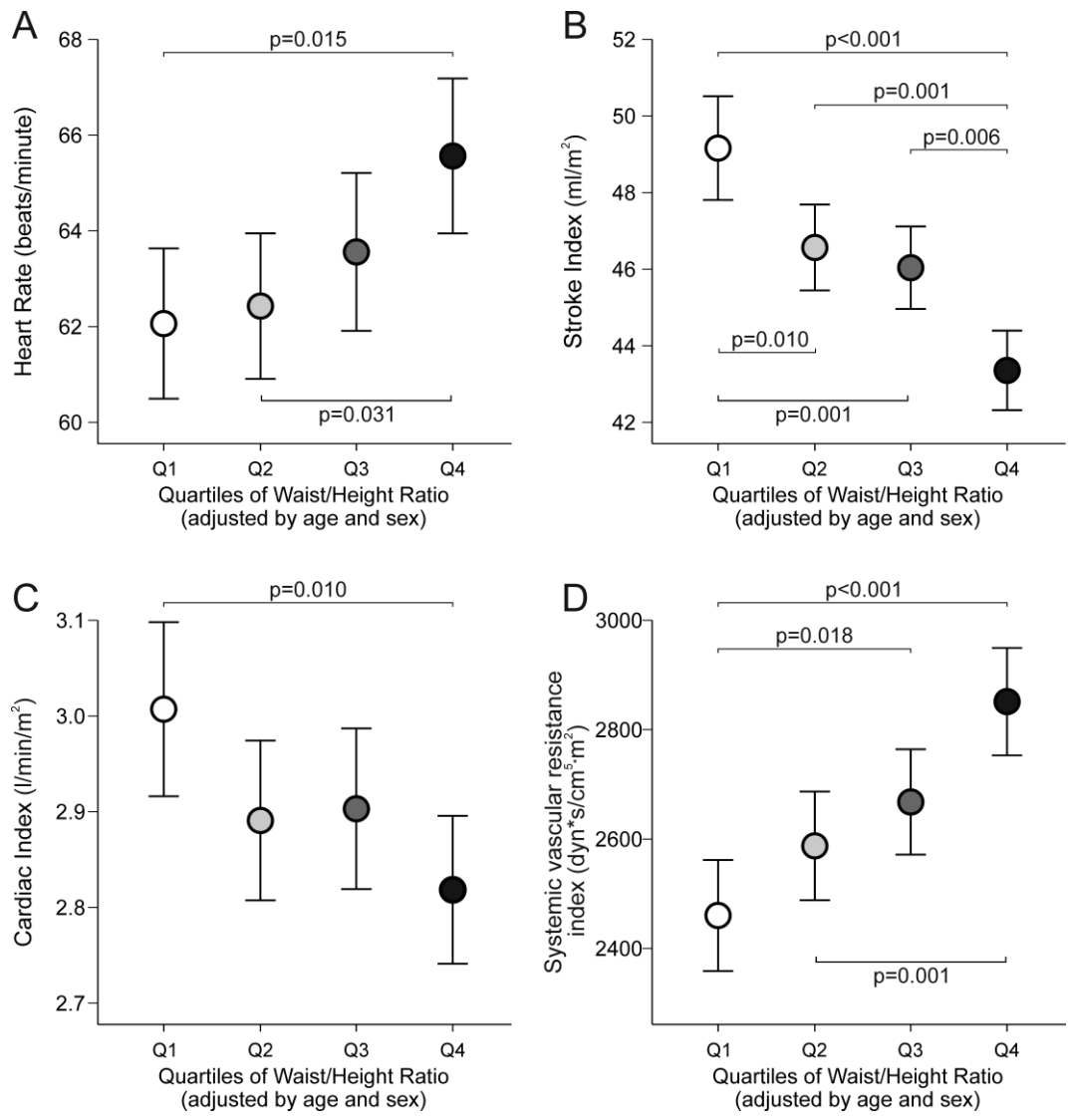
Sydämen sykkeessä oli todettavissa nouseva suunta kvartiilien välillä, mutta vain kvartiili Q4 erottui muista merkitsevästi. Iskutilavuudesta kehon pinta-alalla jakamalla saatavassa iskutilavuusindeksissä oli kvartiilien Q1 ja Q4 välillä selvä merkitsevä ero, ja Q4 erosi myös muista kvartileista merkitsevästi. Erot kvartiilien välillä sydämen minuuttitulavuusindeksin suuruuksissa eivät asettuneet selvään järjestykseen, mutta ero ääripäillä oli merkitsevä. Ääreisvastuksen kohdalla suunta oli kvartiilien välillä selvästi kasvava, ja kvartiilien Q1 ja Q4 välillä ero oli erittäin merkitsevä. (Kuva 3).



Kuva 2. Aorttaalinen pulssipaine, etenevän allon amplitudi, aorttakomplianssi, pulssiaallon etenemisnopeus ja augmentaatioindeksi kuvattuna eri kvartiileissa.

Ääreisvastusindeksin ja aorttakomplianssi kohdalla lineaariregressioanalyysissä ikä ja sukupuoli olivat jälleen voimakkaasti eroihin vaikuttavia tekijöitä. Edellisen taulukon tapaan vyötärön ympäryspituus/pituus-suhde selitti sekä ääreisverenkierron vastusta että aorttan komplianssia merkittävässä määrin itsenäisenä tekijänä. (Taulukko 3)

Pulssiaallon etenemisnopeuden eroja selittäväksi tekijäksi nousi iän, sukupuolen ja vyötärönympäryys/pituus-suhteen lisäksi triglyseridipitoisuus. Tämän beta-arvo oli malleissa II ja III jopa suurempi kuin sukupuolella ja vyötärönympäryys/pituus-suhteella. (Taulukko 4)



Kuva 3. Syke, iskuutilavuusindeksi, minuuttitulavuusindeksi ja ääreisvastus kuvattuna eri kvartileissa.

Taulukko 2. Systolisen ja diastolisen verenpaineen lineaariregressioanalyysi.

Systolinen verenpaine (mmHg)	B	Beta	P	Diastolinen verenpaine (mmHg)	B	Beta	P
<b>Malli I (R<sup>2</sup>=0.244)</b>				<b>Malli I (R<sup>2</sup>=0.228)</b>			
(vakio)	72.552			(vakio)	38.151		
Ikä	0.410	0.239	<0.001	Ikä	0.307	0.263	<0.001
Sukupuoli (mies)	7.890	0.199	<0.001	Sukupuoli (mies)	4.604	0.171	<0.001
Vyötärö:pituus-suhde	73.792	0.270	<0.001	Vyötärö:pituus-suhde	45.508	0.246	<0.001
<b>Malli II (R<sup>2</sup>=0.279)</b>				<b>Malli II (R<sup>2</sup>=0.272)</b>			
(vakio)	102.633			(vakio)	57.269		
Ikä	0.358	0.209	<0.001	Ikä	0.266	0.228	<0.001
Sukupuoli (mies)	6.309	0.159	<0.001	Sukupuoli (mies)	3.565	0.132	0.001
Vyötärö:pituus-suhde	42.400	0.156	0.001	Vyötärö:pituus-suhde	24.448	0.132	0.005
Quicki-indeksi	-59.450	-0.130	0.002	Quicki-indeksi	-38.469	-0.123	0.003
LDL	3.707	0.177	<0.001	LDL	2.763	0.194	<0.001
<b>Malli III (R<sup>2</sup>=0.357)</b>				<b>Malli III (R<sup>2</sup>=0.348)</b>			
(vakio)	130.119			(vakio)	83.039		
Sukupuoli (mies)	3.508	0.089	0.018	Triglyseridit	-1.304	-0.064	0.128
Vyötärö:pituus-suhde	29.035	0.107	0.017	Vyötärö:pituus-suhde	16.819	0.091	0.044
Quicki-indeksi	-56.458	-0.123	0.002	Quicki-indeksi	-35.218	-0.113	0.004
LDL	2.606	0.125	0.004	LDL	2.131	0.150	0.001
eGFR	-0.226	-0.233	<0.001	eGFR	-0.202	-0.306	<0.001
Pulssiaallon nopeus	2.621	0.266	<0.001	Pulssiaallon nopeus	1.439	0.214	<0.001

eGFR; estimated glomerular filtration rate, estimoitu munuaiskeräsuodos.

Taulukko 3. Ääreisvastusindeksin (SVRI) ja aorttakomplianssin lineaariregressioanalyysi.

SVRI	B	Beta	P	Aorttakomplianssi	B	Beta	P
<b><i>Malli I (R<sup>2</sup>=0.191)</i></b>				<b><i>Malli I (R<sup>2</sup>=0.335)</i></b>			
(vakio)	832.033			(vakio)	2.352		
Ikä	10.986	0.213	<0.001	Ikä	-0.009	-0.326	<0.001
Sukupuoli (mies)	73.594	0.062	0.119	Sukupuoli (mies)	0.087	0.139	<0.001
Vyötärö:pituus-suhde	2384.007	0.292	<0.001	Vyötärö:pituus-suhde	-1.594	-0.370	<0.001
<b><i>Malli II (R<sup>2</sup>=0.210)</i></b>				<b><i>Malli II (R<sup>2</sup>=0.354)</i></b>			
(vakio)	790.736			(vakio)	1.951		
Ikä	9.214	0.179	<0.001	Ikä	-0.009	-0.334	<0.001
Vyötärö:pituus-suhde	2255.052	0.276	<0.001	Sukupuoli (mies)	0.123	0.196	<0.001
C-reaktiivinen proteiini	-22.346	-0.072	0.070	Vyötärö:pituus-suhde	-1.231	-0.286	<0.001
LDL	87.280	0.139	0.002	HDL	0.060	0.083	0.056
<b><i>Malli III (R<sup>2</sup>=0.233)</i></b>				<b><i>Malli III (R<sup>2</sup>=0.350)</i></b>			
(vakio)	1539.749			(vakio)	1.949		
Ikä	7.151	0.138	0.002	Ikä	-0.009	-0.332	<0.001
Vyötärö:pituus-suhde	2034.180	0.248	<0.001	Sukupuoli (mies)	0.122	0.195	<0.001
LDL	60.961	0.097	0.033	Vyötärö:pituus-suhde	-1.231	-0.286	<0.001
eGFR	-5.172	-0.177	<0.001	HDL	0.060	0.083	0.058
C-reaktiivinen proteiini	-25.989	-0.084	0.033	LDL	-0.025	-0.074	0.076

eGFR; estimated glomerular filtration rate, estimoitu munuaiskeräsuodos.

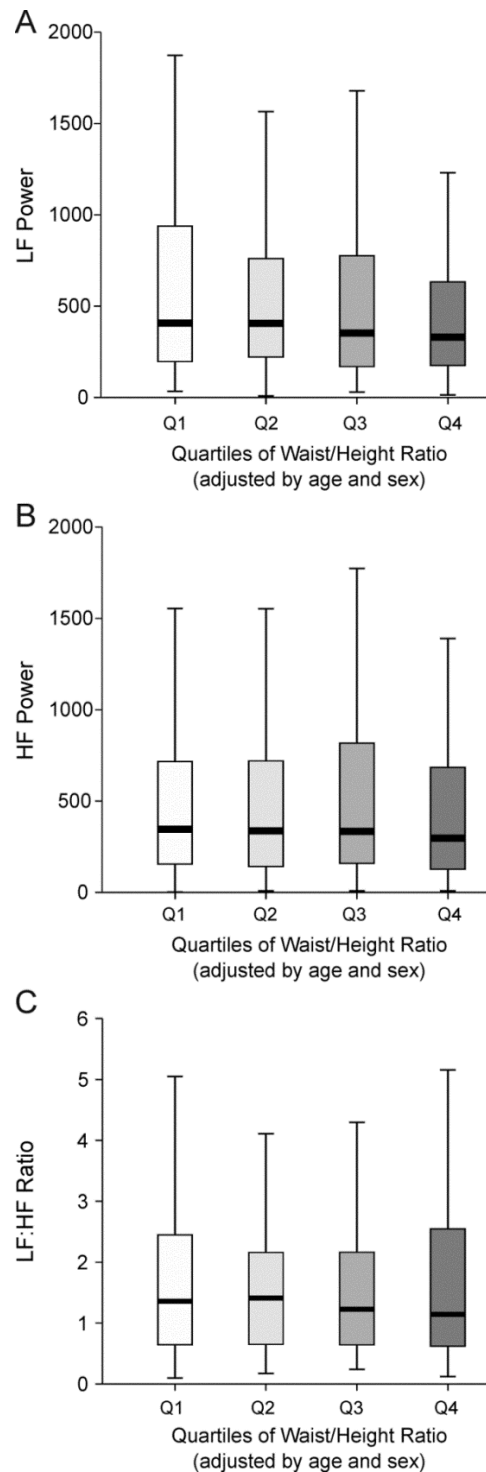


Taulukko 4. Pulssiaallon etenemisnopeuden lineaariregressioanalyysi.

<b>Pulssiaallon etenemisnopeus</b>	<b>B</b>	<b>Beta</b>	<b>P</b>
<b><i>Malli I (R<sup>2</sup>=0.432)</i></b>			
(vakio)	1.052		
Ikä	0.088	0.510	<0.001
Sukupuoli (mies)	0.665	0.165	<0.001
Vyötärö:pituus-suhde	5.719	0.208	<0.001
<b><i>Malli II (R<sup>2</sup>=0.462)</i></b>			
(vakio)	2.345		
Ikä	0.087	0.506	<0.001
Sukupuoli (mies)	0.375	0.094	0.011
Vyötärö:pituus-suhde	2.758	0.100	0.012
Triglyseridit	0.384	0.126	0.002
HDL	-0.342	-0.075	0.075
LDL	0.183	0.086	0.028
<b><i>Malli III (R<sup>2</sup>=0.466)</i></b>			
(vakio)	3.208		
Ikä	0.085	0.491	<0.001
Sukupuoli (mies)	0.315	0.079	0.037
Vyötärö:pituus-suhde	2.509	0.091	0.024
Triglyseridit	0.386	0.126	0.001
HDL	-0.347	-0.076	0.070
LDL	0.160	0.076	0.058
eGFR	-0.006	-0.062	0.099

eGFR; estimated glomerular filtration rate, estimoitu munuaiskeräsuodos.

Autonomisen hermoston aktiivisuutta mittaava sykevaihteluanalyysi ei osoittanut kvartiilien välillä merkitseviä eroja matala- tai korkeataajuksisen vaihtelun suhteen. Matalataajuuksinen vaihtelu kuvastaa pääasiassa sympaattista aktiivisuutta, mutta hieman myös parasympaattista. Korkeataajuksinen vaihtelu taas yhdistetään ainoastaan parasympaattiseen aktiivisuuteen.<sup>25</sup> Näiden kahden arvon keskenäisessä suhteessa ei todettu merkitseviä eroja kvartiilien välillä. (Kuva 4)



Kuva 4. Matala- ja korkeataajuksinen sykevaihtelu sekä näiden suhde kuvattuna eri kvartiileissa.

## 4. Pohdinta

Tämän hetken selvästi hyväksytty käsitys on, että obesiteetilla on verenpainetta nostava vaikutus. Obesiteettiin liittyvän hypertension on aikaisemmissa katsausartikkeleissa<sup>26</sup> arvioitu selittyvän pääosin munuaisten ja munuaisvaltimoiden kompressiolla sekä endokriinisilla vaikutuksilla reniini-angiotensiini-aldosteroni (RAA) -järjestelmän kautta, jotka määritelmällisesti luetaan sekundaarisen hypertension aiheuttajiksi. Hyvin keskeisenä on pidetty myös autonomisessa hermostossa tapahtuvaa muutosta, jossa monien kudosten sympaattinen aktiivisuus nousee parasympaattiseen nähdessä.<sup>25</sup> Obesiteettiin liittyvän hypertension hoitoa saattaa lisäksi vaikeuttaa munuaisten krooninen vajaatoiminta.<sup>10</sup> Alentunut munuaisfiltraatio heikentää kehon verenpaineen säätelymekanismeja, jolloin näihin vaikuttavat verenpainelääkityksetkin jäävät teholtaan huonoksi.

Tässä tutkimuksessa haluttiin selvittää, mitkä tekijät selittävät parhaiten obesiteettiin liittyvää hypertensiota ja verrata tätä aikaisempien tutkimusten antamiin tuloksiin.

Lineaariregressioanalyysin perusteella vakioiviksi muuttujiksi kaikissa malleissa valittiin vyötärönympäryys/pituus-suhteen ohella ikä ja sukupuoli, koska näiden korrelaatio hemodynaamisten muuttujien kanssa oli hyvin vahva. Kaikissa malleissa, jotka lineaariregressioanalyysissä eri muuttujille suoritettiin, vyötärönympäryys/pituus-suhde säilyi merkitseväenä, joten sitä voidaan pitää itsenäisenä muutosena selittävänä tekijänä (Taulukot 2-4). Tutkimuksessa käytettiin nimen omaan tätä suhdetta BMI:n sijaan, koska se paremmin kuvaa obesiteetissa kertyvää haitallista abdominaalisen rasvakudoksen määrää eikä esimerkiksi turvotuksista aiheutuvaa yleistä painonnousua<sup>5</sup>.

Taulukon 1 perusteella kvartiilit eivät eronneet merkittävästi toisistaan reniinin aktiivisuuden, aldosteronin, elektrolyyttien, nestetilavuuksien tai munuaisfiltraation suhteen. Näin ollen aikaisempi käsitys, jossa RAA-järjestelmän aktivoituminen aiheuttaisi osaltaan obesiteettihypertensiota, on ristiriidassa tämän tutkimuksen löydösten kanssa. Eroavaisuutta saattaa selittää esimerkiksi suomalainen tautiperimä verrattuna amerikkalaisiin, koska tiedetään, että muun muassa rotu vaikuttaa kehon koostumukseen ja siten hemodynamiikkaan<sup>6</sup>.

Sydämen sympaattisen aktiivisuuden suhteellista nousua parasympaattiseen nähden selvitetiin sykevaihteluanalyysillä. Yllättäen kvartiilien välillä ei havaittu merkittävää eroa matala- tai korkeataajuuksisen vaihtelun kohdalla, eikä myöskään näiden välisessä suhteessa.

Matalataajuuksisen vaihtelun suhteellinen nousu viittaisi sympaattiseen aktiivisuuteen, mutta tulosten valossa obeseetti ei aiheuta sympatovagaalisen balanssin muutoksia ainakaan sydämen sykkeen säätelyssä. (Kuva 4)

Valtimojäykkyyttä kuvaavien muuttujien kohdalla havaittiin kuitenkin selviä eroja. Aortan joustavuutta kuvaavassa komplianssissa oli selvät erot kvartiilien välillä. Sydämen systolen painekuormasta kertovaa etenevän aallon amplitudia pidetään hyvänä aorttajäykkyydestä kertovana suureena ja se olikin neljännessä kvartiilissa selvästi korkein muihin verrattuna. Myös valtimopuustossa etenevän paineaallon nopeus oli selvästi suurentunut suuremman vyötärön ympäryspituus-suhteen omaavilla. Tämä viittaisi vahvasti obeseettiin liittyvän hypertension aiheuttaman ainakin osittain valtimoiden jäykistymisestä. Takaisinheijastuvan paineaallon vaikutus huomioitiin augmentaatioindeksin määrittelyssä, jossa ei havaittu kvartiilien välisiä eroja. (Kuva 2)

Ääreisvastusta ja sydämen sitä vastaan tekemää työtä vertailtiin kvartiilien välillä. Sydämen sykkeen voitiin todeta nousevan suuremman vyötärön ympäryspituus-suhteen myötä, mutta minuuttitilavuusindeksi pikemminkin laski. Näin ollen obeseetissa ei vaikuttaisi vallitsevan hyperdynaamista tilannetta verenkiertoelimistössä. Ylipainoisten lisääntynyt rasvakudos ei ole verenkierröllisesti yhtä aktiivista kuin muut kudokset, joten tämä voi osaltaan selittää löydöksiä. Ääreisvastus kuitenkin selvästi kasvoi kvartiilien välillä ja tämä siis selittää myös verenpaineen nousua. (Kuva 3)

Aikaisemmissa tieteellisissä julkaisuissa obeseettiin liittyvän hypertension on siis ajateltu olevan sekundaarista ja autonomisen hermoston muutosten suureksi osaksi aiheuttamaa. Tässä tutkimuksessa edellä kuvattujen menetelmien avulla nämä ehdotetut hypertension aiheuttajat pystyttiin kuitenkin mittaamaan ja poissulkemaan verenpainetta nostavina tekijöinä. Valtimojäykkyys ja kohonnut ääreisvastus jäävät verenpainetta selittäviksi tekijöiksi ja näiden tulosten perusteella obeseettiin liittyvä hypertensio muistuttaakin enemmän primaaria hypertensiota.

Tutkimuksen perusteella obeeseilla verenpainetautia sairastavilla henkilöillä hoidon tulisi noudattaa normaaleja primaarin verenpainetaudin hoitosuosituksia. Lääkehoitona tehokkaimpia ovat angiotensiinia konvertoivan entsyymien (ACE) estäjät sekä angiotensiini II reseptorin (ATR) antagonistit. Elintapamuutokset obeeseilla potilailla ovat ensisijaisen tärkeitä. Muutosten tulisi tähdätä painonpudotukseen energiansaannin vähentämisellä ja liikunnan lisäämisellä sekä verenpainetta nostavien tekijöiden, kuten suola ja tupakka, vähentämiseen.<sup>8</sup>

## Lähteet

1. WHO Obesity and overweight Fact sheet N°311. at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
2. THL Lihavuuden yleisyys Suomessa. at <https://www.thl.fi/fi/tutkimus-ja-asiantuntijatyo/hankkeet-ja-ohjelmat/kansallinen-lihavuusohjelma-20122015/lihavuus-lukuina/lihavuuden-yleisyys-suomessa>
3. Tilastokeskus Kuolemansyyt vuonna 2013. at [http://www.stat.fi/til/ksyyt/2013/ksyyt\\_2013\\_2014-12-30\\_kat\\_001\\_fi.html](http://www.stat.fi/til/ksyyt/2013/ksyyt_2013_2014-12-30_kat_001_fi.html)
4. Lim, S. S. *et al.* A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* **380**, 2224–60 (2012).
5. Bouchard, C. BMI, fat mass, abdominal adiposity and visceral fat: where is the ‘beef’? *Int. J. Obes. (Lond)*. **31**, 1552–3 (2007).
6. Camhi, S. M. *et al.* The relationship of waist circumference and BMI to visceral, subcutaneous, and total body fat: sex and race differences. *Obesity (Silver Spring)*. **19**, 402–8 (2011).
7. Bergman, R. N. *et al.* A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring)*. **19**, 1083–9 (2011).
8. Terveysportti Kohonnut verenpaine. at [http://www.terveysportti.fi/helios.uta.fi/dtk/ltk/avaa?p\\_artikkeli=hoi04010](http://www.terveysportti.fi/helios.uta.fi/dtk/ltk/avaa?p_artikkeli=hoi04010)
9. Bogaert, Y. E. & Linas, S. The role of obesity in the pathogenesis of hypertension. *Nat. Clin.*

- Pract. Nephrol.* **5**, 101–111 (2009).
10. Hall, J. *et al.* Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* **7**, 75 (2014).
  11. Foster, M. C. *et al.* Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension* **58**, 784–90 (2011).
  12. Dwyer, T. M. *et al.* Distribution of renal medullary hyaluronan in lean and obese rabbits. *Kidney Int.* **58**, 721–729 (2000).
  13. Putnam, K., Shoemaker, R., Yiannikouris, F. & Cassis, L. A. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. *AJP Hear. Circ. Physiol.* **302**, H1219–H1230 (2012).
  14. Dorresteijn, J. A. N. *et al.* Differential effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, sympathoinhibition and diuretic therapy on endothelial function and blood pressure in obesity-related hypertension: a double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *J. Hypertens.* **31**, 393–403 (2013).
  15. Brenner, B. M. *et al.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **345**, 861–9 (2001).
  16. Lewis, E. J. *et al.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **345**, 851–60 (2001).
  17. Lohmeier, T. E. & Iliescu, R. The sympathetic nervous system in obesity hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* **15**, 409–16 (2013).
  18. Hall, J. E. *et al.* Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J. Biol. Chem.* **285**, 17271–6 (2010).
  19. Arone, L. J., Mackintosh, R., Rosenbaum, M., Leibel, R. L. & Hirsch, J. Autonomic nervous system activity in weight gain and weight loss. *Am. J. Physiol.* **269**, R222–5 (1995).
  20. Hall, J. E., Brands, M. W., Dixon, W. N. & Smith, M. J. Obesity-induced hypertension. Renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension* **22**, 292–9 (1993).
  21. Hall, J. E. The Kidney, Hypertension, and Obesity. *Hypertension* **41**, 625–633 (2003).
  22. Haynes, W. G., Morgan, D. A., Walsh, S. A., Mark, A. L. & Sivitz, W. I. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J. Clin. Invest.* **100**, 270–278 (1997).

23. Machleidt, F. *et al.* Experimental hyperleptinemia acutely increases vasoconstrictory sympathetic nerve activity in healthy humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **98**, E491–6 (2013).
24. Kuo, J. J., Jones, O. B. & Hall, J. E. Inhibition of NO synthesis enhances chronic cardiovascular and renal actions of leptin. *Hypertension* **37**, 670–6 (2001).
25. Xhyheri, B., Manfrini, O., Mazzolini, M., Pizzi, C. & Bugiardini, R. Heart Rate Variability Today. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **55**, 321–331 (2012).
26. Hall, J. E., do Carmo, J. M., da Silva, A. A., Wang, Z. & Hall, M. E. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ. Res.* **116**, 991–1006 (2015).