

Μηχανισμοί πρόκλησης υπέρτασης στο μεταβολικό σύνδρομο

Χ. Δημόπουλος
Α. Τραϊνού
Β. Κώτσης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί ένα από τα κυριότερα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου. Ωστόσο, οι μηχανισμοί που ευθύνονται για την εμφάνιση της υπέρτασης στο σύνδρομο αυτό, είναι περίπλοκοι και ακόμη υπό διερεύνηση. Η κεντρική παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπερδιέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, το οξειδωτικό "stress", η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, οι μεσολαβητές φλεγμονής (IL-6, TNF-α) και η αποφρακτική άπνοια ύπνου αποτελούν πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες ανάπτυξης αρτηριακής υπέρτασης στο μεταβολικό σύνδρομο.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια ο όρος «μεταβολικό σύνδρομο» είναι ένας από τους πιο συχνά χρησιμοποιούμενους όρους στην ιατρική. Περιγράφει τη συνύπαρξη σε ένα άτομο, μιας ομάδας διαταραχών που παρατηρούνται με μεγάλη συχνότητα στο δυτικό κόσμο και αποτελούν παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου^{1,2}. Στις κύριες αυτές μεταβολικές διαταραχές συμπεριλαμβάνονται η κεντρική παχυσαρκία, η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT), η δυσλιπιδαιμία και η υπέρταση. Διαταραχές οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα μια καταφανή αύξηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας³⁻⁵.

Η υψηλή αρτηριακή πίεση αποτελεί ένα δομικό στοιχείο του μεταβολικού συνδρόμου μιας και το μεταβολικό σύνδρομο εμφανίζεται σε περισσότερο από το 1/3 των υπέρτασικών ασθενών. Η αρτηριακή υπέρταση συμπεριλαμβάνεται στον ορισμό για το μεταβολικό σύνδρομο, όπως προτάθηκε από τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας (WHO), τη διεθνή ομοσπονδία διαβητικών (IDF), την ευρωπαϊκή ομάδα για τη μελέτη της αντίστασης στην ινσουλίνη (EGIR), την επιτροπή που εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας (National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III, NCEP/ATPIII) στα πλαίσια των αομόδιων φορέων των Η.Π.Α., την ένωση κλινικών ενδοκρινολόγων της Αμερικής (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE), και πολύ πιο πρόσφατα της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (American Heart Association) σε συνεργασία με το Διεθνές Ινστιτούτο Καρδιάς, Πνευμόνων και Αίματος (National Heart,

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

Lung and Blood institute)^{2-5,8}.

Είναι λοιπόν εμφανές ότι τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης είναι ισχυρά συνδεδεμένα με το μεταβολικό σύνδρομο και άρα με την κεντρικού τύπου παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη⁹, τα οποία αποτελούν τα κύρια παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου αυτού.

ΚΥΡΙΟΤΕΡΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί για την ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης στο μεταβολικό σύνδρομο παρατίθενται στην εικόνα 1.

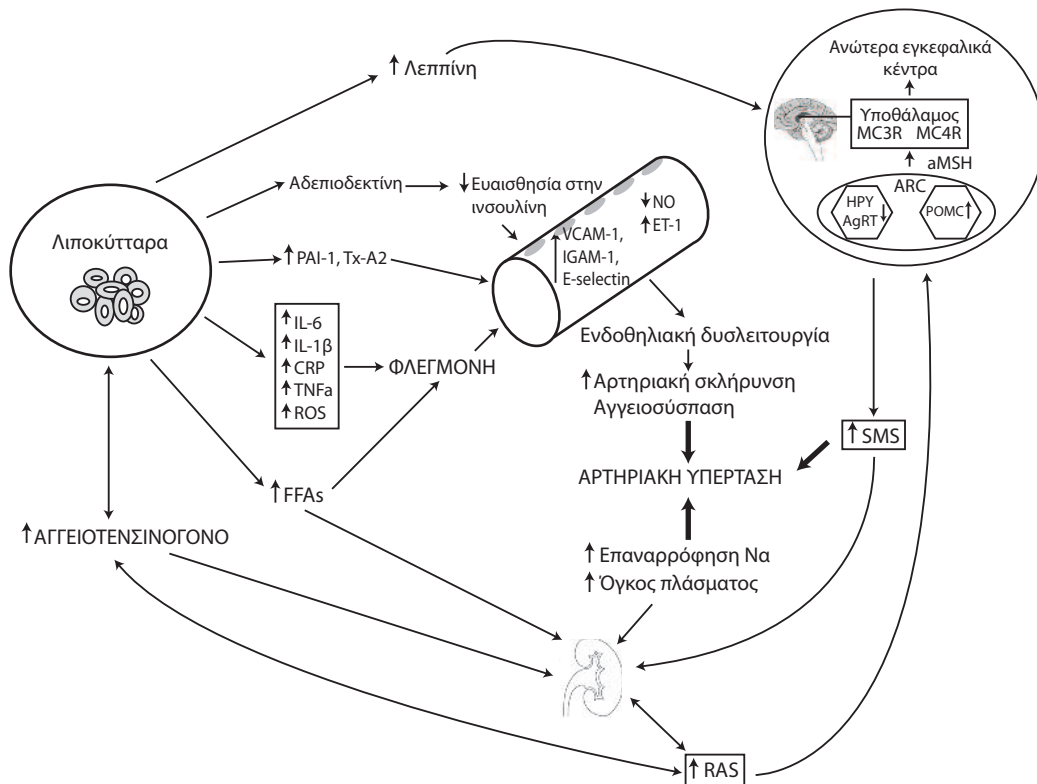
Κεντρική παχυσαρκία

Η υπερβολική πρόσληψη τροφής και η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, αποτελούν τη γενεσιουργό αιτία για τις διαστάσεις επιδημίας που έχει λάβει σε παγκόσμια κλίμακα, η παχυσαρκία, τα τελευταία χρόνια. Η υπεργλυκαιμία, η υπερλιπιδαιμία και η υπέρταση ανευρίσκονται σχεδόν πάντα στα παχύσαρκα άτομα^{10,11}. Η κεντρικού τύπου πα-

χυσαρκία θεωρείται ότι κατέχει θεμελιώδη ρόλο στην ταυτόχρονη ανάπτυξη των παραπάνω διαταραχών^{12,13,14,15}. Πρόσφατες μελέτες απέδειξαν ότι ο λιπώδης ιστός παράγει μια ομάδα βιοδραστικών ουσιών, χαρακτηριζόμενες ως αδιποκυτοκίνες. Η έκκριση των αδιποκυτοκινών μεταβάλλεται κατά την εξέλιξη της παχυσαρκίας, η οποία ως γνωστό, προκαλεί μεταβολικές διαταραχές. Όπως φαίνεται στην εικόνα 1 ο συσσωρευμένος σπλαχνικός λιπώδης ιστός, παράγει και εκκρίνει αδιποκυτοκίνες όπως είναι η λεπτίνη, ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF-α), η ιντερλευκίνη-6 (Interleukin-6), το αγγειοτενσινογόνο και τα μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα (NEFA), τα οποία προκαλούν αύξηση της αρτηριακής πίεσης¹⁶. Είναι λοιπόν καταφανές ότι η παχυσαρκία, η οποία αποτελεί την κυριότερη αιτία του μεταβολικού συνδρόμου, σχετίζεται άμεσα με την ανάπτυξη της αρτηριακής υπέρτασης στο σύνδρομο αυτό, μέσω μιας ποικιλίας οδών (εικόνα 1).

Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η αντίσταση στην ινσουλίνη, είναι το κύριο παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό του μεταβολικού συνδρόμου. Διάφοροι μηχανισμοί συνδέουν την



Εικόνα 1. Μηχανισμός ανάπτυξης αρτηριακής υπέρτασης στο μεταβολικό σύνδρομο.

αντίσταση στην ινσουλίνη με την υπέρταση στο μεταβολικό σύνδρομο.

Μελέτες έχουν αποδείξει ότι η ινσουλίνη διεγείρει την επαναρρόφιση του νατρίου στο νεφρικό σωληνάριο¹⁷⁻¹⁹. Αυτή η «αντινατριουρητική» δράση της ινσουλίνης, μπορεί να αυξηθεί στα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη (και άρα στα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο), πράγμα που μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της υπέρτασης²⁰. Ο Strazzullo και οι συνεργάτες του εξέτασαν τη σχέση μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου και της επαναρρόφησης του νατρίου από το νεφρικό σωληνάριο²¹. Στη μελέτη αυτή, το FPRNA (Proximal Fractional Sodium Re-absorption), ήταν σημαντικά μεγαλύτερο σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, από ότι σ' αυτά χωρίς μεταβολικό σύνδρομο²¹. Επιπλέον, σε άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία, το ηλικιακά προσαρμοσμένο FPRNA, ήταν αισθητά υψηλότερο σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη, από ότι σ' αυτά χωρίς αντίσταση²¹. Επίσης, η αντίσταση στην ινσουλίνη συνδέεται με την ανάπτυξη της αρτηριακής υπέρτασης των ευαίσθητων στο αλάτι ατόμων, μέσα από το αντινατριουρητικό αποτέλεσμα της ινσουλίνης²².

Οι *in vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι η ινσουλίνη διεγείρει τόσο την παραγωγή, όσο και την δράση της ενδοθηλίνης-I στο αγγειακό τοίχωμα²³. Η *in vivo* μελέτη έχει επίσης αποδείξει, ότι η υψηλή τιμή της ινσουλίνης στον ορό, σχετίζεται με μια αύξηση της ενδοθηλίνης-I στην κυκλοφορία τόσο σε υγιή όσο και σε άτομα με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη²³. Ο υποδοχέας της ενδοθηλίνης-I ανταγωνίζεται αποτελεσματικά τη χαμηλή αρτηριακή πίεση σε ζωϊκά μοντέλα, με αντίσταση στην ινσουλίνη και αρτηριακή υπέρταση.

Υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος

Τόσο η συγκέντρωση των κατεχολαμινών στον ορό όσο και η μυϊκή δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (Muscle Sympathetic Nervous Activity-MSNA) βρέθηκαν σημαντικά αυξημένες σε παχύσαρκα άτομα σε σύγκριση με ισχνά²⁴. Παράλληλα, μελέτες ετών έδειξαν ότι το MSNA ήταν σημαντικά μεγαλύτερο σε άτομα με κεντρικού τύπου παχυσαρκία απ' ότι σε αυτά με περιφερικού τύπου²⁴. Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα θερμοκρασίας σώματος σε κατάσταση ηρεμίας, καθώς και η δυσλειτουργία των τασεοϋποδοχέων, αναφέρεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην

ανάπτυξη της υπέρτασης στο μεταβολικό σύνδρομο²⁷. Σε άτομα με αποφρακτική άπνοια ύπνου (Obstructive Sleep Apnea-OSA), βρέθηκε υψηλή συχνότητα εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου²⁸⁻²⁹, καθώς και συσχέτιση του OSA με την υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Στα παχύσαρκα άτομα, το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης παρουσιάζει αυξημένη δραστηριότητα, γεγονός που οδηγεί στην εμφάνιση υπέρτασης³⁰. Άλλωστε, τόσο το σύστημα αυτό, όσο και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, είναι συνδεδεμένα με μια θετική σχέση παλίνδρομης αλληλορύθμισης (Feedback)³¹. Η αντίσταση στην ινσουλίνη (Insulinresistance), τα αυξημένα επίπεδα της λεπτίνης και των μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων (NEFA), έχει βρεθεί ότι αποτελούν τους πλέον πιθανούς παράγοντες όσον αφορά την αύξηση της νευρικής δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος³². Τα NEFA αναφέρεται ότι ενώ από την μια πλευρά αυξάνουν την αρτηριακή πίεση του αίματος, αυξάνουν τον καρδιακό ρυθμό, ενεργοποιούν τον α1-αδρενεργικό υποδοχέα του αγγειακού τοιχώματος, από την άλλη μειώνουν την ευπάθεια των τασεοϋποδοχέων, την αγγειοδιαστολή του εξαρτημένου ενδοθηλίου και την αγγειακή ενδοτικότητα³³. Ταυτόχρονα η ανοχή στην ινσουλίνη, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα της λεπτίνης στο πλάσμα. Η λεπτίνη όμως έχει αναφερθεί ότι αυξάνει την νευρική δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος. Παρατηρούμε λοιπόν, ότι η εξαρτημένη από τη λεπτίνη αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, μπορεί να συμβάλλει στη συνδεδεμένη με την παχυσαρκία αρτηριακή υπέρταση^{34,35}.

Οξειδωτικό stress και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου

Σε πειράματα με ποντίκια με μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο προκλήθηκε μετά από μακροχρόνια χορήγηση τροφών υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος και επεξεργασμένων ζαχάρων³⁶, βρέθηκε ότι η υπέρταση συνδέεται με το οξειδωτικό stress³⁷, την αδρανοποίηση του ακόρεστου νιτρικού οξέος (NO), τα χαμηλά επίπεδα του ενζύμου NO-συνθάση (NOS) και τον ενδοθηλιακό ενεργοποιητή αυτού (Endothelial NOS Activator). Άρα λοιπόν, τόσο το οξειδωτικό stress όσο και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να συνδέονται με την ανάπτυξη της αρτηριακής υπέρτασης στο μεταβολικό σύνδρομο³⁸. Επιπλέον πρόσφατα δεδομένα, δεί-

χουν ότι το οξειδωτικό stress, σχετίζεται με την κατακράτηση Νατρίου και την ευαισθησία στο αλάτι³⁹.

Στα μη διαβητικά άτομα η λιπιδική υπεροξειδωση απεικονίζεται από τις τιμές του ενεργοποιημένου θειοβαρβιτουρικού οξέος στο πλάσμα και της 8-epi-prostaglandin-F2a στα ούρα, τα οποία συσχετίζονται σημαντικά και θετικά με το δείκτη μάζας-σώματος (BMI) και την περιφέρεια της μέσης, καταδεικνύοντας συνεπώς ότι η συσσώρευση λίπους σχετίζεται με το οξειδωτικό stress στους ανθρώπους⁴⁰. Τα στοιχεία της μελέτης του Framingham Offspring (Διπλή-διασταυρούμενη μελέτη), από 2002 μη διαβητικά άτομα, έδειξαν ότι το συστηματικό οξειδωτικό stress συνδέεται με την αντοχή στην ινσουλίνη⁴⁰. Η τελευταία προκαλεί ελάττωση της δράσης της φωσφατιδυλινοσιτόλης 3-κινάσης (Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) στο ενδοθήλιο, διαταράσσοντας την ισορροπία ανάμεσα στην παραγωγή νιτρικού οξέος και στην έκκριση ενδοθηλίνης-1, προκαλώντας μ' αυτόν τον τρόπο ενδοθηλιακή δυσλειτουργία⁴¹. Επιδημιολογικές μελέτες των τελευταίων ετών υποστηρίζουν ισχυρά ότι υπάρχει αμοιβαία σχέση μεταξύ της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας –η οποία συμβάλλει στην ανάπτυξη της αρτηριακής υπέρτασης – και της αντοχής στην ινσουλίνη⁴¹. Σε μια μελέτη παρατήρησης διαπιστώθηκε δυσλειτουργία του ενδοθελίου και ελάττωση της επαγόμενης από αύξηση της αιματικής ροής αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας, η οποία προηγείται και καθορίζει τη μελλοντική ανάπτυξη της υπέρτασης⁴².

Ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης

Το σύστημα ρενίνη-αγγειοτενσίνη (RAS), συμβάλλει σημαντικά στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, επηρεάζοντας τη νεφρική λειτουργία και διαμορφώνοντας τον αγγειακό τόνο. Η δραστηριότητα του (RAS) φαίνεται να ρυθμίζεται από την πρόσληψη τροφής. Έτσι, μελέτες σε τρωκτικά (στα οποία χορηγούνται μεγάλες ποσότητες τροφής) αναφέρουν αυξημένη σύνθεση της αγγειοτενσίνης II στα λιποκύτταρα⁴³. Το αγγειοτενσινογόνο, μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης, και ο υποδοχέας του γονιδίου της αγγειοτενσίνης I αποτυπώνονται ευρέως στον ανθρώπινο λιπώδη ιστό⁴⁴, γι' αυτό και η παραγωγή αγγειοτενσίνης II και του αγγειοτενσινογόνου στο λιπώδη ιστό μπορεί να βρεθεί αυξημένη στα παχύσαρκα άτομα. Ο Goodfriend και οι συνεργ-

γάτες μέτρησαν τα επίπεδα της τιμής της αλδοστερόνης στο πλάσμα, σε ενήλικες με διαφορετικές τιμές δεικτών μάζας-σώματος⁴⁵ και βρήκαν ότι αυτές ήταν υψηλότερες σε παχύσαρκα άτομα >30. Το αποτέλεσμα αυτό δεν μπορούσε όμως να ερμηνευτεί με βάση τη ρενίνη και το κάλιο⁴⁵, αλλά ερμηνεύτηκε με βάση την ενδοκοιλιακή παχυσαρκία. Άλλωστε, αυξημένα επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης έχουν παρατηρηθεί σε άτομα με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, σε σύγκριση με άτομα χωρίς αυτούς⁴⁶. Επίσης, έχει αναφερθεί ότι η αλδοστερόνη του πλάσματος συνδέεται σε μεγάλο βαθμό, τόσο με το μεταβολικό σύνδρομο όσο και με την υπέρταση η οποία σχετίζεται με την παχυσαρκία^{47,48}.

Υπάρχουν πολλές μελέτες, που δείχνουν ότι η αγγειοτενσίνη II αναστέλλει τη δράση της ινσουλίνης, μέσω του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης I, στον μυϊκό χιτώνα των αγγείων, επεμβαίνοντας με το σήμα της ινσουλίνης, μέσω της PI3K και του καταλυτικού ενζύμου κινάση B(Akt). Αυτή η ανασταλτική δράση της αγγειοτενσίνης II, μετριάζεται μέσω της διέγερσης της δραστηριότητας του RhoA και του οξειδωτικού stress⁴⁹. Αυξημένη δραστηριότητα του RhoA και ROS ενεργοποιούν την αλυσιδωτή αντίδραση PI3K/Akt, με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή του NO στα ενδοθηλιακά κύτταρα και την αύξηση της αγγειοσύσπασης⁴⁹. Ενεργοποιημένο RAS μπορεί να συμβάλλει στη δημιουργία υπέρτασης στο μεταβολικό σύνδρομο.

Αυξημένη έκκριση μεσολαβητών φλεγμονής

Πρόσφατες μελέτες παρατήρησης, έδειξαν ότι η υψηλή ευαισθησία της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), ανεξάρτητα από λοιπούς παράγοντες, εμφανίζει πρόσθετη προγνωστική αξία σε όλα τα επίπεδα του μεταβολικού συνδρόμου⁵⁰. Ο Ridker PM και οι συνεργάτες του πρότειναν την προσθήκη της hsCRP ως κλινικό κριτήριο του μεταβολικού συνδρόμου⁵⁰. Διαταραχές της παραγωγής των μεσολαβητών φλεγμονής, έχουν αναφερθεί ότι εμπλέκονται στην ανάπτυξη υπέρτασης. Στη μελέτη «Υγεία Γυναίκων», βρέθηκε ότι υπάρχει θετική σχέση μεταξύ των επιπέδων της CRP του ορού και του κινδύνου εμφάνισης επεισοδίου υπέρτασης⁵¹. Ο Grundy SM δείχνει μια σημαντική σχέση ανάμεσα στη φλεγμονή, την υπέρταση και το μεταβολικό σύνδρομο⁵².

Ο TNF-α εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης στο μεταβολικό σύνδρομο. Ο TNF-α διεγείρει την παραγωγή της ενδοθηλίνης I και του αγγειοτενσινογόνου^{53,54}. Η θέση του γονιδίου του

TNF-α φαίνεται να εμπλέκεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη σε άτομα με μετρίου βαθμού υπέρταση⁵⁵. Η συγκέντρωση του TNF-α στον ορό έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται θετικά με τη συστολική αρτηριακή πίεση και την αντίσταση στην ινσουλίνη⁵⁶. Επιπλέον, αυξημένη έκκριση του TNF-α παρατηρήθηκε στα μονοκύτταρα των υπέρτασικών ασθενών⁵⁷.

Η IL-6 είναι μια πολυλειτουργική κυτοκίνη, η οποία μεσολαβεί στην απάντηση της φλεγμονής. Πρόσφατη μελέτη, επισημαίνει ότι η αρτηριακή πίεση αποτελεί έναν σημαντικό και ανεξάρτητο δείκτη της συγκέντρωσης της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) σε ορό γυναικών⁵⁸. Η IL-6 διεγείρει τόσο το κεντρικό όσο και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα με πιθανό αποτέλεσμα την υπέρταση⁵⁹⁻⁶⁰. Η χορήγηση της IL-6 προκαλεί αύξηση του καρδιακού ρυθμού καθώς και των επιπέδων της νορεπινεφρίνης σε ορό των γυναικών⁶¹. Παράλληλα, η IL-6 προκαλεί αύξηση τόσο του αγγειοτενσινογόνου, όσο και της αγγειοτενσίνης II στο πλάσμα⁶² και εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης.

Αποφρακτική άπνοια ύπνου

Πρόσφατη μελέτη έδειξε, ότι από τους 146 ασθενείς με αποφρακτική άπνοια ύπνου (OSA), 88 (δηλαδή 60%) εμφάνισαν μεταβολικό σύνδρομο⁶³, τονίζοντας με αυτόν τον τρόπο την υψηλή εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με OSA. Παράλληλα, η ίδια μελέτη επισημαίνει ότι η αναλογία με υπέρταση ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα με αποφρακτική άπνοια ύπνου (77%), από ότι στην ομάδα χωρίς OSA (51%), δείχνοντας έτσι την ύπαρξη μιας σημαντικής σχέσης ανάμεσα στην αρτηριακή υπέρταση και την αποφρακτική άπνοια ύπνου^{63,65}.

Η OSA σχετίζεται στις μελέτες σταθερά με την υπέρταση και την κεντρικού τύπου-σπλαχνική παχυσαρκία, αλλά η ανοχή στην ινσουλίνη και η δυσλιπιδαιμία δεν είναι σταθερό εύρημα σε όλες τις μελέτες^{64,65}. Παρατηρούμε λοιπόν, ότι η σπλαχνική παχυσαρκία είναι ένα αδιευκρίνιστο ζήτημα όσον αφορά στη μελέτη της σχέσης μεταξύ του OSA και του μεταβολικού συνδρόμου.

Το σύνδρομο άπνοιας ύπνου χαρακτηρίζεται από αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, αυξημένη συγκέντρωση της νορεπινεφρίνης στο πλάσμα και μείωση της ευαισθησίας του τασεοϋποδοχέων (Baroreflex sensitivity)^{28,29,66}, η οποία προκαλεί ενεργοποίηση του συμπαθητικού, με τρόπο παρόμοιο με αυτόν που

έχει παρατηρηθεί στο μεταβολικό σύνδρομο. Στην OSA, τα νυχτερινά επεισόδια υποξίας και υπερκαπνίας, προκαλούν διέγερση των αρτηριακών χημειοϋποδοχέων, τα οποία θα μπορούσαν να διεγείρουν το συμπαθητικό⁶⁶. Η υπερλεπτιναιμία, η ανοχή στην ινσουλίνη, τα υψηλά επίπεδα της αγγειοτενσίνης II και της αλδοστερόνης, το οξειδωτικό stress, η φλεγμονή και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, έχουν επίσης δείξει ότι αποτελούν πιθανούς μηχανισμούς, μέσω των οποίων ο OSA μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη της υπέρτασης⁶⁷.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η σπλαχνική παχυσαρκία, η ανοχή στην ινσουλίνη, το οξειδωτικό stress, η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, οι μεσολαβητές φλεγμονής και η αποφρακτική άπνοια ύπνου, έχουν προταθεί σαν πιθανοί παράγοντες για την ανάπτυξη υπέρτασης στο μεταβολικό σύνδρομο. Οι παραπάνω παράγοντες, μπορεί να προκαλέσουν υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, αγγειοσπασση, αύξηση του ενδαγγειακού όγκου και ελάττωση της αγγειοδιαστολής, με επακόλουθο την ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης στο μεταβολικό σύνδρομο.

SUMMARY

Dimopoulos H, Traianou A, Kotsis V. Mechanisms of hypertension development in the metabolic syndrome. *Arterial Hypertension* 2012; 21: 29-36.

High blood pressure is a main constituent of the metabolic syndrome. However, the underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome are very complicated and remain under research. Insulin resistance, endothelial dysfunction, visceral obesity, sympathetic overactivity, activated renin-angiotensin system, oxidative stress, increased inflammatory mediators and obstructive sleep apnea have been suggested to be possible factors to develop hypertension in the metabolic syndrome. Here, we will discuss how these factors influence on development of hypertension in the metabolic syndrome.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Σαραφίδης Π, Λαζαρίδης Α. Μεταβολικό σύνδρομο και αρτηριακή υπέρταση. *Globalactivitieskey*. Αθήνα, 2005: 13-62.

2. *vanZwieten PA, Mancia G.* The metabolic syndrome-a therapeutic challenge. *Van Zuiden Communications, Alphen aan den Rijn, the Netherlands, 2005: 5-7.*
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001 285: 2486-2497.
4. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complication. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health Organization, Geneva; 1999.
5. *Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M.* Concordance between the 2005 International Diabetes Federation definition for diagnosing metabolic syndrome with the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III and the World Health Organization definitions. *Diabetes Care* 2005; 28: 2588-2589.
6. *Cuspidi C, Meani S, Fusi V, et al.* Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 2004, 22: 1991-1998.
7. *Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, et al.* Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1817-1822.
8. *Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JJ, Smith SC Jr, Lenfant C.* American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute: Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438.
9. *Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Järvinen H.* Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Hypertension* 1997; 30: 1144-1149.
10. *Kaplan NM.* The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-1520.
11. *Reaven GM.* Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993; 44: 121-131.
12. *Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S.* Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987; 36: 54-59.
13. *Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G.* Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res* 2010 May; 33(5): 386-93.
14. *Stabouli S, Papakatsika S, Kotsis V.* The role of obesity, salt and exercise on blood pressure in children and adolescents. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011 Jun; 9(6): 753-61.
15. *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 Apr; 45(4): 602-7.
16. *Katagiri H, Yamada T, Oka Y.* Adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals. *Circ Res* 2007; 101: 27-39.
17. *Miller JH, Bogdonoff MD.* Antidiuresis associated with administration of insulin. *J Appl Physiol* 1954; 6:509-512.
18. *Nizet A, Lefebvre P, Crabbe J.* Control by insulin of sodium potassium and water excretion by the isolated dog kidney. *Pflugers Arch* 1971; 323: 11-20.
19. *DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ.* The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975; 55: 845-855.
20. *Sechi LA.* Mechanisms of insulin resistance in rat models of hypertension and their relationships with salt sensitivity. *J Hypertens* 1999; 17: 1229-1237.
21. *Strazzullo P, Barbato A, Galletti F, et al.* Abnormalities of renal sodium handling in the metabolic syndrome. Results of the Olivetti Heart Study. *J Hypertens* 2006; 24: 1633-1639.
22. *Rocchini AP.* Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10: 287-294.
23. *Sarafidis PA, Bakris GL.* Insulin and endothelin: an interplay contributing to hypertension development? *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 379-385.
24. *Grassi G, Dell'Oro R, Facchini A, Quarti Trevano F, Bolla GB, Mancia G.* Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J Hypertens* 2004; 22: 2363-2369.
25. *Julius S, Krause L, Schork NJ, et al.* Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens* 1991; 9: 77-84.
26. *Julius S, Jamerson K.* Sympathetics, insulin resistance and coronary risk in hypertension: the 'chicken-and-egg' question. *J Hypertens* 1994; 12: 495-502.
27. *Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, et al.* Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005; 48: 1359-1365.
28. *Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK.* Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 1067-1074.
29. *Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP.* Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 735-741.
30. *Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al.* Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995; 25: 560-563.
31. *Grassi G.* Renin-angiotensin-sympathetic crosstalks in hypertension: reappraising the relevance of peripheral interactions. *J Hypertens* 2001; 19: 1713-1716.
32. *Egan BM.* Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 247-254.
33. *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: 12-9.
34. *Correia ML, Haynes WG.* Obesity-related hypertension: is there a role for selective leptin resistance? *Curr Hypertens Rep* 2004; 6(3): 230-235.
 35. *Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, et al.* The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007; 25: 909-920.
 36. *Barnard RJ, Roberts CK, Varon SM, Berger JJ.* Diet-induced insulin resistance precedes other aspects of the metabolic syndrome. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1311-1315.
 37. *Roberts CK, Barnard RJ, Sindhu RK, Jurczak M, Ehdaie A, Vaziri ND.* A high-fat, refined-carbohydrate diet induces endothelial dysfunction and oxidant/antioxidant imbalance and depresses NOS protein expression. *J Appl Physiol* 2005; 98: 203-210.
 38. *Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al.* Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1752-1761.
 39. *Sarafidis PA, Bakris GL.* The antinatriuretic effect of insulin: an unappreciated mechanism for hypertension associated with insulin resistance? *Am J Nephrol* 2007; 27: 44-54.
 40. *Meigs JB, Larson MG, Fox CS, Keaney JF Jr, Vasan RS, Benjamin EJ.* Association of oxidative stress, insulin resistance, and diabetes risk phenotypes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2007; 30: 2529-2535.
 41. *Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ.* Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113: 1888-1904.
 42. *Rossi R, Chiurlia E, Nuzzo A, Cioni E, Origliani G, Modena MG.* Flow-mediated vasodilation and the risk of developing hypertension in healthy postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1636-1640.
 43. *Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, Boschmann M, Janke J, Ailhaud G.* The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 807-825.
 44. *Engeli S, Gorzelniak K, Kreutz R, Runkel N, Distler A, Sharma AM.* Co-expression of renin-angiotensin system genes in human adipose tissue. *J Hypertens* 1999; 17: 555-560.
 45. *Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE.* Aldosterone in obesity. *Endocr Res* 1998; 24: 789-796.
 46. *Egan BM, Stepniakowski K, Goodfriend TL.* Renin and aldosterone are higher and the hyperinsulinemic effect of salt restriction greater in subjects with risk factors clustering. *Am J Hypertens* 1994; 7: 886-893.
 47. *Bochud M, Nussberger J, Bovet P, et al.* Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome. *Hypertension* 2006; 48: 239-245.
 48. *Kidambi S, Kotchen JM, Grim CE, et al.* Association of adrenal steroids with hypertension and the metabolic syndrome in blacks. *Hypertension* 2007; 49: 704-711.
 49. *Sowers JR.* Insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H1597-1602.
 50. *Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM.* Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004; 109: 2818-2825.
 51. *Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM.* C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290: 2945-2951.
 52. *Grundy SM.* Inflammation, hypertension, and the metabolic syndrome. *JAMA* 2003; 290(22): 3000-3002.
 53. *Kahaleh MB, Fan PS.* Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 163-167.
 54. *Brasier AR, Li J, Wimbish KA.* Tumor necrosis factor activates angiotensinogen gene expression by the Rel A transactivator. *Hypertension* 1996; 27: 1009-1017.
 55. *Pausova Z, Deslauriers B, Gaudet D, Tremblay J, Kotchen TA, Laroche P.* Role of tumor necrosis factor-alpha gene locus in obesity and obesity-associated hypertension in French Canadians. *Hypertension* 2000; 36: 14-19.
 56. *Zinman B, Hanley AJ, Harris SB, Kwan J, Fantus IG.* Circulating tumor necrosis factor-alpha concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 272-278.
 57. *Dorffle Y, Latsch C, Stuhlmuller B, Schreiber S, Scholze S, Burmester GR.* Preactivated peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999; 34: 113-117.
 58. *Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, et al.* Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1154-1159.
 59. *Papanicolaou DA, Petrides JS, Tsigos C, et al.* Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. *Am J Physiol* 1996; 271: E601-605.
 60. *Besedovsky HO, del Rey A.* Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996; 17: 64-102.
 61. *Torpy DJ, Papanicolaou DA, Lotsikas AJ, Wilder RL, Chrousos GP, Pillemer SR.* Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 872-880.
 62. *Takano M, Itoh N, Yayama K, Yamano M, Ohtani R, Okamoto H.* Interleukin-6 as a mediator responsible for inflammation-induced increase in plasma angiotensinogen. *Biochem Pharmacol* 1993; 45: 201-206.
 63. *Parish JM, Adam T, Facchiano L.* Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 467-472.
 64. *Kono M, Tatsumi K, Saibara T, et al.* Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* 2007; 131: 1387-1392.

65. *Lam JC, Ip MS.* An update on obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 484-489.
66. *Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK.* Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 772-776.
67. *Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK.* Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 1067-1074.