

Η πλαστικότητα του μεταβολώματος στην υπέρταση και την παχυσαρκία

Μ. Ποικιλίδου¹
Ο. Τζαβέ³

Μ. Γιαβροπούλου²
Π. Ζεμπεκάκης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με τον όρο μεταβολωμική (metabolomics) αναφερόμαστε στον ποιοτικό και ποσοτικό προσδιορισμό των επιπέδων όλων των κυτταρικών μεταβολιτών (υδρογονάνθρακες, αμινοξέα, σάκχαρα, λιπαρά οξέα, οργανικά οξέα, στεροειδή, πεπτιδία) ενός βιολογικού συστήματος που παρατηρούνται την δεδομένη χρονική στιγμή. Ενώ με τον όρο μεταβόλωμα στο σύνολο των μεταβολιτών. Με τον τρόπο αυτό μπορούμε να παρακολουθήσουμε τις αλλαγές τους λόγω φυσιολογικών ή μη παραγόντων μέσω του μεταβολικού αποτυπώματος (metabolic fingerprint). Η κατανόησή μας για την παθοφυσιολογία της υπέρτασης παραμένει ελλιπής. Η ταυτοποίηση βιοδεικτών της ιδιοπαθούς υπέρτασης αποτελεί μακροχρόνιο στόχο τόσο για την ανακάλυψη των μηχανισμών υπέρτασης όσο και για την εξατομίκευση της θεραπείας. Παρόμοιοι είναι και οι στόχοι για την παχυσαρκία. Η μεταβολωμική μπορεί να συμβάλει σημαντικά στην κατανόηση μηχανισμών αλλά και την ανάπτυξη φαρμάκων, για τα μεταβολικά νοσήματα όπως είναι η παχυσαρκία, αλλά και σε άλλες κλινικές καταστάσεις όπως είναι η αυξημένη αρτηριακή πίεση. Η παρακάτω ανασκόπηση συνοψίζει δεδομένα από μελέτες του μεταβολώματος στην υπέρταση, την παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: υπέρταση, μεταβολωμική, μεταβόλωμα, παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με τον όρο πλαστικότητα αναφερόμαστε στην ιδιότητα ενός γονότυπου να παράγει ποικίλους φαινότυπους, ως απόκριση στις περιβαλλοντικές συνθήκες στις οποίες υπόκειται.

Πριν από 10 χρόνια ζήσαμε την επανάσταση των -omics και την ανάπτυξη της βιολογίας συστημάτων. Με λίγα λόγια, οι οργανισμοί δεν αποτελούνται από μεμονωμένα αθροίσματα γονιδίων, πρωτεϊνών και μεταβολιτών. Η βιολογία συστημάτων επιχειρεί να εξετάσει τα βιολογικά συστήματα στην ολότητά τους λαμβάνοντας υπ' όψιν και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ όλων των επιπέδων της κυτταρικής λειτουργίας¹.

Πράγματι, ενώ η επανάσταση στον χώρο της βιολογίας συστημάτων ξεκίνησε με την ανάπτυξη της γονιδιωματικής (Genomics), την ανάλυση του μεταγραφικού προτύπου με μικροσυστοιχίες DNA (Transcriptomics), και την πρωτεομική (Proteomics) που αναφέρεται στην υψηλής απόδοσης ποιοτική και ποσοτική ανάλυση των πρωτεϊνών, γίνεται ολοένα και πιο ξεκάθαρο ότι η ολιστική μελέτη της κυτταρικής λειτουργίας απαιτεί υψηλής απόδοσης ανάλυση και του τελικού προϊόντος ενός βιολογικού συστήματος, δηλαδή του μεταβολισμού. Η μεταβολωμική (Metabolomics) έρχεται, λοιπόν, να συμπληρώσει τις υψηλής απόδοσης τεχνικές, γεφυρώνοντας την απόσταση μεταξύ γονότυπου και φαινοτύπου.

Ένας κλάδος στον οποίο η μεταβολωμική μπο-

¹Κέντρο Αριστείας στην Υπέρταση, Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ ²1^ο Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Λαϊκό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αθηνών ³Τμήμα Χημικών Μηχανικών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

✉ **Αλληλογραφία:** Μαρία Ποικιλίδου, MD, MSc, PhD • Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ • Στ. Κυριακίδη 1 54636, Θεσσαλονίκη • E-mail: pikilidou@gmail.com

ρεί να συμβάλλει ως προς την κατανόηση μηχανισμών αλλά και την ανάπτυξη φαρμάκων, είναι τα μεταβολικά νοσήματα όπως είναι η παχυσαρκία, αλλά και σε άλλες κλινικές καταστάσεις όπως είναι η αυξημένη αρτηριακή σκληρία και η υπέρταση.

Η κατανόησή μας για την παθοφυσιολογία της υπέρτασης παραμένει ελλιπής. Νέες γενετικές και γονιδιωματικές προσεγγίσεις για την θεραπεία της υπέρτασης έχουν χρησιμοποιηθεί για σχεδόν 50 χρόνια, ενώ οι ανακαλύψεις κοινών μεταλλάξεων που επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση (ΑΠ) αντιπροσωπεύουν <4% της διακύμανσης της ΑΠ.

Ο εντοπισμός των βιοδεικτών της ιδιοπαθούς υπέρτασης αποτελεί μακροχρόνιο στόχο τόσο για την ανακάλυψη των μηχανισμών υπέρτασης όσο και για την εξατομίκευση της θεραπείας. Για παράδειγμα, οι μεταλλάξεις της ρενίνης φάνηκαν αρχικά υποσχόμενες για την επιλογή χλωροθαλιδόνης ή προπρανολόλης στη θεραπεία της υπέρτασης, αλλά η χρησιμότητά τους δεν είναι ξεκάθαρη. Σε σύγκριση με τη γονιδιωματική, η μεταβολομική υποσχεται να παρέχει πληροφορίες σχετικά με τους μηχανισμούς που διέπουν την υπέρταση, την πρόβλεψη της εξέλιξης της νόσου ή / και νέες θεραπείες. Ενώ οι μεταβολομικές προσεγγίσεις έχουν χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό δεικτών υπέρτασης, αυτές οι μελέτες ήταν λίγες σε αριθμό και περιορισμένης ισχύος. Δεν έχουν αναφερθεί προηγούμενες μελέτες μεταβολομικής σε σχέση με προοπτικές μεταβολές της ΑΠ².

Η παρακάτω ανασκόπηση θα πραγματευτεί την πλαστικότητα του μεταβολώματος και τη σημασία του στην παχυσαρκία, την αρτηριακή σκληρία και την υπέρταση.

Μεταβολομική – Ορισμός

Με τον όρο μεταβολομική (metabolomics) αναφερόμαστε στον ποιοτικό και ποσοτικό προσδιορισμό των επιπέδων όλων των κυτταρικών μεταβολιτών (υδρογονάνθρακες, αμινοξέα, σάκχαρα, λιπαρά οξέα, οργανικά οξέα, στεροειδή, πεπτιδία) ενός βιολογικού συστήματος που παρατηρούνται την δεδομένη χρονική στιγμή. Ενώ με τον όρο μεταβόλωμα στο σύνολο των μεταβολιτών. Έτσι λοιπόν μπορούμε να παρακολουθήσουμε τις αλλαγές τους λόγω φυσιολογικών ή μη παραγόντων μέσω του μεταβολικού αποτυπώματος στα βιολογικά υγρά (metabolic fingerprint).

Οι μεταβολίτες ορίζονται ως το προϊόν μεταβο-

λικών δραστηριοτήτων ή ως παράγοντες που συμμετέχουν σε μεταβολικές διεργασίες. Θεωρούνται μόρια σχετικά μικρότερα σε σχέση με άλλα βιομόρια, όπως οι πρωτεΐνες και τα νουκλεϊκά οξέα. Οι ίδιοι μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε πρωτογενείς και δευτερογενείς. Οι πρωτογενείς μεταβολίτες θεωρούνται ιδιαίτερα σημαντικοί ακόμη και για την επιβίωση ενός οργανισμού, ενώ αντίθετα η έλλειψη ή η διαταραχή των δευτερογενών μπορεί να οδηγήσει σε παθολογική κατάσταση. Το μεταβόλωμα είναι γνωστό ως η ποσοτική περιγραφή όλων των ενδογενών χαμηλού μοριακού βάρους συστατικών (μικρότερα του 1 μkDa) σε ένα βιολογικό δείγμα και προσφέρει το συνολικό μεταβολικό προφίλ ενός οργανισμού για τη δεδομένη χρονική στιγμή κάτω από οριοθετημένες συνθήκες^{3,4}. Η επιστήμη της μεταβολομικής επιτρέπει τη μελέτη της σύνθεσης / σύστασης ενός οργανισμού ή βιολογικού συστήματος. Η αξιολόγηση του μεταβολικού προφίλ ενός βιολογικού συστήματος θεωρείται snapshot της δεδομένης κατάστασης. Με τον τρόπο αυτό μπορούν να πραγματοποιηθούν μελέτες εκτίμησης της μεταβολής του προφίλ αυτού προσφέροντας έτσι κατάλληλους βιοδείκτες στη διάγνωση, τη θεραπεία κτλ. (μη επεμβατικούς).

Η μεταβολομική, δηλαδή η ποσοτική ανάλυση των μεταβολιτών και των χαμηλού μοριακού βάρους ενδιάμεσων προϊόντων, έχει αναδειχθεί ως ένα εργαλείο για να κατανοήσουμε πώς οι μεταβολίτες μεταβάλλονται στις φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις⁵.

Οι τελευταίες περιλαμβάνουν μεταβολικά νοσήματα όπως τη δυσλιπιδαιμία, το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) αλλά και άλλα νοσήματα όπως η υπέρταση⁶⁻¹¹, η καρδιακή ανεπάρκεια¹², ακόμη και η νόσος COVID-19¹³.

2.4 Πλεονεκτήματα μεταβολομικής σε σχέση με τα άλλα -omics

- Περιλαμβάνει όλα τα επίπεδα κυτταρικής ρύθμισης, δηλαδή την ρύθμιση που συντελείται σε επίπεδο μεταγραφής, μετάφρασης και μεταμεταφραστικών τροποποιήσεων¹⁴.
- Από τα τέσσερα επίπεδα πληροφορίας ο μεταβολισμός συνδέεται πιο άμεσα με τον φαινότυπο και την φυσιολογία ενός βιολογικού συστήματος. Ο μεταβολισμός αποτελεί το τελικό προϊόν του κυττάρου και δείχνει τι πραγματικά συμβαίνει σε αυτό¹⁴.

- Οι μεταβολομικές αναλύσεις ανά δείγμα είναι πολύ πιο οικονομικές από τις άλλες αναλύσεις των -omics και για τον λόγο αυτό μελλοντικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ευρέως σε νοσοκομεία και εργαστήρια¹⁴.
- Δεν επηρεάζεται μόνο από τον γονότυπο. Αντιθέτως προσδιορίζει πώς τα επίπεδα όλων των μεταβολιτών αντιδρούν τόσο σε γενετικές όσο και σε περιβαλλοντικές αλλαγές.
- Λόγω του πολύπλοκου μεταβολικού δικτύου που αποτελείται από πολλές στενά συνδεδεμένες αντιδράσεις ακόμη και ελάχιστες διαφοροποιήσεις στο πρωτόμα (αλλαγή στις συγκεντρώσεις λίγων ενζύμων) μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντικές διαφορές στην συγκέντρωση πολλών μεταβολιτών. Έτσι λοιπόν οι αλλαγές παρουσιάζονται πιο ενισχυμένες¹⁴.

Βιολογικά δείγματα για ανάληψη μεταβολώματος

Αίμα: Παρέχει μια μεταβολική επισκόπηση ή «αποτύπωμα» ενός βιολογικού συστήματος στο σύνολό του. Εύκολη, ελάχιστα επεμβατική συλλογή δειγμάτων. Αντανακλά τις αλλαγές στον μεταβολισμό των ιστών σχεδόν αμέσως. Απαιτεί αποπρωτεϊνοποίηση για φασματομετρία μάζας. Μπορεί να μην αντικατοπτρίζει τις αλλαγές σε επίπεδο ιστού. Ενδέχεται να μην εμφανιστούν μεταβολές στη ροή μεταβολίτη εντός/μεταξύ των ιστών.

Ούρα: Παρέχει μια μεταβολική επισκόπηση ή «αποτύπωμα» ενός βιολογικού συστήματος στο σύνολό του. Εύκολη, μη επεμβατική συλλογή δειγμάτων. Λιγότερο πολύπλοκη σύνθεση βιολογικών υγρών σε σύγκριση με το αίμα (τουλάχιστον σε υγιή άτομα). Αντιπροσωπεύει μια περίοδο αρκετών ωρών συστηματικού μεταβολισμού, έτσι δεν είναι σε θέση να παρέχει μεταβολικές πληροφορίες σε μικρότερες χρονικές κλίμακες. Περιέχει υψηλές συγκεντρώσεις ουρίας επιβλαβείς για τα όργανα της φασματομετρίας μάζας. Μπορεί να περιέχει πρωτεΐνη σε άρρωστα άτομα που μπορούν να επηρεάσουν την ανάλυση. Το μεταβλητό pH αποτελεί μια πρόκληση για την ανάλυση nuclear magnetic resonance (NMR).

Ιστός: Παρέχει εξαιρετικά επιλεκτικές πληροφορίες μεταβολιτών. Τεχνικά απαιτητική, χρονοβόρα και δαπανηρή συλλογή δειγμάτων. Σύνθετη και πειραματικά δύσκολη εκχύλιση μεταβολίτη. Συνήθως απαιτούνται περισσότερα από 20 mg ιστού.

Πρωτογενής κυτταροκαλλιέργεια: Ομοιογενής. Μπορεί να υποβληθεί σε περαιτέρω πειραματισμό. Επαρκής ποσότητα κυτταρικού υλικού για NMR μπορεί να είναι δύσκολη⁸.

Χάρτες θερμότητας – Heatmap

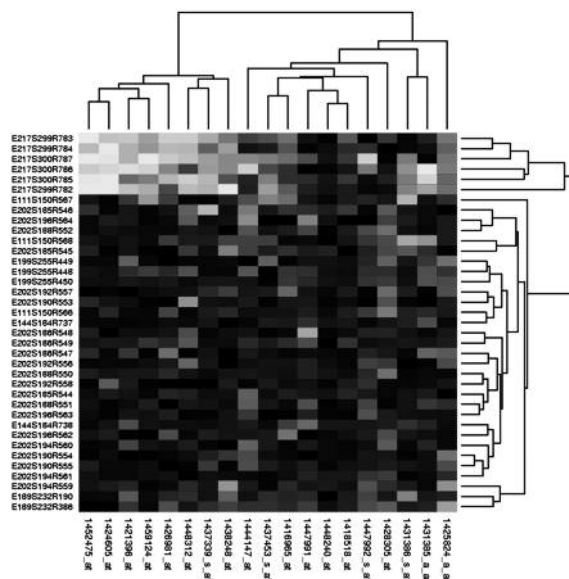
Αυτό που προκύπτει ως αποτέλεσμα από τη φασματομετρία μάζας είναι ένας χάρτης θερμότητας (heatmap).

Ένας χάρτης θερμότητας είναι μια τεχνική οπτικοποίησης δεδομένων που δείχνει το μέγεθος ενός φαινομένου ως χρώμα σε δύο διαστάσεις. Η διακύμανση του χρώματος μπορεί να είναι απόχρωση ή ένταση, δίνοντας προφανείς οπτικές ενδείξεις στον αναγνώστη σχετικά με το πώς το φαινόμενο συγκεντρώνεται ή ποικίλλει στο διάστημα (Εικόνα 1).

Τυπικά ένας τέτοιος χάρτης θερμότητας μπορεί να δείξει αύξηση ή μείωση μιας πρωτεΐνης-μεταβολίτη σε σχέση με διάφορα κλινικά χαρακτηριστικά.

Μεταβολομική στην υπέρταση

Μελέτες σύγκρισης έδειξαν ότι οι παχύσαρκοι και φυσιολογικού βάρους ενήλικες έχουν σημαντικές διαφορές στην κυκλοφορία των αμινοξέων, λιπιδίων και του μεταβολισμού. Όλοι οι δείκτες αυτοί συσχετίζονται και με την αρτηριακή σκληρία και την υπέρταση¹⁵. Επιπλέον, διαταραχές σε μερικές από αυτές τις οδούς μεταβολισμού όχι μόνο συσχετίζονται με τους καθιερωμένους καρδιομεταβολικούς βιοδείκτες κινδύνου, όπως αντίσταση στην ινσουλίνη, ανεξάρτητα από την κατάσταση του βάρους,



αλλά αποτέλεσαν και προβλεπτικούς δείκτες μελλοντικής καρδιαγγειακής νόσου^{15,16}.

Στη μελέτη Bogalusa η ολική (untargeted) μελέτη του μεταβολώματος με τη βοήθεια της φασματομετρίας μάζας αποκάλυψε 24 καινούριους μεταβολίτες που συσχετίστηκαν με την υπέρταση.

Οι εντοπισθέντες μεταβολίτες περιελάμβαναν τρεις μεταβολίτες αμινοξέων και νουκλεοτιδίων από υπο-οδούς μεταβολισμού ιστιδίνης, πυριμιδίνης ή τρουπτοφάνης, επτά συμπαράγοντες και μεταβολίτες βιταμινών ή ξενοβιοτικών από τον μεταβολισμό ασκορβικού και αλταρικού οξέος, βακτηριακές / μυκητιακές, χημικές και συστατικών τροφίμων υπο-οδούς, 10 λιπιδικούς μεταβολίτες από το εικοσανοειδές, τη φωσφατιδυλοχολίνη, τη φωσφατιδυλαιθανολαμίνη και τις υπο-οδούς μεταβολισμού των σφιγγολιπιδίων και τέσσερις ακόμη ανώνυμους μεταβολίτες¹⁷.

Μια άλλη μελέτη μεταβολομικής σε έναν πληθυσμό 896 νορμοτασικών μαύρων ανδρών και γυναικών που ακολούθησαν πάνω από 10 χρόνια μια διαφορά 1 SD στον μεταβολίτη ορού 4-υδροξυϊππουρικό (επίσης ένα τελικό προϊόν του μεταβολισμού πολυφαινόλης από την εντερική μικροχλωρίδα) συσχετίστηκε με 17% υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης υπέρτασης, ακόμη και μετά τη διόρθωση για συμβατικούς παράγοντες κινδύνου που περιελάμβαναν την αρχική ΑΠ¹⁸.

Σε άτομα με υπέρταση και χρόνια νεφρική νόσο οι μεταβολίτες ασπαρτυλγλυκοζαμίνη, 1-6 διφωφορική φρουκτόζη, *p*-ακετυλσερίνη, είχαν σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης. Αντίθετα η φωσφοκρεατινίνη, το δωδεκανεδιοικό οξύ και ο φώσφορος συσχετίστηκαν αρνητικά με την υπέρταση. Οι τελευταίοι μεταβολίτες έχουν δείξει ενεργητική δράση στην υπέρταση¹⁹.

Ένας άλλος τομέας της υπέρτασης που μπορεί το μεταβόλωμα να φανεί χρήσιμο είναι στην πρόβλεψη της υπέρτασης κήσης και της προεκλαμψίας. Μεταβολομικά προφίλ ούρων προέβλεψαν την προεκλαμψία και την υπέρταση κήσης σε ευαισθησία 51,3% και 40%, αντίστοιχα, με τα ψευδώς θετικά να κυμαίνονται στο 10% και το hippurate ως τον πιο σημαντικό μεταβολίτη για την πρόβλεψη. Μεταβολομικός ορός προφίλ προέβλεψε προεκλαμψία και υπέρταση κήσης σε ευαισθησία 15% και 33%, αντίστοιχα, με τα αυξημένα επίπεδα λιπιδίων και το αθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ ως την πιο σημαντική παράμετρο για την πρόβλεψη²⁰.

Τα ατομικά προφίλ μεταβολιτών αναφέρθηκε ότι έχουν διακριτική ικανότητα να ξεχωρίζουν τις προεκλαμπτικές από τις φυσιολογικές εγκυμοσύνες, τόσο πριν όσο και μετά τη διάγνωση. Τα λιπίδια και οι καρνιτίνες ήταν μεταξύ των πιο συχνά αναφερόμενων μεταβολιτών²¹.

Το μεταβόλωμα έχει εφαρμογές και στην ανθεκτική υπέρταση^{10,22}.

Η μεταβολομική χαρτογράφηση σε μία μελέτη έδειξε 19 μεταβολίτες που αυξήθηκαν και 13 μεταβολίτες που μειώθηκαν σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου¹⁰.

Η μεταβολομική πιστεύεται ότι μπορεί να βοηθήσει και στη διάκριση μεταξύ της ιδιοπαθούς και δευτεροπαθούς υπέρτασης. Πράγματι σε μία μελέτη 155 μεταβολιτών, βρέθηκε ότι 31 από αυτούς ήταν διαφορετικοί μεταξύ της ιδιοπαθούς και δευτεροπαθούς υπέρτασης. Υπάρχουν δηλαδή διαφορετικές μεταβολικές υπογραφές οι οποίες είναι πολλά υποσχόμενες για τους τρόπους με τους οποίους θα διακρίνουμε τις δύο αυτές κατηγορίες υπέρτασικών ασθενών²³.

Η μελέτη Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors Study (PIVUS), επεδίωξε να ανακαλύψει συσχετίσεις κυκλοφορούντων μεταβολιτών με συστολικές και διαστολικές μεταβολές της ΑΠ για τον εντοπισμό οδών που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης. Η μελέτη PIVUS παρακολούθησε 504 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 70-80 ετών με έως και τρεις μετρήσεις ΑΠ σε ύπτια θέση και δύο μετρήσεις μεταβολομικής πλάσματος σε μια πενταετή περίοδο παρακολούθησης. Πέντε ευρήματα εντοπίστηκαν στην κοόρτη PIVUS να συσχετίζονται με διαστολική ΑΠ [γλυκερολιπίδια, κεραμίδιο (d18:1, C24:0), τριακυλογλυκερόλη (C16:0, C16:1), ελαϊκό οξύ (C18:cis(9)1) και χοληστερυνλεστέρα (C16:0)]. Από αυτές, η διακυλογλυκερόλη (36:2) και η μονοακυλογλυκερόλη (18:0), δύο γλυκερολιπίδια, συσχετίστηκαν με διαστολική μεταβολή της ΑΠ στην κοόρτη επικύρωσης. Παραδόξως, όλοι αυτοί οι μεταβολίτες δείχνουν λιπιδικές οδούς που θα μπορούσαν να υποδηλώνουν ότι, σε αυτές τις κοόρτες ηλικιωμένων ατόμων, η προκαλούμενη από δυσλιπιδαιμία αθηροσκλήρωση και η σχετιζόμενη με αυτήν αυξημένη αρτηριακή σκληρία οδηγούν στις γνωστές σχετιζόμενες με την ηλικία μειώσεις της διαστολικής ΑΠ που παρατηρήθηκαν στη μελέτη PIVUS²⁴.

Δεδομένα έχουμε και από μια μελέτη που δια-

πίστωσε ότι οι μικροβιακοί μεταβολίτες του εντέρου μπορούν να ρυθμίσουν την αρτηριακή πίεση¹⁰. Οι μεταβολίτες στα ούρα βρέθηκαν να σχετίζονται με την κατανάλωση νατρίου και την αρτηριακή πίεση σε μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή²⁵.

Η γήρανση και τα αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών δεικτών καθώς και η οξειδωμένη LDL (ox-LDL) συσχετίζονται με την αρτηριακή σκληρία. Η αρτηριακή σκληρία αυξάνεται ακόμα και σε υγιή άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Αν και ο ακριβής μηχανισμός της αρτηριακής γήρανσης που οφείλεται στην ηλικία (age-related) δεν είναι πλήρως κατανοητός, οι αλλαγές σε πολλούς ενδογενείς μεταβολίτες μπορεί εν μέρει να αυξάνουν το οξειδωτικό στρες, την φλεγμονή και την αρτηριακή σκληρία²⁶.

Τέλος σε μία άλλη μελέτη μεταβολομικής φάνηκε ότι σε άτομα με περιφερική αγγειακή νόσο η αορτική PWV συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την τυροσίνη και την οξειδωμένη LDL¹.

Μεταβολομική και μεταβολικό σύνδρομο και παχυσαρκία

Η ανακάλυψη οδών που σχετίζονται με τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο είναι ένας από τους στόχους της μεταβολομικής. Σε μία μελέτη που συνδύασε ασθενείς από τη μελέτη Framingham (n=1015) και από τη μελέτη Malmo (n=746), βρέθηκε ότι οι μεταβολικοί παράγοντες κινδύνου (παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, υψηλή αρτηριακή πίεση και δυσλιπιδαιμία) συσχετίστηκαν με πολλαπλούς μεταβολίτες, περιλαμβάνονται τα αμινοξέα διακλαδισμένης αλύσου, άλλα υδροφόβα αμινοξέα, τα προϊόντα διάσπασης της τρυπτοφάνης και τα νουκλεοτιδία. Επίσης, παρατηρήθηκαν ισχυρές συσχετίσεις της αντίστασης στην ινσουλίνη με τη γλουταμίνη, το γλουταμινικό οξύ και τον λόγο γλουταμίνης/γλουταμινικού οξέος. Οι ερευνητές προχώρησαν στη χορήγηση γλουταμινικού σε ποντίκια με αποτέλεσμα την αύξηση στην ανοχή στη γλυκόζη²⁷.

Σε άλλη μελέτη φασματομετρίας μάζας σε λιπώδη ιστό μεταβολικά ασθενών παχύσαρκων, μεταβολικά υγιών παχύσαρκων, και λεπτόσωμων ατόμων, η ανάλυση 481 μεταβολιτών έδειξε αυξήσεις σε δείκτες οξειδωτικού στρες στην 1^η ομάδα. Στον ιστό που προέρχεται από τα παθολογικά παχύσαρκα άτομα, υπήρχαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα πλασμαλόγων, τα οποία μπορεί να αυξηθούν ως απόκριση σε οξειδωτικές αλλαγές επιπλέον των αλλαγών στη γλυκερόλη φωσφορυλοχολίνη, γλυκε-

ρόλη, φωσφορυλολεθаноλαμίνη, γλυκερολοφωσφορυλοσερίνη, κεραμίδια και σφιγγολιπίδια. Αυτά τα δεδομένα θα μπορούσαν να είναι δυναμικά χρήσιμα για την αναγνώριση νέων οδών που αποτελούν τη βάση του μεταβολικού-αγγειακού συνδρόμου ως επιπλοκή της παχυσαρκίας και μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη καινοτόμων στοχευμένων θεραπειών²⁸.

Επιπρόσθετα 15 μεταβολίτες με στατιστική σημαντικότητα ανιχνεύθηκαν κατά τη σύγκριση παχυσάρκων με και χωρίς Μεταβολικό Σύνδρομο (ΜΣ), συμπεριλαμβανομένων νουκλεοσιδίων, αμινοξέων και παραγώγων, αμινοξέων, παραγώγων πουρίνης και πολυολών. Τα επίπεδα αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου στο αίμα (BCAA) είναι αυξημένα σε παχύσαρκους, με αντίσταση στην ινσουλίνη ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2) σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Προτείνεται επίσης ότι αυξημένος καταβολισμός των BCAA προκαλείται από την παχυσαρκία, και συσχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη ακόμη και σε παχύσαρκα άτομα που κρίθηκαν μεταβολικά υγιή αλλά με υψηλότερη αντίσταση στην ινσουλίνη σε σχέση με τα φυσιολογικά. Στη μελέτη τα αμινοξέα αλανίνη, trans-4-υδροξυπρολίνη, N-άλφα-ακετυλο-L-λυσίνη, λευκίνη/ισολευκίνη, γλουταμινικό οξύ, κυστεΐνη, κυνουρενίνη, τρυπτοφάνη και μεθειονίνη ανιχνεύθηκαν σε υψηλότερα επίπεδα στα παχύσαρκα άτομα χωρίς ΜΣ σε σύγκριση με παχύσαρκα άτομα με ΜΣ. Οι αυξήσεις αυτών των μεταβολιτών που προκαλούνται από το ΜΣ υποδηλώνουν τροποποιημένο μεταβολισμό αμινοξέων, ο οποίος μπορεί να παίζει παθογόνο ρόλο στη μετάβαση από παχύσαρκους χωρίς ΜΣ σε παχύσαρκους με ΜΣ²⁹.

Μία μελέτη μεταβολώματος για τον προσδιορισμό μεταβολιτών διαφορετικής έκφρασης μεταξύ μη παχύσαρκων και παχύσαρκων εφήβων εντόπισε επτά μεταβολίτες που διακρίνουν μεταβολομικά χαρακτηριστικά: 4-υδροξυβενζαλδεΐδη, 4-σουλφοβενζυλική αλκοόλη, N-διμεθυλία, δοξοσανοϊκό οξύ, 4 α-υδροξυμεθυλο-5 α-χολεστέ-8-εν-3β και 12-οξο-20-καρβοξυ-λευκοτριένιο B4. Επιπλέον, η αξιολόγηση του κατά πόσον αυτές οι διαφορές οφείλονταν στο φύλο έδειξε ότι τα επίπεδα της 4-σουλφοβενζυλικής αλκοόλης και 4 α-υδροξυμεθυλο-5 α-χολεστέ-8-εν-3 β-όλης ήταν μειωμένα στις έφηβες γυναίκες³⁰.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοπτικά, οι νέοι τομείς των -omics και η μεταβο-

λωμική μπορεί να αυξήσουν τη γνώση μέσω της ανακάλυψης νέων οδών που σχετίζονται με την υπέρταση και τις καρδιομεταβολικές ασθένειες. Επειδή μπορεί να υπάρχουν διαφορές μεταξύ των πληθυσμών των μελετών σχετικά με την ηλικία, το φύλο και συννοσηρότητες, καθώς και τη γεωγραφική κατανομή, την εθνικότητα και τον τρόπο ζωής (διατροφή), απαιτούνται περισσότερες συγκριτικές μελέτες. Ιδανικά οι μελέτες αυτές δεν πρέπει να έχουν μόνο σχεδιασμό ασθενών-μαρτύρων αλλά και προοπτικό σχεδιασμό παρακολούθησης για την πρόβλεψη πραγματικών κλινικών συμβαμάτων. Επιπλέον, μελέτες παρέμβασης απαιτούνται, για παράδειγμα, για την αξιολόγηση των επιπτώσεων της διακοπής καπνίσματος στο οξειδωτικό στρες και στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας.

Το πρόβλημα με τους μεταβολίτες που βρίσκονται σε μία μεγάλη ανάλυση όπως αυτή της φασματογραφίας μάζας είναι ότι οι περισσότεροι μεταβολίτες που προκύπτουν να έχουν στατιστική σημαντικότητα με κλινικούς ή βιοχημικούς δείκτες δεν μπορούν να αναγνωριστούν και κατά συνέπεια δεν μπορεί να αναγνωριστεί το μεταβολικό μονοπάτι από το οποίο προέκυψαν. Μπορεί παρ' όλα αυτά, από τον άγνωστο μεταβολίτη να ξεκινήσει η διαδικασία αναζήτησης του βιοχημικού δρόμου στον οποίο εμπλέκεται, βάζοντας τα θεμέλια για την περαιτέρω αναγνώριση της παθοφυσιολογίας της νόσου.

SUMMARY

Pikilidou M, Yavropoulou M, Tzave O, Zebekakis P
Plasticity of the metabolome in hypertension and obesity

Arterial Hypertension 2022; 31: 167-173.

The term metabolomics refers to the qualitative and quantitative determination of the levels of all cellular metabolites (hydrocarbons, amino acids, sugars, fatty acids, organic acids, steroids, peptides) of a biological system observed at the given time. While the term metabolome includes a set of metabolites. In this way we can monitor their changes due to physiological or non-physiological factors through a specific metabolic pattern (metabolic fingerprint). Our understanding of the pathophysiology of hypertension remains incomplete. Identifying the biomarkers of essential hypertension is a long-term goal both for the greater understanding of hypertension underlying pathogenetic mechanisms and for the development of agents that target individual needs paving the way towards

personalized medicine. The targets for obesity are similar. Metabolomics can contribute to the understanding of mechanisms and the development of drugs for metabolic diseases such as obesity, but also in conditions such as increased blood pressure. The following review summarizes data from metabolomic studies in hypertension, obesity and metabolic syndrome.

Key-words: hypertension, metabolomics, metabolome, obesity, metabolic syndrome

BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

1. Perrot N, Pelletier W, Bourgault J, et al. A trans -omic Mendelian randomization study of parental lifespan uncovers novel aging biology and therapeutic candidates for chronic diseases. 2021; (May): 1-18.
2. Arnett DK, Graf GA. Metabolomics, lipid pathways, and blood pressure change. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Oct 22]; 40(8): 1801-3. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/ATVBAHA.120.314816>
3. Katajamaa M, Miettinen J, Orešič M. MZmine: Toolbox for processing and visualization of mass spectrometry based molecular profile data. *Bioinformatics* 2006; 22(5): 634-6.
4. Lehman-McKeeman LD. Metabonomics. *Pharmacogenomics*, Second Edition. 2005; 455(October): 327-39.
5. Perng W, Gillman MW, Fleisch AF, et al. Metabolomic profiles and childhood obesity. *Obesity* 2014; 22(12): 2570-8.
6. Ke C, Zhu X, Zhang Y, Shen Y. Metabolomic characterization of hypertension and dyslipidemia. *Metabolomics* [Internet]. 2018; 14(9): 0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11306-018-1408-y>
7. Onuh JO, Qiu H. Metabolic profiling and metabolites fingerprints in human hypertension: Discovery and potential. *Metabolites* 2021; 11(10).
8. Nikolic SB, Sharman JE, Adams MJ, Edwards LM. Metabolomics in hypertension. *J Hypertens* 2014; 32(6): 1159-69.
9. Au A, Cheng KK, Wei LK. Metabolomics, lipidomics and pharmacometabolomics of human hypertension. *Adv Exp Med Biol* 2017; 956: 599-613.
10. Wawrzyniak R, Mpanga AY, Struck-Lewicka W, et al. Untargeted Metabolomics Provides Insight into the Mechanisms Underlying Resistant Hypertension. *Curr Med Chem* 2017; 26(1): 232-43.
11. Polonis K, Wawrzyniak R, Dagher-Wojtkowiak E, et al. Metabolomic Signature of Early Vascular Aging (EVA) in Hypertension. *Front Mol Biosci* 2020; 7(February): 1-11.
12. Tahir UA, Katz DH, Zhao T, et al. Metabolomic Profiles and Heart Failure Risk in Black Adults: Insights From the Jackson Heart Study. *Circ Heart Fail* 2021; 14(1): E007275.
13. Hasan MR, Suleiman M, Pérez-López A. Metabolomics in the Diagnosis and Prognosis of COVID-19. *Front Genet* 2021; 12(July).
14. Goodacre R, Vaidyanathan S, Dunn WB, Harrigan GG, Kell DB. Metabolomics by numbers: acquiring and understanding global metabolite data. *Trends Biotechnol* 2004 May 1; 22(5): 245-52.

15. Koh AS, Gao F, Liu J, et al. Metabolomic profile of arterial stiffness in aged adults. *Diab Vasc Dis Res* 2018; 15(1): 74-80.
16. Ha CY, Kim JY, Paik JK, et al. The association of specific metabolites of lipid metabolism with markers of oxidative stress, inflammation and arterial stiffness in men with newly diagnosed type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76(5): 674-82.
17. He WJ, Li C, Mi X, et al. An untargeted metabolomics study of blood pressure: Findings from the Bogalusa Heart Study. *J Hypertens* 2020; 38(7): 1302-11.
18. Zheng Y, Yu B, Alexander D, et al. Associations between metabolomic compounds and incident heart failure among African Americans: the ARIC Study. *Am J Epidemiol [Internet]* 2013 Aug 15 [cited 2022 Oct 14]; 178(4): 534-42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23788672/>
19. Yan F, Chen DQ, Tang J, Zhao YY, Guo Y. Serum Metabolites Associated with Blood Pressure in Chronic Kidney Disease Patients. *Metabolites* 2022; 12(4).
20. Austdal M, Tangerås LH, Skråstad RB, Salvesen K, Austgulen R, Iversen AC, et al. First trimester urine and serum metabolomics for prediction of preeclampsia and gestational hypertension: A prospective screening study. *Int J Mol Sci* 2015; 16(9): 21520-38.
21. Kelly RS, Giorgio RT, Chawes BL, et al. Applications of Metabolomics in the Study and Management of Preeclampsia; A Review of the Literature. *Metabolomics [Internet]* 2017 Jul 1 [cited 2022 Oct 14];13(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30473646/>
22. Hiltunen TP, Rimpelä JM, Mohny RP, et al. Untargeted Metabolomics Provides Insight into the Mechanisms Underlying Resistant Hypertension. *Metabolites [Internet]* 2021; 12(5):0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11306-018-1408-y>
23. Erlic Z, Reel P, Reel S, et al. Targeted Metabolomics as a Tool in Discriminating Endocrine from Primary Hypertension. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2021; 106(4): 1111-28.
24. Lin YT, Salihovic S, Fall T, et al. Global plasma metabolomics to identify potential biomarkers of blood pressure progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]* 2020 Aug 1 [cited 2022 Oct 22]; 40(8): E227-37. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/ATVBAHA.120.314356>
25. Kim H, Lichtenstein AH, Wong KE, Appel LJ, Coresh J, Rebholz CM. Urine metabolites associated with the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet: Results from the DASH-Sodium Trial. *Mol Nutr Food Res [Internet]* 2021 Feb 1 [cited 2022 Oct 23]; 65(3): e2000695. Available from: [/pmc/articles/PMC7967699/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3467699/)
26. Kim JY, Kim OY, Paik JK, Kwon DY, Kim HJ, Lee JH. Association of age-related changes in circulating intermediary lipid metabolites, inflammatory and oxidative stress markers, and arterial stiffness in middle-aged men. *Age (Omaha)* 2013; 35(4): 1507-19.
27. Cheng S, Rhee EP, Larson MG, et al. Metabolite profiling identifies pathways associated with metabolic risk in humans. *Circulation* 2012; 125(18): 2222-31.
28. Candi E, Tesaro M, Cardillo C, et al. Metabolic profiling of visceral adipose tissue from obese subjects with or without metabolic syndrome. *Biochemical Journal* 2018; 475(5): 1019-35.
29. Zhong F, Xu M, Bruno RS, Ballard KD, Zhu J. Targeted High Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry-based Metabolomics differentiates metabolic syndrome from obesity. *Exp Biol Med* 2017; 242(7): 773-80.
30. Cho K, Moon JS, Kang JH, et al. Combined untargeted and targeted metabolomic profiling reveals urinary biomarkers for discriminating obese from normal-weight adolescents. *Pediatr Obes* 2017; 12(2): 93-101.