

Μηχανισμοί πρόκλησης υπέρτασης στην παχυσαρκία

Β. Κώσης¹

Σ. Παπακάτοικα¹

Χ. Τρακατέλλη¹

Σ. Σταμπουλή^{1,2}

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι μηχανισμοί διαμέσου των οποίων η παχυσαρκία προκαλεί υπέρταση κατά άμεσο τρόπο παραμένουν ένα πεδίο υπό έρευνα. Η καταγραφή δεδομένων από ανθρώπους και ζώα υπογραμμίζει το ρόλο που διαδραματίζει μία ποικιλία παραγόντων του λιπώδη ιστού (αντιποκίνες και κυτοκίνες), νευρο-ορμονικοί μηχανισμοί, λειτουργίες του μεταβολισμού, καθώς και η ισορροπία μεταξύ παραγόντων που αυξάνουν ή ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση. Παρά το γεγονός ότι η σχετιζόμενη με την παχυσαρκία υπέρταση είναι ενδεχομένως το αποτέλεσμα του συνδυασμού ή της αλληλοεπικάλυψης των ανωτέρω αναφερόμενων παραμέτρων, η συστηματική ανάλυση των δεδομένων που αφορούν καθένα από τους μηχανισμούς θα συμβάλλει στην κατανόηση του ρόλου τους στην εξέλιξη της πάθησης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία είναι μία κοινή διαταραχή, αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης γονοτυπικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, με ποικίλες κοινωνικές, πολιτισμικές, ψυχολογικές και γενετικές προεκτάσεις. Οι επαγγελματίες παροχής υπηρεσιών υγείας καλούνται να αναλάβουν ενεργό ρόλο στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και ενός ευρέος φάσματος σχετιζόμενων με αυτή διαταραχών, όπως είναι η υπέρταση, η υπερχοληστερόλαια και η υπερινσουλιναιμία/αντίσταση στην ινσουλίνη. Η σύνδεση μεταξύ παχυσαρκίας και υπέρτασης έχει επιβεβαιωθεί με βάση κλινικές μελέτες τόσο στους ενήλικες¹, όσο και στα παιδιά². Στα παχύσαρκα άτομα σημειώνονται υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης ιατρείου και 24ωρης καταγραφής από την παιδική έως και την ώριμη ηλικία. Σε σύγκριση με άτομα φυσιολογικού βάρους, κατά την παχυσαρκία ανευρίσκονται υψηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, ακόμη και μεταξύ των νορμοτασικών. Ο συνδυασμός παχυσαρκίας, υπέρτασης και άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου συνθέτει μία εικόνα που χαρακτηρίζεται από αυξημένη πιθανότητα για καρδιαγγειακά συμβάματα και χρίζει επιθετικών μορφών θεραπείας³.

¹ Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Ιατρείο Υπέρτασης 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου

² Μονάδα εντατικής θεραπείας Παιδών, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

Οι μηχανισμοί διαμέσου των οποίων η παχυσαρκία προκαλεί υπέρταση κατά άμεσο τρόπο παραμένουν ένα πεδίο υπό έρευνα. Η καταγραφή δεδομένων από ανθρώπους και ζώα υπογραμμίζει το ρόλο που διαδραματίζει μία ποικιλία παραγόντων του λιπώδη ιστού (αντιποκίνες και κυτοκίνες), νευρο-ορμονικοί μηχανισμοί, λειτουργίες του μεταβολισμού, καθώς και η ισορροπία μεταξύ παραγόντων που αυξάνουν ή ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση.

I. Ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) στην παχυσαρκία

Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος όπως καταγράφεται με τη χρήση άμεσων ή έμμεσων μεθόδων κρίνεται καίριας σημασίας όσον αφορά την παθογένεια της υπέρτασης κατά την παχυσαρκία. Τα αποτελέσματα των μικρογραφικών τεχνικών, που αποτελούν μία άμεση μέθοδο μέτρησης της συμπαθητικής δραστηριότητας, είναι ενδεικτικά αυξημένης συμπαθητικής ενεργοποίησης στα παχύσαρκα άτομα⁴. Η υψηλή θερμοιδική πρόσληψη αυξάνει την απόδοση νοραδρεναλίνης στην περιφέρεια και ενισχύει τις συγκεντρώσεις νοραδρεναλίνης πλάσματος κατά την ηρεμία -στοιχείο που αποτελεί έμμεσο δείκτη της δραστηριότητας του συμπαθητικού-, ενώ ταυτόχρονα μεγιστοποιεί την αύξηση της περιφερικής απόδοσης νοραδρεναλίνης σε ερεθίσματα όπως η όρθια στάση⁵. Η υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος και υδατάνθρακες δίαιτα θεωρείται ένας άμεσος ενεργοποιητής των περιφερικών α_1 - και β - αδρενεργικών υποδοχέων, οδηγώντας με αυτό τον τρόπο σε αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα και υπέρταση⁶. Έχει περιγραφεί προς τα άνω ρύθμιση της υποθαλαμικής υδροξυλάσης της τυροσίνης- το περιοριστικό ένζυμο του ρυθμού βιοσύνθεσης των κατεχολαμινών, καθώς και της έκφρασης του υποθαλαμικού [alpha]2B γονιδίου των αδρενεργικών υποδοχέων σε παχύσαρκους υπερτασικούς αρουραίους⁷. Επιπρόσθετα, ο φαρμακολογικός αποκλεισμός της αδρενεργικής δραστηριότητας σε πειραματικά πρότυπα (συνδυασμένος α - και β - αδρενεργικός αποκλεισμός ή χορήγηση κλονιδίνης) έχει βρεθεί ότι αναστέλλει σημαντικά την επαγόμενη από την υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά δίαιτα αύξηση της αρτηριακής πίεσης⁸. Παρόμοια δεδομένα έχουν καταγραφεί στον άνθρωπο. Ο συνδυασμένος α - και β -αδρενεργικός αποκλεισμός επέφερε πτώση της αρτηριακής πίεσης σε μεγαλύτερο βαθμό σε παχύσαρκους σε σχέση με φυσιολογικού βάρους υπερτασι-

κούς ασθενείς⁹. Η έντονη συμπαθητική δραστηριότητα δε φαίνεται να ευθύνεται για τον αυξημένο καρδιακό ρυθμό στην παχυσαρκία, η οποία αποδίδεται σε ελάττωση της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού συστήματος¹⁰. Αντίστροφα, η μέτρια ελάττωση του σωματικού βάρους είναι σε θέση να καταστείλει την ενεργότητα του ΣΝΣ.

Έχει αναφερθεί μία εξαίρεση όσον αφορά τα ευρήματα επίτασης της συμπαθητικής δραστηριότητας με την αυξανόμενη παχυσαρκία. Στον πληθυσμό των Ινδιάνων Πίμα καταγράφεται η μεγαλύτερη επίπτωση παχυσαρκίας και υπερινσοιλιναϊμίας ανά τον κόσμο, ενώ η παρουσία υπέρτασης και αθηροσκληρωτικής νόσου είναι συγκριτικά χαμηλή. Η χαμηλή συμπαθητική νευρική δραστηριότητα που ανευρίσκεται στο συγκεκριμένο πληθυσμό αναδεικνύει πιθανές διαφοροποιήσεις μεταξύ των διαφόρων εθνικών ομάδων και υπογραμμίζει τη φυσιολογική σημασία της προς τα άνω ρύθμισης του ΣΝΣ ως ένα μηχανισμό- κλειδί της εμφάνισης υπέρτασης στην παχυσαρκία¹¹. Οι ακόλουθοι μηχανισμοί έχουν προταθεί ως υπεύθυνοι για την αδρενεργική παρέμβαση στους παχύσαρκους ασθενείς:

A. Ελαττωμένη ευαισθησία του αντανακλαστικού των τασεοϋποδοχέων

Οι αρτηριακοί τασεοϋποδοχείς ανταποκρίνονται άμεσα στην άνοδο της αρτηριακής πίεσης με ενεργοποίηση του παρασυμπαθητικού και αναστολή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η ελαττωμένη ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων εκδηλούμενη ως ελάττωση της διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού με τις αλλαγές στην ΑΠ μπορεί να παρατηρηθεί στη μακροχρόνια υπέρταση και παχυσαρκία⁴, πιθανώς εξαιτίας αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων στις μεγάλες αρτηρίες όπου εντοπίζονται οι υποδοχείς. Στο παρελθόν έχουμε καταγράψει την πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος σε παχύσαρκους ασθενείς, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, ακόμη και σε νορμοτασικούς, γεγονός που υποδηλώνει την πρόωμη έναρξη της αθηροσκληρωσης στην παχυσαρκία¹². Η ελάττωση της ευαισθησίας του αντανακλαστικού αυτού οδηγεί σε απόσυρση του τόνου του παρασυμπαθητικού, η οποία κατά την παχυσαρκία είναι παρούσα ακόμη και κατά την απουσία αυξημένων επιπέδων ΑΠ.

B. Αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ) στην κυκλοφορία

Στους παχύσαρκους, υπερτασικούς ασθενείς έχει καταγραφεί αύξηση στα επίπεδα των κυκλο-

φορούντων ΕΛΟ. Η διαταραχή στην κατανομή των ΕΛΟ στην παχυσαρκία βρέθηκε ότι ενισχύει την ευαισθησία των α-αδρενεργικών υποδοχέων και συνεπώς οδηγεί σε αύξηση του βασικού α-αδρενεργικού τόνου¹³.

Οι μηχανισμοί διαμέσου των οποίων τα ενδογενή ΕΛΟ επιφέρουν τη συγκεκριμένη δράση δεν έχουν εξακριβωθεί απόλυτα. Ωστόσο, τα λυσοφωσφολιπίδια και τα ΕΛΟ αναφέρονται ως «ανάλογα-ουαβαίνης»¹⁴, λόγω της ικανότητας αναστολής της ATP-άσης- Na^+ , K^+ καθώς και της αντλίας Na^+ , και επομένως αύξησης του αγγειακού μυϊκού τόνου και αντίστασης. Η πρόσδεση της ουαβαίνης στην ATP-άση- Na^+ , K^+ μεταβάλλει την αλληλεπίδραση του ενζύμου με τις γεινιάζουσες πρωτεΐνες της μεμβράνης και προκαλεί το σχηματισμό πολλαπλών μορίων σηματοδότησης, καταλήγοντας σε ενεργοποίηση του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) και σε αυξημένη παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS). Ένα άλλο σύστημα-στόχος των ΕΛΟ (και ειδικά του αραχιδονικού οξέος) είναι το Ca^{2+} -ανεξάρτητο ισοένζυμο της πρωτεϊνικής κινάσης C, ένα στοιχειώδες συστατικό της σηματοδότησης και της κυτταρικής ρύθμισης. Τα ΕΛΟ δρουν ως δυνητικοί ενεργοποιητές της φωσφορυλίωσης της πρωτεϊνικής κινάσης C^{15} . Ορισμένες μελέτες προτείνουν την άμεση επίδραση των προερχόμενων από τα φωσφολιπίδια λιπαρών οξέων στους διαλύτες ιόντων επάνω στις κυτταρικές μεμβράνες των λείων μυϊκών ινών και άλλων ιστών¹⁶.

Γ. Αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούσας Αγγειοτενσίνης II.

Η δραστικότητα ρενίνης πλάσματος παρουσιάζει αξιολογή αύξηση στην παχυσαρκία, παρά την έκπτωση του εξωκυττάρου όγκου και την κατακράτηση νατρίου, όπως έχει αποδειχθεί από τους Hall και συν. σε αιμοδυναμικές μελέτες μετά τη χορήγηση δίαιτας υψηλής θερμιδικής αξίας σε σκύλους¹⁷. Ανάλογα ανθρώπινα πειραματικά πρότυπα –με ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ μετά από περιορισμό του νατρίου– είναι ενδεικτικά διεγερτικής επίδρασης της Αγγειοτενσίνης II σε προσυναπτικό επίπεδο στη συμπαθητική νευροδιαβίβαση. Η ενδογενής AT-II ενεργοποιεί τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς και ρυθμίζει την περιφερική συμπαθητική δραστηριότητα. Τα παραπάνω ευρήματα υποστηρίζουν την ενίσχυση της συμπαθητικής νευροδιαβίβασης μέσω αύξησης της προσυναπτικής απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης¹⁸.

Δ. Αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούσας ινσουλίνης.

Ε. Αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούσας λεπτίνης.

II. Νεφρικοί μηχανισμοί

Α. Διαταραχή της αποβολής νατρίου στα ούρα

Ο μηχανισμός ελέγχου της αρτηριακής πίεσης με τις λειτουργίες της διούρησης και νατριούρησης σύμφωνα με την αρχή όπως έχει περιγραφεί από τον A. Guyton, φαίνεται ότι ρυθμίζεται προς την πλευρά υψηλότερων τιμών ΑΠ κατά την παχυσαρκία. Αυτός ο ανατροφοδοτικός μηχανισμός περιλαμβάνει δύο παραμέτρους: (i) τη νεφρική λειτουργία κατανομής του σωματικού ύδατος και (ii) την πρόσληψη νατρίου και ύδατος. Στο σημείο ισορροπίας όπου η πρόσληψη νατρίου και ύδατος εξισώνεται με την αποβολή, ο νεφρός ρυθμίζει την αρτηριακή πίεση¹⁹. Στα πρώιμα στάδια της παχυσαρκίας παρατηρείται πρωτοπαθής κατακράτηση νατρίου λόγω αύξησης της νεφρικής σωληναρικής επαναρρόφησης. Η δράση αυτή αντισταθμίζεται με τη νεφρική αγγειοδιαστολή, αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και αύξηση του διηθηματος ύδατος και ηλεκτρολυτών. Ακολούθως, ο εξωκυττάριος όγκος υγρών εκπτώσσεται, οδηγώντας σε μία υπερτασική προσαρμογή του σημείου ισορροπίας της νατριούρησης, ουσιώδη για την επίτευξη νεφρικής αποβολής της περίσσειας νατρίου⁸. Αυτή η επαναρρύθμιση της ισορροπίας της νεφρικής αποβολής νατρίου και των υγρών του σώματος προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης με συνέπεια υπέρτασης λόγω υπερφόρτισης όγκου. Μία επιπρόσθετη σημαντική αιτία μετατόπισης της καμπύλης νατριούρησης στην παχυσαρκία αποτελεί η μεταβολή των ενδονεφρικών δυνάμεων, προκαλούμενη από ιστολογικές αλλαγές στο νεφρικό μυελό οι οποίες συμπιέζουν τις αγκύλες του Henle και τα ευθέα αγγεία οδηγώντας μεταξύ των άλλων και σε ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ²⁰.

Β. Ο ρόλος του ΣΡΑΑ στην υπέρταση της παχυσαρκίας

Διάφορες μελέτες έχουν αναδείξει κυρίαρχα υψηλά ποσά δραστικότητας ρενίνης πλάσματος (PRA), αγγειοτενσινογόνου πλάσματος, AT-II και αλδοστερόνης σε συνδυασμό με την ανθρώπινη παχυσαρκία²¹⁻²³. Οι Hall και συν. ανέφεραν μεγαλύτερη της υπερδιπλάσιας αύξηση της PRA μετά από διάστημα 5 εβδομάδων χορήγησης δίαιτας αυ-

ξημένης περιεκτικότητας σε λίπη σε σκύλους¹⁷. Επιπρόσθετα, ο περιορισμός των λιπών επιτυγχάνει ελάττωση των τιμών των στοιχείων του ΣΡΑΑ, αναδεικνύοντας την πιθανότητα ο βαθμός της παχυσαρκίας να συνδέεται άμεσα με την ενεργοποίηση αυτού του εξαιρετικά καίριου ρυθμιστικού συστήματος. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το ΣΡΑΑ αντιπροσωπεύει ένα μηχανισμό που στοχεύει στο να αποτρέπει ακραίες διακυμάνσεις στην ΑΠ, προκαλούμενες από μεταβολές στην πρόσληψη άλατος. Η διακοπή σχηματισμού της AT-II κατά την πρόσληψη υψηλού ποσού άλατος οδηγεί σε ελάττωση του ρυθμού ανόδου της ΑΠ.

Οι κύριες αιτίες που ευθύνονται για την ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ στην παχυσαρκία, παρά την αξιοσημείωτη έκπτυξη όγκου και κατακράτηση νατρίου είναι οι ακόλουθες: πρώτον, η νεφρική έκκριση ρενίνης προκαλείται από μεταβολή στις ενδονεφρικές φυσικές δυνάμεις, η οποία πηγάζει από τη συσσώρευση λίπους περίξ της μυελώδους μοίρας και στο εσωτερικό αυτής²⁰. Εξαιτίας των ιστολογικών αλλαγών που επιφέρουν συμπίεση του μυελού, η ροή του διηθήματος επιβραδύνεται στις αγκύλες του Henle οδηγώντας έτσι σε παράταση της διαδικασίας επαναρρόφησης νατρίου²⁴. Η ανίχνευση, από τα κύτταρα της πυκνής κηλίδας, ελαττωμένης ποσότητας νατρίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της έκκρισης ρενίνης, με στόχο τη διατήρηση σπειραματοσωληναριακής ισορροπίας.

Πιο πρόσφατες μελέτες αποκαλύπτουν τον πιθανό ρόλο της φυσιολογίας του λιπώδους ιστού στην άνοδο της αρτηριακής πίεσης. Το προερχόμενο από το λιπώδη ιστό αγγειοτενσινογόνο είναι σε θέση να εισέλθει στην κυκλοφορία και είναι πιθανό ότι τα κύτταρα του λιπώδους ιστού αντιπροσωπεύουν μια καίρια τοποθεσία όπου όλα τα παράγωγα του ΣΡΑΑ δομούνται. Η ρενίνη, η AT-II, το αγγειοτενσινογόνο και οι υποδοχείς της AT-II βρίσκονται σε αφθονία στο λιπώδη ιστό· αυτό υποδηλώνει ότι ένα τοπικό σύστημα αγγειοτενσινογόνου είναι εγκατεστημένο στα λιποκύτταρα, όπως έχει στο παρελθόν μελετηθεί για έναν αριθμό άλλων ιστών²⁵. Μάλιστα, το ιστικό ΣΡΑΑ και το ΣΡΑΑ της κυκλοφορίας βρίσκονται σε μία κατάσταση συνεχούς αλληλεπίδρασης, καθώς το αγγειοτενσινογόνο και οι AT-I και II παράγονται τοπικά και ταυτόχρονα προσλαμβάνονται από τα κύτταρα, στα οποία οι υποδοχείς της AT-II υπερεκφράζονται. Κατ' αυτόν τον τρόπο η παραγωγή του αγγειοτενσινογόνου αποτελεί ταυτόχρονα αίτιο

και αποτέλεσμα της υπερτροφίας του λιπώδους ιστού και οδηγεί σε άνοδο της ΑΠ διαμέσου των δράσεων της AT-II· συστηματική αγγειοσυσπασση, άμεση κατακράτηση νατρίου και ύδατος και αυξημένη παραγωγή αλδοστερόνης. Το γεγονός ότι η AT-II παράγεται σε μεγάλο βαθμό και δεν καταστέλλεται από την υπερρογκαμία, προσδίδει στην αρτηριακή πίεση το χαρακτηριστικό της ιδιαίτερης ευαισθησίας στο αλάτι κατά την παχυσαρκία.

Γ. Δομικές μεταβολές στο νεφρό

Μεταξύ των πολλαπλών αιτιών παρεμπόδισης της νεφρικής λειτουργίας σχετικώς πρόσφατα δεδομένα εμπλέκουν ένα πλήθος παραγόντων, οι οποίοι προκαλούν αλλαγές στη δομή του νεφρού και σταδιακής απώλειας νεφρώνων²⁰.

Καταρχήν η φυσική συμπίεση των δύο νεφρών προκαλείται από τη συσσώρευση λιπώδους ιστού έξι των οργάνων, τονίζοντας το ρόλο της κεντρικής παχυσαρκίας στην ανάπτυξη νεφρικής νόσου²⁶. Ταυτόχρονα, η εναπόθεση εξωκυττάριας ουσίας στη μυελώδη ουσία επεκτείνεται σε μεγάλο βαθμό και ο ιστός που περιβάλλει τους πόρους του Bellini στον αγγειακό πόλο τείνει να υπερχειλίσει. Το γεγονός αυτό ευθύνεται για τη διαμόρφωση ενός στρογγυλού σχήματος μεγεθυμένου νεφρού στα παχύσαρκα άτομα, καθώς αυξημένος αριθμός διάμεσων κυττάρων και υλικό πλούσιο σε λιπίδια και πρωτεογλυκάνες πιέζει το νεφρικό παρέγχυμα προς τον πόλο του νεφρού^{27,28}. Η νεφρική συμπίεση επηρεάζει τόσο τα αγγειακά (κυρίως τα ευθέα αγγεία) όσο και τα σωληναριακά (τις αγκύλες του Henle) στοιχεία, εξαιρουμένης ωστόσο της φλοιομυελικής συμβολής, καταλήγοντας σε ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ και αυξημένη άμεση επαναρρόφηση νατρίου.

Η νεφρική βλάβη στην παχυσαρκία εμφανίζεται ως άμεσα εξαρτώμενη από το σωματικό βάρος καθώς ο περιορισμός του λίπους δίαιτας βελτιώνει, σε μεγάλο ποσοστό, την ιστολογία του νεφρού²⁹. Τα πρωταρχικά ιστολογικά γνωρίσματα περιλαμβάνουν σχετικά λίγες περιοχές εστιακής-τιμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης^{30,31}, έκδηλη σπειραματομεγάλια σε βιοψίες εξαιτίας σπειραματικής υαλίνωσης και ίνωσης³⁰, σε συνδυασμό με σπειραματική εναπόθεση λίπους και προσκόλληση στην κάψα του Bowman σε πολλές εστίες. Κάποιες μελέτες προτείνουν την προέλευση της συσσώρευσης λίπους από διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων· η προς τα άνω ρύθμιση της δράσης των λιπογενετικών ενζύμων και τα ελαττωμένα πο-

σά των λιπολυτικών παραγόντων υποδηλώνουν ενδεχομένως άμεση λιποτοξικότητα, η οποία αποτελεί πεδίο ενεργού έρευνας³². Η πειραματομεγαλία παρατηρήθηκε σε ποσοστό 100% των νεφρικών βιοψιών σε μια κλινικοπαθολογική μελέτη της πειραματοπάθειας στην παχυσαρκία. Παρά την παρατηρούμενη υψηλή επίπτωση υπερπλασίας της πειραματικής βασικής μεμβράνης, οι πειραματικές αλλαγές στη νεφρική βλάβη στους παχύσαρκους είναι ανόμοιες με αυτές της διαβητικής νεφροπάθειας κυρίως εξαιτίας της μικρότερης βαρύτητας μεταβολών στο μεσαγγειακό χώρο. Άλλες αιτίες νεφρικής βλάβης, εκτός της υψηλής πρόσληψης λίπους, περιλαμβάνουν ενδεχομένως την υπερέκφραση AT-II με συνακόλουθη αύξηση των αυξητικών παραγόντων όπως ο TGF-β και ο PAI-1, την υπερλενωματούχο δίαιτα καθώς και την υπερινσουλιναμία, με διαμόρφωση των ινσουλινομορφων παραγόντων (IGF-1 και IGF-2), με όλες τις παραπάνω αιτίες να προκαλούν πειραματικές μεταβολές. Η υπερδιήθηση ως αποτέλεσμα της αυξημένης αιματικής ροής στο νεφρό είναι πάντοτε παρούσα στην παχυσαρκία, πολύ πριν την εμφάνιση της πειραματοπάθειας. Πρόκειται, επομένως, για την πρωτοπαθή αιτία σταδιακής σκλήρυνσης του πειραματικού τοιχώματος λόγω φυσικής πίεσης και τελικά για την αρχή ενός φαύλου κύκλου ο οποίος περιλαμβάνει καταστροφή νεφρώνων, επιδείνωση της κατακράτησης νατρίου και ανάπτυξης υψηλότερων τιμών αρτηριακής πίεσης με στόχο τη διατήρηση του ισοζυγίου νατρίου.

Εάν ο ΣΔ τύπου 2 και η υπέρταση ως παράγοντες προαγωγής της νεφρικής δυσλειτουργίας εξαιρεθούν, η πειραματοπάθεια της παχυσαρκίας καθ' εαυτού σπάνια οδηγεί σε σημαντική νεφρική νόσο. Η κλινικώς σημαντική λευκωματουρία χαρακτηρίζεται μάλλον σπάνια μεταξύ των παχύσαρκων και ανιχνεύεται σε 25 από 207 μη διαβητικούς παχύσαρκους ασθενείς σε μία μελέτη των Valensi και συν.³³. Τα παραπάνω ευρήματα σε συνδυασμό με το γεγονός ότι στους παχύσαρκους ασθενείς δεν αναπτύσσεται υπολενωματιναμία νεφρωτικού τύπου και οίδημα αποτελούν μία ένδειξη ότι η συνδεδεμένη με την παχυσαρκία νεφρική βλάβη θα μπορούσε να οριστεί ως μια ειδική μορφή εστιακής-τμηματικής πειραματοσκλήρυνσης³⁴, με αργή εξέλιξη προς νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου.

III. Ο ρόλος των ορμονών

A. Ινσουλίνη

Οι επιδράσεις της ινσουλίνης στην αρτηριακή πίεση παραμένουν αντικείμενο διαφωνίας. Η παχυσαρκία αποτελεί ένα στάδιο διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη, με υψηλά επίπεδα ινσουλίνης στην κυκλοφορία σε συνδυασμό με ελαττωμένη ευαισθησία στις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης-μία κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται ως αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η ινσουλίνη επιφέρει επαναρρόφηση νατρίου ασκώντας άμεση δράση στα νεφρικά σωληνάκια. Εύλογα θα περιμένε κανείς η επίταση της επαναρρόφησης νατρίου να προκαλεί άνοδο της ΑΠ. Μία έρευνα που διενεργήθηκε το 1999 από τους Sechi και συν. έδειξε ότι το υψηλό νάτριο δίαιτας σε αρουραίους Sprague-Dawley προκαλεί δοσοεξαρτώμενη προς τα κάτω ρύθμιση του αριθμού των νεφρικών υποδοχέων ινσουλίνης. Σε γενετικά προδιατεθειμένα υπερτασικά πειραματόζωα όμως, όπως οι αρουραίοι με πρωτοπαθή υπέρταση, (SHR) αυτή η ρυθμιστική επίδραση αμβλύνεται³⁵. Το ίδιο αποτέλεσμα παρατηρείται σε υπερτασικούς αρουραίους σε δίαιτα φρουκτόζης, που αντιπροσωπεύει ένα πρότυπο αντίστασης στην ινσουλίνη, προτείνοντας έναν πιθανό ρόλο για την υπερινσουλιναμία στην παθογένεια της κατακράτησης νατρίου στην παχυσαρκία.

Η ινσουλίνη επίσης προκαλεί οξεία συμπαθητική δράση σε άτομα νορμοτασικά και με οριακή υπέρταση, όπως συνιστά η αυξημένη συμπαθητική νευρική δραστηριότητα των μυών (MSNA) καθώς και τα αυξημένα επίπεδα νοραδρεναλίνης μετά τη χορήγηση ινσουλίνης σε διάφορες μελέτες^{36,37}. Επιπρόσθετα, η ταχυκαρδία που προκαλεί η απελευθέρωση ινσουλίνης συνιστά απόσυρση του τόνου του παρασυμπαθητικού και η προκαλούμενη υπογλυκαιμία δρα προς όφελος της ενεργοποίησης του ΣΝΣ. Η αγγειοδιασταλτική ανταπόκριση στην αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης από τους μυς και οι απαιτήσεις σε οξυγόνο οδηγούν σε ενεργοποίηση του αντανεκλαστικού των τασεοϋποδοχέων και, συνεπώς, σε αυξημένη MSNA. Η πιθανή επίδραση της ινσουλίνης στο ΚΝΣ είναι αμφιλεγόμενη με κάποιες αναφορές να δείχνουν ένα κεντρικό συμπαθητικοδιεγερτικό αποτέλεσμα³⁸, ενώ άλλες να προτείνουν ότι η έγχυση ινσουλίνης στη μέση κοιλιακή υποθαλάμια χώρα προκαλεί κεντρικά ελεγχόμενη ελάττωση της MSNA³⁹.

Η κυριότερη όμως δράση της ινσουλίνης στην αρτηριακή πίεση φαίνεται να είναι η ελάττωσή της που οφείλεται στην περιφερική αγγειοδιαστολή^{40,41} που η ορμόνη προκαλεί. Η χρόνια υπερινσουλιναμία όμως έχει συνδεθεί με παρεμπόδιση της αγγειοδιασταλτικής δράσης της ινσουλίνης⁴². Σε μία μελέτη, αναφέρεται αγγειοσύσπαση στο βραχίονα κατά την έγχυση ινσουλίνης σε συνοδό βαριά αντίσταση στην ινσουλίνη³⁷. Αυτό σημαίνει ότι, εκτός από την έννοια της αντίστασης στην πρόσληψη γλυκόζης, η υπερινσουλιναμία προάγει επίσης ένα διαταραγμένο προφίλ αγγειακής λειτουργίας και, επομένως, ανισορροπία μεταξύ των υπερτασικών και υποτασικών δράσεων της ορμόνης. Αυτό φαίνεται να είναι το σημείο-κλειδί στην κατανόηση της μακροχρόνιας εμπλοκής της ινσουλίνης στην πρόκληση υπέρτασης.^{43,44}

B. Λεπτίνη και νευροπεπτίδια

Η υπερλεπτιναμία είναι ένας ακόμη πιθανός κρίκος που συνδέει την παχυσαρκία με την ανάπτυξη υπέρτασης. Η λεπτίνη είναι μία πεπτιδική ορμόνη εκκρινόμενη από το λιπώδη ιστό σε άμεση αναλογία προς τη μάζα του. Η υπερλεπτιναμία θεωρείται ένα από τα βασικά γνωρίσματα του Μεταβολικού Συνδρόμου⁴⁵, συνυπάρχοντας ανεξάρτητα με τα άλλα στοιχεία του συνδρόμου αυτού, όπως η υπερινσουλιναμία, η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, η κοιλιακή παχυσαρκία, κ.τ.λ..

Η ποσότητα της λεπτίνης που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα στην κυκλοφορία προσδένεται στους βραχείας μορφής υποδοχείς της και μεταφέρεται διαμέσου του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού στον τοξοειδή πυρήνα (ARC), μία υποθαλαμική περιοχή μεγάλης βαρύτητας όσον αφορά τη μεταφορά ρυθμιστικών της όρεξης νευροπεπτιδίων στους περιφερικούς ιστούς. Οι πρωταρχικές επιδράσεις της λεπτίνης στα υποθαλαμικά νευρωνικά συστήματα περιλαμβάνουν ελάττωση στην κατανάλωση τροφής και αύξηση της θερμογένεσης και κατανάλωσης ενέργειας, μέσω διέγερσης της συμπαθητικής δραστηριότητας^{8,46}. Για την εκδήλωση των αποτελεσμάτων αυτών, εμπλέκονται δύο κύριες οδοί, η μία από τις οποίες εκδηλώνει μία θετική ρυθμιστική δράση διαμέσου της έκφρασης των POMC-παραγώγων πεπτιδίων (α -MSH), επαγόμενη από τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης, και η άλλη έχοντας τις αντίθετες επιδράσεις μέσω του πεπτιδίου Agouti (AgRP) και του νευροπεπτιδίου Y (NPY). Τα μόρια της α -MSH προσδένονται στους υποδοχείς της μελανοκορτίνης 3 και 4 (MC3R και

MC4R) όπου δρουν ως αγωνιστές, διεγείροντας το ΣΝΣ, αυξάνοντας την κατανάλωση ενέργειας και επίσης ενεργοποιώντας τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια. Πειράματα σε ποντίκια, καθώς και σε ανθρώπους με ανεπάρκεια λεπτίνης λόγω μεταλλάξεων στο γονίδιο έκφρασης της λεπτίνης (γονίδιο ob) αναδεικνύουν υψηλή επίπτωση παχυσαρκίας. Παρά το ότι η αύξηση της δραστηριότητας του ΣΝΣ αναπτύσσεται αργά, ώρες μετά την έγχυση λεπτίνης, πιστεύεται ότι μακροπρόθεσμα θα μπορούσε να διεγείρει την ανάπτυξη διαμεσολαβούμενης από το ΣΝΣ υπέρτασης. Οι καρδιαγγειακές δράσεις της λεπτίνης παρεμποδίζονται εντελώς κατά το συνδυασμένο α - και β -αδρενεργικό αποκλεισμό. Επιπλέον, τα χρόνια υπερτασικά αποτελέσματα της λεπτίνης θεωρούνται ταυτόχρονα ελεγχόμενα από την ενδοθηλιακή παραγωγή NO^{47,48}. Αποστέρηση του ενδοθηλιακής προέλευσης NO οδηγεί σε αξιοσημείωτη αύξηση της ΑΠ. Από την άλλη πλευρά, το AgRP είναι ένας ανταγωνιστής του συστήματος υποδοχέων MC3/MC4. Το AgRP εκφράζεται κατά τη νηστεία και οδηγεί σε αυξημένη κατανάλωση τροφής. Δεδομένου του γεγονότος ότι τα περισσότερα παχύσαρκα άτομα έχουν υψηλά επίπεδα κυκλοφορούσας λεπτίνης, θα αναμέναμε ενίσχυση των μεταβολικών δράσεων της λεπτίνης, και συνεπώς ελάττωση στην πρόσληψη τροφής σε συνδυασμό με αυξημένη θερμοϊδική παραγωγή. Ωστόσο, στις περιπτώσεις παχυσαρκίας φαίνεται να υπάρχει εκλεκτική αντίσταση στις μεταβολικές δράσεις της λεπτίνης^{47,49}, ενώ η δράση της στη διέγερση του συμπαθητικού τόνου παραμένει ανεπηρέαστη. Το ακριβές επίπεδο στο ΚΝΣ στο οποίο η ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας από τη λεπτίνη παρεμποδίζεται, ωστόσο, παραμένει ένα πεδίο διαφωνίας. Κάποια διαταραχή της μεταφοράς της λεπτίνης στον υποθάλαμο θα μπορούσε να είναι το αίτιο. Εκτός αυτού, η υπερέκφραση του αναστολέα της σηματοδότησης κυτοκίνης 3 (SOCS 3) που επάγεται από τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης, με λειτουργία μηχανισμού ανατροφοδότησης θεωρείται ότι σχετίζεται με την παθολογία της αντίστασης στη λεπτίνη⁵⁰.

Η στενή συσχέτιση της υπερλεπτιναμίας με την υπέρταση καθίσταται περισσότερο έκδηλη σε ποντίκια με καθολική γενετική ανεπάρκειας της λεπτίνης, τα οποία είναι ιδιαίτερα παχύσαρκα χωρίς όμως να παρουσιάζουν υπέρταση⁵¹. Η παχυσαρκία δεν προκαλεί σταθερή αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε ποντίκια και πιθανώς ούτε στον

άνθρωπο, και η απάντηση της ΑΠ στην παχυσαρκία είναι ενδεχομένως συνάρτηση και άλλων υποκείμενων γενετικών και νευροενδοκρινικών μηχανισμών⁵¹. Η ανεπάρκεια του MC4R καταργεί τις καρδιαγγειακές και μεταβολικές δράσεις της λεπτίνης σε παχύσαρκα MC4R (-/-) ποντίκια. Επομένως, ένα λειτουργικό MC4R είναι ουσιώδες για τις χρόνιες καρδιαγγειακές και μεταβολικές δράσεις της λεπτίνης⁵². Οι ορμόνες διέγερσης των μελανοκυττάρων (MSHs) κατέχουν σημαντικούς ρόλους στη θρέψη, τον ενεργειακό μεταβολισμό και τη φλεγμονή. Οι α- και γ-MSH προκαλούν οξεία άνοδο της ΑΠ και του καρδιακού ρυθμού μέσω κεντρικής διέγερσης της συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας⁵³. Η δράση αυτή της α-MSH διαμεσολαβείται από τον MC4R, ενώ η ανεπάρκεια της γ-MSH σε αρουραίους ή η αποδόμηση του MC3R οδηγεί σε αλατο-ευαίσθητη υπέρταση πιθανώς με κεντρικό μηχανισμό. Αυτή η ευαίσθητη στο άλας υπέρταση συνοδεύεται από την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη. Οι συμπαθητικο-διεγερτικές δράσεις της λεπτίνης ασκούνται κατά κύριο λόγο στους νεφρούς, τα επινεφρίδια και το φαιό λιπώδη ιστό. Η διέγερση του ΣΝΣ δεν είναι το μόνο μέσον με το οποίο η υπερλεπτιναιμία προκαλεί καρδιαγγειακά φαινόμενα. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου έχει επίσης αναφερθεί ως μία σημαντική παράμετρος των δράσεων της ινσουλίνης^{54,55}. Μάλιστα, πιστεύεται ότι η λεπτίνη προάγει την άμεση ενδοθηλιακή τοξικότητα μεταβάλλοντας την έκφραση της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO. Επιπλέον, ο περιαγγειακός λιπώδης ιστός αποτελεί μία πρόσθετη πηγή λεπτίνης, και μαζί με όλα τα παραπάνω προάγει την κυριαρχία των παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου.

Το νευροπεπτίδιο Υ (NPY) είναι ένας νευροδιαβιβαστής που επίσης εκφράζεται στην υποθαλαμική περιοχή ARC σε μεγάλο βαθμό κατά τη νηστεία, έχοντας ένα ορεξιογόνο αποτέλεσμα, συνδυαζόμενο με μείωση της θερμογένεσης και προς τα κάτω ρύθμιση των συμπαθητικών νευρώνων. Όλες οι αναφερθείσες δράσεις εξυπηρετούνται από την πρόσδεση του NPY στους υποδοχείς Y₁-Y₆ του υποθαλάμου. Φυσιολογικά, η έκφραση του NPY καταπιέζεται από τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης. Στο στάδιο αντίστασης στη λεπτίνη, ωστόσο, όπου τα μεταβολικά αποτελέσματα της λεπτίνης έχουν αμβλυνθεί, το NPY θεωρείται μάλλον υπερεκφραζόμενο. Αυτό σημαίνει ότι το NPY εκδηλώνει τη φυσιολογική αγγειοσυσπαστική δράση του⁵⁶

απελευθερούμενο από νευρωνικές θέσεις κατά τη συμπαθητική ενεργοποίηση σ'ένα μεγάλο βαθμό κατά τη διάρκεια της παχυσαρκίας.

Η αδιπονεκτίνη είναι μία πεπτιδική ορμόνη με προέλευση το λιπώδη ιστό, και ένα νεότερο αναγνωρισμένο ρυθμιστικό της ενεργειακής ισορροπίας μόριο. Φυσιολογικά, η αδιπονεκτίνη αντιπροσωπεύει ένα λιπολυτικό και ευαίσθητοποιητικό στην ινσουλίνη παράγοντα. Επιπλέον, αποτρέπει την εξέλιξη της αθηρογενετικής διαδικασίας διαμέσου αναστολής του σχηματισμού αφρωδών κυττάρων. Αλληλεπιδρά με τους περιφερικούς υποδοχείς AdipoR1 και AdipoR2, οι οποίοι επίσης ανιχνεύονται σε θέσεις του ΚΝΣ (ARC)⁵⁷. Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια αδιπονεκτίνης, η οποία οδηγεί σε αυξημένη θερμογένεση, παρ' όλο που δεν επηρεάζει την πρόσληψη τροφής. Ο ουσιώδης ρόλος της αδιπονεκτίνης κατά την παχυσαρκία έγκειται στο ότι τα επίπεδα αδιπονεκτίνης του πλάσματος σχετίζονται αντίστροφα με την αντίσταση στην ινσουλίνη⁵⁸. Σε ποντικούς με ένδεια αδιπονεκτίνης παρατηρούνται βαριά, επαγόμενη από τη δίαιτα αντίσταση στην ινσουλίνη και αθηρογένεση. Όλα τα παραπάνω σε συνδυασμό χαρακτηρίζουν την υποαδιπονεκτιναιμία, ένα συστατικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου στην παχυσαρκία.

Η γρελίνη είναι μία ορεξιογόνη ορμόνη εκκρινόμενη από τα οξύφιλα κύτταρα του στομάχου. Η παραγωγή της μεγιστοποιείται κατά τη νηστεία. Η γρελίνη αποτελεί τον ενδογενή αγωνιστή του υποδοχέα της αυξητικής ορμόνης στον υποθάλαμο⁴⁶. Παρ' όλο που η παραγωγή της γρελίνης καταστέλλεται κατά την παχυσαρκία, αναφέρονται περιπτώσεις ανίχνευσης υψηλών επιπέδων γρελίνης σε υπέρτατους ασθενείς με την παρουσία της παχυσαρκίας. Η θεραπεία απώλειας βάρους προκαλεί αύξηση των επιπέδων γρελίνης⁵⁹. Η γρελίνη βρέθηκε ότι ελαττώνει την ΑΠ, βελτιώνει τη λειτουργία του ενδοθηλίου και αναστέλλει το οξειδωτικό στρες των αγγείων σε αρουραίους με πρωτοπαθή υπέρταση⁶⁰.

Τα ενδοκανναβινοειδή αντιπροσωπεύουν παράγωγα πολυακόρεστων λιπαρών οξέων τα οποία συμμετέχουν σε ένα ευρύ σύστημα νευρορρυθμιστικής σηματοδότησης για τον έλεγχο της ισορροπίας μεταξύ πρόσληψης τροφής και κορεσμού. Το σύστημα αυτό απαρτίζεται από τα ενδογενή λιπίδια- κανναβινοειδή που παράγονται στην κυτταρική μεμβράνη των μετασυναπτικών κυττάρων και δύο τύπους συνδεδεμένων με G-πρωτεΐνες διαμε-

βρανικών υποδοχέων, τους CB1 και CB2. Οι υποδοχείς CB1 διαμεσολαβούν την ομοιοστάση ενέργειας, την κατανάλωση τροφής, το μεταβολισμό υδατανθράκων και λίπους, μέσω της έκφρασης του μορίου τους σ' ένα πλήθος κεντρικών και περιφερικών ιστών⁶¹. Εντοπίζονται κυρίως σε διάφορες θέσεις του ΚΝΣ και όταν ενεργοποιηθούν προκαλούν διέγερση της όρεξης, η οποία μακροπρόθεσμα δίνει γένεση σε ένα φαύλο κύκλο υπερλιπουργίας του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος-υψηλής θερμοιδικής πρόσληψης-παχυσαρκίας. Οι ίδιοι υποδοχείς βρίσκονται επίσης σε διάφορους περιφερικούς ιστούς, όπως στο λιπώδη ιστό, το ήπαρ, τους σκελετικούς μυς, το αγγειακό ενδοθήλιο και τις λείες μυϊκές ίνες. Η ενεργοποίηση του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος εμπλέκεται στη διαμεσολαβούμενη από τους CB1 πρόκληση υπότασης, η οποία συνδέεται με την αιμορραγική, τη σπληνική, την καρδιογενή καταπληξία καθώς και την προχωρημένη μορφή κίρρωσης του ήπατος⁶¹.

Η υπερλιπουργία του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος διεγείρει την ηπατική λιπογένεση διαμέσου της έκφρασης του παράγοντα μεταγραφής SREBP-1c και των ενζύμων-στόχων του, ακετυλο-CoA καρβοξυλάση και συνθάση των λιπαρών οξέων (FAS), ελαττώνοντας τη μυϊκή κατανάλωση οξυγόνου και την πρόσληψη γλυκόζης, προκαλώντας προς τα κάτω ρύθμιση της έκκρισης αδιπονεκτίνης στο λιπώδη ιστό και τελικά επηρεάζοντας τη μετάδοση των σημάτων κορεσμού από τη γαστρεντερική οδό. Καθίσταται, επομένως, προφανές ότι από τη διέγερση του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος πηγάζουν πολλαπλοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας κεντρικού τύπου, αντίστασης στην ινσουλίνη, διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη, υπερλιπιδαιμίας και ελαττωμένων ποσοτήτων αδιπονεκτίνης. Ο αποκλεισμός των υποδοχέων CB1 θα μπορούσε να αποτελέσει μία νέα θεραπευτική προσέγγιση στην ελάττωση του συνολικού καρδιομεταβολικού κινδύνου, ωστόσο οι ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες συνιστούν ένα μείζον ζήτημα. Μία πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι η μείωση του σωματικού βάρους που επιτυγχάνεται με τον αποκλειστή των CB1 rimonabant οφείλεται κατά κύριο λόγο σε αυξημένη κατανάλωση ενέργειας, παρά σε ελάττωση της διατροφικής πρόσληψης⁶². Μία μετα-ανάλυση του αποτελέσματος που επιφέρει το rimonabant στην ΑΠ αναφέρει ότι στην υπο-ομάδα των ασθενών με υπέρταση υπήρξε μέτρια πτώση της ΑΠ έναντι του placebo και πιθανώς προτείνει ένα υπερτασικό αποτέλεσμα

του φαρμάκου στο οποίο περιορίζεται η αναμενόμενη από την απώλεια βάρους ελάττωση της αρτηριακής πίεσης⁶³. Επίσης δεν παρατηρήθηκε ανεξάρτητο του σωματικού βάρους αποτέλεσμα του rimonabant στην αρτηριακή πίεση, και ο βαθμός της ελάττωσης ήταν για την ακρίβεια χαμηλότερος του αναμενόμενου για την απώλεια βάρους⁶⁴.

Γ. Ο ρόλος των κορτικοστεροειδών

Η υπόθεση ότι ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια συμμετέχει πιθανώς στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης στην παχυσαρκία υποστηρίζεται από την ύπαρξη ομοιοτήτων στο φαινότυπο μεταξύ του συνδρόμου Cushing και της σχετιζόμενης με την κεντρική παχυσαρκία νόσου. Τα γλυκοκορτικοειδή αυξάνουν την πρόσληψη τροφής και ελαττώνουν την κατανάλωση ενέργειας, ενώ προάγουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, τη συσσώρευση λίπους⁶⁵ και την υπέρταση^{66,67}. Πρότυπα της παχυσαρκίας σε αρουραίους χαρακτηρίζονται από υπερκορτικοστεροναμία παράλληλα με την πρόσληψη βάρους, που εξομαλύνεται μετά την επινεφριδεκτομή και επανεμφανίζεται με τη θεραπεία αναπλήρωσης με γλυκοκορτικοειδή. Παρ'όλο που τα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών του πλάσματος είναι φυσιολογικά στην ανθρώπινη ιδιοπαθή παχυσαρκία⁶⁸, έχει προταθεί ότι η δράση αυτών στο λιπώδη ιστό βρίσκεται αυξημένη. Στο λιπώδη ιστό των παχύσαρκων ατόμων ανευρίσκονται εκλεκτικά αυξημένα επίπεδα της 11-bHSD1^{69,70}, ενός ενζύμου που αναγεννά την ενεργό κορτιζόλη από ανενεργές 11-κετο-μορφές. Ποντίκια Ap2-HSD1 με αλλογενή σχετική υπερέκφραση του ενζύμου αυτού στα λιποκύτταρα αναπτύσσουν κοιλιακή παχυσαρκία με αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμία και υπέρταση. Σε αυτά ανευρίσκεται αυξημένη ευαισθησία στο αλάτι της τροφής και υψηλά επίπεδα αγγειοτενσινογόνου, AT-II και αλδοστερόνης πλάσματος. Η υπέρταση στα ίδια ποντίκια καταργείται με τη χορήγηση εκλεκτικών ανταγωνιστών των AT-1 υποδοχέων σε χαμηλή δόση⁷¹. Τα παραπάνω ευρήματα συνιστούν ότι μία τοπική ενεργοποίηση της δράσης των γλυκοκορτικοειδών δραστηριοποιεί το ΣΡΑΑ το οποίο ευθύνεται για μία αλατο-ευαίσθητη μορφή υπέρτασης στην παχυσαρκία.

IV. Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και μεταβολές στην αγγειακή δομή

Πολλά ευρήματα ενισχύουν την υπόθεση συμμετοχής της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην παθογένεια της υπέρτασης. Η παχυσαρκία

αντιπροσωπεύει μία κατάσταση φλεγμονής (αγγειακής και συστηματικής) που μπορεί να προκαλεί βλάβη του ενδοθηλίου. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, χαμηλά επίπεδα αντιπονεκτίνης σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα λεπτίνης πλάσματος θεωρούνται δεδομένα ενός προφίλ συμβατού με το Μεταβολικό Σύνδρομο. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα γλυκόζης και ΕΛΟ του πλάσματος προσεγγίζουν εκείνα της τοξικότητας. Υπό το φως αυτών των αλλαγών, μία σειρά οδών σηματοδότησης της ινσουλίνης επιφορτίζονται με δράσεις υπέρ της φλεγμονής και της ανεξέλεγκτης ενδοθηλιακής αύξησης που συνολικά προκαλούν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και τελικά υπέρταση.

Το NO, με προέλευση το αγγειακό ενδοθήλιο, προάγει την αγγειοδιαστολή ενώ ταυτόχρονα παρεμποδίζει τη φλεγμονή και την αιμοπεταλιακή συσσώρευση. Η ενεργοποίηση της ινσουλινο-ανεξάρτητης PI3-κινάσης, φυσιολογικά οδηγεί σε φωσφορυλίωση της eNOs (ενδοθηλιακής συνθάσης του NO) και συνακόλουθη αύξηση της παραγωγής του NO. Κατά την αντίσταση στην ινσουλίνη, αυτή η οδός υπολειπεται, προκαλώντας αναστολή της σύνθεσης NO, ενόσω η υπερινσουλιναιμία αυξάνει τα επίπεδα της αγγειοσυσταλτικής ET-1^{72,73}, καθώς η υπεύθυνη για την παραγωγή της ET-1 οδός της MAP-κινάσης παραμένει ανεπηρέαστη. Αυτό το γεγονός καταλήγει σε ανισορροπία μεταξύ αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσταλτικών δράσεων στο αγγειακό ενδοθήλιο. Ένας άλλος εξαρτώμενος από τη MAP-κινάση δρόμος αφορά την παραγωγή των μορίων προσκόλλησης VCAM-1, ICAM-1, E-σελεκτίνη από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, προάγοντας την προσκόλληση μονοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα.

Πέρα από τις δράσεις της ινσουλίνης, παρόμοιοι μηχανισμοί τίθενται σε λειτουργία λόγω των αυξημένων τιμών γλυκόζης και ΕΛΟ πλάσματος. Μία ποικιλία βιολογικά ενεργών παραγόντων γεννώνται στα κύτταρα του λιπώδους ιστού, συμπεριλαμβανόμενων των δραστικών ριζών οξυγόνου, προφλεγμονωδών και φλεγμονωδών μορίων (IL-1, IL-6, TNF- α , CRP), αγγειογενετικών παραγόντων (VEGF)⁷⁴, ρυθμιστών της αιμόστασης (PAI-1, TxA2) και πρωτεϊνών οξείας φάσης (SAA, CRP). Η ενεργοποίηση των NF- κ B και IKK- β ⁷⁵, λόγω της συσσώρευσης λίπους αποκτά ιδιαίτερη βαρύτητα για την εγκατάσταση μιας κατάστασης προφλεγμονής και προπηκτικότητας, αναδεικνύοντας έτσι την παρουσία μεταβληθείσας αγγειακής λειτουργίας, η οποία με τη σειρά της προδιαθέτει στην

ανάπτυξη υπέρτασης.

Προγενέστερες μελέτες επίσης αναφέρουν ότι το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα (IMT) του τοιχώματος των έσω καρωτίδων αρτηριών αυξάνει κατά τη μετακίνηση από το τεταρτημόριο που αντιπροσωπεύει το χαμηλότερο προς το τεταρτημόριο που αντιπροσωπεύει το υψηλότερο BMI. Το IMT βρέθηκε στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερο σε παχύσαρκα άτομα, συγκρινόμενα με άτομα φυσιολογικού βάρους, σε ομάδες ασθενών σταθμισμένες για την ηλικία, το φύλο και τις τιμές 24ωρης ΑΠ¹². Τα αποτελέσματα αυτά προτείνουν ότι η παχυσαρκία per se αποτελεί ένα παράγοντα μείζονος κινδύνου για την αθηροσκλήρωση των καρωτίδων αρτηριών. Το IMT στην ομάδα των παχύσαρκων βρέθηκε να συνδέεται με ανεξάρτητο τρόπο με τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας, στοιχείο που υποδηλώνει ότι η συνδεδεμένη με την παχυσαρκία υπεργλυκαιμία αποτελεί προγνωστικό παράγοντα της αθηροσκλήρωσης των καρωτίδων⁷⁵. Με την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης οι μεγάλες αρτηρίες καθίστανται σκληρότερες και πιθανώς συμβάλλουν στην υπέρταση της παχυσαρκίας.

V. Θεραπευτικές προσεγγίσεις στη σχετιζόμενη με την παχυσαρκία υπέρταση

I. Τροποποίηση του τρόπου ζωής

Οι τρέχουσες οδηγίες αξιολογούν τη μείωση του σωματικού βάρους ως την πρώτη και κύρια θεραπεία για τους παχύσαρκους, υπερτασικούς ασθενείς, προτείνοντας παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής³.

Μία δίαιτα χαμηλού θερμιδικού περιεχομένου, με αρχική μείωση της τάξης των 500 έως 1000 θερμίδων συνολικής ημερήσιας πρόσληψης πρέπει να προτείνεται σε πρώτη φάση. Στόχος αυτής της προσέγγισης είναι η μέτρια απώλεια βάρους (10% του ΒΣ σε διάστημα 6 μηνών), παρά ένας ακραίος διαιτητικός στόχος που γρήγορα ακολουθείται από επαναπρόσληψη βάρους. Συνιστώνται μέτριος περιορισμός της πρόσληψης άλατος, χαμηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών και χοληστερόλης σε συνδυασμό με αυξημένη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, και ακατέργαστων δημητριακών^{76,77}. Κάθε πρόγραμμα διατροφής πρέπει να συνοδεύεται από μέτρια φυσική άσκηση, ώστε να επιτυγχάνεται μείωση του σωματικού λίπους και διατήρηση της απώλειας βάρους⁷⁸. Η συμπληρωματική συμπεριφορική θεραπεία που περιλαμβάνει αυτοέλεγχο, ψυχολογική υποστήριξη και διαχείριση στρες μπορεί επίσης να αποδειχθεί βοηθητική.

II. Φαρμακευτική θεραπεία

Η φαρμακευτική θεραπεία των παχύσαρκων υπερτασικών περιλαμβάνει δύο κατηγορίες φαρμάκων: φάρμακα για ελάττωση του βάρους και αντιυπερτασικούς παράγοντες. Η πρώτη κατηγορία απαρτίζεται προς το παρόν από τρία φαρμακευτικά σκευάσματα: την ορλιστάτη, ένα δυσπορροφητικό του λίπους (αναστολέα της λιπάσης)⁷⁷, τη σιβουτραμίνη, ένα κατασταλτικό της όρεξης με κεντρική δράση (αναστολέας της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης)⁷⁷, και το rimonabant, ένα νεότερο αναστολέα των υποδοχέων CB1 στο ΚΝΣ και τους περιφερικούς ιστούς. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν την ελάττωση απορρόφησης των λιποδιαλυτών βιταμινών με τη χρήση ορλιστάτης. Ταχυκαρδία και αύξηση της ΑΠ έχουν αναφερθεί λόγω της χορήγησης σιβουτραμίνης, η οποία χορηγείται σε καλά ρυθμισμένους ως προς την υπέρταση παχύσαρκους ασθενείς. Άγχος και καταθλιπτική διαταραχή αποτελούν κοινές παρενέργειες του rimonabant. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων πρόσφατα συνέστησε την αναστολή διάθεσης του rimonabant στην αγορά για τη θεραπεία της παχυσαρκίας.

Όλες οι κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων θα μπορούσαν θεωρητικά να χορηγηθούν σε παχύσαρκους υπερτασικούς, υπάρχουν, ωστόσο, ορισμένοι περιορισμοί. Η χορήγηση διουρητικών φαρμάκων σε υψηλές δόσεις ενέχει τον κίνδυνο εμφάνισης υπεργλυκαιμίας, υπερχοληστερόλαιας και υπερωριχαιμίας, οι οποίες άλλωστε ήδη ενυπάρχουν στον παχύσαρκο πληθυσμό⁷⁹. Η χρήση των φαρμάκων αυτών από τους παχύσαρκους μεγεθύνει αυτές τις διαταραχές και ενδεχομένως εκλύει κρίση ουρικής αρθρίτιδας. Οι β-αναστολείς μπορεί επίσης να προκαλέσουν διαταραχή του μεταβολισμού υδατανθράκων και λιπιδίων, συνεπώς δεν θα πρέπει να αποτελούν θεραπεία πρώτης εκλογής στους παχύσαρκους υπερτασικούς, παρά την αντιυπερτασική τους αποτελεσματικότητα, εκτός εάν τίθεται κάποια ειδική ένδειξη. Οι β-αναστολείς παρουσιάζουν την επιπρόσθετη ανεπιθύμητη ενέργεια της εμφάνισης πρωτο-εμφανιζόμενου Σ.Δ., με αρνητικές προεκτάσεις στο σωματικό βάρος και την ευαισθησία στην ινσουλίνη^{80,81}. Αυτά τα αποτελέσματα ωστόσο καθίστανται εμφανή σε μικρότερο βαθμό με τους νεότερους αγγειοδιασταλτικούς β-αναστολείς, όπως η καρβεδιλόλη και η νεμπιλόλη⁸².

Φάρμακα πρώτης εκλογής για την υπέρταση

στην παχυσαρκία αποτελούν οι ανταγωνιστές των υποδοχέων ΑΤ και οι αναστολείς ΜΕΑ αμφοτεροί συνδεδεμένοι με μικρότερη επίπτωση εμφάνισης Σ.Δ.⁷⁹ σε σύγκριση με άλλες ουσίες, καθώς και ευεργετική επίδραση στη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας και τη νεφρική λειτουργία. Οι ανταγωνιστές διαύλων Ca^{++} αποτελούν εναλλακτική επιλογή ή μπορεί να προστίθενται στη θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων ΑΤ και α-ΜΕΑ σε περίπτωση που η μονοθεραπεία δεν επαρκεί για τη ρύθμιση της ΑΠ⁸³. Πρόκειται για μεταβολικά αδρανή φάρμακα ενώ επιπλέον δρουν ανασταλτικά στη βλάβη των οργάνων-στόχων της υπέρτασης. Οι θειαζίδες μπορεί να προστεθούν εφ' όσον η ΑΥ δεν ελέγχεται, παρά την ύπαρξη ανεπιθύμητων ενεργειών όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και η εμφάνιση Σ.Δ.⁷⁹. Άλλες συνυπάρχουσες διαταραχές όπως είναι η δυσλιπιδαιμία και ο Σ.Δ. θα πρέπει να αντιμετωπίζονται κατάλληλα με στόχο την ελάττωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου ο οποίος φαίνεται να είναι εξαιρετικά υψηλός στους παχύσαρκους ασθενείς.

III. Χειρουργικές μέθοδοι

Η εφαρμογή χειρουργικής θεραπείας με στόχο την απώλεια βάρους συνιστάται μόνο για περιπτώσεις ασθενών με κλινικά σοβαρή παχυσαρκία ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$) και υπέρταση⁷⁷. Τρεις μορφές εγχειρητικής παρέμβασης εφαρμόζονται: η λαπαροσκοπική οριζόντια γαστροπλαστική, με εφαρμογή ενός δακτυλίου σιλικόνης περιφερικά του ανωτέρου τμήματος του στομάχου προς περιορισμό της εισερχόμενης ποσότητας τροφής, η μέθοδος του γαστρικού by-pass κατά Roux-en-Y (λαπαροσκοπική ή ανοιχτή) στην οποία η τροφή παρακάμπτει το 12/δάκτυλο και η 12/δακτυλική παράκαμψη η οποία περιλαμβάνει τμηματική γαστρεκτομή και by-pass ενός τμήματος νήστιδας. Η εφαρμογή των παραπάνω μεθόδων περιορίζεται σε παθολογικά παχύσαρκους ασθενείς με υπέρταση και άλλες μείζονες σχετιζόμενες με την παχυσαρκία διαταραχές.

SUMMARY

Kotsis V, Papakatsika S, Tracatelli C, Stabouli S. Mechanisms of obesity-induced hypertension. Arterial Hypertension 2009; 18: 11-23.

Obesity is a common disorder that develops from the interaction between genotype and the environment and involves social, behavioral, cultural, physiological, metabolic and genetic factors. Health care

practitioners are encouraged to play a greater role to the management of obesity and the associated comorbidities such as hypertension, hyperlipidemia, and hyperinsulinemia/insulin resistance. The relationship between obesity and hypertension is well-established both in adults and children. Obese individuals exhibit higher levels of office as well as ambulatory blood pressure values from childhood to old age. Obese subjects have increased BP levels compared with non-obese even in the normotensive range. The combination of obesity, hypertension and other cardiovascular risk factors represents increased risk for adverse cardiovascular outcomes and raises considerations for aggressive treatment strategies. The mechanisms through which obesity directly causes hypertension are still an area of research. Human and animal data have elucidated the role of adipose-tissue derivatives (adipokines and cytokines), neurohumoral pathways, metabolic functions and modulation of pressor/depressor mechanisms. Although obesity-related hypertension may be the result of combination or overlap of these factors systematic review of the data concerning each mechanism would enhance our understanding of its contribution to the progression of the disease.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kotsis V, Stabouli S, Bouldin M, Low A, Toumanidis S, Zakopoulos N. Impact of obesity on 24-hour ambulatory blood pressure and hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 602-7.
2. Stabouli S, Kotsis V, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. Adolescent obesity is associated with high ambulatory blood pressure and increased carotid intimal medial thickness. *The Journal of Pediatrics* 2005; 147: 651-656.
3. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 2007; 25: 1105-1187.
4. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995; 25: 560-563.
5. Landsberg L, Krieger DR. Obesity, metabolism, and the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 1989; 2: 1255-1325.
6. Rocchini AP, Yang IQ, Gokee A. Hypertension and insulin resistance are not directly related in obese dogs. *Hypertension*. 2004; 43: 1011-1016.
7. Coatmellec-Taglioni G, Ribière C. Factors that influence the risk of hypertension in obese individuals. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12(3): 305-308.
8. Hall JE, Brands MW, Hildebrandt DA, Kuo J, Fitzgerald S. Role of sympathetic nervous system and neuropeptides in obesity hypertension. *Brazilian J Med Biol Research* 2000; 33: 605-618.
9. Wofford MR, Anderson DC Jr, Brown CA, Jones DW, Miller ME, Hall JE. Antihypertensive effect of alpha- and beta-adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2001; 14: 694-8.
10. Hall JE, Louis K. Dahl Memorial Lecture. Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity. *Hypertension* 1994; 23: 381-394.
11. Weyer C, Prattley RE, Snitker S, Spraul M, Ravussin E, Tataranni PA. Ethnic differences in insulinemia and sympathetic tone as links between obesity and blood pressure. *Hypertension* 2000; 36: 531-537.
12. Kotsis V, Stabouli S, Papamichael C, Zakopoulos N. Impact of obesity in intima media thickness of carotid arteries. *Obesity* 2006;14: 1708-15.
13. Stepiankowski KT, Goodfriend TL, Egan BM. Fatty acids enhance vascular a-adrenergic sensitivity. *Hypertension* 1995; 25: 774-778.
14. Oishi K, Zheng B, Kuo JF. Inhibition of Na,K-ATPase and sodium pump by protein kinase C regulators sphingosine, lysophosphatidylcholine and oleic acid. *The Journal of Biol Chem* 1990; 265: 70-75
15. Khan WA, Blobe G, Halpern A, et al. Selective regulation of protein kinase C isoenzymes by oleic acid in human platelets. *J Biol Chem* 1993; 268: 5063-5068.
16. Ordway R, Singer J, Walsh J. Direct regulation of ion channels by fatty acids. *TINS* 1991; 14: 96-100.
17. Hall JE, Brands MW, Dixon WN, Smith MJ. Obesity-induced hypertension. Renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension* 1993; 22: 292-299.
18. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Favilla S, Salvetti A. Angiotensin II and sympathetic activity in sodium-restricted essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 595-601.
19. Guyton AC. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control-its infinite gain! *Hypertension* 1990; 16: 725-730.
20. Hall JE. Mechanisms of abnormal sodium handling in obesity hypertension. *Am J Hypertens*. 1997; 10: S49-S55.
21. Ruano M, Silvestre V, Castro R, et al. Morbid obesity, hypertensive disease and the renin-angiotensin-aldosterone axis. *Obes Surg* 2005; 15(5): 670-6.
22. Kidambi S, Kotchen J, Grim C, et al. Association of Adrenal Steroids With Hypertension and the Metabolic Syndrome in Blacks. *Hypertension* 2007; 49: 704-711.
23. Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D, et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *The FASEB Journal* 2001; 15: 2727-2729.
24. Rocchini AP. Obesity hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 50S-52S.
25. Campbell DJ. Circulating and tissue angiotensin systems. *J Clin Invest* 1987;79: 1-6.
26. Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wolford MR, Dubbert PM. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci* 2002; 324(3): 127-137.
27. Dwyer TM, Bigler SA, Moore NA, Carroll JF, Hall JE. The altered structure of renal papillary outflow tracts in obesity. *Ultrastructural pathology* 2000; 24: 251-257.
28. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, D'Agati VD.

- Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney International* 2001; 59(4): 1498-1509.
29. *Deji N, Kume S, Araki S, et al.* Structural and functional changes in the kidneys of high-fat diet-induced obese mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008.
 30. *Chalmers L, Kaskel FJ, Bamgbola O.* The role of obesity and its bioclinical correlates in the progression of chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006;13(4): 352-364. (Abstract).
 31. *Hall JE, Brands MW, Henegar JR.* Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. *Ann N York Acad Sci* 2006; 892: 91-107.
 32. *Kume S, Uzu T, Araki S, Sugimoto T, Isshiki K.* Role of altered renal lipid metabolism in the development of renal injury induced by a high-fat diet. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2715-2723.
 33. *Valensi P, Assayag M, Busby M.* Microalbuminuria in obese patients with or without hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 574-579.
 34. *Praga M, Hernández E, Morales E, et al.* Clinical features and long-term outcome of obesity associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1790-1798.
 35. *Sechi M, Leonardo A.* Mechanisms of insulin resistance in rat models of hypertension and their relationships with salt sensitivity. *J Hypertens* 1999; 17(9): 1229-1237.
 36. *Anderson EA, Balou TW, Hoffman RP, Sinkey CA, Mark AL.* Insulin increases sympathetic activity but not blood pressure in borderline hypertensive humans. *Hypertension* 1992; 19: 621-627.
 37. *Gudbjörnsdóttir S, Elam M, Sellgren J, Anderson EA.* Insulin increases forearm vascular resistance in obese, insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens* 1996; 14: 91-97.
 38. *Landsberg L.* Diet, obesity and hypertension: A hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q J Med* 1986; 236: 1081-1090.
 39. *Sakaguchi T, Bray GA.* Intrahypothalamic injection of insulin decreases firing rate of sympathetic nerves. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987; 84: 2012-2014.
 40. *Hall JE.* Hyperinsulinemia: A link between obesity and hypertension? *Kidney International* 1993; 43: 1402-1417.
 41. *Creager MA, Liang CS, Coffman JD.* Beta adrenergic-mediated vasodilator response to insulin in the human forearm. *Am Soc Pharm Exper Ther* 1985; 235(3): 709-714 (Abstract).
 42. *Hall JE, Brands MW, Zappe DH, et al.* Hemodynamic and renal responses to chronic hyperinsulinemia in obese, insulin-resistant dogs. *Hypertension.* 1995; 25: 994-1002.
 43. *Julius S, Jamerson K.* Sympathetics, insulin resistance and coronary risk in hypertension: the "chicken-and-egg" question. *J Hypertens* 1994; 12: 495-502.
 44. *Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML.* Weight gain-induced blood pressure elevation. *Hypertension.* 2000; 35: 1135.
 45. *DeCourten M, Zimmet P, Hodge A, et al.* Hyperleptinemia: the missing link in the metabolic syndrome? *Diabetic Medicine* 1997; 14: 200-208.
 46. *Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S.* Appetite control. *Journal of Endocrinology* 2005; 184: 291-318.
 47. *Engeli S, Sharma A.* Emerging concepts in the pathophysiology and treatment of obesity-associated hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17(4): 355-359.
 48. *Kuo JJ, Jones Ob, Hall JE.* Inhibition of NO synthesis enhances chronic cardiovascular and renal actions of leptin. *Hypertension* 2001; 37: 670-676.
 49. *Correia ML, Haynes WG, Rahmouni K, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL.* The concept of selective leptin resistance: evidence from agouti yellow obese mice. *Diabetes* 2002; 51: 439-42.
 50. *Denis RGP, Bing C, Brocklehurst S, Harrold JA, Vernor RG, Williams G.* Diurnal changes in hypothalamic neuropeptide and SOCS-3 expression: effects of lactation and relationship with serum leptin and food intake. *J Endocr* 2004; 183: 173-181.
 51. *Mark AL, Shaffer RA, Correia ML, Morgan DA, Sigmund CD, Haynes WG.* Contrasting blood pressure effects of obesity in leptin-deficient ob/ob mice and agouti yellow obese mice. *J Hypertens* 1999; 17: 1949-53.
 52. *Tallam LS, da Silva AA, Hall JE.* Melanocortin-4 receptor mediates chronic cardiovascular and metabolic actions of leptin. *Hypertension* 2006; 48(1): 58-64.
 53. *Humphreys MH.* Cardiovascular and renal actions of melanocyte-stimulating hormone peptides. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16: 32-8.
 54. *Knudson JD, Payne GA, Borbouse L, Tune JD.* Leptin and mechanisms of endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10(6): 434-439.
 55. *Korda M, Kubant R, Patton S, Malinski T.* Leptin-induced endothelial dysfunction in obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295: H1514-21.
 56. *Lundberg JM, Pernow J, Franco-Cereceda A, Rudehill A.* Effects of antihypertensive drugs on sympathetic vascular control in relation to NPY. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10 Suppl 12: S51-S68.
 57. *Guillod-Maximin E, Roy AF, Vacher CM, et al.* Adiponectin receptors are expressed in hypothalamus and colocalized with POMC and NPY in rodent arcuate neurons. *J Endocr* 2008.
 58. *Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al.* Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocr Metab* 2001; 86(5): 1930-1935.
 59. *Hansen TK, Dall R, Hosoda H, et al.* Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002; 56: 203-6.
 60. *Kawczynska-Drozdz A, Olszanecki R, et al.* Ghrelin inhibits vascular superoxide production in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2006; 19: 764-7.
 61. *Herling AW, Kilp S, Elvert R, Haschke G, Kramer W.* Increased energy expenditure contributes more to the body weight-reducing effect of rimonabant than reduced food intake in Candy-fet wistar rats. *Endo-cri-*

- nology 2008;149(5): 2557-2566.
62. Pacher P, Mukhopadhyay P, Mohanraj R, Godlewski G, Btkai S, Kunos G. Modulation of the endocannabinoid system in cardiovascular disease. *Hypertension* 2008; 52(4): 601-607.
 63. Ruilope LM, Despres JP, Scheen A, et al. Effect of rimnabant on blood pressure in overweight/obese patients with/ without co-morbidities: analysis of pooled RIO study results. *J Hypertens* 2008; 26: 357-367.
 64. 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: 878-884.
 65. Kellendonk C, Eiden S, Kretz O, et al. Inactivation of the GR in the nervous system affects energy accumulation. *Endocrinology* 2002; 143: 2333-2340.
 66. Saruta T. Mechanism of glucocorticoid-induced hypertension. *Hypertension Research* 1996; 19: 1-8.
 67. Whitworth JA, Schyvens CG, Zhang Y, Mangos GJ, Kelly JJ. Glucocorticoid-induced hypertension: from mouse to man. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2001; 28: 993-996.
 68. Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 2004; 116: 337-350.
 69. Michailidou Z, Coll AP, Kenyon CJ, et al. Peripheral mechanisms contributing to the glucocorticoid hypersensitivity in POMC null mice treated with corticosterone. *J Endocr* 2007; 194: 161-170.
 70. Lindsay RS, Wake DJ, Nair S, et al. Subcutaneous adipose 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity and messenger ribonucleic acid levels are associated with adiposity and insulinemia in Pima Indians and Caucasians. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 2738-2744.
 71. Masuzaki H, Yamamoto H, Kenyon CJ, et al. Transgenic amplification of glucocorticoid action in adipose tissue causes high blood pressure in mice. *J Clin Invest* 2003; 112(1): 83-90.
 72. Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction. *Circulation* 2006; 113: 1888-1904.
 73. Montagnani M, Quon MJ. Insulin action in vascular endothelial potential mechanisms linking insulin resistance with hypertension. *Diab Obes Metabol* 2000; 2(5): 285-292.
 74. Ledoux S, Queguiner J, Msika S, et al. Angiogenesis associated with visceral and subcutaneous adipose tissue in severe human obesity. *Diabetes* 2008.
 75. Kim F, Pham M, Maloney E, et al. Vascular inflammation, insulin resistance and reduced nitric oxide production precede the onset of peripheral insulin resistance. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2008; 28: 1982-1988.
 76. Mancina G, Bousquet P, Elghozi JL, et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007; 25(5): 909-20.
 77. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; 2(suppl 6): 51S-209S.
 78. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 2284-2299.
 79. Mancina G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24: 3-10.
 80. Pischon T, Sharma AM. Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. *Obes Rev* 2001; 2: 275-280.
 81. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens* 1998; 11: 1258-1265.
 82. Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006; 24: 1397-1403.
 83. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-2816.