

## Η υπέρταση στο μεταβολικό σύνδρομο

Κ. Μαυροματίδης  
Ε. Καλογιαννίδου

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη, αρτηριακή υπέρταση, αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, θρομβογόνο προδιάθεση και κεντρικού τύπου παχυσαρκία. Επιδημιολογικές μελέτες που έγιναν την τελευταία δεκαετία έδειξαν ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και της υπέρτασης. Έτσι ο κίνδυνος της εμφάνισης της υπέρτασης σε παχύσαρκους ασθενείς, ιδιαίτερα όταν έχουν κεντρικού τύπου κατανομή του λίπους, είναι τρεις φορές πιο συχνή σε σχέση με αυτούς που έχουν κανονικό σωματικό βάρος. Στην ανασκόπηση αυτή αναλύονται τα αίτια και οι μηχανισμοί της υπέρτασης, οι οποίοι είναι περισσότεροι του ενός (αύξηση του τόνου του συμπαθητικού, διέγερση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, μείωση των αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, όπως του οξειδίου του αζώτου και αύξηση του ολικού σωματικού ύδατος και νατρίου). Επίσης, αναλύονται οι βλάβες στα όργανα-στόχους, όπως είναι οι νεφροί, η καρδιά και τα μάτια, καθώς επίσης και η θεραπευτική παρέμβαση που γίνεται με τα αντιυπερτασικά φάρμακα και τη θεραπεία της παχυσαρκίας.

### ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί μία παθολογική οντότητα που χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη, αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), αθηρογόνο υπερχοληστελαιμία, θρομβογόνο προδιάθεση και κεντρική παχυσαρκία. Οι επιδημικές διαστάσεις που έχει λάβει την τελευταία δεκαετία η παχυσαρκία φαίνεται να σχετίζονται με την αύξηση της συχνότητας της ΑΥ. Ειδικότερα ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΥ στους παχύσαρκους, κυρίως αυτούς που έχουν κεντρική κατανομή του λίπους<sup>1,2</sup>, είναι τριπλάσιος συγκριτικά με αυτούς που έχουν φυσιολογικό σωματικό βάρος<sup>3</sup>. Σύμφωνα με την μελέτη Framingham υπολογίζεται ότι το 75% και το 65% των περιπτώσεων ΑΥ σε άντρες και γυναίκες αντίστοιχα αποδίδεται στην παχυσαρκία<sup>4</sup>.

### ΑΙΤΙΑ – ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Οι μηχανισμοί με τους οποίους αυξάνεται η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) στους παχύσαρκους σχετίζονται με αύξηση των αγγειοσπαστικών και μείωση των αγγειοδιασταλτικών ουσιών, αλλά και με διαταραχές της διαχείρισης του Na<sup>+</sup> και του H<sub>2</sub>O. Παρατηρήθηκε αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) με την αυξημένη πρόσληψη θερμίδων (αύξηση

έκκρισης νορεπινεφρίνης) και αντίθετα μείωση των επιπέδων της επί μείωσης της πρόσληψής τους<sup>5</sup>. Μάλιστα σε παχύσαρκους ποντικούς έχει παρατηρηθεί διέγερση τόσο της υποθαλαμικής υδροξυλάσης της τυροσίνης (ένζυμο που ευθύνεται για τη βιοσύνθεση κατεχολαμινών), όσο και της υποθαλαμικής γονιδιακής έκφρασης των  $\alpha_2$ -αδρενεργικών υποδοχέων, όπως επίσης και αύξηση των υποδοχέων αυτών στους νεφρούς<sup>6</sup>, στοιχεία ενδεικτικά της συμπαθητικής δραστηριότητας και της επακόλουθης ΑΥ. Έτσι εξηγείται άλλωστε και η μείωση της ΑΠ με τη χορήγηση αναστολέων των  $\alpha$  και  $\beta$ -αδρενεργικών υποδοχέων<sup>7</sup>.

Η διέγερση του ΣΝΣ και η αύξηση της ΑΠ επιτείνεται επίσης από την υπερινσουλιναμία (αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης), που θεωρείται και η βάση του μεταβολικού συνδρόμου<sup>8,9</sup>. Στο ίδιο αποτέλεσμα οδηγεί και η λεπτίνη<sup>10</sup>, ορμόνη που παράγεται από τα λιποκύτταρα και προκαλεί απ' ενός αίσθημα κορεσμού καταστέλλοντας την πρόσληψη τροφής, απ' ετέρου επιτείνει το μεταβολισμό. Η αντίσταση στη δράση της λεπτίνης (υπερλεπτιναμία) που παρατηρείται στους παχύσαρκους, διεγείρει το ΣΝΣ διαμέσου υποθαλαμικών και υποφυσιακών δράσεων της, που βρίσκονται ακόμη υπό έρευνα<sup>11</sup>. Έγχυση εξάλλου λεπτίνης σε ποντικούς, σε επίπεδα αντίστοιχα με αυτά του πλάσματος παχύσαρκων ανθρώπων, οδήγησε σε αύξηση της μέσης ΑΠ<sup>12</sup>.

Συσχέτιση της ΑΥ της παχυσαρκίας υπάρχει και με τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης<sup>13</sup>. Έχουν παρατηρηθεί στους παχύσαρκους αυξημένα επίπεδα δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος<sup>14</sup>, καθώς και αυξημένη παραγωγή αγγειοτενσινογόνου<sup>15</sup>, με αποτέλεσμα τη γενικευμένη αγγειοσύσπαση λόγω παρουσίας αγγειοτενσίνης II (AG-II). Η AG-II έχει αναφερθεί βέβαια ότι έχει απ' ευθείας δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), αφού έγχυσή της στη σπονδυλική αρτηρία (σε φυσιολογικά επίπεδα) προάγει τη σταδιακή αύξηση της ΑΠ<sup>16</sup>.

Τέλος και οι άπνοιες κατά τον ύπνο που εμφανίζουν οι παχύσαρκοι διαταράσσουν την ισορροπία μεταξύ αγγειοσυσπαστικών και αγγειοδιασταλτικών ουσιών, ενισχύοντας τη συμπαθητική δραστηριότητα και αυξάνοντας τα επίπεδα της AG-II και ενδοθηλίνης. Η εμφάνιση μάλιστα σε παχύσαρκους ανθεκτικής ΑΥ, η οποία δεν ελαττώνεται κατά τη διάρκεια της νύχτας, πρέπει να θέτει την υπόνοια της άπνοιας κατά τον ύπνο<sup>17,18</sup>.

Η μείωση των αγγειοδιασταλτικών ουσιών

και κυρίως του μονοξειδίου του αζώτου (NO) σχετίζεται με την ινσουλίνη και τη λεπτίνη. Στους παχύσαρκους με αντίσταση στην ινσουλίνη παρατηρείται ελάττωση της ικανότητας της ινσουλίνης να προκαλέσει αγγειοδιαστολή. Πιθανή αιτία γι' αυτό θεωρείται η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία<sup>9</sup>, όπου υπάρχει ατελής παραγωγή NO ή καταστροφή του από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Η λεπτίνη εξάλλου ενώ οδηγεί στην παραγωγή NO, φαίνεται να έχει αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες σε περιπτώσεις όπου δρα σε χρόνια βάση<sup>12</sup>.

Η ελαττωματική διαχείριση του  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}_2\text{O}$  που εμφανίζουν οι παχύσαρκοι οδηγεί επίσης στην εκδήλωση ογκοεξααρτώμενης ΑΥ. Η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα που υπάρχει στους ασθενείς αυτούς οδηγεί σε απ' ευθείας κατακράτηση  $\text{Na}^+$ - $\text{H}_2\text{O}$  στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια, ενώ το ίδιο αποτέλεσμα έχει και η διέγερση του άξονα PAA<sup>19,20</sup>. Η αύξηση του περινεφρικού λίπους εγκυστώνει τους νεφρούς, με αποτέλεσμα την εμφάνιση αιμοδυναμικών και λειτουργικών διαταραχών, οι οποίες οδηγούν σε αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR), οπότε συμβαίνει και μεγαλύτερη επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$ - $\text{H}_2\text{O}$ <sup>21</sup>. Επίσης παρατηρήθηκε ότι οι παχύσαρκοι έχουν μειωμένα επίπεδα νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP)<sup>22</sup>.

Υπάρχουν όμως και άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση ΑΥ σε παχύσαρκους, όπως είναι η δυσκαμψία του τοιχώματος των αγγείων<sup>23</sup>. Η υπερινσουλιναμία που οδηγεί σε πολλαπλασιασμό των μυϊκών κυττάρων των αγγείων<sup>24</sup>, η αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών ουσιών από το λιπώδη ιστό λ.χ. αντιποκίνες, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), που προάγουν τη φλεγμονώδη διεργασία και η υπερλεπτιναμία που επίσης οδηγεί σε πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και αγγειογένεση<sup>25,26</sup>, προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και επακόλουθη δυσκαμψία των αγγείων<sup>27</sup>.

Έχει διαπιστωθεί και συσχέτιση ΑΥ με τα αυξημένα επίπεδα CRP<sup>28</sup>. Έτσι η αντιπονεκτίνη, ορμόνη που παράγεται από το λιπώδη ιστό και παίζει ρόλο στο μεταβολισμό της γλυκόζης, καταστέλλει άμεσα την έκφραση της CRP στο λιπώδη ιστό, όπως και την ηπατική σύνθεσή της, διαμέσου αναστολής του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF- $\alpha$ ). Όμως το γεγονός ότι στους παχύσαρκους τα επίπεδά της είναι μειωμένα, οδηγούν σε αύξηση των επιπέδων της CRP και άρα στην εμφάνιση ΑΥ<sup>29</sup>.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η σχέση

του ουρικού οξέος με την αρτηριακή υπέρταση, αφού δεν έχει αποσαφηνισθεί ποιο από τα δύο προκαλεί το άλλο. Υπάρχουν δεδομένα που αποδεικνύουν ότι η υπερουριχαιμία αποτελεί δείκτη προδιάθεσης για εμφάνιση ΑΥ, μάλιστα δε όταν παρουσιάζεται στην παιδική ηλικία, σχετίζεται με την εμφάνιση πρόωρης ΑΥ<sup>30-32</sup>. Επίσης παρατηρήθηκε ότι υπάρχει σχέση της υπερουριχαιμίας με τη μικρολευκωματινουρία και με ότι αυτό συνεπάγεται για τα όργανα-στόχους<sup>33</sup>.

## ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

Το καρδιαγγειακό είναι το σύστημα που κυρίως επιβαρύνεται στους παχύσαρκους με ΑΥ. Παρατηρείται αύξηση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος, αύξηση της καρδιακής παροχής και συχνότητας, ενώ οι περιφερικές αντιστάσεις παραμένουν φυσιολογικές<sup>34</sup>. Η καρδιακή δυσλειτουργία και η υπερτροφία σχετίζονται περισσότερο με την κεντρική παχύσαρκια<sup>35</sup>. Η διαστολική δυσλειτουργία εμφανίζεται στα αρχικά στάδια της αύξησης του βάρους, ενώ προοδευτικά παρατηρείται και συστολική δυσλειτουργία μαζί με έκκεντρη και συγκεντρική υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας. Τα παραπάνω επιτείνουν τον κίνδυνο εμφάνισης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, αρρυθμιών και αιφνίδιων θανάτων<sup>34,36</sup>. Οι πιθανοί μηχανισμοί που ενοχοποιούνται είναι η υπερογκαιμία, η οποία διεγείρει τη συνεχή αποδόμηση και ανακατασκευή (remodeling) της αριστεράς κοιλίας, η αρτηριακή ακαμψία των παχύσαρκων, η οποία αυξάνει την αορτική αντίσταση οδηγώντας σε υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας<sup>23</sup>, η αύξηση των τριγλυκεριδίων των μυοκαρδιακών κυττάρων, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απόπτωση και αύξηση του ινώδους ιστού<sup>37</sup> και οι μεταβολές της β-αδρενεργικής δραστηριότητας και της διαχείρισης του ασβεστίου που παρατηρήθηκαν σε κουνέλια και μπορεί να διαταράξουν την καρδιακή λειτουργία<sup>38</sup>. Εκτός όμως από την καρδιά, βλάβες υπάρχουν και στα περιφερικά αγγεία αλλά και στα εγκεφαλικά, αφού η μικρολευκωματινουρία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων<sup>39</sup>.

Όργανα-στόχους της ΑΥ αποτελούν και οι νεφροί. Η αύξηση της συστηματικής ΑΠ, διαμέσου αύξησης της πίεσης των σπειραματικών τριχοειδών αυξάνει τη διαφορά υδροστατικών πιέσεων (ΔΥΠ) και η αύξηση της νεφρικής ροής αίματος (RPF) μειώνοντας την κολοειδωσμοτική πίεση

στα σπειραματικά τριχοειδή, μειώνει τη διαφορά κολοειδωσμοτικών πιέσεων (ΔΚΠ). Αποτέλεσμα αυτών είναι η αύξηση του GFR σύμφωνα με τον τύπο  $[GFR = KFx(\Delta YΠ - \Delta ΚΠ)]^{40}$ . Επίσης η αυξημένη συγκέντρωση  $Na^+$  στα άπω σωληνάρια, οδηγεί διαμέσου της σπειραματοσωληναριακής ισορροπίας στην πυκνή κηλίδα, στην αύξηση του GFR<sup>41</sup>. Χορήγηση σε σκύλους τροφών με πολλά λιπαρά, οδήγησε σε νεφρική αγγειοδιαστολή, σπειραματική υπερδιήθηση, αυξημένη έκκριση λευκωματίνης και ιστολογικές μεταβολές που περιλάμβαναν αύξηση της κάψας του Bowman, επίταση του πολλαπλασιασμού των σπειραματικών κυττάρων και του μεσαγγείου, λέπτυνση της βασικής μεμβράνης και αυξημένη έκφραση του μεταγραφικού αυξητικού παράγοντα-β (Transforming Growth Factor-TGF-β)<sup>21,42</sup>. Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι η σπειραματοσκλήρυνση και η λευκωματινουρία, η οποία σε συνδυασμό με τις βλάβες που προκαλεί ο διαβήτης, αφού συνυπάρχει σε μεγάλο ποσοστό παχύσαρκων, οδηγούν σε εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, τη συνηθέστερη μορφή νεφρικής βλάβης των ατόμων αυτών<sup>43</sup>.

Η ΑΥ όμως προκαλεί βλάβες και στα μάτια, αφού παρατηρήθηκε ότι οι παχύσαρκοι έχουν συχνότερα αμφιβληστροειδοπάθεια από τους νορμοβαρείς υπερτασικούς<sup>44</sup>. Τέλος πρέπει να αναφερθεί ότι οι υπερτασικοί εμφανίζουν διαταραχές στη σωληναριακή μεταφορά του ουρικού και κατ'επέκταση στην αποβολή του<sup>31</sup>, με αποτέλεσμα την εκδήλωση υπερουριχαιμίας.

## ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η θεραπευτική προσέγγιση της ΑΥ του μεταβολικού συνδρόμου πρέπει να περιλαμβάνει φαρμακολογικές και μη παρεμβάσεις. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της NCEP-ATP III η αλλαγή του τρόπου ζωής είναι καθοριστικής σημασίας για την αντιμετώπιση των επιπλοκών του μεταβολικού συνδρόμου<sup>45</sup>. Η απώλεια βάρους, η αυξημένη φυσική δραστηριότητα, ο περιορισμός του άλατος και η αποφυγή αλκοόλ και καπνίσματος φαίνεται ότι σχετίζονται άμεσα τόσο με μείωση της ΑΠ όσο και με μείωση των δόσεων ή του αριθμού των σκευασμάτων σε άτομα που ήταν υπό αντιπερτασική αγωγή<sup>46</sup>. Η απώλεια βάρους, ιδιαίτερα όταν αυτό έχει κεντρική κατανομή, θεωρείται ο πλέον αποτελεσματικός μη φαρμακευτικός τρόπος μείωσης της ΑΠ<sup>47</sup>. Σε μία μετα-ανάλυση από 25 μελέτες με 5000 ασθενείς, διαπιστώθηκε ότι για

κάθε απώλεια 1 kg σωματικού βάρους υπήρχε μείωση της συστολικής και διαστολικής πίεσης κατά 1 mmHg και ότι η απώλεια βάρους μείωνε την ΑΠ και σε νορμοτασικούς παχύσαρκους<sup>48</sup>. Άλλοι εξάλλου διαπίστωσαν μείωση του ενδοαγγειακού όγκου, της καρδιακής παροχής και υποστρόφι της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας<sup>49</sup>.

Η απώλεια βάρους μπορεί να επιτευχθεί με συνδυασμό κατάλληλης δίαιτας και αυξημένης φυσικής δραστηριότητας. Είναι σημαντική η συνειδητή μεταβολή των διατροφικών συνηθειών όσον αφορά στην ποιότητα, αλλά και την ποσότητα αφού με παράλληλη άσκηση παρατηρήθηκε όχι μόνο μείωση του βάρους αλλά και διατήρησή του<sup>50</sup>. Η αυξημένη φυσική δραστηριότητα σχετίζεται και με μείωση της ΑΠ ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη απώλειας βάρους. Άτομα που ασκούνται τακτικά εμφανίζουν χαμηλότερη ΑΠ από αυτούς που κάνουν καθιστή ζωή<sup>51</sup>. Οι αεροβικές ασκήσεις όπως ποδήλατο, κολύμβηση, γρήγορο βάδισμα και jogging είχαν καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά τη μείωση της ΑΠ. Οι μηχανισμοί που σχετίζουν την άσκηση με τη μείωση της ΑΠ είναι η μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας (ελάττωση της νορεπινεφρίνης) και η αγγειοδιαστολή (αύξηση ουσιών που προκαλούν χάλαση των αγγείων, όπως προσταγλανδίνη Ε)<sup>52</sup>. Όταν βέβαια τα παραπάνω δεν αποδώσουν τότε η χρήση φαρμάκων που σχετίζονται με τη μείωση του βάρους, όπως η ορλιστάτη και η συμπουτραμίνη έχουν ένδειξη.

Δίστανται οι απόψεις όσον αφορά στην επίδραση του περιορισμού του άλατος στην ΑΥ της παχυσαρκίας. Υπάρχουν αυτοί που υποστηρίζουν ότι η ΑΠ μπορεί να μειωθεί με την απώλεια βάρους, ανεξάρτητα από την κατανάλωση άλατος<sup>53</sup>, ενώ έχει παρατηρηθεί σημαντική μείωσή της με αποφυγή του άλατος, επιβεβαιώνοντας αυτούς που θεωρούν την ΑΥ της παχυσαρκίας ως αλατοευαίσθητη<sup>49</sup>.

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΑΥ πρέπει να είναι ανάλογη της παθογένειάς της αλλά και των συνοδών προβλημάτων που εμφανίζει ένα παχύσαρκο άτομο. Η συνηθέστερη εικόνα σύμφωνα και με τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου είναι η συνύπαρξη αντίστασης στην ινσουλίνη με συνοδό σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ΑΥ. Έχει φανεί ότι η επιθετική μείωση της ΑΠ σε διαβητικούς έχει ευεργετικά αποτελέσματα. Το επιθυμητό όριο σ' αυτούς είναι το 130/80 mmHg για προστασία από επιπλοκές της μικρο- και μακρο-αγγειοπάθειας και για την επίτευξή του, σε ποσοστό πά-

νω από 65% των ατόμων απαιτείται η χρήση δύο τουλάχιστον φαρμάκων<sup>54</sup>. Αν βέβαια υπάρχει λευκωματουρία το όριο αυτό μειώνεται στο 120/75 mmHg<sup>55</sup>. Τα φάρμακα που ενδείκνυνται είναι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοστενσίνης (α-MEA), οι αναστολείς των ΑΤ-1 υποδοχέων της ΑΓ-II, οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και μικρές δόσεις διουρητικών<sup>56</sup>.

Οι α-MEA θεωρούνται φάρμακα εκλογής, αφού μειώνουν τόσο τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όσο και την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης. Η μελέτη HOPE ήταν αυτή που απέδειξε ότι η ραμιπρίλη μείωσε σημαντικά τη συχνότητα των θανάτων, των εμφραγμάτων και των εγκεφαλικών επεισοδίων σε άτομα υψηλού κινδύνου, διαμέσου μείωσης της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας<sup>57</sup>, καθώς επίσης και την εξέλιξη της νεφροπάθειας διαμέσου μείωσης της λευκωματουρίας σε διαβητικούς, παρά το γεγονός ότι δεν είχε το ίδιο ευεργετικό αποτέλεσμα στην ελάττωση της ΑΠ<sup>58</sup>. Στο ίδιο αποτέλεσμα είχαν καταλήξει και άλλοι με τη χρήση καπτοπρίλης σε διαβητικούς<sup>59</sup>. Επίσης οι α-MEA συμβάλλουν στη βελτίωση του μεταβολισμού των υδατανθράκων, με επακόλουθο τη βελτίωση του γλυκαιμικού αλλά και του λιπιδαιμικού προφίλ των παχύσαρκων, πιθανά διαμέσου αύξησης του δρόμου των κινινών (αύξηση της αιματικής ροής οδηγεί σε καλύτερη κατανομή της ινσουλίνης και απορρόφησης της γλυκόζης από τους ιστούς)<sup>60</sup>.

Επειδή όμως οι α-MEA δεν έχουν το επιθυμητό αποτέλεσμα όσον αφορά στη μείωση της ΑΠ, ο συνδυασμός τους με μικρές δόσεις διουρητικών (θειαζίδες 12,5-25 mg την ημέρα ή φουροσεμίδα σε νεφρική ανεπάρκεια), ώστε να αποφεύγονται οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους, όπως ινσουλινοαντίσταση και αύξηση των λιπιδίων, θεωρείται απαραίτητος για τη ρύθμιση της ΑΠ. Κάτι ανάλογο βέβαια συμβαίνει και με τους αναστολείς των ΑΤ-1 υποδοχέων της ΑΓ-II, αφού ενώ έχουν ευεργετικά αποτελέσματα όσον αφορά στην υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας και στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης, δεν μειώνουν ικανοποιητικά την ΑΠ, γι' αυτό και δεν προστατεύουν από εμφράγματα όσο οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου<sup>61</sup>. Όσον αφορά στην καντεσαρτάνη, διαπιστώθηκε ότι όχι μόνο είχε το ίδιο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα με την υδροχλωροθειαζίδα, αλλά επιπλέον βελτίωνε την ευαισθησία στην ινσουλίνη και επιδρούσε ανασταλτικά στη δράση του ΣΝΣ<sup>62</sup>.

Μία άλλη κατηγορία φαρμάκων είναι και οι

μακράς δράσης αναστολείς των διαύλων ασβεστίου που μπορούν μετά τα διουρητικά να δράσουν συνεργικά με τους α-ΜΕΑ. Μειώνουν σημαντικά την ΑΠ, ενώ είναι ουδέτεροι όσον αφορά στη δράση τους στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων<sup>63</sup>. Σχετικά με την επίδρασή τους στο καρδιαγγειακό σύστημα οι απόψεις δίστανται αφού η μελέτη HOT από την μία έδειξε ότι η φελοδιπίνη έχει προστατευτική δράση<sup>64</sup>, ενώ η FACET (συγκριτική μελέτη φοσινοπρίλης έναντι αμλοδιπίνης) έδειξε ότι οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου δεν προσφέρουν επαρκή προστασία από στεφανιαία συμβάματα<sup>65</sup>.

Οι αναστολείς των β-υποδοχέων είναι τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα αντιπερτασικά φάρμακα, τα οποία σύμφωνα με τα παραπάνω έχουν ένδειξη και στους παχύσαρκους. Η μελέτη UKPDS έδειξε ότι η ατενολόλη είχε τα ίδια αποτελέσματα με την καπτοπρίλη όσον αφορά τη μικρο- και μακρο-αγγειοπάθεια<sup>66</sup>. Ίσως όμως θα πρέπει να αποφεύγονται λόγω των παρενεργειών τους, αφού εκτός του ότι προκαλούν διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων και αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, έχει βρεθεί ότι σχετίζονται και με αύξηση του σωματικού βάρους<sup>67</sup>.

Παράλληλα βέβαια με την αντιπερτασική αγωγή είναι απαραίτητη και η αντιδιαβητική αγωγή. Η χρήση μετφορμίνης και θειαζολιδινεδιονών βελτιώνει το μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων (μείωση ινσουλινοαντοχής) και ελαττώνει την ΑΠ<sup>1,68</sup>.

## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Συμπερασματικά λοιπόν φαίνεται ότι η ΑΥ των παχύσαρκων εμφανίζει μία ανησυχητικά αυξητική πορεία, ενώ οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένειά της είναι πολλαπλοί και βρίσκονται ακόμα υπό διερεύνηση. Επειδή όμως οι βλαπτικές επιδράσεις της αφορούν σημαντικά όργανα, όπως η καρδιά και οι νεφροί, κρίνεται επιτακτική η προσπάθεια αντιμετώπισής της. Ιδιαίτερη βαρύτητα πρέπει να δοθεί στην αλλαγή του τρόπου ζωής, αφού αποτελεί το θεμέλιο λίθο, όχι μόνο για τη μείωση της ΑΠ αλλά και για μία ζωή με όσο το δυνατόν λιγότερα προβλήματα υγείας. Συμπληρωματική βέβαια βοήθεια για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος προσφέρουν και τα φάρμακα, είτε αυτά είναι αντιπερτασικά, είτε κατά της παχυσαρκίας.

## SUMMARY

**Mavromatidis K, Kalogiannidou E. The hypertension in metabolic syndrome. *Arterial Hypertension* 2005; 14: 98-104.**

Metabolic syndrome is characterized by insulin resistance, arterial hypertension, atherogenic hyperlipidemia, thrombotic predisposition and central obesity. Epidemiological studies, which have been done at the last decade, found that there is a correlation between obesity and hypertension. So, the danger of arterial hypertension in obesity patients, especially those who have central fat distribution, is three fold in relation to those who have normal body weight. In this review we analyze the causes and mechanisms of hypertension, which are more than one (increase activity of sympathetic nervous system, increase activity of renin-angiotensin-aldosterone axis, reduction of vasodilator substances such as NO, and increase of the total body sodium and water etc). Also we analyze the injuries in organ-target such as kidneys, heart and eyes and the therapeutic intervention (antihypertensive drugs, treatment against obesity ect).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Giugliano D, De Rosa N, Di Maro G, et al.* Metformin improves glucose, lipid metabolism, and reduces blood pressure in hypertensive, obese women. *Diabetes Care* 1993; 16(10): 1387-1390.
2. *Doll S, Paccaud F, Bovet P, Burnier M, Wietlisbach V.* Body mass index, abdominal adiposity and blood pressure: consistency of their association across developing and developed countries. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 48-57.
3. *Rexrode KM, Manson JE, Hennekens CH.* Obesity and cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol* 1996; 1(5): 490-495.
4. *Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J 3rd, Castelli WP.* Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Off-spring Study. *Prev Med* 1987; 16: 235-251.
5. *Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML.* Weight gain-induced blood pressure elevation. *Hypertension* 2000; 35(5): 1135-1140.
6. *Plut C, Ribiere C, Giudicelli Y, Dausse JP.* Gender differences in hypothalamic tyrosine hydroxylase and alpha(2)-adrenoceptor subtype gene expression in cafeteria diet-induced hypertension and consequences of neonatal androgenization. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 525-531.
7. *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 (7 Pt 1): 694-698.
8. *Landsberg L.* Pathophysiology of obesity-related hyper-

- sion: role of insulin and the sympathetic nervous system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23(Suppl 1): 1S-8S.
9. Δούμα Σ. Η σχέση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος με το μεταβολικό σύνδρομο. *Ελληνική Νεφρολογία* 2000; 12(3): 218-224.
  10. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31: 409-414.
  11. Hall JE, Brands MW, Hildebrandt DA, Kuo J, Fitzgerald S. Role of sympathetic nervous system and neuropeptides in obesity hypertension. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33(6): 605-618.
  12. Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 2001; 14: 103S-115S.
  13. Hall JE. Pathophysiology of obesity hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 139-147.
  14. Hall JE, Brands W, Dixon WN, Smith MJ. Obesity-induced hypertension. Renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension* 1993; 22: 292-299.
  15. Gabriely I, Yang XM, Cases JA, Ma XH, Rossetti L, Barzilai N. Hyperglycemia modulates angiotensinogen gene expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281(3): R795-R802.
  16. Hildebrandt DA, Mizelle HL, Brands MW, Hall JE. Systemic hemodynamic actions of long-term intravertebral angiotensin II infusion. *FASEB J* 1993; 7: 405A.
  17. Tharaux PL. Effect of sleep apnea syndrome on the vascular endothelium. *Rev Neurol (Paris)* 2003; 159 (Suppl 11): 102S-106S.
  18. Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension* 2003; 42(6): 1067-1074.
  19. Rocchini AP. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10(5): 287-294.
  20. Montani JP, Antic V, Yang Z, Dulloo A. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(Suppl 2): 28 S-38S.
  21. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003; 41: 625-233.
  22. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109(5): 594-600.
  23. Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension* 2003; 42(4): 468-473.
  24. Begum N, Song Y, Rienzie J, Ragolia L. Vascular smooth muscle cell growth and insulin regulation of mitogen-activated protein kinase in hypertension. *Am J Physiol* 1998; 275: C42-C49.
  25. Bouloumie A, Drexler HC, Lafontan M, Busse R. Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res* 1998; 83(10): 1059-1066.
  26. Oda A, Taniguchi T, Yokoyama M. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J Med Sci* 2001; 47(3): 141-50.
  27. Singhal A. Endothelial dysfunction: role in obesity-related disorders and the early origins of CVD. *Proc Nutr Soc* 2005; 64(1): 15-22.
  28. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290: 2945-2951.
  29. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107: 671-674.
  30. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003; 42(3): 247-252.
  31. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003; 42(4): 474-480.
  32. Nagahama K, Inoue T, Iseki K, et al. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2004; 27(11): 835-841.
  33. Tsioufis C, Chatzis D, Vezali E, et al. The controversial role of serum uric acid in essential hypertension: relationships with indices of target organ damage. *J Hum Hypertens* 2005; 19(3): 211-217.
  34. Morse SA, Bravo PE, Morse MC, Reisin E. The heart in obesity-hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005; 3(4): 647-658.
  35. Matsuzawa Y, Nakamura T, Shimomura I, Kotani K. Visceral fat accumulation and cardiovascular disease. *Obes Res* 1995; 3(Suppl 5): 645S-647S.
  36. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347(5): 305-313.
  37. Unger RH. The physiology of cellular liporegulation. *Annu Rev Physiol* 2003; 65: 333-347.
  38. Carroll JF. Post-beta-receptor defect in isolated hearts of obese-hypertensive rabbits. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 863-866.
  39. Ravera M, Ratto E, Vettoretti S, et al. Microalbuminuria and subclinical cerebrovascular damage in essential hypertension. *J Nephrol* 2002; 15(5): 519-524.
  40. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafer U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278(5): F817-F822.
  41. Praga M. Obesity-a neglected culprit in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(7): 1157-1159.
  42. Hall JE, Kuo JJ, da Silva AA, de Paula RB, Liu J, Tallam L. Obesity-associated hypertension and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12(2): 195-200.
  43. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, and D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498-1509.
  44. Mule G, Nardi E, Cottone S, et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med* 2005; 257(6): 503-513.
  45. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohooou C, et al. Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic

- syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *Am Heart J* 2004; 147(1): 106-112.
46. *Burke V, Beilin LJ, Cutt HE, Mansour J, Wilson A, Mori TA.* Effects of a lifestyle programme on ambulatory blood pressure and drug dosage in treated hypertensive patients: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2005; 23(6): 1241-1249.
  47. *Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, et al.* Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1-11.
  48. *Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, and Geleijnse JM.* Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42: 878-884.
  49. *Diaz ME.* Hypertension and obesity. *J Hum Hypertens* 2002; 16(Suppl 1): 18S-22S.
  50. *Deedwania PC, Volkova N.* Current Treatment Options for the Metabolic Syndrome. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2005; 7(1): 61-74.
  51. *Carroll JF, Kyser CK.* Exercise training in obesity lowers blood pressure independent of weight change. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34(4): 596-601.
  52. *Arakawa K.* Hypertension and exercise. *Clin Exp Hypertens* 1993; 15(6): 1171-1179.
  53. *Reisin E.* Weight reduction in the management of hypertension: epidemiologic and mechanistic evidence. *Can J Physiol Pharmacol* 1986; 64(6): 818-824.
  54. *Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al.* Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(3): 646-661.
  55. *Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM, et al.* Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Hypertension* 1997; 29(2): 641-650.
  56. *Pischon T, Sharma AM.* Lowering blood pressure in obese hypertensive patients. Which antihypertensive drugs are suitable. *MMW Fortschr Med* 2001; 143(48): 34-38.
  57. *Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G.* Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3): 145-53.
  58. *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators* Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
  59. *Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD.* The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462.
  60. *Alkharouf J, Nalinikumari K, Cory D, Tuck M.* Long-term effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor captopril on metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1993; 6: 337-343.
  61. *Palatini P.* Combination therapy in the management of hypertension: focus on angiotensin receptor blockers combined with diuretics. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; 7(2): 96-101.
  62. *Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, et al.* CROSS Study. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens* 2003; 21(9):1761-1769.
  63. *Zanella MT, Kohlmann O Jr, Ribeiro AB.* Treatment of obesity hypertension and diabetes syndrome. *Hypertension* 2001; 38: 705-708.
  64. *Hansson L & Zanchetti A.* The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study—patient characteristics: randomization, risk profiles, and early blood pressure results. *Blood Press* 1994; 3(5): 322-327.
  65. *Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al.* Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21(4): 597-603.
  66. *UK Prospective Diabetes Study Group.* Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS. *BMJ* 1998; 317: 713-720.
  67. *Pischon T, Sharma AM.* Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. *Obes Rev* 2001; 2(4): 275-80.
  68. *Buchanan TA, Meehan WP, Jeng YY, et al.* Blood pressure lowering by pioglitazone. Evidence for a direct vascular effect. *J Clin Invest* 1995; 96(1): 354-360.