

# Παθοφυσιολογία της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης

**Γ. Σαμακίδου  
Γ. Ντάιος  
Κ. Μακαρίτσης**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παχυσαρκία αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης υπέρτασης. Η παθοφυσιολογία της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης είναι σύνθετη και αφορά πολλά συστήματα που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με πολύπλοκους μηχανισμούς. Ως εναρκτηριο ερέθισμα θεωρείται η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού των παχύσαρκων ασθενών, η οποία οδηγεί στην τροποποίηση της εκκριτικής του λειτουργίας και στην εγκατάσταση μίας χρόνιας φλεγμονής. Θεμελιώδης είναι η συμβολή της διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, που είναι απόρροια της αύξησης των επιπέδων της λεπτίνης και άλλων ουσιών. Ένας επιπρόσθετος αιτιολογικός παράγοντας είναι η αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η οποία καταλήγει στην παραγωγή αγγειοτενσίνης II και αλδοστερόνης, οδηγώντας σε περιφερική αγγειοσύσπαση με συνοδό κατακράτηση νατρίου και ύδατος μέσω ενεργοποίησης του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών. Η χρόνια φλεγμονή, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης προκαλούν ενδοθηλιακή αγγειακή δυσλειτουργία και επιταχύνουν την εμφάνιση αρτηριακής σκλήρωσης και υπέρτασης. Άλλοι παράγοντες που έχουν μελετηθεί σχετικά με τη συμβολή τους στη σχετιζόμενη με την παχυσαρκία υπέρταση είναι το μικροβίωμα του εντέρου και η διαταραχή των επιπέδων της μελατονίνης.

**🔑 Λέξεις-κλειδιά:** Παχυσαρκία, υπέρταση, λιπώδης ιστός, λεπτίνη

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία είναι μια νόσος με διαρκώς αυξανόμενο επιπολασμό, η οποία σχετίζεται με την ανάπτυξη σοβαρών επιπλοκών, όπως η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ). Τα αποτελέσματα των μελετών που αξιολογούν την επίδραση της παχυσαρκίας στην ανάπτυξη ΑΥ είναι εντυπωσιακά, καθώς έχει βρεθεί η συνύπαρξη των ανωτέρω καταστάσεων σε ποσοστό μέχρι και 75%<sup>1</sup>. Επίσης έχει υπολογιστεί ότι ο κίνδυνος της εμφάνισης ΑΥ αυξάνεται κατά 20-30% για κάθε αύξηση του σωματικού βάρους κατά 5%<sup>2</sup>. Επιπροσθέτως, οι υπέρβαροι και παχύσαρκοι υπέρτασικοί παρουσιάζουν σε υψηλότερο ποσοστό ανθεκτική υπέρταση σε σύγκριση με

τους νορμοβαρείς, ενώ μια μετα-ανάλυση με 4.874 συμμετέχοντες κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η απώλεια βάρους ενός κιλού κατά μέσο όρο συνεπάγεται μείωση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) κατά 1,05/0,92 mmHg (συστολικής/διαστολικής) αντιστοίχως<sup>3</sup>.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που ενδεχομένως οδηγούν στην εμφάνιση της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης είναι πολύπλοκοι και αφορούν την αλληλεπίδραση πολλών οργάνων και συστημάτων, όπως του λιπώδους ιστού, των νεφρών, των αγγείων, του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ).

Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

✉ **Αλληλογραφία:** Γεωργία Σαμακίδου, Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μεζούρλο, Λάρισα 411 10  
• Τηλ: +306979960822 • E-mail: geo.samak@gmail.com

## ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ ΚΑΙ Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Η έρευνα των τελευταίων ετών έχει αναδείξει τον λιπώδη ιστό ως ένα από τα σημαντικότερα ενδοκρινή όργανα του οργανισμού, ενώ η δυσλειτουργία του συμβάλλει ενεργά στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας και των επιπλοκών της. Η κατανομή του λίπους, δηλαδή η διάκριση ανάμεσα στον σπλαχνικό και τον υποδόριο λιπώδη ιστό, είναι ο παράγοντας που καθορίζει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και όχι τόσο η συνολική ποσότητά του. Αυτά τα διαμερίσματα διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους ως προς τη μορφολογία, την εκκριτική λειτουργία, τη διήθηση του λιπώδους ιστού από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και τη σύσταση της εξωκυττάριας ουσίας. Επίσης, διαφέρουν οι μηχανισμοί επέκτασης του λιπώδους ιστού, καθώς ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός αυξάνεται κυρίως μέσω υπερτροφίας των κυττάρων του, ενώ ο υποδόριος λιπώδης ιστός αυξάνεται κυρίως μέσω υπερπλασίας, η οποία σχετίζεται με καλύτερο μεταβολικό προφίλ<sup>4</sup>.

### Φλεγμονή λιπώδους ιστού στην παχυσαρκία

Σε συνθήκες παχυσαρκίας η θερμοϊδική προσφορά υπερβαίνει την ικανότητα αποθήκευσης του λιπώδους ιστού, ο οποίος αρχίζει να εξαπλώνεται μέσω υπερπλασίας και υπερτροφίας των λιποκυττάρων του. Η υπερτροφία είναι ιδιαίτερα επιβλαβής για τη λειτουργικότητα του λιπώδους ιστού, καθώς οδηγεί σε νέκρωση των λιποκυττάρων και διήθηση του ιστού από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος<sup>5</sup>, όπως μακροφάγα, τα οποία σε συνθήκες παχυσαρκίας μπορεί να αποτελούν το 50% των κυττάρων του λιπώδους ιστού<sup>6</sup>. Ιδιαίτερα επιβλαβή είναι τα κλασικά ενεργοποιημένα M1 μακροφάγα, τα οποία εκκρίνουν προάγουσες τη φλεγμονή (προφλεγμονώδεις) κυτταροκίνες, όπως παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNF-α), ιντερλευκίνη-6 (IL-6), ιντερλευκίνη-1β (IL-1β) και χημειοτακτική πρωτεΐνη μονοκυττάρων-1 (MCP-1), οι οποίες σχετίζονται με τη φλεγμονή και την ινσουλινοαντίσταση. Χαρακτηριστικό εύρημα του λιπώδους ιστού στην παχυσαρκία είναι οι δομές «δίκην στέμματος» (crown-like structures), οι οποίες αναπαριστούν μακροφάγα που περιβάλλουν τα νεκρά λιποκύτταρα. Ο αριθμός τους σχετίζεται με τη

φλεγμονή και την αντίσταση στην ινσουλίνη σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο<sup>5</sup>.

### Αδιποκίνες

Τα κύτταρα του λιπώδους ιστού εκκρίνουν πληθώρα αδιποκινών, οι οποίες έχουν πλειοτροπική δράση και εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία των επιπλοκών της παχυσαρκίας. Κάποιες από τις πιο μελετημένες αδιποκίνες που κατέχουν καθοριστικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης είναι η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη, η ρεζιστίνη, ο TNF-α, η IL-6, η χεμερίνη, η απελίνη και η ομεντίνη.

### Λεπτίνη

Η λεπτίνη ανακαλύφθηκε το 1994 από τους Zhang και Friedman ως εκκριτικό προϊόν των λιποκυττάρων μετά την κλωνοποίηση του γονιδίου ob<sup>7</sup>. Παράγεται σχεδόν αποκλειστικά από τα λιποκύτταρα και κυρίως από τον υποδόριο λιπώδη ιστό, και συμβάλλει στη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου, στην έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, στην ηπατική γλυκονογένεση, στον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων, στην ανοσιακή απάντηση και στην αναπαραγωγή<sup>8,9</sup>. Τα επίπεδα της λεπτίνης του ορού έχουν συσχετιστεί με τη ποσότητα του σωματικού λίπους, υποδηλώνοντας ότι οι περισσότεροι παχύσαρκοι παρουσιάζουν αντίσταση στη δράση της, γεγονός που συνδέεται με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>10,11</sup>. Τα επίπεδα της λεπτίνης, καθώς και η έκφραση του υποδοχέα της, είναι υψηλότερα στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες, πιθανώς λόγω της μεγαλύτερης ποσότητας υποδορίου λίπους των γυναικών<sup>12</sup>. Η συμπαθητικοδιεγερτική δράση της λεπτίνης, η συμβολή της στη ρύθμιση του ΣΡΑΑ, καθώς και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που προκαλεί μελετώνται ως βασικοί μηχανισμοί συσχέτισης της παχυσαρκίας με την ΑΥ.

### Αδιπονεκτίνη

Η αδιπονεκτίνη θεωρείται μια «ωφέλιμη» αδιποκίνη, καθώς έχει διαπιστωθεί ότι αυξάνει την ινσουλινοευαισθησία, μειώνει τη φλεγμονή και προστατεύει το καρδιαγγειακό σύστημα μέσω της αντιαθηρωματικής δράσης της και της ρύθμισης της αγγειακής λειτουργίας<sup>9</sup>. Στο πλάσμα κυκλοφορεί σε πολυμερή, τα οποία κυμαίνονται από μικρού μοριακού βάρους τριμερή (LMW) μέχρι μεγάλου

μοριακού βάρους πολυμερή (HMW), με τα τελευταία να προτείνονται ως τα πιο ενεργά και υπεύθυνα για τις μεταβολικές της δράσεις στην περιφέρεια. Η αδιπονεκτίνη πλάσματος έχει συσχετιστεί αρνητικά με την ποσότητα του σωματικού λίπους, καθώς έχει αποδειχθεί ότι η παχυσαρκία οδηγεί σε μείωση των επιπέδων της<sup>13</sup>. Επιπροσθέτως, χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης έχουν βρεθεί σε ασθενείς με ΑΥ, εύρημα το οποίο ήταν ανεξάρτητο από τη συνύπαρξη παχυσαρκίας ή ινσουλινοαντίστασης, οδηγώντας στην αναγνώριση της υποαδιπονεκτιναϊμίας ως ενδεχόμενο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΑΥ<sup>14</sup>. Τα επίπεδα στο πλάσμα των πολυμερών ισομορφών φαίνεται να διαφέρουν μεταξύ νορμοτασικών και υπεртаσικών, καθώς σε άλλη εργασία, όπου μελετήθηκε η συσχέτιση ανάμεσα στη δομή της αδιπονεκτίνης και στην ανάπτυξη ΑΥ, βρέθηκε ότι οι υπεртаσικοί χαρακτηρίζονταν από μείωση των HMW και αύξηση των LMW ισομορφών<sup>15</sup>. Οι υγιεινοδιατροφικές και οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις, όπως η απώλεια βάρους<sup>13</sup>, ο αποκλεισμός του ΣΡΑΑ και η συγχροήγηση ανταγωνιστή του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II με αποκλειστική διαύλων ασβεστίου αυξάνουν τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης. Ως πιθανοί υποκειμένοι μηχανισμοί δράσης της αδιπονεκτίνης θεωρούνται η επαγωγή της ενδοθηλιακής συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου (eNOS) και η αύξηση της παραγωγής νιτρικού οξειδίου (NO), η αναστολή της μετανάστευσης των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων (VSMC), καθώς και η αναστολή του πυρηνικού παράγοντα-κάλπα Β (NF-κΒ), η οποία μειώνει τη δραστηριότητα του TNF-α, την προσκόλληση των μονοκυττάρων και την έκφραση του μορίου προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων-1 (VCAM-1)<sup>16</sup>.

### **Ρεξιστίνη**

Η ρεξιστίνη παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα και έχει συσχετιστεί με την ινσουλινοαντίσταση, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Οι πιθανοί μηχανισμοί σύνδεσης της ρεξιστίνης με την ΑΥ δεν έχουν αποσαφηνιστεί. Έχει προταθεί η αύξηση της παραγωγής αγγειοτενσινογόνου από το ήπαρ μέσω ενεργοποίησης των τύπου Toll υποδοχέων-4 (TLR-4), η μείωση της έκφρασης της eNOS, καθώς και η αύξηση της ενδοθηλίνης-1 (ET-1). Τα αποτελέσματα των μελετών σχετικά με τη συσχέτιση των επιπέδων της ρε-

ξιστίνης με την ΑΥ είναι αντικρουόμενα. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση ανέδειξε ότι τα επίπεδα ρεξιστίνης στους υπεртаσικούς ασθενείς είναι σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου<sup>17</sup>. Όμως, σημαντικό μειονέκτημα της συγκεκριμένης εργασίας είναι ότι δεν αξιολογήθηκαν καθοριστικές παράμετροι, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και η κατανομή του σωματικού λίπους.

### **TNF-α**

Τα επίπεδα του TNF-α είναι αυξημένα στην παχυσαρκία, γεγονός που οφείλεται κυρίως στη συσσώρευση των M1 μακροφάγων στο στρώμα του λιπώδους ιστού, ενώ η απώλεια βάρους οδηγεί σε μείωσή τους<sup>13</sup>. Ο TNF-α συμβάλλει στη δυσλειτουργία των αγγείων, καθώς προάγει τη μετανάστευση, τη διήθηση και την απόπτωση των VSMC. Επίσης, αυξάνει την έκφραση μορίων προσκόλλησης στα VSMC και στα ενδοθηλιακά κύτταρα, όπως της E-σελεκτίνης, του VCAM, του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης (ICAM) και του MCP-1, ενώ παράλληλα καταστέλλει την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή<sup>18</sup>.

### **IL-6**

Η IL-6 είναι μια κυτταροκίνη που κατέχει κεντρικό ρόλο στην ενορχήστρωση της φλεγμονής και στην αποκατάσταση των ιστών, τα επίπεδα της οποίας έχουν συσχετιστεί με το σπλαχνικό λίπος και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η IL-6 εξασκεί καταστροφική δράση στα αγγεία μέσω επίτασης του κινδύνου σχηματισμού αγγειακού θρόμβου<sup>18</sup>, ενίσχυσης της δραστηριότητας του ΣΡΑΑ μέσω της προς τα άνω ρύθμισης (upregulation) των τύπου 1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (AT1R)<sup>19</sup> και της διαταραχής της εξαρτώμενης και της μη εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής, καθώς και της ανταπόκρισης του ενδοθηλίου στην αγγειοδιασταλτική δράση της ινσουλίνης<sup>18</sup>.

### **Χεμερίνη, απελίνη, ομεντίνη**

Τα επίπεδα της χεμερίνης του ορού, μιας αδιποκίνης με σημαντικές δράσεις στη λιπογένεση και την έναρξη της ανοσιακής απάντησης, έχουν συσχετιστεί με το Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), την περιέμετρο μέσης, την ΑΥ και τα επίπεδα της γλυκόζης και των τριγλυκεριδίων. Επιπροσθέτως, η απώλεια βάρους μέσω δίαιτας ή βαριατρικής χειρουργικής αποκατέστησε τα επίπεδα της χεμερί-

νης, γεγονός που πιθανώς συνέβαλε στη μείωση της ινσουλινοαντίστασης<sup>20,21</sup>. Οι μηχανισμοί που συνδέουν τη χεμερίνη με την αγγειοσύσπαση και την ΑΥ δεν είναι σαφείς, αλλά έχουν μελετηθεί η ενίσχυση της αγγειοσυσπαστικής δράσης της ET-1 μέσω ενεργοποίησης των εξωκυττάρων ρυθμιζόμενων κινασών 1/2 (ERK1/2)<sup>22</sup>, η μείωση της συγγέντρωσης του NO (πιθανώς μέσω αποσύζευξης της eNOS, αυξημένης παραγωγής υπεροξειδίου και μείωσης της δραστηριότητας της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης)<sup>23</sup> και η ενεργοποίηση της οδού ROCK2/P-MYPT1<sup>22</sup>. Επίσης, δύο άλλες αδιποκίνες των οποίων η συμβολή στην παθοφυσιολογία της σχετιζόμενη με την παχυσαρκία υπέρτασης μελετάται τα τελευταία έτη είναι η απελίνη<sup>24,25</sup> και η ομεντίνη<sup>26</sup>.

### Χαρακτηριστικά φαιού και μπεζ λιπώδους ιστού και η συμβολή τους στη ρύθμιση της ΑΠ

Η ανίχνευση φαιού λιπώδους ιστού σε ενήλικες μέσω ποζιτρονικής αξονικής τομογραφίας το 2009<sup>27</sup>, καθώς και η αναγνώριση του μπεζ (beige) λιπώδους ιστού, ενός ιστού που αποτελείται από λευκά λιποκύτταρα που φέρουν χαρακτηριστικά φαιών μέσω της διαδικασία της φαιοποίησης<sup>28</sup>, συνιστούν ένα σημαντικό βήμα στη μελέτη και αντιμετώπιση της παθοφυσιολογίας της παχυσαρκίας και των επιπλοκών της. Αναλυτικότερα, δεδομένα από πειραματικές μελέτες υποστηρίζουν ότι το φαιό λίπος παράγει διάφορα μόρια που συμβάλλουν στη ρύθμιση της ΑΠ. Για παράδειγμα, ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας-α (VEGF-α) παράγεται από τον φαιό λιπώδη ιστό μέσω β3-αδρενεργικής διέγερσης και προάγει την αγγειογένεση και την αγγειοδιαστολή μέσω παραγωγής NO. Η έκφρασή του από τον λιπώδη ιστό ποντικών που λάμβαναν δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά τα προστάτησε από την παχυσαρκία αυξάνοντας την αγγειογένεση και τη θερμογένεση. Επίσης, φάνηκε ότι αυξάνει με δόσοεξαρτώμενο τρόπο την έκφραση του mRNA της eNOS σε ενδοθηλιακά κύτταρα ανθρώπων. Άλλα μόρια που παράγονται από το φαιό λίπος και μελετώνται ως πιθανά θεραπευτικά μέσα της παχυσαρκίας και της σχετιζόμενης με αυτήν υπέρτασης είναι ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών-21 (FGF21) και ο ινσουλινομορφος αυξητικός παράγοντας-1 (IGF-1)<sup>28</sup>. Επίσης, εντατική έρευνα διε-

νεργείται σχετικά με την επίδραση της σωματικής άσκησης και της διαλείπουσας νηστείας στη φαιοποίηση του λίπους και στη βελτίωση της καρδιομεταβολικής υγείας<sup>29,30</sup>. Επιπλέον, ενθαρρυντικά αποτελέσματα προκύπτουν από μελέτες που αξιολογούν τη φαιοποίηση του θωρακικού περιαγγειακού λίπους (ΠΛΙ), μιας ιδιαίτερης κατηγορίας λιπώδους ιστού που έχει πολλά κοινά χαρακτηριστικά με τον φαιό λιπώδη ιστό, και την επίδρασή της στη ρύθμιση της ΑΠ<sup>31</sup>.

### ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (ΣΝΣ)

Η διέγερση του ΣΝΣ θεωρείται ως ένας βασικός μηχανισμός πρόκλησης ΑΥ στην παχυσαρκία. Ενδεικτικά έχει διαπιστωθεί ότι δίαιτα πλούσια σε λίπος και υδατάνθρακες διέγειρε τους α<sub>1</sub> και β αδρενεργικούς υποδοχείς και οδήγησε σε ΑΥ, ενώ ο φαρμακευτικός αποκλεισμός των υποδοχέων αυτών ανέστειλε την επίδραση της δίαιτας στην ΑΠ<sup>32</sup>. Επιπλέον, η απώλεια βάρους έχει συσχετιστεί με μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας<sup>33</sup>. Επιπροσθέτως, έχει αποδειχθεί ότι η δράση του ΣΝΣ είναι αυξημένη στους νεφρούς και στους μυς αλλά μειωμένη στην καρδιά των παχύσαρκων ασθενών<sup>34</sup>. Διάφοροι παράγοντες έχουν μελετηθεί σχετικά με τη συμβολή τους στη διέγερση του ΣΝΣ επί παχυσαρκίας, όπως η δυσλειτουργία των τασεοϋποδοχέων<sup>35,36</sup> και το σύνδρομο της αποφρακτικής υπτικής άπνοιας<sup>34</sup>. Επιπροσθέτως, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (ΕΛΟ) πιθανώς συμβάλλουν στην ανάπτυξη ΑΥ στους παχύσαρκους μέσω διάφορων μηχανισμών, όπως η αύξηση του οξειδωτικού στρες, η μείωση της παραγωγής NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, η αναστολή της εξαρτώμενης από την ινσουλίνη αγγειοδιαστολής, η επαγωγή του πολλαπλασιασμού των VSMC, η αναστολή της Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ΑΤΡασης των VSMC και η αύξηση του αδρενεργικού τόνου<sup>37</sup>. Αμφιλεγόμενος είναι ο ρόλος της ινσουλίνης, καθώς τα πειραματικά δεδομένα είναι αντιφατικά. Αναλυτικότερα, η έγχυση ινσουλίνης σε ανθρώπους οδήγησε σε αύξηση της μυϊκής συμπαθητικής δραστηριότητας, εύρημα που υποστηρίζει τη συμβολή της στη διέγερση του ΣΝΣ. Όμως, η χρόνια έγχυση ινσουλίνης σε ανθρώπους και σκύλους δεν προκάλεσε άνοδο της ΑΠ<sup>38</sup>. Αμφιλεγόμενη είναι, επίσης, η επίδραση στη συμπαθητική δραστηριότητα του ΣΡΑΑ<sup>38,39</sup>, της υποαδιπονεκτιναμίας<sup>38</sup> και της υπογκρελιναμίας<sup>40</sup>.

### Συμπαθητικοδιεγερτική δράση της λεπτίνης

Η λεπτίνη συμβάλλει στην παθοφυσιολογία της προκαλούμενης από την παχυσαρκία υπέρτασης με διάφορους μηχανισμούς, ένας εκ των οποίων είναι η διέγερση του ΣΝΣ. Η δράση αυτή επιτυγχάνεται μέσω της διέγερσης της οδού της μελανινοκορτίνης στον πυρήνα του υποθαλάμου. Αναλυτικότερα, η λεπτίνη ενεργοποιεί τους νευρώνες της προοπιομελανινοκορτίνης (POMC), οι οποίοι παράγουν το ανορεξιογόνο πεπτίδιο διέγερσης των μελανινοκυττάρων ή α-Μελανινοτροπίνη (α-MSH), ενώ συγχρόνως αναστέλλει τους νευρώνες που εκφράζουν την πρωτεΐνη η οποία σχετίζεται με το πεπτίδιο Agouti (AgRP). Το αποτέλεσμα αυτών των επιδράσεων είναι η ενεργοποίηση του υποδοχέα της μελανινοκορτίνης 4 (MC4R) και συνεπώς η μείωση της πρόσληψης τροφής και η αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας μέσω ενίσχυσης της συμπαθητικής δραστηριότητας.

Ένα χαρακτηριστικό της παχυσαρκίας είναι η «εκλεκτική αντίσταση» στη λεπτίνη, δηλαδή η άμβλυνση των επιδράσεών της στην καταστολή της όρεξης με ταυτόχρονη διατήρηση της συμπαθητικοδιεγερτικής της δράσης, η οποία οδηγεί στην ανάπτυξη ΑΥ. Η εκλεκτικότητα αυτή μπορεί πιθανώς να ερμηνευθεί μέσω της ιδιότητας της λεπτίνης να ενεργοποιεί διάφορες ενδοκυττάρειες σηματοδοτικές οδούς, όπως τη JAK2/STAT3 (Janus Kinase 2 / Signal Transducers and Activators of Transcriptions 3), την PI3K/mTOR (κινάση της 3-φωσφατιδυλοϊνσουλίνης / σύμπλοκο μηχανιστικού στόχου της ραπαμυκίνης 1) και την ERK1/2. Επίσης, οι αρνητικοί ρυθμιστές της δράσης της λεπτίνης, όπως ο αναστολέας της μεταγωγής σήματος των κυτταροκινών 3 (SOCS3) και η φωσφατάση των πρωτεϊνικών τυροσινών 1b (PTP1b), πιθανώς να συμβάλλουν στην αντίσταση στη λεπτίνη<sup>41</sup>.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν πρόσφατα πειραματικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη διευκόλυνση της ικανότητας του συστήματος της μελανινοκορτίνης να αυξάνει τη συμπαθητική δραστηριότητα στην παχυσαρκία, πιθανώς μέσω της δράσης του εγκεφαλικής προέλευσης νευροτροφικού παράγοντα (BDNF), καθώς και τη συμβολή διάφορων πυρήνων του υποθαλάμου εκτός του τοξοειδή, όπως του μεσοκοιλιακού<sup>42</sup>. Είναι αξιοσημείωτο ότι η συμπαθητικοδιεγερτική δράση της λεπτίνης και η άνοδος της ΑΠ είναι ένα φαινόμενο που παρατηρείται στους άνδρες. Αντιθέτως, στις γυναίκες η

λεπτίνη συμβάλλει στην παθοφυσιολογία της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης με άλλους μηχανισμούς<sup>43</sup>.

### ΝΕΦΡΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Ο νεφρός είναι ένα όργανο με θεμελιώδη θέση στη ρύθμιση της ΑΠ και με κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης.

### Διαταραχή της ομοιόστασης του νατρίου και του φαινομένου της εκ πίεσεως νατριούρησης

Σύμφωνα με τη θεωρία του Guyton και τις αρχές της νατριούρησης εκ πίεσεως (pressure natriuresis), οι δύο παράγοντες που καθορίζουν τη μακροπρόθεσμη ρύθμιση της ΑΠ είναι η νεφρική αποβολή και η πρόσληψη ύδατος και νατρίου. Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου, η οποία οφείλεται στην ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ, στη διέγερση του ΣΝΣ, στη συμπίεση των νεφρών, στην υπερινσουλιναίμια και στα μειωμένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων. Ως αποτέλεσμα της κατακράτησης νατρίου παρατηρείται μετατόπιση της καμπύλης κατανομής της ΑΠ προς υψηλότερες τιμές<sup>44,45</sup>.

### Περινεφρικό λίπος

Στη μελέτη του Framingham η αύξηση του περινεφρικού λίπους συσχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΑΥ. Η συσχέτιση αυτή παρέμεινε και μετά την προσαρμογή των αποτελεσμάτων βάσει του ΔΜΣ και του σπλαχνικού λίπους<sup>46</sup>. Η συσσώρευση του περινεφρικού λίπους προκαλεί συμπίεση του λεπτού σκέλους της αγκύλης του Henle και των ευθέων αγγείων, καθυστέρηση στη ροή του διηθήματος, αύξηση της κλασματικής επαναρρόφησης NaCl, διέλευση διηθήματος χαμηλής περιεκτικότητας σε NaCl από την πυκνή κηλίδα της παραπειραματικής συσκευής και συνεπώς ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ. Επίσης, το λίπος στην περιτομή των νεφρών πιθανώς συμβάλλει στην πρόοδο της νεφρικής βλάβης μέσω της φλεγμονής και της διαταραχής που προκαλεί στην εξωκυττάρια ουσία<sup>44</sup>. Σε μία πρόσφατη μελέτη ασθενών με νοσογόνο παχυσαρκία προέκυψε θετική συσχέτιση μεταξύ του πάχους του περινεφρικού λίπους προεγχειρητικά και της μετεγχειρητικής μείωσης της αντιυπερτασικής αγωγής, καθιστώντας πιθανή τη χρήση του περινεφρικού λίπους ως εργαλείου ανα-

γνώρισης των ασθενών με το μέγιστο δυνατό όφελος από τη βαριατρική χειρουργική<sup>47</sup>.

### **Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και υποδοχέας αλατοκορτικοειδών**

Παρά την υπερφόρτωση όγκου και κατακράτηση  $\text{Na}^+$  που χαρακτηρίζει την παχυσαρκία, το ΣΡΑΑ είναι ενεργοποιημένο σε υπερβολικό βαθμό, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη ΑΥ. Οι μηχανισμοί που συνδέουν την παχυσαρκία και την ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ δεν έχουν αποσαφηνιστεί. Κεντρικό ρόλο στη σύνδεση αυτή κατέχει ο λιπώδης ιστός, ο οποίος συμμετέχει ενεργά στη σύνθεση αγγειοτενσινογόνου, αγγειοτενσίνης II και αλδοστερόνης. Κάποιες από τις σηματοδοτικές οδούς που ενεργοποιούνται στη διαδικασία αυτή είναι η εξαρτώμενη από την καλσινευρίνη και η εξαρτώμενη από τις δραστικές ρίζες οξυγόνου (ROS). Η αγγειοτενσίνη II με τη σύνδεσή της στους AT1R ρυθμίζει την έκφραση της συνθετάσης της αλδοστερόνης (CYP11B2) και την έκκριση αλδοστερόνης από τα λιποκύτταρα μέσω της οδού καλσινευρίνη / πυρηνικός παράγοντας ενεργοποιημένων T κυττάρων (NFAT). Επίσης, θετική δράση στη στεροειδογένεση των λιποκυττάρων ασκούν οι αναστολείς της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (αναστολείς CETP), οι οποίοι είναι φάρμακα που αυξάνουν τα επίπεδα της HDL. Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών αυτών των φαρμάκων παρουσιάστηκε υπεραλδοστερονισμός και ΑΥ ως κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Όταν χορηγήθηκαν σε μοντέλα ανθρώπινων λιποκυττάρων οι CETP αναστολείς διέγειραν την έκφραση της οξειάς ρυθμιστικής πρωτεΐνης της στεροειδογένεσης (STAR) και της συνθετάσης CYP11B2 και CYP11B1, μέσω αύξησης της παραγωγής των ROS. Γενικώς, οι ROS θεωρούνται σημαντικοί ρυθμιστές της παραγωγής αλδοστερόνης τόσο από τα λιποκύτταρα, όσο και από τα επινεφρίδια, παρόλο που οι μηχανισμοί δεν είναι πλήρως κατανοητοί<sup>48</sup>.

Επιπροσθέτως, τα λιποκύτταρα διεγείρουν τη σύνθεση αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια μέσω της απελευθέρωσης «παραγόντων διέγερσης της έκκρισης αλατοκορτικοειδών». Ένας από τους παράγοντες που διεγείρουν την παραγωγή αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια είναι η λεπτίνη, και έχει αποδειχθεί η έκφραση υποδοχέων λεπτίνης σε ανθρώπινα φλοιοεπινεφριδιακά κύτταρα. Η αύξηση της συγκέντρωσης λεπτίνης ενδογενώς ή εξωγενώς

οδήγησε σε δόσοεξαρτώμενη αύξηση της έκκρισης της αλδοστερόνης, μέσω ρύθμισης της έκφρασης της συνθετάσης CYP11B2 σε ποντίκια και ανθρώπινα φλοιοεπινεφριδιακά κύτταρα. Η δράση αυτή της λεπτίνης ήταν ασβεστιοεξαρτώμενη και ανεξάρτητη από την αγγειοτενσίνη II, τα επίπεδα καλίου και τη διέγερση του ΣΝΣ. Η αύξηση της αλδοστερόνης προκάλεσε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μέσω ενεργοποίησης του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (υποδοχέα MR)<sup>49</sup>. Ωστόσο, ιδιαίτερος σημαντική είναι η παρατήρηση ότι αυτά τα πειράματα διεξήχθησαν σε τρωκτικά θηλυκού γένους. Αντίθετα, στα αρσενικά η λεπτίνη φαίνεται να ασκεί τις δράσεις της μέσω της διέγερσης του ΣΝΣ<sup>43</sup>. Άλλοι παράγοντες που ενδεχομένως σχετίζονται με τη διέγερση της παραγωγής αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια είναι ο Complement-C1q TNF-Related Protein 1 (CTRP1), ο οποίος επάγει την έκφραση της συνθετάσης CYP11B2 και τη σύνθεση της αλδοστερόνης μέσω αύξησης της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου<sup>48</sup>, καθώς και οι VLDL, οι οποίες πιθανώς δρουν μέσω της διέγερσης της έκφρασης της STAR και της CYP11B2 με μηχανισμούς εξαρτώμενους από το ασβέστιο<sup>43</sup>.

Σημαντική είναι και η δράση του υποδοχέα MR, ο οποίος εκφράζεται σε επιθηλιακούς και άλλους ιστούς, όπως είναι τα αγγεία και ο λιπώδης ιστός, και ρυθμίζει πολλές λειτουργίες πέραν της επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$ , όπως τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων και την προώθηση της φλεγμονής. Ο MR δρα ποικιλοτρόπως σε διάφορους ιστούς. Η ενεργοποίηση του MR στον λευκό λιπώδη ιστό προάγει τη διαδικασία της φλεγμονής, ενώ στον φαιό λιπώδη ιστό μειώνει τη θερμογενετική ικανότητα και αυξάνει την αποθήκευση λίπους<sup>50</sup>. Σημαντική θέση στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης κατέχει ο υποδοχέας MR των ενδοθηλιακών κυττάρων, ο οποίος σε υγιείς πληθυσμούς φαίνεται να ασκεί προστατευτική δράση στο ενδοθήλιο. Όμως, σε συνθήκες παχυσαρκίας ο MR συμβάλλει στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μέσω επίτασης του οξειδωτικού στρες, αύξησης της έκφρασης επιθηλιακών διαύλων νατρίου και προαγωγής της φλεγμονής<sup>51</sup>.

Τα τελευταία χρόνια διεξάγεται εντατική έρευνα σχετικά με τον «ωφέλιμο» άξονα του ΣΡΑΑ, που αποτελείται από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2), την αγγειοτενσίνη 1-7 (Ang1-7) και τους υποδοχείς Mas (MasR). Ο άξο-

νας ACE2/Ang1-7/MasR φαίνεται ότι αντiroποιεί τις δράσεις του κλασικού άξονα ACE/AngII/AT1R και συμμετέχει ενεργά στη ρύθμιση της ΑΠ και του μεταβολισμού<sup>52</sup>. Τα αποτελέσματα εργασιών που μελετούν τη δράση της αγγειοτενσίνης 1-7 στην παθοφυσιολογία της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης είναι συχνά αντικρουόμενα, γεγονός που πιθανώς οφείλεται σε διαφορές ανάμεσα στα ζωικά μοντέλα, στις δόσεις και στον βαθμό ενεργοποίησης του ΣΡΑΑ. Πάντως το πιθανότερο είναι ότι η αγγειοτενσίνη 1-7 ασκεί αντιυπερτασική δράση μέσω πολλών μηχανισμών, όπως είναι η ρύθμιση των επιπέδων νατρίου του εξωκυττάρου χώρου και η δράση της στο ΣΝΣ και στη μικροκυκλοφορία. Σε μια πρόσφατη εργασία αποδείχθηκε ότι η εξωγενής χορήγηση αγγειοτενσίνης 1-7 σε παχύσαρκους ασθενείς προκάλεσε αγγειοδιαστολή, ενισχύοντας την αγγειοδιασταλτική δράση της ινσουλίνης και καταστέλλοντας την προκαλούμενη από την ενδοθηλική αγγειοσύσπαση. Αυτό το εύρημα υποστηρίζει την πιθανή χρήση της αγγειοτενσίνης 1-7 στην αντιμετώπιση των επιπλοκών της παχυσαρκίας<sup>53</sup>.

### **Βλάβες του νεφρού**

Η παχυσαρκία επιταχύνει την πρόοδο ήδη εγκατεστημένων νεφρικών νόσων, αλλά αποτελεί και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης νεφρικής βλάβης, καθώς προκαλεί διάφορες δομικές, αιμοδυναμικές και μεταβολικές βλάβες στον νεφρό. Σε αυτές περιλαμβάνονται η αύξηση του περινεφρικού λίπους, η ενδονεφρική συσώρευση λιπιδίων, η αύξηση του ρυθμού διήθησης, η βλάβη του φραγμού των σπειραμάτων και, τελικά, η ανάπτυξη σπειραματοπάθειας και εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης<sup>54</sup>. Η σπειραματοπάθεια της παχυσαρκίας έχει αναγνωριστεί ως διακριτή κλινική οντότητα, η οποία σε συνδυασμό με άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η ΑΥ, δύναται να οδηγήσει σε σημαντική νεφρική βλάβη<sup>55</sup>. Ο αυξημένος ΔΜΣ έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση και την εξέλιξη της πρωτεϊνουρίας, καθώς και με την επίπτωση χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (ΧΝΝΤΣ). Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν μελέτες που εξέτασαν την επίδραση της κοιλιακής παχυσαρκίας στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου, ανεξαρτήτως του ΔΜΣ<sup>54</sup>.

### **ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ**

Η παχυσαρκία έχει βλαπτικές συνέπειες στα αγγεία, καθώς συνδέεται με την εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και αρτηριακής σκληρίας, οι οποίες συμβάλλουν στην ανάπτυξη ΑΥ<sup>56</sup>. Αναλυτικότερα, έχει διαπιστωθεί ότι η παχυσαρκία επιταχύνει τις διαδικασίες φθοράς των αγγείων, οδηγώντας σε εμφάνιση αρτηριακής σκληρίας σε παχύσαρκα παιδιά, ενώ φαίνεται ότι η φυσική δραστηριότητα και η δίαιτα έχουν προστατευτική επίδραση<sup>57</sup>. Η βλαπτική επίδραση της παχυσαρκίας στα αγγεία εκδηλώνεται μέσω ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, διαταραχών του ανοσοποιητικού συστήματος και δυσλειτουργίας του ΠΛΙ.

### **Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία**

#### ***Δράσεις της λεπτίνης, της αδιπονεκτίνης και της γκρελίνης στη λειτουργία του ενδοθηλίου***

Σε φυσιολογικές συνθήκες η λεπτίνη επάγει την παραγωγή NO, η δράση αυτή όμως φαίνεται να παραβλάπεται στην παχυσαρκία, όπου η χρόνια υπερλεπτιναμία συνοδεύεται από αντίσταση των αγγείων στη δράση της λεπτίνης και μείωση της παραγωγής του NO. Ως πιθανοί υποκείμενοι μηχανισμοί έχουν προταθεί η προς τα κάτω ρύθμιση (down regulation) των υποδοχέων της λεπτίνης, το οξειδωτικό στρες, η υπερέκφραση της πρωτεΐνης SOCS3 και η αύξηση των επιπέδων της κυκλοφορούσας C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP)<sup>58</sup>. Η λεπτίνη δεν είναι η μόνη αδιποκίνη που ρυθμίζει την ενδοθηλιακή λειτουργία. Όπως αναφέρθηκε, η αδιπονεκτίνη ασκεί προστατευτική δράση στο ενδοθήλιο μέσω αύξησης της δραστηριότητας της eNOS και της παραγωγής NO. Κάποιοι από τους υπεύθυνους μηχανισμούς είναι η αύξηση της σταθερότητας του mRNA της eNOS, η φωσφορυλίωση σε θέση σερίνης (Ser1179) και η επαγωγή της σύζευξης της eNOS με την πρωτεΐνη θερμοκικού σοκ 90 (Hsp90), η οποία πιθανώς διευκολύνει τη φωσφορυλίωσή της από διάφορες κινάσες<sup>16</sup>. Επιπροσθέτως, μία άλλη ουσία που ενεργοποιεί την eNOS είναι η γκρελίνη, τα επίπεδα της οποίας ανευρίσκονται χαμηλά σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως στην παχυσαρκία, στην υπερινσουλιναιμία και στην ΑΥ. Έχει αποδειχθεί ότι η γκρελίνη επάγει τη φωσφορυλίωση της eNOS στη θέση σερίνης Ser1179 με μηχανισμούς εξαρτώμενους από την πρωτεϊνική κινάση που ενεργοποιείται

από το AMP (AMPK) και την πρωτεϊνική κινάση B (Akt), αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο τη συγκέντρωση του NO<sup>59</sup>.

### **Αντίσταση των αγγείων στις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης**

Η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί μείωση της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής σε ποσοστό μέχρι και 40-50%<sup>60</sup>, λόγω μείωσης του βιοδιαθέσιμου NO. Η αγγειοτενσίνη II και η αλδοστερόνη αναστέλλουν την οδό PI3K/Akt, η οποία είναι υπεύθυνη για τις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης, ενώ η οδός MAPK/ET-1, που είναι υπεύθυνη για τις αυξητικές δράσεις, παραμένει λειτουργική. Η ανισορροπία αυτή οδηγεί σε μείωση του NO, αύξηση της ET-1 και επακόλουθη αγγειοσύσπαση<sup>61</sup>.

### **Επίδραση των διαύλων νατρίου στη βιοδιαθεσιμότητα του NO**

Η αλδοστερόνη και η αυξημένη πρόσληψη άλατος αυξάνουν την έκφραση των διαύλων νατρίου στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η αυξημένη έκφραση των διαύλων νατρίου έχει συσχετιστεί με μειωμένη απελευθέρωση NO και αύξηση της ενδοθηλιακής σκληρίας, πιθανώς μέσω της αλληλεπίδρασής τους με την f-ακτίνη<sup>62</sup>, ενώ ο αποκλεισμός τους με χορήγηση αμιλοριδίου οδήγησε σε ενεργοποίηση της eNOS<sup>63</sup>. Επιπρόσθετα, πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει ότι η ενεργοποίηση των αγγειακών υποδοχέων MR ύστερα από λήψη δίαιτας δυτικού τύπου οδηγεί σε ενεργοποίηση των διαύλων νατρίου, μείωση της απελευθέρωσης NO και αύξηση της σκληρίας<sup>64</sup>.

### **Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος**

Οι διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος που συνοδεύουν την παχυσαρκία, όπως είναι η συσσώρευση των M1 μακροφάγων, η μείωση των T-ρυθμιστικών κυττάρων και η αυξημένη έκκριση της ιντερλευκίνης-17 (IL-17), συμβάλλουν στην πρόοδο της αρτηριακής σκληρίας μέσω της αντίστασης στη μεταβολική δράση της ινσουλίνης<sup>61</sup>. Η αλδοστερόνη, μέσω διέγερσης του NF-kB και της παραγωγής ROS, ενεργοποιεί το NLRP3 φλεγμονώσωμα, το οποίο προάγει τη φλεγμονή και την αγγειακή βλάβη με μηχανισμούς εξαρτώμενους από την IL-1β. Συνεπώς, το συγκεκριμένο σύμπλεγμα θα μπορούσε να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο

έναντι των καρδιαγγειακών επιπλοκών της υπεραλδοστεροναιμίας<sup>65</sup>.

### **Περιοιδιακός λιπώδης ιστός**

Την τελευταία δεκαετία η έρευνα εστιάζεται στη συσχέτιση ανάμεσα στον ΠΛΙ, στην παχυσαρκία και στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο ΠΛΙ συνιστά μια διακριτή αποθήκη λίπους, η οποία εκκρίνει πληθώρα αγγειοσυσπαστικών ουσιών, όπως τα στοιχεία του ΣΡΑΑ, TNF-α, IL-6, θρομβοξάνη A2 (TXA2) και προσταγλανδίνη E2 (PGE2), καθώς και αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, όπως λεπτίνη, αδιπονεκτίνη, αγγειοτενσίνη 1-7 και NO. Πολλές μελέτες υποστηρίζουν ότι σε φυσιολογικές συνθήκες υπερισχύει η αγγειοδιασταλτική δράση του ΠΛΙ. Όμως, σε συνθήκες παχυσαρκίας, η τοπική υποξία προκαλεί δυσλειτουργία του ΠΛΙ, με αποτέλεσμα να υπερισχύει η συσπαστική και προάγουσα τη φλεγμονή δράση του, η οποία συμβάλλει στην αύξηση του αγγειακού τόνου και του οξειδωτικού στρες, καθώς και στην επίταση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, της ινσουλινοαντίστασης και του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Αντίθετα, η απώλεια βάρους μέσω περιορισμού θερμίδων ή βαριατρικής χειρουργικής φαίνεται να αναστρέφει τη φλεγμονή του ΠΛΙ και να αποκαθιστά τα επίπεδα της ΑΠ<sup>66</sup>.

### **ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΜΕΛΕΤΗΘΕΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ**

#### **Μελατονίνη**

Η συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και ανεπάρκειας μελατονίνης δύναται να ερμηνευθεί βάσει των βιολογικών λειτουργιών της τελευταίας, όπως της αντιοξειδωτικής δράσης της, της προστασίας από τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και της επίδρασής της στον λιπώδη ιστό, όπου φαίνεται να ευαισθητοποιεί τα λιποκύτταρα στις δράσεις της ινσουλίνης και της λεπτίνης, να αυξάνει τη λιπόλυση και να προκαλεί φαινοποίηση του λίπους. Σχετικά με το καρδιαγγειακό, έχει αποδειχθεί ότι η μελατονίνη επιδρά στη ρύθμιση της ΑΠ, με πιθανούς μηχανισμούς την ενίσχυση των αντιοξειδωτικών συστημάτων, την προστασία των μιτοχονδρίων και τη μείωση της παραγωγής ROS<sup>67,68</sup>. Από τα παραπάνω δεδομένα προκύπτει ότι η μελατονίνη είναι ένα ασφαλές μόριο που θα μπορούσε να



συμβάλει στην αντιμετώπιση της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης. Εντούτοις, δεν υπάρχουν μεγάλες κλινικές μελέτες που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητά της ως θεραπείας, τη φαρμακοκινητική της και την ασφάλεια της μακροπρόθεσμης χορήγησης στους συγκεκριμένους ασθενείς.

### Εντερικό μικροβίωμα

Το μικροβίωμα του εντέρου και η εντερική δυσβίωση, η οποία προκαλείται από ποσοτικές ή ποιτικές τροποποιήσεις του μικροβιώματος έχει συσχετιστεί με πολλές παθήσεις, όπως με την παχυσαρκία, την ΑΥ και τον σακχαρώδη διαβήτη<sup>69</sup>. Οι προτεινόμενοι υποκείμενοι μηχανισμοί είναι η παραγωγή των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFA), ο μεταβολισμός των χολικών αλάτων, η αύξηση της οξειδωμένης LDL (oxLDL) μέσω αναστολής της παραγωγής NO και αύξησης της ET-1<sup>70</sup>, καθώς και η μεταβολική ενδοτοξιναιμία, μέσω της αυξημένης συγκέντρωσης του βακτηριακού λιπολυσακχαρίτη (LPS) και της επακόλουθης διέγερσης των TLR4 και της ενεργοποίησης του NFκB<sup>69-71</sup>. Εντούτοις, τα αποτελέσματα των μελετών που αξιολογούν την επίδραση της εντερικής δυσβίωσης στο σωματικό βάρος και στην ΑΠ είναι συχνά αντιφατικά. Μία πιθανή εξήγηση της ετερογένειας των αποτελεσμάτων είναι ότι τα βακτήρια του ίδιου φύλου διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους ως προς τις λειτουργίες που επιτελούν<sup>69</sup>. Συνεπώς, απαιτείται πιο λεπτομερής ανάλυση, η οποία θα διακρίνει τα γένη ή ακόμη και τα είδη των βακτηρίων που συμβάλλουν σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Επίσης, δεν είναι σαφής η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της δυσβίωσης και της πρόσληψης βάρους, καθώς δεν είναι γνωστό αν η δυσβίωση είναι η αιτία ή το αποτέλεσμα της παχυσαρκίας<sup>69</sup>.

### ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΣΤΗΝ ΑΠ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΣΕ ΑΝΔΡΕΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

Τα τελευταία έτη δημοσιεύονται αρκετές μελέτες σχετικά με τη διαφορετική επίδραση της παχυσαρκίας στα δύο φύλα και τους υποκείμενους μηχανισμούς ανάπτυξης ΑΥ. Εξ αυτών, έχουν αναδυθεί διαφορές στην παθοφυσιολογία της νόσου, με κυριότερες τη δράση της λεπτίνης, της αλδοστερόνης

και του υποδοχέα MR. Από δεδομένα πειραματικών μελετών έχει προκύψει ότι η λεπτίνη συμβάλει στην παθοφυσιολογία της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης με διαφορετικούς μηχανισμούς στα δύο φύλα. Αναλυτικότερα, στους άνδρες η λεπτίνη ενεργοποιεί τον υποδοχέα MC4R και προκαλεί συμπαθητικοδιέγερση και άνοδο της ΑΠ, ενώ στις γυναίκες θεωρείται ότι οι δράσεις της λεπτίνης εκδηλώνονται μέσω της διέγερσης της έκκρισης αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια (μέσω της επαγωγής της έκφρασης της CYP11B2) και της ενεργοποίησης του υποδοχέα MR<sup>72</sup>.

Ένας άλλος τομέας που χαρακτηρίζεται από διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς ανάμεσα στα δύο φύλα είναι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία των αγγείων αντίστασης. Είναι γνωστό ότι ο αποκλεισμός της δράσης της αλδοστερόνης μέσω χορήγησης ανταγωνιστών του υποδοχέα MR στα πλαίσια μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου έχει αποδειχθεί πιο αποτελεσματικός στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες. Πρόσφατα προτάθηκε ένας μηχανισμός ο οποίος ερμηνεύει αυτή τη διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα και έχει ως κεντρικό άξονα τον υποδοχέα MR των ενδοθηλιακών κυττάρων. Στην αγγειοδιασταλτική απάντηση του ενδοθηλίου συμβάλλουν δύο μηχανισμοί, η αυξημένη παραγωγή NO και η προκαλούμενη από το ενδοθήλιο υπερπόλωση (EDH) μέσω ενδοθηλιακών διαύλων καλίου. Σε αρσενικά ποντίκια η παχυσαρκία προκάλεσε μείωση της συγκέντρωσης του NO, η οποία αντισταθμίστηκε από αύξηση της έκφρασης των διαύλων καλίου και υπερπόλωση. Αντίθετα, σε θηλυκά ποντίκια η παχυσαρκία οδήγησε στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία λόγω βλάβης και των δύο μηχανισμών. Όπως αναφέρθηκε, κεντρικό ρόλο στη διαφορετική αυτή ανταπόκριση των αγγείων αντίστασης των δύο φύλων στην παχυσαρκία φαίνεται να κατέχει ο ενδοθηλιακός υποδοχέας MR, καθώς σε knockout για τον ενδοθηλιακό MR ποντίκια διαπιστώθηκε βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας μέσω αύξησης της συγκέντρωσης του NO, μόνο στα θηλυκά ποντίκια. Αντιθέτως, αυτή η ευεργετική επίδραση δεν παρατηρήθηκε στα αρσενικά knockout ποντίκια<sup>72</sup>. Άλλοι μηχανισμοί που πιθανώς ευθύνονται για τη διαφορετική επίδραση της παχυσαρκίας στις γυναίκες είναι η απώλεια της καρδιοπροστατευτικής δράσης των οιστρογόνων και η ενεργοποίηση του εναλλακτικού άξονα του ΣΡΑΑ<sup>12</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η σχετιζόμενη με την παχυσαρκία υπέρταση είναι μια νόσος με υψηλό επιπολασμό και δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία του ατόμου. Η θεραπεία της παρουσιάζει αρκετές δυσκολίες, καθώς δεν έχουν θεσπιστεί κατευθυντήριες οδηγίες εστιασμένες σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Η υπάρχουσα έρευνα έχει αναδείξει τη θεμελιώδη συμβολή κάποιων παραγόντων στην παθοφυσιολογία της νόσου, όπως της ενεργοποίησης του ΣΡΑΑ και της διέγερσης του ΣΝΣ, κατευθύνοντας έμμεσα τους κλινικούς ιατρούς ως προς την επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας για τους ασθενείς αυτούς. Εντούτοις, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της ΑΥ δεν είναι ίδιοι σε όλους τους παχύσαρκους ασθενείς, καθώς διακρίνονται διαφορές ανάμεσα σε άτομα διαφορετικών εθνοτήτων, διαφορετικού φύλου και διαφορετικής κατανομής του λίπους. Επίσης, συνεχώς αναδύονται νέοι παράγοντες που δυναμικά συνδέονται με την παχυσαρκία και τις επιπλοκές της, όπως είναι το φαιό λίπος, το εντερικό μικροβίωμα, η μελατονίνη και νέες αδιποκίνες. Όμως, και σε αυτή την περίπτωση οι μηχανισμοί δεν είναι σαφείς και συχνά προκύπτουν αντιφατικά αποτελέσματα. Ως εκ τούτων, θεωρείται αναγκαία η μελλοντική εντατική έρευνα σχετικά με την παθοφυσιολογία της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης, με σκοπό την αποσαφήνιση των υποκείμενων μηχανισμών και την ανάδειξη νέων μορίων και τεχνικών που θα συμβάλουν στη στοχεύουσα θεραπεία αυτής της ιδιαίτερης κατηγορίας ασθενών.

## SUMMARY

Samakidou G, Ntaios G, Makaritsis K

### Pathophysiology of obesity-related hypertension

*Arterial Hypertension* 2019; 28: 270-281.

Obesity has been recognized as a major risk factor for developing arterial hypertension. The pathophysiology of obesity-related hypertension is complex and includes many systems that interact in an intricate manner. Adipose tissue dysfunction, which leads to secretory pattern dysregulation and settlement of a low-grade inflammation, is regarded as the initial stimulus. Sympathetic nervous system activation, as a consequence of elevated leptin levels, is also crucial. Increased activity of renin-angiotensin-aldosterone

system is another key mechanism in the pathophysiology of obesity-related hypertension, as it results in increased levels of angiotensin II and aldosterone, leading to vascular constriction along with sodium and water restriction by the activation of the mineralocorticoid receptor. Chronic low-grade inflammation, insulin resistance and increased activity of renin-angiotensin-aldosterone system contribute to endothelial dysfunction and accelerate the development of arterial stiffness and hypertension. Other factors that have been proposed as potential contributors to obesity-related hypertension are gut microbiota and melatonin deficiency.

Key-words: Obesity, hypertension, adipose tissue, leptin.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens* 2012; 30(6): 1047-55.
- De Marco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(6): 364-76.
- Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42(5): 878-84.
- Carobbio S, Pellegrinelli V, Vidal-Puig A. Adipose Tissue Function and Expandability as Determinants of Lipotoxicity and the Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2017; 960: 161-96.
- Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol* 2014; 63(4): 250-9.
- Engin AB. Adipocyte-Macrophage Cross-Talk in Obesity. *Adv Exp Med Biol* 2017; 960: 327-43.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372(6505): 425-32.
- Ntaios G, Gatselis NK, Makaritsis K, Dalekos GN. Adipokines as mediators of endothelial function and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013; 227(2): 216-21.
- Luo L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *J Endocrinol* 2016; 231(3): R77-r99.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334(5): 292-5.
- Bluher M. Clinical relevance of adipokines. *Diabetes Metab J* 2012; 36(5): 317-27.

12. Faulkner JL, Belin de Chantemele EJ. Sex Differences in Mechanisms of Hypertension Associated With Obesity. *Hypertension* 2018; 71(1): 15-21.
13. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316(2): 129-39.
14. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004; 43(6): 1318-23.
15. Baumann M, von Eynatten M, Dan L, et al. Altered molecular weight forms of adiponectin in hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11(1): 11-6.
16. Rojas E, Rodriguez-Molina D, Bolli P, et al. The role of adiponectin in endothelial dysfunction and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16(8): 463.
17. Zhang Y, Li Y, Yu L, Zhou L. Association between serum resistin concentration and hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8(25): 41529-37.
18. Dutheil F, Gordon BA, Naughton G, et al. Cardiovascular risk of adipokines: a review. *J Int Med Res* 2018; 46(6): 2082-95.
19. Wassmann S, Stumpf M, Strehlow K, et al. Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor. *Circ Res* 2004; 94(4): 534-41.
20. Mattern A, Zellmann T, Beck-Sickingler AG. Processing, signaling, and physiological function of chemerin. *IUBMB Life* 2014; 66(1): 19-26.
21. Kaur J, Mattu HS, Chatha K, Randeva HS. Chemerin in human cardiovascular disease. *Vascul Pharmacol* 2018; 110: 1-6.
22. Weng C, Shen Z, Li X, et al. Effects of chemerin/CMKLR1 in obesity-induced hypertension and potential mechanism. *Am J Transl Res* 2017; 9(6): 3096-104.
23. Neves KB, Lobato NS, Lopes RA, et al. Chemerin reduces vascular nitric oxide/cGMP signalling in rat aorta: a link to vascular dysfunction in obesity? *Clin Sci (Lond)* 2014; 127(2): 111-22.
24. Wu H, Cheng XW, Hao C, et al. Regulation of apelin and its receptor expression in adipose tissues of obesity rats with hypertension and cultured 3T3-L1 adipocytes. *Exp Anim* 2014; 63(2): 257-67.
25. Schinzari F, Veneziani A, Mores N, et al. Beneficial Effects of Apelin on Vascular Function in Patients With Central Obesity. *Hypertension* 2017; 69(5): 942-9.
26. Yamawaki H. Vascular effects of novel adipocytokines: focus on vascular contractility and inflammatory responses. *Biol Pharm Bull* 2011; 34(3): 307-10.
27. Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009; 360(15): 1509-17.
28. Das E, Moon JH, Lee JH, Thakkar N, Pausova Z, Sung HK. Adipose Tissue and Modulation of Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20(11): 96.
29. Kim KH, Kim YH, Son JE, et al. Intermittent fasting promotes adipose thermogenesis and metabolic homeostasis via VEGF-mediated alternative activation of macrophage. *Cell Res* 2017; 27(11): 1309-26.
30. Jeremic N, Chaturvedi P, Tyagi SC. Browning of White Fat: Novel Insight Into Factors, Mechanisms, and Therapeutics. *J Cell Physiol* 2017; 232(1): 61-8.
31. Kong LR, Zhou YP, Chen DR, Ruan CC, Gao PJ. Decrease of Perivascular Adipose Tissue Browning Is Associated With Vascular Dysfunction in Spontaneous Hypertensive Rats During Aging. *Front Physiol* 2018; 9: 400.
32. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res* 2010; 33(5): 386-93.
33. Masuo K, Rakugi H, Ogihara T, Lambert GW. Different mechanisms in weight loss-induced blood pressure reduction between a calorie-restricted diet and exercise. *Hypertens Res* 2012; 35(1): 41-7.
34. Lambert EA, Straznicki NE, Dixon JB, Lambert GW. Should the sympathetic nervous system be a target to improve cardiometabolic risk in obesity? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; 309(2): H244-58.
35. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995; 25(4 Pt 1): 560-3.
36. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Turri C, Bolla GB, Mancina G. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension* 2000; 36(4): 538-42.
37. Sarafidis PA, Bakris GL. Non-esterified fatty acids and blood pressure elevation: a mechanism for hypertension in subjects with obesity/insulin resistance? *J Hum Hypertens* 2007; 21(1): 12-9.
38. da Silva AA, do Carmo J, Dubinion J, Hall JE. The role of the sympathetic nervous system in obesity-related hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11(3): 206-11.
39. Schuttgen MT, Houben AJ, de Leeuw PW, Stehouwer CD. The Link Between Adipose Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System Signaling and Obesity-Associated Hypertension. *Physiology (Bethesda)* 2017; 32(3): 197-209.
40. Matsumura K, Tsuchihashi T, Fujii K, Abe I, Iida M. Central ghrelin modulates sympathetic activity in conscious rabbits. *Hypertension* 2002; 40(5): 694-9.
41. Bell BB, Rahmouni K. Leptin as a Mediator of Obesity-Induced Hypertension. *Curr Obes Rep* 2016; 5(4): 397-404.
42. Lim K, Jackson KL, Sata Y, Head GA. Factors Responsible for Obesity-Related Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19(7): 53.
43. Xie D, Bollag WB. Obesity, hypertension and aldosterone: is leptin the link? *J Endocrinol* 2016; 230(1): F7-f11.
44. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res* 2015; 116(6): 991-1006.
45. Hall JE. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10(5 Pt 2): 49s-55s.
46. Foster MC, Hwang SJ, Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2011; 58(5): 784-90.

47. Ricci MA, Scavizzi M, Ministrini S, De Vuono S, Pucci G, Lupattelli G. Morbid obesity and hypertension: The role of perirenal fat. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018; 20(10): 1430-7.
48. Dinh Cat AN, Friederich-Persson M, White A, Touyz RM. Adipocytes, aldosterone and obesity-related hypertension. *J Mol Endocrinol* 2016; 57(1): F7-f21.
49. Huby AC, Antonova G, Groenendyk J, et al. Adipocyte-Derived Hormone Leptin Is a Direct Regulator of Aldosterone Secretion, Which Promotes Endothelial Dysfunction and Cardiac Fibrosis. *Circulation* 2015; 132(22): 2134-45.
50. Marzolla V, Armani A, Zennaro MC, et al. The role of the mineralocorticoid receptor in adipocyte biology and fat metabolism. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 350(2): 281-8.
51. Davel AP, Anwar IJ, Jaffe IZ. The endothelial mineralocorticoid receptor: mediator of the switch from vascular health to disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017; 26(2): 97-104.
52. Santos RA, Ferreira AJ, Verano-Braga T, Bader M. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system. *J Endocrinol* 2013; 216(2): R1-r17.
53. Schinzari F, Tesauro M, Veneziani A, Mores N, Di Daniele N, Cardillo C. Favorable Vascular Actions of Angiotensin-(1-7) in Human Obesity. *Hypertension* 2018; 71(1): 185-91.
54. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C. Obesity and kidney disease: Hidden consequences of the epidemic. *Afr J Prim Health Care Fam Med* 2017; 9(1): e1-e3.
55. Tsuboi N, Okabayashi Y, Shimizu A, Yokoo T. The Renal Pathology of Obesity. *Kidney Int Rep* 2017; 2(2): 251-60.
56. Wen W, Luo R, Tang X, et al. Age-related progression of arterial stiffness and its elevated positive association with blood pressure in healthy people. *Atherosclerosis* 2015; 238(1): 147-52.
57. Fernhall B, Agiovlasitis S. Arterial function in youth: window into cardiovascular risk. *J Appl Physiol (1985)* 2008; 105(1): 325-33.
58. Beltowski J. Leptin and the regulation of endothelial function in physiological and pathological conditions. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012; 39(2): 168-78.
59. Xu X, Jhun BS, Ha CH, Jin ZG. Molecular mechanisms of ghrelin-mediated endothelial nitric oxide synthase activation. *Endocrinology* 2008; 149(8): 4183-92.
60. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97(11): 2601-10.
61. Aroor AR, Jia G, Sowers JR. Cellular mechanisms underlying obesity-induced arterial stiffness. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2018; 314(3): R387-r98.
62. Fels J, Jeggle P, Liashkovich I, Peters W, Oberleithner H. Nanomechanics of vascular endothelium. *Cell Tissue Res* 2014; 355(3): 727-37.
63. Perez FR, Venegas F, Gonzalez M, et al. Endothelial epithelial sodium channel inhibition activates endothelial nitric oxide synthase via phosphoinositide 3-kinase/Akt in small-diameter mesenteric arteries. *Hypertension* 2009; 53(6): 1000-7.
64. Jia G, Habibi J, Aroor AR, et al. Endothelial Mineralocorticoid Receptor Mediates Diet-Induced Aortic Stiffness in Females. *Circ Res* 2016; 118(6): 935-43.
65. Bruder-Nascimento T, Ferreira NS, Zanotto CZ, et al. NLRP3 Inflammasome Mediates Aldosterone-Induced Vascular Damage. *Circulation* 2016; 134(23): 1866-80.
66. Ramirez JG, O'Malley EJ, Ho WSV. Pro-contractile effects of perivascular fat in health and disease. *Br J Pharmacol* 2017; 174(20): 3482-95.
67. Prado NJ, Ferder L, Manucha W, Diez ER. Anti-Inflammatory Effects of Melatonin in Obesity and Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20(5): 45.
68. Szewczyk-Golec K, Wozniak A, Reiter RJ. Interrelationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity. *J Pineal Res* 2015; 59(3): 277-91.
69. Brusaferrro A, Cozzali R, Orabona C, et al. Is It Time to Use Probiotics to Prevent or Treat Obesity? *Nutrients* 2018; 10(11).
70. Ma J, Li H. The Role of Gut Microbiota in Atherosclerosis and Hypertension. *Front Pharmacol* 2018; 9: 1082.
71. Kasselmann LJ, Vernice NA, DeLeon J, Reiss AB. The gut microbiome and elevated cardiovascular risk in obesity and autoimmunity. *Atherosclerosis* 2018; 271: 203-13.
72. Davel AP, Jaffe IZ, Tostes RC, Jaisser F, Belin de Chantemele EJ. New roles of aldosterone and mineralocorticoid receptors in cardiovascular disease: translational and sex-specific effects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018; 315(4): H989-h99.