



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και αρτηριακή υπέρταση

Άλκηστη Αθ. Μαξιμιάδου
Ιατρός

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κωνσταντίνος Π. Μακαρίτσης, Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής
Ανδρέας Ν. Καψωριτάκης, Καθηγητής Παθολογίας- Γαστρεντερολογίας, Τμήμα
Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής
Αναστάσιος Χ. Μανωλάκης, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα
Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2024



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



DIPLOMA THESIS

Obesity, insulin resistance and hypertension

Alkisti Maximiadou

Larissa 2024

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	4
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	4
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT.....	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	13
Ανάλυση Παθογενετικών- Παθοφυσιολογικών Μηχανισμών	15
ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	35
ΕΠΙΛΟΓΟΣ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	47
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	49

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το θέμα της παρούσας εργασίας αναφέρεται κυρίως στο μηχανισμό με τον οποίο προκύπτει η αρτηριακή υπέρταση ως επακόλουθο της αντίστασης στην ινσουλίνη σε παχύσαρκους ασθενείς. Η κατανόηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού είναι σημαντική για την αποτελεσματική αντιμετώπιση.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Πρώτα απ' όλα θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Μακαρίτση Κωνσταντίνο, επιβλέποντα Καθηγητή της παρούσας εργασίας και Καθηγητή Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την υποστήριξή του στη διάρκεια των σπουδών μου, στη συγγραφή της Διπλωματικής αυτής εργασίας, αλλά και την εμπιστοσύνη του.

Βεβαίως θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Καψωριτάκη Ανδρέα, Καθηγητή Παθολογίας- Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και τον κ. Ποταμιάνο Σπυρίδωνα, ομότιμο Καθηγητή Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και διευθυντές του Μεταπτυχιακού «Η Διατροφή στην Υγεία και στη Νόσο» για την συμβολή τους στην καθοδήγησή μας στην επιλογή θέματος και στη δομή της Διπλωματικής, αλλά και την ενεργή παρουσία τους στην καθ' όλη διεξαγωγή του Μεταπτυχιακού Προγράμματος. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Αναστάσιο Μανωλάκη για τις πολύτιμες συμβουλές του.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου για την υποστήριξή τους καθ' όλη τη διάρκεια της μέχρι στιγμής πορείας μου στον Τομέα της Ιατρικής.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος

NHE3: ανταλλάκτης Na^+/H^+ τύπου 3

ENaC: ειδικός διάυλος Na

NCC: συμεταφορέας νατρίου- χλωρίου

NBCe1: συμεταφορέας νατρίου-διττανθρακικών

IRS: Υπόστρωμα του υποδοχέα ινσουλίνης

IRS1: Υπόστρωμα 1 του υποδοχέα ινσουλίνης

PKB: Πρωτεϊνική Κινάση B

MAPK: Mitogen- activated protein kinase

PUFA: πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

DAG: διακυλογλυκερόλη

PKC: πρωτεϊνική κινάση C

JNK: κινάση Jun

IKKβ: Κινάση B του πυρηνικού παράγοντα κάππα B

SOCS: καταστολείς σηματοδότησης κυττοκίνης

PPAR-γ: peroxidase proliferator-activated receptor gamma

TLR-4: toll-like receptor 4

TAG: τριακυλογλυκερόλη

NO: Νιτρικό Οξείδιο

KO: Knock-out ποντίκια

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παχυσαρκία αποτελεί μία περίπλοκη, πολυπαραγοντική νόσο, καθώς και ένα από τα πλέον σημαντικά προβλήματα της Δημόσιας Υγείας, καθότι ο επιπολασμός της αυξάνεται διαρκώς παγκοσμίως. Είναι κυρίως επακόλουθο του Δυτικού τρόπου ζωής, της ανισορροπίας μεταξύ των προσλαμβανόμενων και καταναλισκόμενων θερμίδων και συνεισφέρει στην ανάπτυξη ενός φάσματος συνοδών διαταραχών, μεταξύ των οποίων και της αρτηριακής υπέρτασης. Παρόλα αυτά προκύπτει από μελέτες ότι δεν συνοδεύεται σε κάθε περίπτωση η παχυσαρκία από υπέρταση. Ως εκ τούτου αποδεικνύεται η πολυπαραγοντική σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και αρτηριακής υπέρτασης. Έχουν προταθεί πολλαπλοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, οι οποίοι οδηγούν στην αρτηριακή υπέρταση. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη του μηχανισμού εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης ως επακόλουθο της αντίστασης στην ινσουλίνη σε παχύσαρκους ασθενείς. Αυτή η προτεινόμενη συσχέτιση μεταξύ αντίστασης στην ινσουλίνη και ανάπτυξης αρτηριακής υπέρτασης βασίζεται στους εξής μηχανισμούς: κατακράτηση νατρίου, διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, διαταραχή της μεμβρανικής μεταφοράς ιόντων και πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυικών κυττάρων. Η κατανόηση των μηχανισμών είναι σημαντική στη θεραπευτική αντιμετώπιση. Στη θεραπευτική παρέμβαση προτείνεται ως πρώτη προσέγγιση η μείωση του σωματικού βάρους ή και η συνοδός προσθήκη φαρμακευτικής αγωγής σε ανεπιτυχή αποτελέσματα που προκύπτουν από την αποκλειστική τροποποίηση του τρόπου ζωής με δίαιτα και άσκηση. Στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά φάρμακα οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης καθώς και οι αποκλειστές των υποδοχέων α1 της αγγιοτενσίνης II, καθώς και τα δύο πέρα από τη δράση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης, εμφανίζουν δράση στη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας.

Λέξεις Κλειδιά: παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, υπερινσουλιναμία, αρτηριακή υπέρταση

ABSTRACT

Obesity is a complex, multifactorial disease, as well as one of the most important problems of Public Health, as its prevalence is increasing constantly worldwide. It is mainly a consequence of the Western Culture, the imbalance of caloric intake and caloric expenditure and contributes to the development of a range of comorbidities, including arterial hypertension. Nevertheless, a number of studies have shown that obesity is not always accompanied by hypertension. Therefore, the association between obesity and arterial hypertension has been proven to be multifactorial. Multiple pathophysiological mechanisms have been proposed to lead to arterial hypertension. The purpose of this review is to identify the mechanisms of the development of arterial hypertension as a consequence of insulin resistance in obese patients. The proposed association between insulin resistance and the development of arterial hypertension is based on the following mechanisms: sodium retention, sympathetic nervous system stimulation, disorders of membrane ion transport, and proliferation of vascular smooth muscle cells. Understanding the mechanisms allow us to determine the appropriate treatment. As first approach to treatment, weight loss is proposed in these patients by implementation of reduction in calories intake and increased physical activity. In case that these measures fail to result in significant weight loss, drug treatment is recommended. With regard to treatment of arterial hypertension in obese patients, administration of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers has been proven most effective in blood pressure lowering, as well as improving insulin sensitivity.

Key Words: obesity, insulin resistance, reduced sensitivity to insulin, hyperinsulinemia, hypertension

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη χαρακτηρίζονται σήμερα ως «νόσοι του Πολιτισμού», καθώς εκδηλώνονται στο σύγχρονο διατροφικό περιβάλλον της αφθονίας της τροφής και της καθιστικής ζωής. [1] Έχει προταθεί ότι στην ιστορία της εξέλιξης του ανθρώπου, η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελούσε ένα μέρος της φυσιολογικής ομοιόστασης, διευκολύνοντας έτσι την ανακατεύθυνση και πρόσληψη των θρεπτικών ουσιών από τα όργανα του σώματος, κύρια για την επιβίωση του ανθρώπινου οργανισμού. Ήταν επομένως ένας φυσιολογικός, προσαρμοστικός μηχανισμός που υποστήριζε την επιβίωση των προγόνων μας σε καταστάσεις ασιτίας, λοιμώξεων, τραύματος και στρες. Η ινσουλίνη είναι μία αναβολική ορμόνη που διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο στη ρύθμιση της γλυκόζης, του μεταβολισμού των λιπιδίων και την αποθήκευση της ενέργειας. Συγκεκριμένα, η ινσουλίνη προάγει την αποθήκευση της γλυκόζης ως γλυκογόνο στο ήπαρ και στους σκελετικούς μύες και διευκολύνει την εναπόθεση των λιπαρών οξέων στο λιπώδη ιστό με τη μορφή τριγλυκεριδίων. Η αντίσταση στην ινσουλίνη επάγει, όπως προαναφέρθηκε την εναπόθεση των πλούσιων ενεργειακά ουσιών στα όργανα του σώματος, ζωτικής σημασίας για την επιβίωση, όπως για παράδειγμα της γλυκόζης στον εγκέφαλο και την αντιρροπιστική υπερινσουλιναιμία. Στον ίδιο μηχανισμό στηρίζεται παρ' όλα αυτά σήμερα η ανεπιθύμητη εμφάνιση της αντίστασης στην ινσουλίνη στο πλαίσιο της παχυσαρκίας, οδηγώντας στην εκδήλωση υπέρτασης, ή και μεταβολικού συνδρόμου. [1]

Με την εξέλιξη του πολιτισμού μας, έχει επικρατήσει ο καθιστικός τρόπος ζωής, η δίαιτα πλούσια σε νάτριο και υψηλές θερμίδες. Η παχυσαρκία συσχετίζεται με την αρτηριακή υπέρταση είτε ως αιτιολογικός, είτε ως συνυπάρχων παράγοντας. [2] Η συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και υπέρτασης έχει αναγνωριστεί από τις αρχές του 1900. [3] Ο ακριβής μηχανισμός αποτελεί αντικείμενο συνεχούς έρευνας. Η παχυσαρκία και ιδιαίτερα η κεντρικού τύπου αποτελεί το σημαντικότερο προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, υπερινσουλιναιμίας και αρτηριακής υπέρτασης, αλλά συμβάλλει περαιτέρω στην εμφάνιση του καλούμενου μεταβολικού συνδρόμου, που περιλαμβάνει την αρτηριακή υπέρταση, την υπερλιπιδαιμία, το σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και που τελικά προδιαθέτει σε αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο. [4] Η ανάπτυξη της αρτηριακής υπέρτασης ως επακόλουθο της αντίστασης στην ινσουλίνη δεν εξαρτάται από παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο και η καταγωγή. [4]

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ο ορισμός της αντίστασης στην ινσουλίνη, που χαρακτηρίζεται από τη μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη με επακόλουθο τη μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα. [5] Τελικά αυξάνεται η παραγωγή της ορμόνης ινσουλίνης από το πάγκρεας με εμφάνιση υπερινσουλιναιμίας. [4]

Η παχυσαρκία αρχίζει συχνά από την παιδική ηλικία και προδιαθέτει στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμίας. [4] Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στα παιδιά συνεχίζει να αυξάνεται παγκοσμίως. Μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και της υπέρτασης στην παιδική ηλικία, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα ανάπτυξης αρτηριακής υπέρτασης μεγαλύτερου σταδίου στην ενήλικη ζωή. [6] Για το λόγο αυτό είναι σημαντική η πρόωγη αντιμετώπιση των διαταραχών αυτών με σκοπό την αποφυγή της συνέχισής τους στην ενήλικη ζωή. [4]

Με βάση δεδομένα μελετών υπολογίζεται ότι η παχυσαρκία συνοδεύει το 65-78% των περιπτώσεων της πρωτοπαθούς υπέρτασης. Ευθύνεται για το 78% της σοβαρής υπέρτασης στον αντρικό και το 65% στο γυναικείο πληθυσμό, καθώς επίσης για την εμφάνιση υπέρτασης σε υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά. [2, 6] Παρόλα αυτά δεν εμφανίζουν όλοι οι παχύσαρκοι ασθενείς αρτηριακή υπέρταση, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι οι υπεύθυνοι για την ανάπτυξή της μηχανισμοί είναι περίπλοκοι. Ωστόσο και σε κάθε περίπτωση έχει αναγνωριστεί η παχυσαρκία ως ένας ισχυρός παράγοντας για την εξέλιξη από την προ-υπέρταση στη σοβαρή υπερτασική νόσο. Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες παχύσαρκων ασθενών έδειξαν ότι τουλάχιστον το 50% αυτών είναι υπερτασικοί. Σε μία σουηδική μελέτη, στην οποία εξετάστηκαν παχύσαρκοι ασθενείς χωρίς αγωγή με $BMI > 38 \text{ kg/m}^2$ προέκυψε ότι το ποσοστό των ασθενών με συνυπάρχουσα αρτηριακή υπέρταση ήταν 15%. Σε μία υποθετική εκτίμηση βρέθηκε ότι ο έλεγχος και περιορισμός της παχυσαρκίας μπορεί να εξαλείψει την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης κατά 48%. [6]

Η διατήρηση του δείκτη μάζας σώματος χαμηλότερου από 25 kg/m^2 έχει αποδειχθεί μείζονος σημασίας στην πρωτοπαθή πρόληψη της υπέρτασης. [2] Έχουν προταθεί πολλαπλοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, οι οποίοι οδηγούν στην αρτηριακή υπέρταση. Σύμφωνα με μελέτες, πρέπει να θεωρηθεί ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί έναν από τους καθοριστικούς παράγοντες που ευθύνεται για την εμφάνιση της αρτηριακής υπέρτασης στους παχύσαρκους. Φυσικά έχουν προταθεί και άλλοι πολλαπλοί μηχανισμοί, οι οποίοι είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης. Αυτοί είναι το σύστημα της ρενίνης- αγγειοτενσίνης στο λιπώδη ιστό, ο παράγοντας $TNF-\alpha$, τα γλυκοκορτικοειδή, η αυξημένη λεπτίνη του πλάσματος, η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης. Οι παραπάνω αναφερόμενοι μηχανισμοί δεν αποτελούν ωστόσο αντικείμενο μελέτης της παρούσας εργασίας. Σκοπός της είναι η βαθιά κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών της ανάπτυξης της αρτηριακής υπέρτασης που προκύπτει αποκλειστικά λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμίας σε παχύσαρκους ασθενείς. [6]

Σε μία συγκριτική μελέτη διαπιστώθηκε ότι σε υπερτασικούς ασθενείς γενικώς παρατηρείται μία αυξημένη ινσουλινοαπόκριση μετά από μεγάλη λήψη γλυκόζης. Αυτό το φαινόμενο αποδείχτηκε ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος των ασθενών. Μία ακόμη μελέτη

επιβεβαιώνει αυτό το συμπέρασμα, καθώς έδειξε ότι σε νέους, αδύνατους ασθενείς με υπέρταση υπήρξε περιορισμός της επαγόμενης απορρόφησης της γλυκόζης από τα κύτταρα.

Η παραπάνω αναφερόμενη συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας-αντίστασης στην ινσουλίνη και αρτηριακής υπέρτασης προκύπτει από τους εξής μηχανισμούς: 1. Κατακράτηση νατρίου, 2. Υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, 3. Πολλαπλασιασμό των λείων μυικών κυττάρων των αγγείων, μειωμένη αγγειοδιαστολή και αυξημένη αγγειοσύσπαση, 4. Διαταραχή της μεμβρανικής μεταφοράς. [6]

Η αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης (υπερινσουλιναιμία) οδηγεί σε αυξημένη κατακράτηση νατρίου από τους νεφρούς, αλλά και σε αυξημένη κάθαρση ελεύθερου ύδατος με επακόλουθη αύξηση του όγκου και του αγγειακού τόνου.

Κοινώς αποδεκτό βάσει δεδομένων μελετών είναι ότι η ινσουλίνη προκαλεί διέγερση και ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

Έχει επίσης αποδειχθεί ότι η ινσουλίνη διεγείρει τη δραστηριότητα της Ca^{2+} ΑΤΡάσης στον αγγειακό λείο μυϊκό ιστό. Η απώλεια αυτής της διέγερσης σε αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου και τελικά αύξηση του αγγειακού τόνου, της αγγειοσύσπασης και υπέρτασης.

Όσον αφορά στον αγγειακό τόνο, η ινσουλίνη προκαλεί φυσιολογικά αγγειοδιαστολή και αυξημένη αιματική ροή, που ρυθμίζεται από την προσαρμογή του μυϊκού χιτώνα των αγγείων, ο οποίος αποτελείται από ελαστικό και μυϊκό ιστό που ρυθμίζει την εσωτερική διάμετρο του αγγείου. Σε αυτόν το μηχανισμό σημαντικό ρόλο ενέχει το NO. Σε παχύσαρκους, υπέρτασικούς ασθενείς, με αντίσταση στην ινσουλίνη διαταράσσεται σημαντικά ή/και εξασθενεί ο φυσιολογικός αυτός μηχανισμός.

Επιπροσθέτως, η αντίσταση στην ινσουλίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και σε αδύνατους, υπέρτασικούς ασθενείς. Περίπου 50% των υπέρτασικών ασθενών αυτών παρουσιάζουν αυξημένη ινσουλίνη πλάσματος ή διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη. [1, 6] Επιπλέον, σε μελέτη παιδιών υπέρτασικών γονέων τα επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος βρέθηκαν αυξημένα και η πρόσληψη της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς μειωμένη, γεγονός που ενισχύει τη θεώρηση, ότι ο κληρονομικός παράγοντας στην ανάπτυξη υπέρτασης νόσου στην παιδική ηλικία είναι ισχυρός. [4, 6] Παρότι οι ανωτέρω υποθέσεις είναι επαρκώς τεκμηριωμένες, υπάρχουν εξετάσεις και παρατηρήσεις με αντικρουόμενα αποτελέσματα, οι οποίες θέτουν υπό αμφισβήτηση την αιτιολογική σχέση μεταξύ ινσουλίνης και αρτηριακής υπέρτασης. Ως επιχείρημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί η περίπτωση του ινσουλινώματος. Οι ασθενείς με ινσουλίνωμα κατά κανόνα δεν είναι παχύσαρκοι. Αλλά και στην περίπτωση παχυσαρκίας η χειρουργική αφαίρεση του όγκου δεν έχει καμία επίδραση στην υπέρταση. Συνοψίζοντας, οδηγούμαστε στη θεώρηση, ότι τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης του πλάσματος από μόνα τους δεν αποτελούν απαραίτητα αναγκαία συνθήκη ανάπτυξης υπέρτασης σε παχύσαρκους ασθενείς, αλλά πρέπει να υπάρχουν επιπρόσθετοι παράγοντες. [6]

Ο ακρογωνιαίος λίθος στην αντιμετώπιση της υπέρτασης που σχετίζεται με την παχυσαρκία είναι η απώλεια βάρους, συνοδευόμενη με μείωση της πρόσληψης άλατος και τη φαρμακευτική αντιυπερτασική αγωγή. Σε αυτό το στάδιο δικαιολογείται η προσθήκη φαρμάκων, κυρίως στους ασθενείς, στους οποίους δεν παρατηρείται μείωση του σωματικού βάρους με τη διατροφή και την άσκηση. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται πρωτίστως στη μείωση του σωματικού βάρους είναι τα κατασταλτικά της όρεξης. Στην αντιμετώπιση της υπέρτασης μπορεί να χρησιμοποιηθούν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και αποκλειστές των υποδοχέων A1 της αγγειοτενσίνης II, που επιφέρουν μείωση της αρτηριακής πίεσης όσο και βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. [2, 6]

Συνοψίζοντας τις αναφερθείσες πληροφορίες, η κατανόηση των μηχανισμών αιτιολογικής συσχέτισης παχυσαρκίας - αρτηριακής υπέρτασης μέσω αντίστασης στην ινσουλίνη διευκολύνει τη σωστή επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής και την αντιμετώπιση των ασθενών αυτών.

Η αντιμετώπιση της συσχετιζόμενης με την παχυσαρκία αρτηριακής υπέρτασης είναι σημαντική προκειμένου να μειωθεί η συνοδός θνητότητα και θνησιμότητα, οι οποίες εξαρτώνται από αρκετούς παράγοντες και συγκεκριμένα την ηλικία εμφάνισης της ασθένειας, την αύξηση του σωματικού βάρους, μετά το 18^ο έτος ζωής το δείκτη μάζας σώματος, την ποσότητα και την κατανομή του σωματικού λίπους, τις συνοδές νόσους και το φύλο. Η ηλικία κατά την εμφάνιση της νόσου έχει σημασία, καθώς η εμφάνιση σε μικρότερη ηλικία συσχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο, γεγονός που αναδεικνύει το σημαντικό ρόλο της πρόληψης και αντιμετώπιση της παχυσαρκίας από την παιδική ήδη ηλικία. Εξίσου σημαντικός για την εξέλιξη της ασθένειας είναι ο βαθμός αύξησης του πλεονάζοντος σωματικού βάρους μετά το 18^ο έτος ζωής, καθώς η αύξηση σωματικού βάρους χαμηλότερη των 5 kg παρουσίασε μικρότερο κίνδυνο, ενώ μεγαλύτερη των 10 kg αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής υπέρτασης. [6]

Το ποσοστό θνησιμότητας στους παχύσαρκους ασθενείς καθορίζεται μεταξύ άλλων παραγόντων και από την κατανομή του λίπους στο σώμα. Όσο μεγαλύτερος ο λόγος μέσης προς περιφέρεια, τόσο περισσότερο το σπλαχνικό λίπος και κατ' επέκταση ο κίνδυνος για καρδιαγγειακή θνητότητα και θνησιμότητα. Το φύλο μπορεί να αποτελεί ακόμη έναν σημαντικό παράγοντα, καθώς οι γυναίκες συνήθως έχουν μεγαλύτερο ποσοστό λίπους σε σχέση με τους άνδρες. Παρόλα αυτά, οι γυναίκες έχουν υψηλότερο προσδόκιμο ζωής, το οποίο εξηγείται από την κατανομή του λίπους στο σώμα. Οι παχύσαρκοι άνδρες εμφανίζουν συνήθως την περίσσεια του λίπους στην κοιλιακή χώρα (ανδροειδής παχυσαρκία), σε αντίθεση με τις γυναίκες, οι οποίες κατά πλειοψηφία στη γλουτιαία περιοχή (γυναικοειδής παχυσαρκία). Δεδομένα από τη 16ετή μελέτη γυναικείου πληθυσμού της Nurses' Health Study έδειξαν ότι ο θάνατος 4726 γυναικών επήλθε από τις εξής αιτίες: 2586 λόγω καρκίνου, 1259 από λοιπές αιτίες και 881 εξαιτίας καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκε ο δείκτης

μάζας σώματος ως παράγοντας κινδύνου και διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες που παρουσίαζαν δείκτη μάζας σώματος $\geq 32 \text{ kg/m}^2$ (συγκριτικά με τις γυναίκες με BMI $< 19 \text{ kg/m}^2$) είχαν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου και μειωμένο κίνδυνο θανάτου λόγω καρκίνου. [6]

Η εξαγωγή συμπερασμάτων της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης βασίζεται στη συλλογή και αξιολόγηση δεδομένων επιστημονικών μελετών των τελευταίων τριάντα ετών. Η ανεύρεση των ανασκοπήσεων έγινε από τις εξής μηχανές αναζήτησης: pubmed, scopus, heallink, Elsevier, mendeleycite. Η επιλογή των άρθρων έγινε βάση της σχετικής θεματολογίας και της χρονολογίας.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Η παχυσαρκία είναι αποτέλεσμα της πολυπαραγοντικής συνάρτησης μεταξύ γενετικών, κοινωνικοοικονομικών παραγόντων και πολιτισμικών επιρροών. Ο επιπολασμός της αυξήθηκε μεταξύ του 1980 και 2013 κατά 27,5% για τους ενήλικες και 47,1% για τα παιδιά σε ένα συνολικό πληθυσμό 2,1 δισεκατομμυρίων που θεωρήθηκαν ως υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. [7] Το 2016 καταγράφηκαν πάνω από 1,9 δισεκατομμύρια υπέρβαροι ή/και παχύσαρκοι ενήλικες. Από αυτούς πάνω από 650 εκατ. ήταν παχύσαρκοι. 39% ενηλίκων ήταν υπέρβαροι και 13% του ενήλικου πληθυσμού ήταν παχύσαρκοι το 2016. [8] Αυτή η αύξηση παρατηρήθηκε τόσο στις αναπτυσσόμενες όσο και στις αναπτυγμένες χώρες. Παρ' όλα αυτά δεδομένα του 2013 έδειξαν ότι ο επιπολασμός της παχυσαρκίας είναι μεγαλύτερος στις αναπτυγμένες χώρες σε σχέση με τις αναπτυσσόμενες, το οποίο υποδεικνύει ότι η παχυσαρκία προκύπτει ως επακόλουθο του Δυτικού τρόπου ζωής. [1, 7] Στις αναπτυγμένες χώρες το ποσοστό των ανδρών που είναι παχύσαρκοι είναι μεγαλύτερο σε σχέση με το ποσοστό των γυναικών. [7]

Ως μέσο εκτίμησης της παχυσαρκίας χρησιμοποιείται κυρίως ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ). Συγκεκριμένα ο δείκτης μάζας σώματος είναι ένας απλός δείκτης συνάρτησης του βάρους προς το ύψος που χρησιμοποιείται συχνά για την κατηγοριοποίηση της παχυσαρκίας στους ενήλικες. Ορίζεται ως ο λόγος του σωματικού βάρους (kg) προς το τετράγωνο του σωματικού ύψους (m^2). Η παχυσαρκία ορίζεται στους ενήλικες εφόσον ο δείκτης μάζας σώματος είναι μεγαλύτερος ή ίσος του $30 kg/m^2$. Συγκεκριμένα τα άτομα με φυσιολογικό βάρος έχουν δείκτη μάζας σώματος μεγαλύτερο ή ίσο του 18,5 και μικρότερο του 25, άτομα που είναι υπέρβαρα έχουν ΔΜΣ μεταξύ του 25-30, ενώ πρώτου βαθμού παχυσαρκία ορίζεται, όταν ο ΔΜΣ βρίσκεται μεταξύ του 30-34,9, δευτέρου βαθμού όταν ο ΔΜΣ: 35-39,9 και τρίτου όταν είναι ≥ 40 . [7, 9]

Ο πιο κοινός ορισμός της παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία είναι η υπέρβαση του βάρους κατά 20% του ιδανικού για την ηλικία, το φύλο και το πάχος της δερματικής πτυχής, πάνω από την 85^η εκατοστιαία θέση για την ηλικία και το φύλο. [8] Σύμφωνα με τα δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας η παχυσαρκία σε παιδιά κάτω των 2 ετών ορίζεται όταν το βάρος είναι μεγαλύτερο από 3 σταθερές αποκλίσεις (SD) πάνω από το ιδανικό βάρος για την ηλικία, και το φύλο, ενώ σε παιδιά άνω των 5 ετών όταν υπερβαίνει 2 σταθερές αποκλίσεις.

Βάσει δεδομένων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, ο κίνδυνος για ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης σε παχύσαρκους ασθενείς είναι τριπλάσιος σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. [10]

Η παχυσαρκία σχετίζεται τόσο με την υπερινσουλιναίμια, όσο και με αντίσταση στην ινσουλίνη. Παρότι η ινσουλίνη έχει επίδραση στη μεταφορά ή/και κατακράτηση νατρίου από τους νεφρούς, παραμένει αμφιλεγόμενο, εάν η υπερινσουλιναίμια από μόνη της αποτελεί αιτία

υπέρτασης. Μελέτες υποδεικνύουν ότι η υπερινσουλιναιμία μπορεί να προκαλεί κατακράτηση νατρίου από το νεφρό και αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα, οι οποίες μπορεί να είναι σημαντικές αιτίες εμφάνισης υπέρτασης. Ωστόσο, η υπερινσουλιναιμία που προκαλείται ως συνέπεια ινσουλινώματος ή χρόνιας έγχυσης ινσουλίνης πειραματικά σε ζώα δεν αυξάνει σημαντικά την αρτηριακή πίεση. [11] Επιπλέον, η ινσουλίνη από μόνη της έχει αγγειοδιασταλτικές δράσεις, οι οποίες εξαρτώνται από το νιτρικό οξείδιο. Έτσι η σχέση μεταξύ υπερινσουλιναιμίας και υπέρτασης δεν είναι τελείως προφανής. Παρ' όλα αυτά η επίδραση της ινσουλίνης στην αρτηριακή πίεση αλλάζει στους ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη. Για παράδειγμα, η επίδραση της ινσουλίνης στην αγγειοδιαστολή είναι επηρεασμένη εξαιτίας της διαταραγμένης σηματοδότησης της PI3 κινάσης σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη. Πρόσφατα δεδομένα απέδειξαν ότι η επανααρρόφηση του νατρίου ενισχύεται από την ινσουλίνη ή σε αντίσταση στην ινσουλίνη. [11]

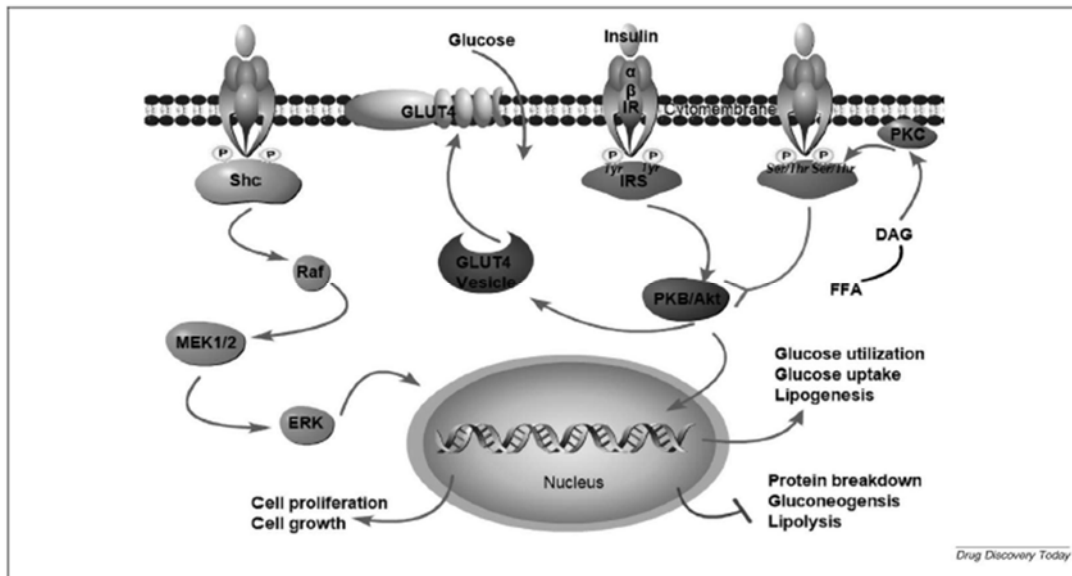
Η παρούσα εργασία έρχεται να απαντήσει δύο ερευνητικά ερωτήματα. Κατ' αρχάς μελετάται ο μηχανισμός με τον οποίο προκύπτει αντίσταση στην ινσουλίνη σε παχύσαρκους ασθενείς. Ακολούθως γίνεται αναφορά και ανάλυση των μηχανισμών εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη σε συνοδό παχυσαρκία.

Η κοιλιακού τύπου παχυσαρκία κυρίως συμβάλλει στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και υπέρτασης. Το κοιλιακό λίπος διακρίνεται σε υποδόριο και σπλαχνικό. Δεδομένα πειραματικών μελετών υποδεικνύουν ότι το σπλαχνικό λίπος μεσολαβεί κατά βάση στις επιβλαβείς επιδράσεις της παχυσαρκίας. Το σπλαχνικό λίπος εκκρίνει πολλούς βιολογικά ενεργούς παράγοντες, τις αδιποκίνες (λιποκίνες), οι οποίες επιδρούν στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα που απελευθερώνονται από το σπλαχνικό λιπώδη ιστό μειώνουν την ηπατική κάθαρση ινσουλίνης και αυξάνουν τη γλυκονεογένεση και τη δυσλιπιδαιμία. Επιδημιολογικές μελέτες αποδεικνύουν ότι το κοιλιακό λίπος επιδρά σε μεγαλύτερο βαθμό στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και υπέρτασης και συγκεκριμένα στους άνδρες με $r=0.39-0.47$. Αποδείχθηκε επίσης ότι η αύξηση κατά 1kg στο σπλαχνικό λιπώδη ιστό οδηγεί σε αύξηση κατά 10mmHg της αρτηριακής πίεσης. Το σπλαχνικό κοιλιακό λίπος συσχετίστηκε επίσης με την αρτηριακή πίεση και υπερινσουλιναιμία στα παιδιά και αντίσταση στην ινσουλίνη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Επιπλέον ανευρέθηκε ότι η μείωση του σπλαχνικού κοιλιακού λίπους βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ, ενώ η μείωση του υποδορίου λίπους οδήγησε σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η αυξημένη περιφέρεια μέσης συνδυάζεται θετικά με την ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης. Πράγματι, σε μία μελέτη των Thomas, et al. 2000 Κινέζων ασθενών αποδείχτηκε, ότι η περιφέρεια μέσης αποτελεί τον ισχυρότερο ανεξάρτητο παράγοντα (ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, αντίσταση στην ινσουλίνη) αύξησης της αρτηριακής πίεσης, τόσο της συστολικής όσο και τη διαστολικής. [12, 13]

Η υπερβολική συσσώρευση ελεύθερων λιπαρών οξέων σε ευαίσθητο στην ινσουλίνη μη λιπώδη ιστό οδηγεί σε έκτοπη εναπόθεση λίπους, οδηγώντας σε λιποτοξικότητα, η οποία αποτελεί κύρια αιτία αντίστασης στην ινσουλίνη. Επίσης έχουν προταθεί και άλλες πιθανές κυτταρικές παθολογικές διεργασίες που οδηγούν στην αντίσταση στην ινσουλίνη, οι οποίες περιλαμβάνουν τη χρόνια φλεγμονή, τις νευρολογικές μεταβολές (παθολογικές αλλαγές στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ή μεταβολές του κερκάδιου ρυθμού), ενδοκυττάρια παθολογία (έκτοπη αποθήκευση λίπους, οξειδωτικό στρες, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία) [14]

Ανάλυση Παθογενετικών- Παθοφυσιολογικών Μηχανισμών

Η ινσουλίνη είναι μία σημαντική ορμόνη που εκκρίνεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Ο φυσιολογικός της ρόλος έγκειται στην ενεργοποίηση της πρόσληψης της γλυκόζης από τα κύτταρα και τη χρησιμοποίησή της, στην προαγωγή της λιπογένεσης, στην αναστολή της γλυκονεογένεσης και γλυκογονόλυσης και στην αναστολή της διάσπασης των πρωτεϊνών και της λιπόλυσης. [14] Οι δράσεις της ινσουλίνης αρχίζουν με την πρόσδεσή της στην υπομονάδα του ινσουλινικού υποδοχέα, οδηγώντας σε αυτο-φωσφορυλίωση του υποδοχέα και φωσφορυλίωση των υποστρωμάτων του ινσουλινικού υποδοχέα (IRSs). [14] Αυτό οδηγεί στην ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης B (PKB, επίσης γνωστή ως Akt), η οποία οδηγεί στη μετατόπιση των μεταφορέων της γλυκόζης GLUT4 από τα διαμερίσματα της ενδοκυττάριας μεμβράνης στη μεμβράνη του πλάσματος, αυξάνοντας έτσι το ποσοστό πρόσληψης γλυκόζης. [5, 14] Ενώ εκφράζονται περισσότεροι από ένα μεταφορέα γλυκόζης στα λιποκύτταρα και στους σκελετικούς μυς, δημοσιευμένες μελέτες υποδηλώνουν ότι οι εξαρτώμενοι από την ινσουλίνη GLUT4 μεταφορείς της γλυκόζης είναι οι κύριοι μεταφορείς, που είναι υπεύθυνοι για την πρόσληψη της γλυκόζης από αυτούς τους ιστούς, δηλαδή στο σκελετικό μυϊκό και στο λιπώδη ιστό. Η ινσουλίνη προκαλεί λοιπόν μετατόπιση της GLUT4 στην κυτταρική επιφάνεια, ενεργοποιώντας τους καταρράκτες που εξαρτώνται από τη φωσφατιδυλινοσιτολ- PI3 κίνηση, η οποία καταλύει την 3' φωσφορυλίωση της φωσφατιδυλοϊνσιτόλης, του φωσφατιδυλοϊνσιτολ-4,5 φωσφορικού και του φωσφατιδυλοϊνσιτολ-4,5 διφωσφορικού, ενισχύοντας την πρόσληψη της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς. [5, 15] Η οδός IRS/PI3K/Akt διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση των μεταβολικών διεργασιών. Στο μεταξύ η ινσουλίνη οδηγεί παράλληλα στη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης SHC, οδηγώντας σε πολλαπλασιασμό των κυττάρων και αύξηση, κάτι που συσχετίζεται με τη MAPK (mitogen-activated protein kinase) /Ras οδό. Η σηματοδοτική οδός της ινσουλίνης μπορεί να δυσλειτουργεί σε καταστάσεις που επιβαρύνουν το μεταβολισμό, όπως στην περίπτωση της παχυσαρκίας, οδηγώντας στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη.



(Ανατύπωση από Tong Y, Xu S, Huang L, Chen C. Obesity and insulin resistance: Pathophysiology and treatment. Drug Discov Today. 2022 27(3):822-830)

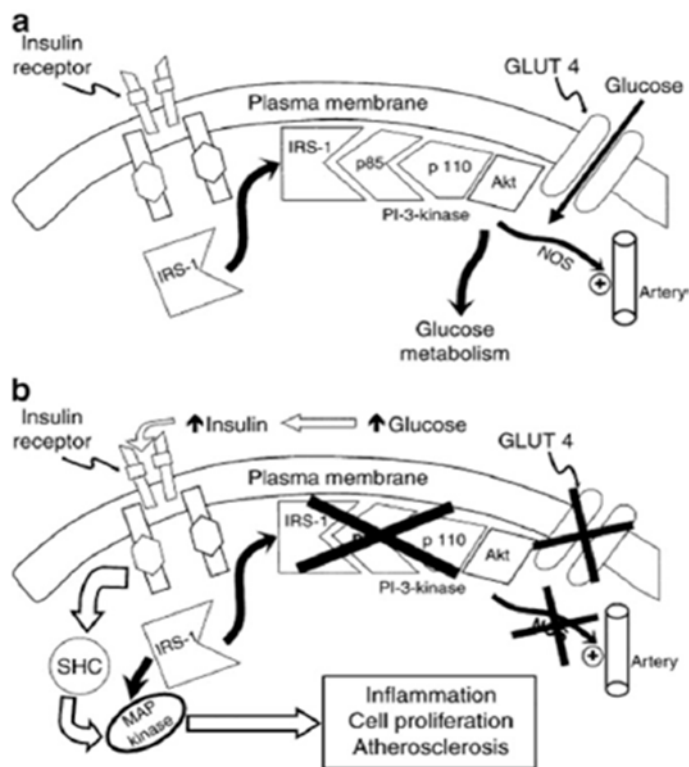
Ο σκελετικός μυς και το ήπαρ είναι τα κύρια όργανα στόχος της ινσουλίνης που είναι υπεύθυνα για τη διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης. Στους σκελετικούς μυς η σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της οδηγεί στην τυροσινική φωσφορυλίωση του υποστρώματος 1 του υποδοχέα της ινσουλίνης (IRS-1), επιδρώντας στο μεταβολισμό της γλυκόζης, με την ενεργοποίηση της φωσφατιδυλοϊνοσιτολ- PI3 κινάσης και τελικά την διευκόλυνση της μεταφοράς της γλυκόζης, ενώ στο ήπαρ οι δράσεις της ινσουλίνης μεσολαβούνται από τη φωσφορυλίωση των IRS-2. [15]

Η αντίσταση στην ινσουλίνη ορίζεται ως η διαταραχή της δράσης της ινσουλίνης στα κύτταρα-στόχος (όπως στα κύτταρα του λιπώδη ιστού, του ήπατος, του σκελετικού μυός), οδηγώντας τελικά και μακροπρόθεσμα στην ανάπτυξη υπερινσουλιναιμίας. [14]

Οι παχύσαρκοι ασθενείς παρουσιάζουν εξ ορισμού αυξημένα επίπεδα λιπαρών οξέων. Τα προσλαμβανόμενα με τη διατροφή λιπαρά οξέα ταξινομούνται σε κορεσμένα λιπαρά οξέα, μονοακόρεστα, και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA). Τα PUFAs κατηγοριοποιούνται περαιτέρω σε n-3 και n-6 PUFAs, ανάλογα με τη θέση του πρώτου δεσμού. Δεδομένα μελετών υποδεικνύουν ότι τα κορεσμένα λιπαρά οξέα συνδέονται με την παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την καρδιαγγειακή νόσο.

Τα αυξημένα επίπεδα των λιπαρών οξέων που παρατηρούνται σε παχύσαρκους ασθενείς και η διαταραγμένη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων επάγουν ή επιδεινώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, κυρίως μέσω της χημικής τροποποίησης των IRS1 (υποστρωμάτων 1 των υποδοχέων της ινσουλίνης). Οι μεταβολίτες των λιπιδίων, όπως η διακυλογλυκερόλη (DAG) και τα κεραμιδία εμπλέκονται στην ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC),

του αναστολέα της κινάσης β του πυρηνικού παράγοντα κάππα B (IKK β) και της κινάσης Jun (JNK), η οποία με τη σειρά της προάγει τη φωσφορυλίωση Ser/Thr των IRS1. Έτσι μειώνεται η φωσφορυλίωση της τυροσίνης των IRS1, καταλήγοντας σε διαταραγμένη σηματοδότηση της οδού της ινσουλίνης. [14] Η συσσώρευση των κεραμιδίων έχει συσχετιστεί επίσης με τη διαταραγμένη δράση της Akt2 και διαταραχή της σηματοδότησης της ινσουλίνης. [15] Επιπλέον, η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή, η οποία αφενός συμβάλλει στην ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης και αφετέρου στην εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη. [15] Τα λιποκύτταρα εκκρίνουν αδιποκίνες, συμπεριλαμβανομένης της λεπτίνης, ρεζιστίνης, TNF α και IL-6. Έχει αποδειχθεί σε μελέτες, ότι η χορήγηση λεπτίνης οδηγεί σε ενδοκρινικές διαταραχές και ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη. Οι μελέτες που εξέτασαν το ρόλο της φλεγμονής που συνοδεύει την παχυσαρκία στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, έδειξαν ότι οι φλεγμονώδεις παράγοντες, όπως οι CRP, TNF α , IL-6 βρέθηκαν αυξημένοι σε παχύσαρκους ασθενείς που παρουσίασαν αντίσταση στην ινσουλίνη. Φλεγμονώδεις παράγοντες μπορούν να αναστείλουν άμεσα τη σηματοδότηση της ινσουλίνης μέσω πολλών μηχανισμών, όπως για παράδειγμα μέσω της έκφρασης των SOCS (καταστολέων της σηματοδότησης των κυτταροκινών), της συναγωνιστικής αναστολής της φωσφορυλίωσης της τυροσίνης των IRS και της αναστολής της οδού IRS1/PI3K/Akt. Επιπλέον, οι φλεγμονώδεις παράγοντες μειώνουν την έκφραση του PPAR- γ (peroxidase proliferator-activated receptor-gamma), κύριου ρυθμιστή της λιπογένεσης και αυξάνουν τα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία προάγοντας τη λιπόλυση μέσω της έμμεσης αναστολής της σηματοδότησης της ινσουλίνης. Τέλος, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα ενεργοποιούν τον TLR-4 (toll-like receptor 4), προάγοντας τη φωσφορυλίωση των IRS-1 στη Ser/Thr, καταλήγοντας σε διαταραγμένη σηματοδότηση της ινσουλίνης. Παρότι η φλεγμονή θεωρείται ένας πιθανός μηχανισμός ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη, σύμφωνα με μελέτη των Shimobayashi et al. βρέθηκε ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη προηγείται της φλεγμονής στο σπλαχνικό λιπώδη ιστό. [14]



(Ανατύπωση από Yazıcı D, Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. Adv Exp Med Biol. 2017 960:277-304)

Η εναπόθεση έκτοπου λιπώδους ιστού, που ορίζεται ως η εναπόθεση τριγλυκεριδίων σε μη λιπώδεις ιστούς, όπως στο ήπαρ, στους σκελετικούς μυς, στην καρδιά μπορεί να είναι ένας παράγοντας ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη. Η συσσώρευση λιπιδίων ενδοκυττάρια συσχετίζεται με ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη. Η συσσώρευση αυτή είναι αποτέλεσμα της πληθώρας ελεύθερων λιπαρών οξέων και της διαταραγμένης οξείδωσης των λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια. [14]

Το οξειδωτικό στρες αναφέρεται στην ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής ενδοκυτταρικών ενεργών οξειδίων και αντιοξειδωτικών παραγόντων. Ενδοκυττάρια βιολογικά μακρομόρια είναι επιρρεπή σε βλάβη οξειδωτικού στρες, οδηγώντας σε κυτταρική δυσλειτουργία. Μελέτες υποδεικνύουν, ότι το οξειδωτικό στρες αποτελεί αιτία ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη. Σε αυτό το μηχανισμό εμπλέκεται οι παράγοντες MAPK, JAK/STAT και PI3K. Άλλες μελέτες υποδηλώνουν ότι το οξειδωτικό στρες αποτελεί παράγοντα ανάπτυξης υπερινσουλιναϊμίας, αλλά όχι αντίστασης στην ινσουλίνη. [14]

Είναι καλά τεκμηριωμένο, ότι η μιτοχονδριακή λειτουργία απαιτείται για τη φυσιολογική έκκριση της ινσουλίνης από τα β- κύτταρα του παγκρέατος που διεγείρεται από τη γλυκόζη. [15] Τα μιτοχόνδρια συμμετέχουν σε μία σειρά μεταβολικών διεργασιών όπως η δημιουργία ATP. [14] Η διαταραγμένη μιτοχονδριακή λειτουργία και διαταραγμένη σύνθεση ATP διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της αντίστασης στην ινσουλίνη. [15] Οι

Peterson et al. έδειξαν ότι η μειωμένη σύνθεση ATP συσχετίζεται με αυξημένο ενδομυϊκό λίπος. Σε μεμονωμένα μιτοχόνδρια παχύσαρκων ασθενών βρέθηκε ότι η σύνθεση του ATP ήταν μειωμένη και σχετίζεται στενά με τη μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης από τους ιστούς, που φυσιολογικά προάγεται από την ινσουλίνη. [15]

Τα μιτοχόνδρια είναι η κύρια θέση αποδόμησης των λιπιδίων. Ως μιτοχονδριακή δυσλειτουργία ορίζεται το μειωμένο μιτοχονδριακό περιεχόμενο και η μειωμένη μιτοχονδριακή δραστηριότητα και οξειδωτική φωσφορυλίωση, που τελικά εμπλέκεται στην δημιουργία αντίστασης στην ινσουλίνη. Ο μηχανισμός περιλαμβάνει κυρίως την παραγωγή τοξικών μεταβολιτών των λιπιδίων. Όταν διαταράσσεται η μιτοχονδριακή λειτουργία μειώνεται η ικανότητα οξείδωσης των λιπαρών οξέων. Μερικά λιπαρά οξέα μετατρέπονται σε acyl-CoA και DAG, τα οποία αναστέλλουν την οδό της ινσουλίνης. Ένας άλλος μηχανισμός μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας που οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται με την αυξημένη παραγωγή ROS. Τα μιτοχόνδρια είναι η κύρια πηγή παραγωγής ROS (δραστικών ριζών οξυγόνου) στα κύτταρα. Η δυσλειτουργία τους οδηγεί σε σημαντική αύξηση των ROS, προάγοντας το οξειδωτικό στρες και αντίσταση στην ινσουλίνη. [14, 15]

Η διαταραχή της ομοιόστασης του ενδοπλασματικού δικτύου οδηγεί σε στρες ενδοπλασματικού δικτύου, προκαλώντας συσσώρευση αναδιπλούμενων πρωτεϊνών. Η αύξηση αυτών συσχετίζεται με τη διάσπαση της πρωτεΐνης BiP από τον τρανσμεμβρανικό αισθητήρα του ενδοπλασματικού δικτύου και αυξάνει τη μεταγραφή των γονιδίων των αναδιπλούμενων πρωτεϊνών. Οι παχύσαρκοι ασθενείς με πλεονάζοντα συστατικά τροφής είναι πιο πιθανό να έχουν στρες ενδοπλασματικού δικτύου, αναδιπλούμενες πρωτεΐνες και να επάγονται τελικά σηματοδοτικά μονοπάτια που οδηγούν στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη. Οι Otoda et al. ανέφεραν, ότι η απελευθέρωση μη-εστεροποιημένων λιπαρών οξέων σε παχύσαρκους ασθενείς πυροδοτεί το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου και την ενεργοποίηση των αναδιπλούμενων πρωτεϊνών, οι οποίες αυξάνουν την έκφραση φλεγμονωδών παραγόντων μέσω ενός εξαρτώμενου από την πρωτεϊνική κινάση R ([PKR)-like ER kinase (PERK)] μηχανισμού. Η αύξηση των επιπέδων των κυτταροκινών αυξάνει την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη. Το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου εμπλέκεται επίσης στην απόπτωση των β-παγκρεατικών κυττάρων. [14]

Επιπλέον, ο διαταραγμένος μεταβολισμός της ινσουλίνης από το ήπαρ μπορεί να αποτελεί σημαντική αιτία αντίστασης στην ινσουλίνη, καθότι προάγει την υπερινσουλιναιμία, δημιουργώντας απευαισθητοποίηση του υποδοχέα της ινσουλίνης και απορρύθμιση των λυσοσωματίων. Έτσι μειώνεται η έκφραση των υποδοχέων της ινσουλίνης στην επιφάνεια των κυτταρικών μεμβρανών, περιορίζεται η επαγόμενη από τη γλυκόζη παραγωγή της ινσουλίνης και μειώνεται ο σχηματισμός του φαιού λίπους, προκαλώντας τελικά αντίσταση στην ινσουλίνη. [14]

Η ινσουλίνη είναι επιπλέον ένας εν δυνάμει αυξητικός παράγοντας, του οποίου οι αυξητικές δράσεις μεσολαβούνται από την οδό της MAP (Mitogen-activated protein)- κινάσης, με συνέπεια την ενεργοποίηση των οδών των ikB/NFkB και $\text{c-Jun N-terminal kinase}$, που επίσης αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη. [12]

Όπως προαναφέρθηκε η αυξημένη ινσουλίνη νηστείας φαίνεται να οδηγεί σε αρτηριακή υπέρταση. Υπάρχουν πολλές μελέτες που κατέγραψαν αυτή την αιτιολογική σχέση και συγκεκριμένα των San Antonio Heart Study, Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA), eastern Finland Cohort. [12] Σε μία διατομεακή μελέτη υγιούς πληθυσμού βρέθηκε ότι για κάθε αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη κατά 10 μονάδες αυξάνεται κατά 1.7 mmHg η συστολική πίεση και κατά 2.3 mmHg η διαστολική. Το συμπέρασμα αυτό προκύπτει τόσο σε πληθυσμό με σακχαρώδη διαβήτη, όσο και σε πληθυσμό που δεν έχει διαβήτη. Μία ενδιαφέρουσα διαπίστωση ήταν, ότι η εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης σε ασθενείς με διαβήτη αύξησε τον κίνδυνο ανάπτυξης υπέρτασης, συγκριτικά με τους μη-διαβητικούς ασθενείς. [12] Σημαντικό είναι ακόμη να αναφερθεί, ότι η χρόνια έγχυση ινσουλίνης δεν επηρεάζει την αρτηριακή πίεση.

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η αντίσταση στην ινσουλίνη δεν αναπτύσσεται μόνο στους ιστούς που είναι ευαίσθητοι στην ινσουλίνη, αλλά και στον καρδιαγγειακό ιστό, όπου η ινσουλίνη συμμετέχει στην ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου και υπέρτασης. Παρότι ο μηχανισμός που εξηγεί την ανάπτυξη υπέρτασης ως επακόλουθο της αντίστασης στην ινσουλίνη δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί και αποτελεί αντικείμενο συνεχούς μελέτης, οι κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εξηγούν την εν λόγω αιτιολογική σχέση είναι οι ακόλουθοι:

1. Κατακράτηση Νατρίου από το νεφρό

Η άμεση δράση της ινσουλίνης στην κατακράτηση του νατρίου έχει καταγραφεί πρώτη φορά σε φυσιολογικά άτομα από τους De Fronzo et al. 1975, σε παχύσαρκους ασθενείς από τους Rocchini et al. 1989a και σε διαβητικούς ασθενείς από τους Saudek et al. 1974. [16]

Η αντιρροπιστική υπερινσουλιναιμία που συνοδεύει την αντίσταση στην ινσουλίνη σε παχύσαρκους ασθενείς ενισχύει τη κατακράτηση νατρίου στα διάφορα τμήματα του νεφρώνα. Η ικανότητα των νεφρικών σωληναρίων στη ρύθμιση της επαναρρόφησης του νατρίου είναι ουσιαστική στη διατήρηση του ενδοαγγειακού όγκου και της συστηματικής αρτηριακής πίεσης. Η ινσουλίνη δρα σε πολλαπλά τμήματα του νεφρώνα διεγείροντας την επαναρρόφηση του νατρίου. [11, 16] Είναι γνωστό ότι στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο η ινσουλίνη διεγείρει τον ανταλλάκτη Na^+/H^+ τύπου 3 (NHE3) και το συμμεταφορέα νατρίου- διττανθρακικών (NBCe1) στη πλαγιοβασική μεμβράνη για να αυξήσει την επαναρρόφηση του νατρίου και των διττανθρακικών. [11, 17] Η διεγερτική δράση της ινσουλίνης στον NHE3 μεσολαβείται πιθανώς μέσω Akt, καθώς το μονοπάτι είναι γνωστό ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μετατόπιση των NHE3 μέσω των PI3K στη βασική μεμβράνη του εγγύς εσπειραμένου

σωληναρίου. Η ινσουλίνη διεγείρει επίσης την K-Na- ATPάση, συμβάλλοντας στην αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. [11, 17]

Στο αθροιστικό σωληνάριο, ο επιθηλιακός διάυλος νατρίου (ENaC) είναι μεγάλης σημασίας για την επαναρρόφηση του νατρίου. Ο ανταλλάκτης Na^+/H^+ (NHE3), ο συμμεταφορέας νατρίου- διττανθρακικών (NBCe1) και ο επιθηλιακός διάυλος νατρίου (ENaC) ρυθμίζονται από την ινσουλίνη.

Μεταλλάξεις στις πρωτεϊνικές κινάσες with-no-lysine (WNK), υπεύθυνες για μια μορφή δευτεροπαθούς οικογενούς υπέρτασης, που διεγείρουν την επαναρρόφηση του νατρίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, έχει βρεθεί ότι ρυθμίζονται επίσης από την ινσουλίνη. [10] Η δράση της ινσουλίνης στις WNK κινάσες απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Έχει βρεθεί ότι η WNK4 μειώνει τη συγκέντρωση των NCC στη μεμβράνη του πλάσματος, τουλάχιστον σε ορισμένες καταστάσεις. Από την άλλη πλευρά η WNK4 αναφέρθηκε πως ενισχύει τη δραστηριότητα των NCC μέσω φωσφορυλίωσης. Σε υπερινσουλιναμία σε ποντίκια έχει βρεθεί ότι αυξάνεται η φωσφορυλίωση του καταρράκτη WNK4 S1190-OSR1/Spak-NCC. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι η ινσουλίνη ρυθμίζει την επαναρρόφηση του νατρίου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο μέσω των WNK κινασών και ως εκ τούτου εμπλέκεται στην παθογένεση της ευαίσθητης στο άλας αρτηριακής υπέρτασης. [11]

Η ινσουλίνη ενισχύει επίσης την επαναρρόφηση νατρίου στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle (TALH) και στο άπω εσπειραμένο. Στο παχύ ανιόν σκέλος σύμφωνα με τη μελέτη του Kirchner η ινσουλίνη ενισχύει την επαναρρόφηση του χλωρίου (NaCl), μέσω της επαγωγής της επαναρρόφησης του NaCl στην αγκύλη του Henle. Επιπλέον προτάθηκε ότι η ινσουλίνη ενεργοποιεί την επαναρρόφηση NaCl , πιθανώς μέσω ενεργοποίησης του μεταφορέα του Na-K-2Cl (NKCC2) και της Na-K-ATPάσης . [11, 17] Σύμφωνα με τη μελέτη των Trimaratos, et al. σε ποντίκια βρέθηκε ότι το C-πεπτίδιο, προϊόν διάσπασης της προΐνσουλίνης, διεγείρει τη Na-K ATPάση στο παχύ ανιόν σκέλος, που μεσολαβείται μέσω του α καταρράκτη της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC). Αποδείχθηκε επιπλέον ότι το C- πεπτίδιο, που προκύπτει από τη μετατροπή της προ-ινσουλίνης σε ινσουλίνη στα β -κύτταρα τους παγκρέατος ενεργοποιεί την PKCa, η οποία ενεργοποιεί τη φωσφορυλίωση του α υποτιμήματος της Na-K-ATPάσης . Στην αγκύλη του Henle επαναρροφάται περίπου το 20% του ολικού νατρίου του σώματος. [11]

Στο άπω εσπειραμένο και στο αθροιστικό σωληνάριο η ινσουλίνη ενεργοποιεί τον επιθηλιακό διάυλο Na (ENaC), πιθανώς μέσω αύξησης της πυκνότητας αυτού στη μεμβράνη. [11, 17] Όπως στο εγγύς εσπειραμένο και στο παχύ ανιόν σκέλος, έτσι και στο άπω εσπειραμένο και αθροιστικό η ινσουλίνη ενεργοποιεί την Na-K-ATPάση . [11, 17] Πρόσφατα δεδομένα μελετών υποδεικνύουν την αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο μέσω του συμμεταφορέα νατρίου-χλωρίου (NCC). [17] Κάποιες μελέτες έδειξαν ότι η ινσουλίνη διεγείρει τη μεταφορά του νατρίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο μέσω του καταρράκτη

που περιλαμβάνει τη PIK3, την 3-φωσφοινοσιτιδική- εξαρτώμενη πρωτεϊνική κινάση (PDK1) και την πλάσμα/γλυκοκορτικοϊδική κινάση 1 (Sgk1). Στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο υπάρχουν επίσης και άλλοι μεταφορείς και κινάσες που επηρεάζονται από την ινσουλίνη, όπως οι with-no-lysine κινάσες και ο συµμεταφορέας νατρίου χλωρίου (NCC). Το άπω και το αθροιστικό σωληνάριο ευθύνονται για το 10% περίπου του ολικού νατρίου που επαναρροφάται από τους νεφρούς. [11]

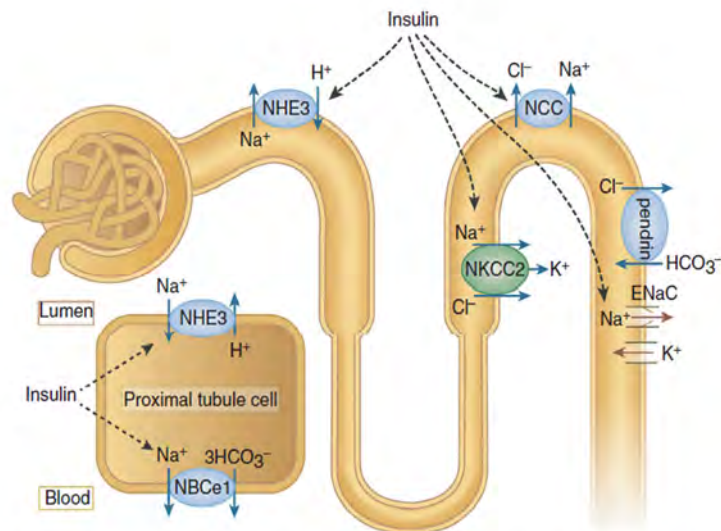
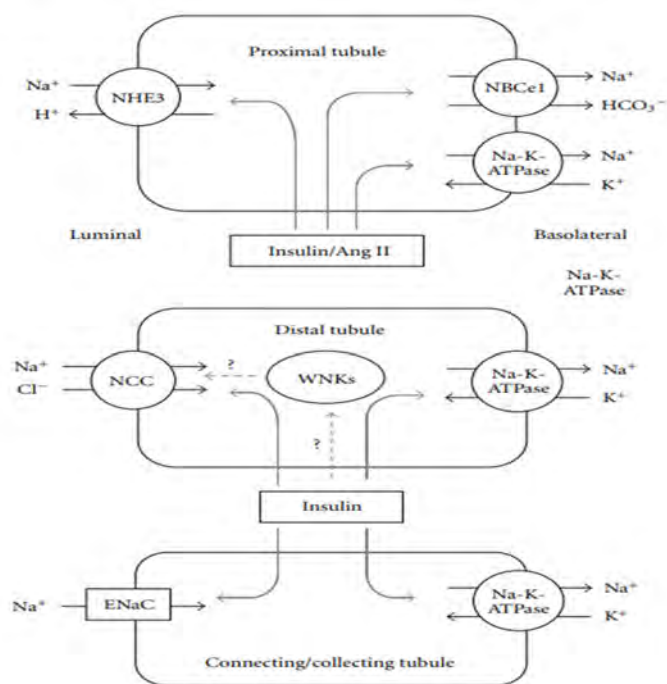


Figure 1 | Effect of insulin on salt transporters in the proximal tubule, thick ascending limb of Henle, distal convoluted tubule, and collecting duct.

(Ανατύπωση από Soleimani M., Insulin Resistance and Hypertension: new insights. Kidney International. 2015 87:497–499)



(Ανατύπωση από Horita S., Insulin Resistance, Obesity, Hypertension, and Renal Sodium Transport, International Journal of Hypertension. 2011)

Οι μελέτες των Seki και των συναδέλφων του στο τεύχος του *Kidney International* (Nakamura et al) εξέτασαν την υπόθεση της διατήρησης του διεγερτικού ρόλου της ινσουλίνης στην επαναρρόφιση του νατρίου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο σε ποντίκια και ανθρώπους με μεταβολικό σύνδρομο. Επιπλέον εξέτασαν την υπόθεση της διαταραγμένης δράσης της ινσουλίνης στην πρόσληψη της γλυκόζης από τα λιποκύτταρα και παράλληλα την διεγερτική δράση στην επαναρρόφιση του νατρίου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο ως απόρροια της διαφορετικής ρύθμισης των IRS1 και IRS2 στα λιποκύτταρα και το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο αντίστοιχα. Χρησιμοποίησαν τη δραστηριότητα του συμμεταφορέα νατρίου-διττανθρακικών (NBCe1) ως δείκτη για την απορρόφιση του νατρίου από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Κατά τον έλεγχο ποντικών απέδειξαν ότι η ινσουλίνη διεγείρει τη δραστηριότητα του NBCe1 και ότι αυτό επιτυγχάνεται μέσω των IRS2. Απέδειξαν επιπλέον ότι η διέγερση των NBCe1 από την ινσουλίνη μέσω των IRS2 διατηρείται, ενώ η διέγερση της πρόσληψης της γλυκόζης από τα λιποκύτταρα διαταράσσεται. Κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι η διατήρηση της διέγερσης του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου μέσω του μοναπατιού της ινσουλίνης/IRS2/PI3K διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της υπέρτασης που συσχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο. [17]

Συλλέγοντας δεδομένα και άλλων μελετών αποδείχθηκε ότι σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη, παρότι η πρόσληψη της γλυκόζης από τα λιποκύτταρα, που επιτυγχάνεται μέσω του υποδοχέα της ινσουλίνης IRS1, μειώνεται, η δράση της ινσουλίνης στην επαναρρόφιση του

νατρίου από τους νεφρούς μέσω IRS2 διατηρείται. Η αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία στους ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να αυξήσει την επαναρρόφηση νατρίου από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, συμβάλλοντας έτσι στην ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης. [17] Η μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη που παρατηρείται σε παχύσαρκους ασθενείς οδηγεί φυσιολογικά σε αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία, έτσι ώστε να διατηρηθεί η νορμογλυκαιμία μέσω της πρόσληψης της γλυκόζης από τους σκελετικούς μυς και τα λιποκύτταρα. [17] Η αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρείται ότι προκύπτει από την αδρανοποίηση της σηματοδότησης της ινσουλίνης, μέσω των υποδοχέων της ινσουλίνης (IR) και των “docking proteins”, όπως και των υποστρωμάτων υποδοχέων ινσουλίνης (IRSs).

Το υποστρώμα του υποδοχέα της ινσουλίνης 1 (IRS1) αναγνωρίστηκε σε μία προσπάθεια ανεύρεσης της σηματοδοτικής οδού του συστήματος της ινσουλίνης και αποδείχθηκε ότι μεσολαβεί την κύρια δράση της ινσουλίνης στις μυικές ίνες και τα λιποκύτταρα, με αποτέλεσμα την πρόσληψη της γλυκόζης από τους ιστούς. IRS1 knockout (KO) ποντίκια, δηλαδή ποντίκια στα οποία έλειπε το γονίδιο για την έκφραση του IRS1, επιβίωσαν με μία ήπια αντίσταση στην ινσουλίνη, κάτι που οδήγησε στην αναγνώριση των IRS2 υποδοχέων. [11, 17] Παρά τις ομοιότητες στη δομή των IRS1 και IRS2, διαφέρουν στην έκφραση τους στους ιστούς και στη σηματοδότηση. [11, 17] IRS1 και IRS2 knock-out ποντίκια βρέθηκε ότι αναπτύσσουν νοητική υστέρηση και αντίσταση στην ινσουλίνη. [11] Μελέτες των Seki και των συναδέλφων αποδεικνύουν ότι η διεγερτική δράση της ινσουλίνης στην επαναρρόφηση του νατρίου από τους νεφρούς απαιτεί την παρουσία των IRS2, αλλά όχι των IRS1. Μελέτες στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο ποντικών με επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας για τα IRS1 και IRS2 και γενετικά τροποποιημένων IRS1 knock out (δηλαδή IRS1^{-/-}) και IRS2 knock out (δηλαδή IRS2^{-/-}) ποντικών έδειξε, ότι οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις της ινσουλίνης αυξάνουν σημαντικά την καθαρή επαναρρόφηση διττανθρακικών και παράλληλα νατρίου στα ποντίκια με τον επικρατούντα φαινότυπο και στα knock out ποντίκια IRS1, αλλά αποτυγχάνει να την αυξήσει στα IRS2 KO. [11, 17] Επιπλέον, η φωσφορυλίωση της Akt επαγόμενη από τη διέγερση της ινσουλίνης, η οποία μιμείται τη δράση της ινσουλίνης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο διατηρήθηκε στα ποντίκια IRS1^{-/-}, αλλά βρέθηκε σημαντικά μειωμένη στα IRS2^{-/-} ποντίκια. [11]

Σε συμφωνία με τον κύριο ρόλο των IRS2 στην επαγόμενη από την ινσουλίνη επαναρρόφηση του νατρίου στα νεφρικά σωληνάκια, η τυροσινική φωσφορυλίωση των IRS2 από την ινσουλίνη ήταν υψηλότερη από ότι των IRS1. Σε αντίσταση στην ινσουλίνη παρατηρήθηκαν ελλείμματα σηματοδότησης των IRS1. Επομένως, η κατακράτηση του νατρίου μέσω της μη εξαρτώμενης από τους IRS1 οδού, που επιτυγχάνεται σε καταστάσεις υπερινσουλιναιμίας, θα μπορούσε να αποτελεί σημαντικό παράγοντα ανάπτυξης αρτηριακής υπέρτασης. [11]

Η διέγερση της επαναρρόφησης των διττανθρακικών μέσω της ινσουλίνης στα ποντίκια με τον επικρατούντα φαινότυπο και στα knock out ποντίκια IRS1 φαίνεται να διαμεσολαβείται μέσω

της PI3K οδού. Παρομοίως, η υπερινσουλιναιμία αυτή καθ' αυτή και χωρίς τη συνοδό αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως παρατηρήθηκε και μελετήθηκε στους ασθενείς με ινσουλίνωμα, δεν σχετίζεται με υπέρταση. Αντίθετα η υπερινσουλιναιμία που είναι παρούσα στον συνυπάρχοντα διαβήτη τύπου 2, παχυσαρκία, ή μεταβολικό σύνδρομο μπορεί να οδηγήσει σε υπέρταση. Ενώ δημοσιευμένες μελέτες υποδεικνύουν την επίδραση της υπερινσουλιναιμίας που παρατηρείται σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη στην ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης, παραμένει ακαθόριστο το αν η επίδραση της ινσουλίνης στην επαναρρόφηση νατρίου σε ασθενείς χωρίς αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να οδηγήσει στη εμφάνιση της αρτηριακής υπέρτασης.

Σε παχύσαρκους ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη ήταν μειωμένη η νεφρική απέκκριση νατρίου λόγω υπερινσουλιναιμίας, υποδεικνύοντας τη διατήρηση της ικανότητας της ινσουλίνης στην επαναρρόφηση του νατρίου. Καταληκτικά, όλες αυτές οι παρατηρήσεις υποστηρίζουν το σημαντικό ρόλο της επαγόμενης από την ινσουλίνη επαναρρόφησης νατρίου και της διαταραγμένης αγγειοδιαστολής στην παθογένεση της υπέρτασης σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη. [17]

Ο Sechi ανέφερε ότι στην περίπτωση προσθήκης σε ποντίκια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας άλατος, μειώνεται ο αριθμός των νεφρικών υποδοχέων της ινσουλίνης και επιπέδων mRNA. Ωστόσο, σε ποντίκια με αντίσταση στην ινσουλίνη, δεν παρατηρείται αυτή η μείωση του αριθμού των νεφρικών υποδοχέων μετά από δίαιτα υψηλή σε περιεκτικότητα άλατος. Όταν προστίθεται φρουκτόζη σε διατροφή υψηλής περιεκτικότητας άλατος, τα ποντίκια γίνονται ανθεκτικά στην ινσουλίνη και υπερτασικά χωρίς αλλαγή του αριθμού των νεφρικών υποδοχέων της ινσουλίνης και του mRNA. Παρόμοιες διατροφικές αλλαγές σε ανθρώπους μπορεί να συμβάλλουν στη κατακράτηση νατρίου από το νεφρό και υπέρταση. [3]

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων TNFα είναι μία κυτταροκίνη με πολλές δράσεις. Παράγεται σε πολλές φυσιολογικές αντιδράσεις, όπως η φλεγμονή, ο πολλαπλασιασμός, η κυτταρική διαφοροποίηση και ο κυτταρικός θάνατος, επομένως και στην παχυσαρκία, καθότι συνοδεύεται από φλεγμονή. Είχε προταθεί και θεωρούνταν για πολύ καιρό ότι ο TNFα προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι Uysal, et. al. ανέφεραν ότι τα ποντίκια στα οποία λείπει η λειτουργία TNFα δεν αναπτύσσουν αντίσταση στην ινσουλίνη. Παρ' όλα αυτά από μόνος του ο παράγοντας TNFα δεν είναι ικανός να προκαλέσει αντίσταση στην ινσουλίνη. Υπάρχουν αντικρουόμενες μελέτες που αφορούν στην επίδραση του TNFα στην επαναρρόφηση του νατρίου. Σε κύτταρα C2BBe1 που προέρχονται από την κυτταρική σειρά του ανθρώπινου εντερικού επιθηλίου, ο παράγοντας TNFα παρατηρήθηκε ότι μειώνει την έκφραση NHE3. Σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις TNFα είναι επίσης γνωστό ότι αυξάνουν τον όγκο των ούρων και της έκκρισης νατρίου. Αντίθετα, ο TNFα αναφέρθηκε ότι ενισχύει την επαναρρόφηση νατρίου από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο σε διαβητικά ποντίκια. [11]

2. Ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος

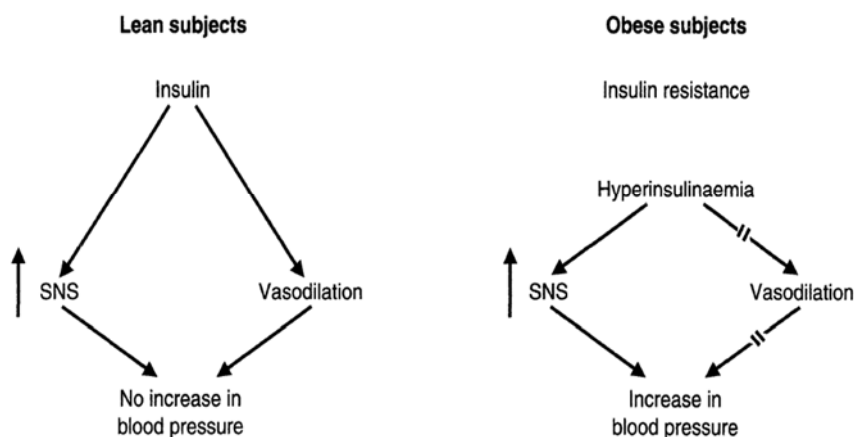
Βάσει των αποτελεσμάτων πειραματικών και κλινικών μελετών διαπιστώθηκε ότι η ινσουλίνη, μέσω διαιτητικά-επαγομένων αλλαγών, ασκεί συμπαθητικοδιεγερτική δράση αυξάνοντας τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. [16, 18, 19, 20, 21] Η πρώτη διαπίστωση ότι η ινσουλίνη διεγείρει το συμπαθητικό σύστημα έγινε από τους Anderson et al. (1991) και τους Lembo et al. (1992). [16] Οι Lembo et al. ανέφεραν ότι η έγχυση ινσουλίνης στη συστηματική κυκλοφορία αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα της κυκλοφορούσας νορεπινεφρίνης σε άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση. [16, 22]

Η αυξημένη λήψη τροφής ή μία δίαιτα φυσιολογικών ανά κιλά θερμίδων με αυξημένη περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες και λίπος διεγείρει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Μελέτες ασθενών έδειξαν ότι μετά τη συστηματική χορήγηση ινσουλίνης ή σε καταστάσεις φυσιολογικής υπερινσουλιναιμίας παρατηρείται αυξημένη μυική δραστηριότητα και ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, αλλά και διέγερση των νευρώνων του παρακοιλιακού πυρήνα (της περιοχής του υποθαλάμου) που συμβάλλει στη ρύθμιση της δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος. [16]

Ο φυσιολογικός ρόλος της επαγόμενης από την ινσουλίνη διέγερσης του συμπαθητικού συστήματος έγκειται στη ρύθμιση της τροφικής θερμογένεσης, δηλαδή την ισορροπία μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης και του μεταβολικού ρυθμού. Η συσχέτιση μεταξύ υπερινσουλιναιμίας και υπέρτασης σε παχύσαρκους οδήγησε στην υπόθεση ότι η μεσολαβούμενη από την ινσουλίνη διέγερση του συμπαθητικού, η οποία είχε φυσιολογικά το ρόλο της αύξησης του μεταβολικού ρυθμού και της αποκατάστασης της ενεργειακής ισορροπίας στους παχύσαρκους ασθενείς οδήγησε στην ανεπιθύμητη αύξηση της αρτηριακής πίεσης. [18, 19, 20]

Τα δεδομένα από τη μελέτη “The Normative Aging Study, NAS” ήρθαν να υποστηρίξουν αυτή την υπόθεση, καθώς η παχυσαρκία συσχετίστηκε με στοιχεία αυξημένης δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Επιπλέον, η μείωση της υπερινσουλιναιμίας σε παχύσαρκους μείωσε τόσο τα επίπεδα της νορεπινεφρίνης στο πλάσμα, όσο και την αρτηριακή πίεση. [18, 19, 20]

Η ινσουλίνη επάγει την αγγειοδιαστολή, διεγείροντας την παραγωγή του νιτρικού οξειδίου (NO) στο ενδοθήλιο. Παράλληλα η ινσουλίνη αυξάνει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος. Σε αδύνατους ασθενείς η αγγειοδιαστολή αντιρροπεί την αυξημένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, προλαμβάνοντας την όποια αύξηση στην αρτηριακή πίεση. Σε παχύσαρκους ωστόσο ασθενείς διαταράσσεται η φυσιολογικά επαγόμενη από την ινσουλίνη αγγειοδιαστολή και υπερτερεί η αγγειοσυσπασση, η οποία σε συνδυασμό με την επαγόμενη από την υπερινσουλιναιμία αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος οδηγεί σε αύξηση στην αρτηριακή πίεση και υπέρταση. [16]



(Ανατύπωση από Salvetti A, Brogi G, Legge Di, The Inte-Relationship between Insulin Resistance and Hypertension. Drugs. 1993 46(2): 149-159)

3. Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και αγγειοσύσπαση

Όπως προαναφέρθηκε, η ινσουλίνη είναι αγγειοδιασταλτικός παράγοντας. Ωστόσο, σε παχύσαρκους ασθενείς με χρόνια υπερινσουλιναιμία μειώνεται η αγγειοδιαστολή εξαιτίας της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, με συνοδό αυξημένη αγγειοσύσπαση. [2, 5] Οι Wallis et al. έδειξαν ότι σε παχύσαρκα ποντίκια η δράση της ινσουλίνης είναι διαταραγμένη στη μικροκυκλοφορία του μυϊκού ιστού, ενώ οι Clerk, et al. ήταν οι πρώτοι που κατέδειξαν αυτή τη διαταραχή στον ανθρώπινο πληθυσμό. Εκτός από αυτές τις λειτουργικές αλλαγές, αποδείχθηκαν και δομικές αλλαγές στη μικροκυκλοφορία των παχύσαρκων ασθενών, με μειωμένη αγγειακή πυκνότητα και δομική αναγέννηση.

Κάνοντας λόγο για μικροκυκλοφορία είναι κοινώς γνωστό, ότι εννοούμε τα αγγεία διαμέτρου μικρότερης από 150μm, τα οποία περιλαμβάνουν τα αρτηρίδια, τα αγγειακά τριχοειδή και τα φλεβίδια. Στις μέρες μας ο ορισμός βασίζεται περισσότερο στη φυσιολογία, παρά στη διάμετρο. Με αυτό εννοούμε, ότι όλα τα αγγεία που ανταποκρίνονται στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης με μείωση της διαμέτρου του αυλού τους θεωρούνται μέρος της μικροκυκλοφορίας. Ο κύριος ρόλος της μικροκυκλοφορίας είναι η βελτιστοποίηση της διανομής των μικροθρεπτικών συστατικών της διατροφής και της απομάκρυνσης των μη χρήσιμων προϊόντων του μεταβολισμού από τα κύτταρα του σώματος. Μία δεύτερη σημαντική λειτουργία είναι η αποφυγή των μεγάλων διακυμάνσεων στην υδροστατική πίεση στο επίπεδο των τριχοειδών. Καταληκτικά, η μικροκυκλοφορία είναι πολύ σημαντική στον καθορισμό των ολικών περιφερικών αντιστάσεων. Σε παθολογικές καταστάσεις, όπως για παράδειγμα στην

παχυσαρκία υπάρχει απώλεια των αυτο-ρυθμιστικών μηχανισμών που εξασφαλίζουν φυσιολογικά μία επαρκή μικροκυκλοφορία. [5, 23]

Η ινσουλίνη εκτός από τη μεταβολική της δράση, έχει δράση στα αγγεία του σώματος. Από το 1990 μάλιστα, ο Baron και οι συνεργάτες του ήταν οι πρώτοι που ανέφεραν την ικανότητα της ινσουλίνης στη αγγειοδιαστολή των αγγείων που φέρουν αντίσταση και ως επακόλουθο την αύξηση της ολικής αγγειακής αιματικής ροής στους μύες. Αυτή η αύξηση στην αγγειακή ροή διαπιστώθηκε ότι λαμβάνει χώρα παράλληλα με την πρόσληψη της γλυκόζης από τα κύτταρα, επαγόμενη από την ινσουλίνη. Παρόλα αυτά μελέτες έδειξαν ότι η ολική αγγειακή ροή μπορεί να αυξηθεί είτε σε φυσιολογικά άτομα, είτε σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη. [24]

Όπως αναφέραμε ήδη η μεταβολική δράση της ινσουλίνης στη διέγερση της πρόσληψης της γλυκόζης από τους σκελετικούς από το μυϊκό και λιπώδη ιστό μεσολαβείται μέσω της οδού που εξαρτάται από τη PI3 κινάση. Αυτός περιλαμβάνει το υπόστρωμα 1 του υποδοχέα της ινσουλίνης (IRS-1), την PI3 κινάση, την φωσφοϊνositιδική- κινάση 1 (PI3K) και την πρωτεϊνική κινάση B (Akt). Η αγγειοδιασταλτική δράση της ινσουλίνης απαιτεί επίσης οδούς σηματοδοτούμενες από την ινσουλίνη, εξαρτώμενες από την PI3 κινάση. Η διέγερση μέσω της ινσουλίνης της Akt αυξάνει αμέσως την ενδοθηλιακή συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS), οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή NO (νιτρικού οξειδίου). [5, 12, 25] Το νιτρικό οξείδιο είναι εν δυνάμει αγγειοδιασταλτικός παράγοντας, αλλά και παράγοντας κατά της αθηρωμάτωσης. Ως εκ τούτου, διαταραχή στην οδό που σηματοδοτεί η ινσουλίνη δεν επηρεάζει μόνο την πρόσληψη της γλυκόζης, αλλά προκαλεί και υπέρταση και αθηροσκλήρυνση. [12]

Εκτός της αγγειοδιασταλτικής της δράσης, η ινσουλίνη έχει επιπλέον και αγγειοσυσπαστική δράση. Αυτή μεσολαβείται κυρίως μέσω της ενδοθηλίνης 1 (ET-1). Η ET-1 παράγεται στο αγγειακό ενδοθήλιο μέσω της διέγερσης της ενδοκυττάριας οδού που σηματοδοτείται από τη MAP- κινάση και της εξοκυττάριας σηματοδότησης που ρυθμίζεται από την κινάση $\frac{1}{2}$ (ERK1/2). Τα μονοπάτια της PI3 κινάσης δεν εμπλέκονται. Επομένως η ινσουλίνη έχει αντίθετες δράσεις τόσο αγγειοδιαστολής, όσο και αγγειοσύσπασης, με τελικό φυσιολογικό αποτέλεσμα είτε ουδέτερο είτε αγγειοδιαστολή. [5]

Η σχετιζόμενη με την παχυσαρκία μικροαγγειακή δυσλειτουργία μπορεί να προκληθεί από κυτταρικές βλάβες που επηρεάζουν αυτήν την ισορροπία μεταξύ αγγειοδιαστολής-αγγειοσύσπασης. Αρχικά, η παχυσαρκία συσχετίζεται με αυξημένη παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS), οι οποίες μειώνουν την παραγωγή NO και περιορίζουν τη βιοδιαθεσιμότητά του, ενώ επίσης το αδρανοποιούν άμεσα. Επιπλέον, στην παχυσαρκία μειώνεται η έκφραση της eNOS στους μύς και τους νεφρούς, με αποτέλεσμα μειωμένη παραγωγή NO. Τελικά, τα ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια της ινσουλίνης διαταράσσονται. Συγκεκριμένα, ενισχύεται η παραγωγή από το λιπώδη ιστό ελευθέρων λιπαρών οξέων, αγγειοτενσινογόνου, λεπτίνης και αρκετών φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως

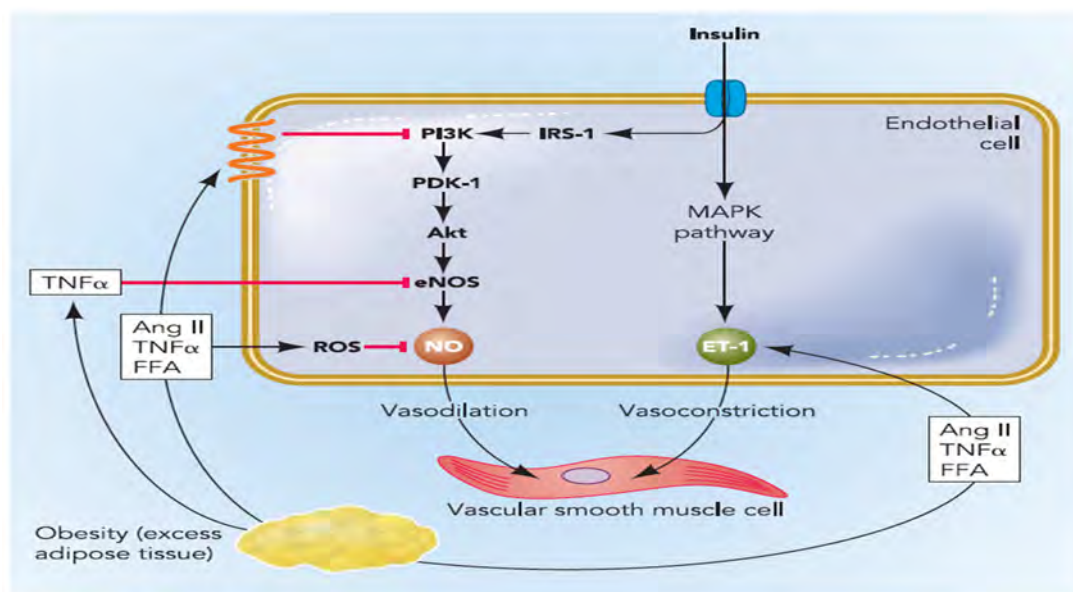
ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF-α) και η ιντερλευκίνη-6, τα οποία επάγουν τη φωσφορυλίωση των IRS-1 που παρεμβαίνει στην επαγόμενη απ' τον υποδοχέα της ινσουλίνης φωσφορυλίωση των IRS-1 και τελικά αναστέλλουν το μονοπάτι της PI3-κινάσης, που είναι υπεύθυνο για την αγγειοδιαστολή. Ως συνέπεια διαταράσσεται η αγγειοδιαστολή στην περίπτωση της παχυσαρκίας. Αντιθέτως, τα σηματοδοτικά μονοπάτια για την επαγόμενη από την ινσουλίνη αγγειοσυστολή φαίνονται ότι δεν επηρεάζονται, ή ότι επηρεάζονται μόνο εκλεκτικά στην περίπτωση της παχυσαρκίας. Οι προάγουσες τη φλεγμονή κυτταροκίνες ενεργοποιούν την MAPK οδό (ET1, MAP-kinase, ERK1/2), υπεύθυνη για την αγγειοσυσπαστική δράση, η οποία δεν επηρεάζεται στην περίπτωση παχυσαρκίας, αλλά αντίθετως παραμένει λειτουργική και προκαλείται επακόλουθη αγγειοσύσπαση. Επιπλέον, η αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων επάγει την αύξηση της παραγωγής ROS, που αναστέλλει την παραγωγή NO και την επαγόμενη αγγειοδιαστολή. Τέλος, η αυξημένη παραγωγή της προφλεγμονώδους κυτταροκίνης TNF-α σχετίζεται με την υπέρταση που οφείλεται στην παχυσαρκία, καθώς έχει προταθεί ότι το αγγειακό σύστημα αποτελεί ένα σημαντικό στόχο του TNF-α. Πράγματι σε μελέτες σε ποντίκια έχει βρεθεί ότι η οξεία χορήγηση TNF-α αναστέλλει τη μεσολαβούμενη από την ινσουλίνη αύξηση στην αγγειακή ροή του μηριαίου. Ο TNF-α που ανευρίσκεται στην κυκλοφορία δύναται να δυσχεραίνει τη δράση της ινσουλίνης στη μικροκυκλοφορία. Ο TNF-α που παράγεται από τα λιποκύτταρα δύναται να καταστέλλει τις αιμοδυναμικές και μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης μέσω της αναστολής της φωσφορυλίωσης των IRS-1. Καταληκτικά τόσο τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, όσο και ο TNF-α επηρεάζουν τη δράση της ινσουλίνης στην επαγόμενη αγγειοδιαστολή. [5]

Επομένως, στην παχυσαρκία υπάρχει μία ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής NO και ET-1, με μία αυξημένη τάση αγγειοσύσπασης. Άλλη μία μελέτη των Cardillo φαίνεται ότι υποστηρίζει αυτή τη διαπίστωση, καθώς βρέθηκε ότι σε παχύσαρκα, υπέρτασικά άτομα υπήρχε μέσω της αύξησης της ET1 και επαγόμενης από την ινσουλίνη αγγειοσύσπαση και παράλληλα μείωση της προκαλούμενης αγγειοδιαστολής μέσω NO. Παρότι αυξάνεται η παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών από το λιπώδη ιστό, η παραγωγή της αδιπονεκτίνης μειώνεται. [5] Η αδιπονεκτίνη του πλάσματος σχετίζεται άμεσα με την ευαισθησία στην ινσουλίνη και αντιστρόφως με την παχυσαρκία. Η αδιπονεκτίνη φαίνεται ότι βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, ενεργοποιώντας την από την AMP- εξαρτώμενη πρωτεϊνική κινάση και αυξάνοντας την οξειδωση. Η μείωση της παραγωγής αδιπονεκτίνης στην παχυσαρκία έχει αναφερθεί ότι συμβάλλει στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη. Η διαταραχή της σηματοδότησης και δράσης της ινσουλίνης, οδηγεί σε μειωμένη αγγειοδιαστολή, ενώ η υπερινσουλιναίμια σε αγγειοσύσπαση. [2]

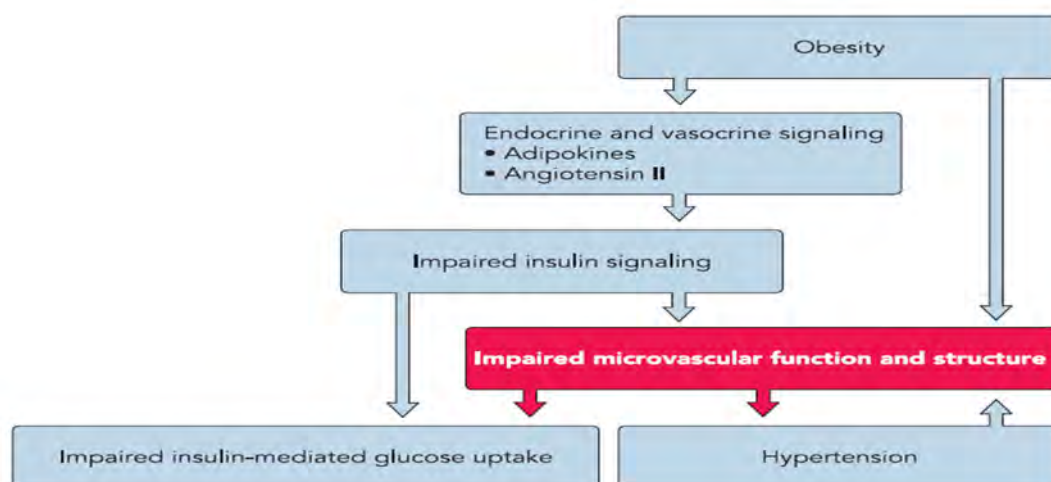
Η μικροαγγειακή δυσλειτουργία φαίνεται ότι επηρεάζει τόσο τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις, όσο και την εξαρτώμενη από την ινσουλίνη πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα.

Αυτό υποδηλώνει τη συμμετοχή της μικροαγγειακής δυσλειτουργίας στην ανάπτυξη της εξαρτώμενης από την παχυσαρκία αντίστασης στην ινσουλίνη.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερλιπιδαιμία σχετίζονται συχνά με την παχυσαρκία. Γενικώς η ινσουλίνη προωθεί την αγγειοδιαστολή. Ωστόσο, η υπερινσουλιναίμία έχει συσχετιστεί με αλλοιωμένη αγγειακή απάντηση στην ινσουλίνη. Επομένως, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερλιπιδαιμία, η διαταραχή της σηματοδότησης στο αγγειακό σύστημα οδηγεί στη μειωμένη φωσφορυλίωση της NO συνθετάσης και στην παραγωγή NO, διαταραχή της αγγειακής διαστολής, όπου η υπερινσουλιναίμία αυξάνει τα επίπεδα ενδοθηλίνης 1, ευνοώντας την αγγειοσύσπαση.



(Ανατύπωση από Jonk AM, Houben AJ, de Jongh RT, Serné EH. Microvascular dysfunction in obesity: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. Physiology (Bethesda). 2007 22:252-260)



(Ανατύπωση από Jonk AM, Houben AJ, de Jongh RT, Serné EH. Microvascular dysfunction in obesity: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. Physiology (Bethesda). 2007 22:252-260)

Παρομοίως, η χορήγηση ινσουλίνης σε ασθενείς με σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να επάγει αγγειοσύσπαση στην περιοχή του αντιβραχίου.

Επιπλέον η ινσουλίνη εμπλέκεται τόσο άμεσα στην διέγερση του συμπαθητικού κεντρικού συστήματος, όσο και έμμεσα στην αύξηση της μυικής δραστηριότητας μέσω της υπογλυκαιμίας και της αγγειοδιαστολής στα αγγεία των μυών. Παρόλα αυτά ο ρόλος της ινσουλίνης στη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος και την ανάπτυξη υπέρτασης παραμένει θέμα συνεχούς μελέτης.

Η ινσουλίνη προάγει την πρόσληψη της γλυκόζης από τους σκελετικούς μυς, επάγοντας τη διαστολή στη μικροκυκλοφορία. Έχει αποδειχτεί ότι η δράση της ινσουλίνης στη μικροκυκλοφορία ευθύνεται για το 40% της πρόσληψης γλυκόζης από τα κύτταρα. Επομένως η δυσλειτουργία στη μικροκυκλοφορία μπορεί να οδηγεί σε διαταραγμένη μεταφορά της ινσουλίνης του πλάσματος και διαταραγμένη πρόσληψη της γλυκόζης από τους σκελετικούς μυς.

4. Δράση της ινσουλίνης στην διαμεμβρανική μεταφορά ιόντων

Η ρύθμιση του ενδοκυττάριου ασβεστίου διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπέρταση. Οι διαταραχές του ασβεστίου μπορεί να αποτελέσουν ένα σημαντικό παράγοντα στο μηχανισμό πρόκλησης αρτηριακής υπέρτασης μέσω αντίστασης στην ινσουλίνη στην παχυσαρκία. [26]

Το ασβέστιο είναι σημαντικό ιόν, υπεύθυνο για πολλές λειτουργίες στον ανθρώπινο οργανισμό, μεταξύ άλλων της σύσπασης των λείων μυικών ινών των αγγείων, των μυοκαρδιακών κυττάρων και των σκελετικών μυών.

Η ινσουλίνη διεγείρει την δραστηριότητα της Ca^{2+} ATPάσης σε κάποιους ιστούς, όπως στις αγγειακές λείες μυικές ίνες, η οποία φυσιολογικά μεταφέρει το ασβέστιο απ' τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο, συμβάλλοντας έτσι στα χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στον ενδοκυττάριο χώρο. [27] Ως εκ τούτου, η ινσουλίνη οδηγεί στη μείωση του ενδοκυττάριου ασβεστίου και μειωμένη αγγειακή αντίσταση. Σε διαταραγμένη δράση της ινσουλίνης ή σε αντίσταση στην ινσουλίνη οι ανωτέρω αναφερόμενοι μηχανισμοί δυσλειτουργούν. Η διαταραχή της διέγερσης της Ca^{2+} ATPάσης οδηγεί σε μειωμένη έξοδο του ασβεστίου από το κύτταρο, αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου, καταλήγοντας σε αγγειοσύσπαση, σε αυξημένη αγγειακή αντίσταση και υπέρταση. [16, 26, 27, 28] Στους ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία, αλλά χωρίς συνοδό υπέρταση το ενδοκυττάριο

ασβέστιο έχει βρεθεί αυξημένο. Σε μελέτες ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα ενδοκυττάριου ασβεστίου.

Τόσο σε ασθενείς με υπέρταση, όσο και σε ασθενείς με παχυσαρκία έχει ανευρεθεί μειωμένη δραστηριότητα της K^+/Na^+ ΑΤΡάσης, καθώς και μειωμένη ανταπόκριση της αντλίας στη διεγερτική δράση της ινσουλίνης. Η K^+/Na^+ ΑΤΡάση οδηγεί φυσιολογικά στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων στην απομάκρυνση του νατρίου από τον ενδοκυττάριο χώρο, την αύξηση της ηλεκτροχημικής βαθμίδωσης νατρίου και την αύξηση της παθητικής ανταλλαγής νατρίου-ασβεστίου με την μείωση τελικά του ενδοκυττάριου ασβεστίου (είσοδο νατρίου και έξοδο ασβεστίου). Σε μείωση της δραστηριότητας αυτής αναστέλλεται η ανταλλαγή Na^+/Ca^{2+} , καθώς και η Ca^{2+} -ΑΤΡάση με μειωμένη έξοδο ασβεστίου από τα κύτταρα και αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου, παρότι η δράση της ινσουλίνης στη διέγερση των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων παραμένει λειτουργική. [27, 28]

Σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη και διαβήτη τύπου II παρατηρήθηκε μειωμένη δραστηριότητα της Ca^{2+} -ΑΤΡάσης και αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου. [28] Όπως προαναφέρθηκε, η ινσουλίνη αναστέλλει φυσιολογικά την εισροή ασβεστίου, συμβάλλοντας σε μειωμένο ενδοκυττάριο ασβέστιο. Επιπλέον, η ινσουλίνη διεγείρει την ενδοκυττάρια μεταφορά γλυκόζης και φωσφορυλίωση προς την γλυκόζη-6-φωσφορική, οδηγώντας σε αύξηση της έκφρασης και δραστηριότητας Ca^{2+} - ΑΤΡάσης [26]

Το ενδοκυττάριο ασβέστιο μπορεί επίσης να αυξηθεί μέσω διαταραγμένης δράσης της ινσουλίνης στην παραγωγή NO από το ενδοθήλιο. Φυσιολογικά η ινσουλίνη οδηγεί σε αύξηση του NO, το οποίο ενεργοποιεί τους εξαρτώμενους από το ασβέστιο διαύλους καλίου, οδηγώντας τελικά σε μείωση της εισόδου ασβεστίου στα κύτταρα (Voltage-dependent δίαυλοι) και μείωση του ενδοκυττάριου ασβεστίου. Σε αντίσταση στην ινσουλίνη και διαταραχή αυτής της δράσης προκαλείται αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου. [28]

Τέλος, η αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου μέσω των συστημάτων της καλμοδουλίνης και πρωτεϊνικών φωσφατασών οδηγεί στη διέγερση της ανταλλαγής Na^+/H^+ με αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοκυττάριου Na^+ και ενδοκυττάριου Ca^{2+} , συμβάλλοντας επομένως στην περαιτέρω αύξηση του ενδοκυττάριου Ca^{2+} σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη. [28]

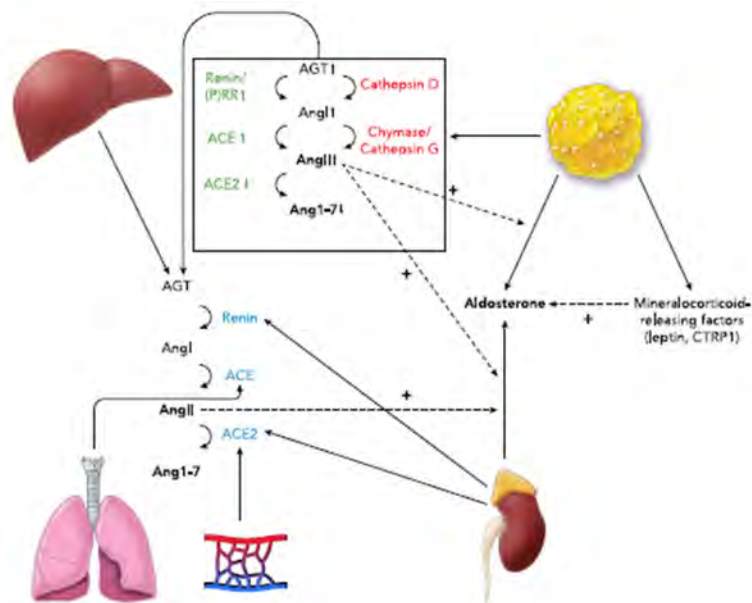
Κοινώς αποδεκτό είναι, ότι δε ρυθμίζει μόνο η ινσουλίνη το ασβέστιο, αλλά και το ασβέστιο ρυθμίζει τη σηματοδότηση της ινσουλίνης. Το αυξημένο ενδοκυττάριο ασβέστιο αναστέλλει τη σηματοδότηση της ινσουλίνης και οδηγεί σε μειωμένη ευαισθησία και τελικά σε αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω αναστολής της αποφωσφορυλίωσης ινσουλινοευαίσθητων υποστρωμάτων. Τελικά αυξάνεται το ασβέστιο στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων, καταλήγοντας σε αρτηριακή υπέρταση.

Συμπερασματικά, το αυξημένο ενδοκυττάριο ασβέστιο οδηγεί σε μείωση της Na^+/K^+ ΑΤΡάσης, της ανταλλαγής Na^+-Ca^{2+} (NCX-Sodium Calcium exchanger), της Ca^{2+} -

ΑΤΡάσης, της αύξησης της ανταλλαγής Na^+/H^+ και της παραθορμόνης, με αποτέλεσμα αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη ή/και εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης. [28, 29]

Σε πρόσφατες μελέτες του μηχανισμού της επαγόμενης από το γονίδιο *agouti* παχυσαρκίας, βρέθηκε ότι το ασβεστίο ρυθμίζει τη *de novo* λιπογένεση τόσο σε λιποκύτταρα ποντικών, όσο και ανθρώπων και μπορεί να συμβάλλει τελικά στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας, αλλά μπορεί επίσης να αντιπροσωπεύει ένα βασικό στόχο στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. [26] Ποντίκια με επικρατούσα μετάλλαξη του γονιδίου *agouti* παρουσίαζαν αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου στους περισσότερους ιστούς οδηγώντας σε αυξημένη αγγειακή αντίσταση και αντίσταση στην ινσουλίνη στο λείο μυϊκό ιστό και στους σκελετικούς μυς. [26] Μελέτες έδειξαν ότι σε πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα η αύξηση του ασβεστίου οδηγεί σε αύξηση της ινσουλίνης του πλάσματος και αρτηριακή υπέρταση. Με βάση όλα τα παραπάνω στοιχεία μελετών είναι κοινώς αποδεκτό ότι η αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου μπορεί να οδηγήσει σε αντίσταση στην ινσουλίνη και αρτηριακή υπέρταση. [28] Αντιστοίχως η φαρμακευτική θεραπεία που περιλαμβάνει τον ανταγωνισμό του ασβεστίου έχει αποδειχτεί ότι αυξάνει την ευαισθησία της ινσουλίνης στα λιποκύτταρα του κοιλιακού χώρου. [26]

Τέλος είναι σημαντική η αναφορά στο σύστημα της ρενίνης, αγγειοτενσίνης II, αλδοστερόνης. Θεωρείται ότι η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος σε παχύσαρκους ασθενείς, καθώς και η απελευθέρωση αδιποκινών από το λιπώδη ιστό οδηγούν στην ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης, αγγειοτενσίνης II, αλδοστερόνης. [12, 30, 9] Παράλληλα θεωρείται ότι η αγγειοτενσίνη II εκκρίνεται *de novo* από τον σπλαχνικό λιπώδη ιστό σε παχύσαρκους ασθενείς. Επιπλέον ο λευκός λιπώδης ιστός αποτελεί τη δεύτερη πηγή παραγωγής αγγειοτενσινογόνου μετά το ήπαρ. Σε παχύσαρκους ασθενείς αυξάνεται η παραγωγή από το λιπώδη ιστό αγγειοτενσινογόνου, ενώ η παραγωγή του από το ήπαρ δεν μεταβάλλεται. [31, 32] Η αγγειοτενσίνη II αυξάνει την αρτηριακή πίεση μέσω της αγγειοσύσπασης, της ενεργοποίησης του συμπαθητικού συστήματος, της αυξημένης βιοσύνθεσης αλδοστερόνης και της δράσης της στην επαναρρόφηση άλατος από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. [33] Επιπροσθέτως, η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης έχει συσχετιστεί με τη διαταραγμένη σηματοδότηση της ινσουλίνης και τη αντίσταση στην ινσουλίνη σε πολλούς ιστούς και όργανα, με επακόλουθη ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης. [11, 34]



(Ανατύπωση από Schütten MT, Houben AJ, de Leeuw PW, Stehouwer CD. The Link Between Adipose Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System Signaling and Obesity-Associated Hypertension. *Physiology* (Bethesda). 2017 32(3):197-209)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η κατανόηση των μηχανισμών ανάπτυξης αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς με παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη έχει συμβάλει σημαντικά στην πρωιμότερη πρόληψη και ορθότερη αντιμετώπιση. Ως πολυπαραγοντική νόσος, η παχυσαρκία θέτει μία πρόκληση στους επαγγελματίες υγείας ως προς την αντιμετώπισή της. Ο κύριος θεραπευτικός στόχος είναι η μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση, όμοιος δηλαδή με το θεραπευτικό στόχο και των υπόλοιπων υπερτασικών ασθενών από άλλες αιτίες. [2]

Οι παρεμβάσεις για **την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας** περιλαμβάνουν τις αλλαγές στη διατροφή, τη σωματική άσκηση και την τροποποίηση της συμπεριφοράς και τρόπου ζωής και θα πρέπει να αρχίζουν ήδη απ' την παιδική ηλικία. [14, 35] Η αρχική απώλεια βάρους σε ασθενείς με δείκτη μάζας σώματος πάνω από 35kg/m^2 θα πρέπει να ανέρχεται στο 10% του σωματικού βάρους. [36] Στους παχύσαρκους ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 27\text{kg/m}^2$ και συνοδό υπέρταση, στους οποίους οι ανωτέρω αναφερόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις δεν επιφέρουν επιτυχή αποτελέσματα, θα πρέπει να εξεταστεί η προσθήκη της φαρμακευτικής αγωγής ως μέρος της θεραπευτικής παρέμβασης. [2] Η φαρμακευτική παρέμβαση στη θεραπεία της παχυσαρκίας είναι καλά τεκμηριωμένη και έχει ήδη εφαρμοστεί στην κλινική πρακτική ήδη περισσότερο από αιώνα. Υπάρχουν φάρμακα που είναι εγκεκριμένα για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και βρίσκονται στην κυκλοφορία και άλλα υπό κλινική δοκιμή. [14] Διαχωρίζονται ακόμη ως προς εκείνα που βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και εκείνα που δεν την επηρεάζουν. [14] Τα φάρμακα επομένως που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας συγκαταλέγονται στις εξής ομάδες:

1. Φάρμακα που βελτιώνουν την ευαισθησία και μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη
 - Αναστολείς λιπασών, όπως η ορλιστάτη

Τα ένζυμα που εκκρίνονται από την γαστρεντερική οδό κατέχουν σημαντικό ρόλο στην πέψη των συστατικών της τροφής. Η παγκρεατική λιπάση είναι το κύριο ένζυμο που καταλύει την αντίδραση αποσύνθεσης των διαιτητικών μορίων. Συγκεκριμένα, η παγκρεατική λιπάση διασπά τα τριγλυκερίδια σε γλυκερίνη και λιπαρά οξέα. Οι αναστολείς της λιπάσης αναστέλλουν την καταλυτική αυτή αντίδραση της λιπάσης, μέσω της σύνδεσής τους με τις ενεργές λιπάσες του στομάχου και του λεπτού εντέρου, μειώνοντας τελικά την απορρόφηση των λιπαρών οξέων. [14]

Η ορλιστάτη και η σετιλιστάτη είναι αναστολείς της γαστρεντερικής λιπάσης. Αναστέλλουν αποτελεσματικά την υδρόλυση του διαιτητικού λίπους σε λιπαρά οξέα και μονογλυκερίδια στη γαστρεντερική οδό. Η ορλιστάτη έχει αναφερθεί ότι μειώνει το σωματικό βάρος, βελτιώνοντας την κατανομή του λίπους και τη γλυκόζη του πλάσματος, ενώ έχει μία ήπια επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης. [2, 14] Παρόλα αυτά έχουν αναφερθεί αρκετές κοινές

γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες: στεατόρροια, αυξημένες ή υδαρείς κενώσεις, μετεωρισμός, έπειξη προς αφόδευση. Επιπλέον, μειώνονται οι λιποδιαλυτές βιταμίνες A, D, E, K1 με τη λήψη ορλιστάτης, επομένως η αναπλήρωσή τους με τη χορήγηση συμπληρωμάτων σε αρκετές περιπτώσεις κρίνεται απαραίτητη. Έχουν περιγραφεί ακόμη περιπτώσεις βλάβης του ήπατος, με ηπατίτιδα, χολολιθίαση, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, κοιλιακό άλγος σε ασθενείς που έλαβαν ορλιστάτη. Επομένως, παρότι η ορλιστάτη είναι εγκεκριμένο φάρμακο για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, η θεραπεία με αυτή συχνά ενέχει κινδύνους. Εκτός από την ορλιστάτη, σε αυτή την κατηγορία των αναστολέων των λιπασών ανήκει ακόμη ένα φάρμακο, η σετιλιστάτη, που έχει παρόμοιες δράσεις, όπως η ορλιστάτη, λιγότερες όμως γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Μόνο 1,8-2,8% των ασθενών εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ακράτεια κοπράνων, μετεωρισμό, λιπαρές κενώσεις, οι οποίες παρόλα αυτά δεν ήταν δοσοεξαρτώμενες. Μελέτες έδειξαν ότι οι περιπτώσεις ασθενών που διέκοψαν την αγωγή με σετιλιστάτη ήταν λιγότερες σε σχέση με την ορλιστάτη. [14]

- Πρόσφατα βρέθηκε, ότι η ποιότητα και η δραστηριότητα του φαιού ή λευκού λιπώδη ιστού συνδέονται με την παραγωγή θερμότητας από τον λιπώδη ιστό και σχετίζονται αρνητικά με την παχυσαρκία. Επομένως, ουσίες που μπορούν να ρυθμίσουν την παραγωγή θερμότητας από τον λιπώδη ιστό μπορούν να συμβάλλουν ουσιαστικά στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Αυτοί είναι οι ρυθμιστικοί παράγοντες της παραγωγής θερμότητας. Ανάλογα με τους διαφορετικούς υποδοχείς- στόχος οι θερμορυθμιστικοί παράγοντες κατατάσσονται στις εξής κατηγορίες: στους συζευγμένους με G πρωτεΐνη υποδοχείς, στους πυρηνικούς υποδοχείς και σε άλλους ρυθμιστικούς στόχους παραγωγής θερμότητας. [14]

- Οι συνδεδεμένοι με την πρωτεΐνη G- υποδοχείς χολικού οξέος και β3 αδρενεργικοί υποδοχείς (β3-AR) έχουν μελετηθεί ευρέως μεταξύ άλλων υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνη G ως υποδοχείς με σημαντικό ρόλο στην παραγωγή θερμότητας. Το ενέσιμο φάρμακο Kybella, εγκεκριμένο από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA) είναι ένα παράδειγμα αγωνιστή υποδοχέα χολικού οξέος συζευγμένου με πρωτεΐνη G, που έχει αναφερθεί ότι διασπά την κυτταρική μεμβράνη και προκαλεί καταστροφή των λιπιδίων κυττάρων. Αντίθετα, η ενεργοποίηση των β3-AR αγωνιστών θεωρείται ότι μεσολαβεί στην ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης, η δράση της οποίας επάγεται από τις κατεχολαμίνες και συμμετέχει στη ρύθμιση της λιπόλυσης και της θερμογένεσης. Οι β3-AR αγωνιστές βελτιώνουν επίσης σημαντικά την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την ανοχή στη γλυκόζη, καταστέλλοντας την έκφραση των TNFα. Ωστόσο, οι β3-AR εκλεκτικοί αγωνιστές απέτυχαν σε μελέτες να μειώσουν ουσιαστικά το σωματικό βάρος, καθότι η συγκέντρωσή τους που βρέθηκε στο λευκό λιπώδη ιστό ήταν πολύ μικρή, μη ικανή επαγωγής λιπόλυσης. [14]

- Οι ενδογενείς ορμόνες κατέχουν ουσιαστικό ρόλο στην ενεργειακή ομοιόσταση. Επομένως τα ανάλογα ενδογενών ορμονών, όπως το νευροπεπτίδιο Y (NPY), το πεπτίδιο

YY(PPY), η λεπτίνη και το πεπτίδιο ανάλογο της γλυκαγόνης 1 (GLP-1) είναι ορμονικοί στόχοι για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.

Το GLP-1 είναι πεπτιδική ορμόνη που μπορεί να προάγει την ανεξάρτητη από τη γλυκόζη παραγωγή ινσουλίνης, μείωση της παραγωγής γλυκογόνου και τη μείωση της προσλαμβανόμενης ποσότητας τροφής. Οι GLP-1 αγωνιστές είναι ικανοί να αυξήσουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την αναγέννηση των β-κυττάρων τους παγκρέατος καθώς και να βελτιώσουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, και τη μείωση της αντίστασης σε αυτή. Η λιραγλουτίδη, αγωνιστής του υποδοχέα GLP-1 εγκρίθηκε από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA) το Δεκέμβριο του 2014 ως φάρμακο που χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Η χορήγηση λιραγλουτίδης δεν βελτιώνει μόνο την ομοιόσταση της γλυκόζης, αλλά μειώνει επίσης την αρτηριακή πίεση. [14]

Η σεμαγλουτίδη, φάρμακο που ανήκει στην ίδια κατηγορία των αγωνιστών των υποδοχέων του πεπτιδίου GLP-1 έχει εγκριθεί για την αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II με από του στόματος ή υποδόρια χορήγηση και για τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επιπλοκών/ συμβαμάτων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και καρδιαγγειακή νόσο μόνο με υποδόρια χορήγηση. Επίσης εγκρίθηκε η χορήγηση της σεμαγλουτίδης σε παχύσαρκους ασθενείς με ΔΜΣ > 27 και τουλάχιστον μία συσχετιζόμενη με το βάρος συννοσηρότητα ή προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο για τη μείωση του σωματικού βάρους τους σε δόση 2,4mg, υποδορίως μία φορά εβδομαδιαίως στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, στην Ευρώπη, στο Ηνωμένο Βασίλειο και στον Καναδά. Στην κλινική μελέτη STEP 5 Trial των Garvey et al. 2022 αποδείχτηκε ότι η απώλεια του σωματικού βάρους μέσα σε 104 εβδομάδες ήταν τουλάχιστον 5% σε >75% των συμμετεχόντων που έλαβαν σεμαγλουτίδη, > 10% στο 61,8% και > 20% στο 1/3 των ασθενών που έλαβαν σεμαγλουτίδη. [37] Παράλληλα φαίνεται πως επιπρόσθετα της απώλειας βάρους, μειώνεται και η περιφέρεια μέσης, βελτιώνοντας έτσι το μεταβολικό προφίλ των ασθενών αυτών. [38]

Η παχυσαρκία είναι μία υποτροπιάζουσα νόσος, που απαιτεί συνεχή έλεγχο της εξέλιξής της. Σε πολλές περιπτώσεις ασθενών, οι οποίοι δεν υποβάλλονται σε βαριατρική επέμβαση ή επανάκτηση του απολεσθέντος σωματικού βάρους είναι συχνή. Σε αντίθεση με τα ευρήματα μετά από συμπεριφορικές αλλαγές ή άλλες φαρμακευτικές παρεμβάσεις, στη μελέτη ασθενών που έλαβαν σεμαγλουτίδη στην 52 και 104^η εβδομάδα ήταν ελάχιστο το ποσοστό εκείνων που επανέκτησαν σωματικό βάρος, υποδεικνύοντας το όφελος της θεραπείας με σεμαγλουτίδη στη μακροπρόθεσμη απώλεια σωματικού βάρους. [37, 38]

Προηγούμενες μελέτες 68 εβδομάδων σε παχύσαρκους ενήλικες ασθενείς υπέδειξαν το όφελος της φαρμακευτικής θεραπείας με σεμαγλουτίδη 2,4mg εβδομαδιαίως στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της STEP 5, η θεραπευτική αγωγή με σεμαγλουτίδη βελτιώνει τις καρδιομεταβολικές παραμέτρους, συμπεριλαμβάνοντας την περιφέρεια μέσης, τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα της

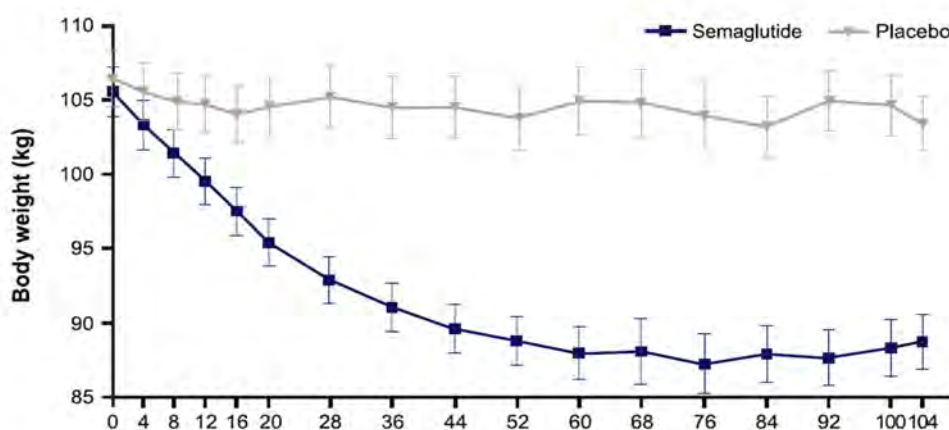
γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, της ολικής χοληστερόλης, της λιποπρωτεΐνης χαμηλής και υψηλής πυκνότητας και των τρυγλυκεριδίων. Η μείωση επιπλέον της ινσουλίνης και της γλυκόζης νηστείας είναι ενδεικτικοί παράγοντες που υποδεικνύουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε θεραπεία με σεμαγλουτίδη. Η θεραπεία με σεμαγλουτίδη μειώνει ακόμη τη φλεγμονή (και τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη). [37, 38]

Η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου παρατηρείται σε μείωση του σωματικού βάρους κατά 10% στους ασθενείς που λαμβάνουν σεμαγλουτίδη, ενώ στους ασθενείς που υποβάλλονται σε βαριατρική επέμβαση σε μείωση τουλάχιστον 20% του σωματικού τους βάρους.

Μεταξύ 17604 ασθενών με ΔΜΣ ≥ 27 και προυπάρχουσες καρδιαγγειακές νόσους, αλλά χωρίς συνυπάρχοντα διαβήτη, η εβδομαδιαία θεραπεία με την υποδόρια χορήγηση 2,4mg σεμαγλουτίδης με μέση διάρκεια 33 μηνών μείωσε το κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακές αιτίες, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο. Οι δράσεις της σεμαγλουτίδης παρατηρούνται αμέσως μετά την έναρξη της αγωγής. [38]

Αναφέρθηκε μόνο 5,9% των συμμετεχόντων της ομάδας που έλαβαν σεμαγλουτίδη και 4,6% της ομάδας που έλαβαν placebo ότι διέκοψαν τη φαρμακευτική αγωγή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, οι πιο κοινές εκ των οποίων ήταν οι γαστρεντερικές διαταραχές, μεταξύ άλλων η ναυτία, η διάρροια, ο έμετος ή η δυσκοιλιότητα. Οι περισσότερες παρουσιάστηκαν στην ομάδα που έλαβε σεμαγλουτίδη και λιγότερες στην ομάδα που έλαβε placebo, ενώ ήταν ήπιες ή μέτριες και παροδικές. [37]

Εν κατακλείδι η φαρμακευτική θεραπεία με την εβδομαδιαία υποδόρια χορήγηση 2,4mg σεμαγλουτίδης σε παχύσαρκους ασθενείς συσχετίστηκε με την μείωση του σωματικού βάρους κατά 15,2% (μέση απώλεια βάρους) στις 104 εβδομάδες, καθώς και με την βελτίωση των εξαρτώμενων από το σωματικό βάρος παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. [37] Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες Οδηγίες συνιστάται η χορήγηση αγωνιστών GLP-1 σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, στους οποίους είναι επιθυμητή η μείωση του κινδύνου των καρδιαγγειακών επιπλοκών ή/και του σωματικού βάρους. [37]



(Ανατύπωση από Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al. STEP 5 Study Group. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. Nat Med. 2022 28(10):2083-2091)

- Η μετφορμίνη, φάρμακο πρώτης γραμμής στη θεραπεία του διαβήτη, δρα ενεργοποιώντας την AMP πρωτεϊνική κινάση και αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, προκαλώντας ήπια μείωση του σωματικού βάρους. [14, 26] Ο μηχανισμός της μείωσης βάρους είναι πολυπαραγοντικός, περιλαμβάνοντας τη ρύθμιση του κέντρου της όρεξης στην πλάγια υποθαλαμική περιοχή, μεταβολές του μικροβιώματος και αντιστροφή των συνεπειών γήρανσης. [14]

- Οι θειαζολιδινεδιόνες, επίσης γνωστές ως γλιταζόνες αποτελούν μία σχετικά νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων, που επίσης αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και μπορεί να χρησιμοποιηθούν, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση. [26]

- Οι εκλεκτικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων κανναβινοειδών τύπου 1 (CB1) χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Τα κανναβινοειδή είναι ενδογενείς βιοδραστικοί μεσολαβητές λιπιδίων που μπορεί να αυξήσουν την όρεξη, οδηγώντας σε αντίσταση στην ινσουλίνη, λιπογένεση και ηπατική στεάτωση ενεργοποιώντας τον CB1 υποδοχέα. Η αναστολή επομένως αυτών των υποδοχέων μπορεί να συνεισφέρει στο θεραπευτικό αποτέλεσμα έναντι της παχυσαρκίας. Απαιτείται ωστόσο προσεκτική χρήση των αναστολέων των υποδοχέων των κανναβινοειδών, καθώς μπορεί να προδιαθέσουν σε κατάθλιψη ή και άλλες ψυχικές διαταραχές. Ένα παράδειγμα αποτελεί η ριμοναμπάτη, που αποσύρθηκε ωστόσο από την κυκλοφορία, καθώς ενοχοποιήθηκε για την εμφάνιση περιστατικών κατάθλιψης. [14] Η ριμοναμπάτη δεν έχει επίδραση στην αρτηριακή πίεση. [2]

2. Φάρμακα που δεν αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη

Αυτά περιλαμβάνουν τις ακόλουθες ομάδες φαρμάκων:

- Νοραδρενεργικοί αγωνιστές. Έχουν χρησιμοποιηθεί εδώ και μερικά χρόνια για τη θεραπεία της παχυσαρκίας και περιλαμβάνουν κυρίως την αμφεταμίνη και τη μεθαμφεταμίνη. Ο μηχανισμός της αναστολής της όρεξης είναι κυρίως η προαγωγή της απελευθέρωσης ντοπαμίνης και νοραδρεναλίνης καθώς και η αναστολή της επαναπρόσληψης κατεχολαμινών από το προσυναπτικό νευρώνα, η επαναπρόσληψή τους από τη νευρική σύναψη και τελικά η αύξηση των επιπέδων τους. Οι πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής της ανορεξίας που βασίζεται στη χορήγηση νοραδρενεργικών αγωνιστών είναι η αύπνια, η κόπωση, η ξηροστομία, η δυσκοιλιότητα και η αύξηση της αρτηριακής πίεσης και η ταχυκαρδία. Πολλά από τα φάρμακα της συγκεκριμένης ομάδας έχουν αποσυρθεί από την αγορά εξαιτίας των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

- Τα φάρμακα που στοχεύουν στους υποδοχείς της σεροτονίνης μπορεί να μειώσουν την όρεξη. Υπάρχουν 2 κύριοι τύποι φαρμάκων στη συγκεκριμένη ομάδα. Συγκεκριμένα, τα φάρμακα που προάγουν την απελευθέρωση 5- Υδροξυτρυπταμίνης (5-HT, σεροτονίνης) στις απολήξεις των νευρών (στη νευρική σύναψη) και οι αναστολείς της επαναπρόσληψης 5-Υδροξυτρυπταμίνης (5-HT, σεροτονίνης). Μεταξύ αυτών, η λορκασερίνη, εκλεκτικός αγωνιστής του υποδοχέα 2C της σεροτονίνης (5-HT_{2C}), εγκεκριμένο από τον FDA (Food and Drug Administration) φάρμακο χορηγείται για την απώλεια βάρους σε συνδυασμό με δίαιτα χαμηλή σε θερμίδες και με την αυξημένη φυσική δραστηριότητα. Ο υποδοχέας της 5-υδροξυτρυπταμίνης 2C είναι υπεύθυνος για τη ρύθμιση της όρεξης μέσω της υποθαλαμικής ενεργοποίησης της οδού της προοπιμελανοκορτίνης. [39] Η λορκασερίνη μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη μέσω της μεταγωγής του σήματος της προοπιμελανοκορτίνης στον υποδοχέα της μελανοκορτίνης-4. [14] Σύμφωνα με την μελέτη CAMELLIA- TIMI 61 (Cardiovascular and Metabolic Effects of Lorcaserin in Overweight and Obese Patient- Thrombolysis in Myocardial Infarction) των Bohula et al. 2018, δημοσιευμένη στο N Engl J Med, έχει αποδειχθεί ότι η λορκασερίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά στη μακροπρόθεσμη μείωση του σωματικού βάρους σε παχύσαρκους ασθενείς. Μελετήθηκαν 12000 υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ασθενείς με αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο ή πολλαπλούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι έλαβαν είτε λορκασερίνη 10mg δύο φορές ημερησίως, είτε placebo. Σε ένα χρόνο κλινικής μελέτης σημειώθηκε απώλεια βάρους τουλάχιστον 5% στο 38,7% των ασθενών που έλαβαν λορκασερίνη και 17,8% στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν placebo (P<0.001). Η θεραπεία με λορκασερίνη αποδείχθηκε ασφαλής με μειωμένο ποσοστό εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Οι ασθενείς που έλαβαν λορκασερίνη έδειξαν βελτίωση στις τιμές της αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας, του γλυκαιμικού προφίλ και των λιπιδίων σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν placebo. [39]

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της λορκασερίνης είναι οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, η ζάλη, η κεφαλαλγία, η ναυτία, η ρινοφαρυγγίτιδα. Είναι πιθανή η εμφάνιση του συνδρόμου της σεροτονίνης και της επαγόμενης από το φάρμακο αγγειακής νόσου. Το σύνδρομο της σεροτονίνης είναι ένα δυνητικά απειλητικό για τη ζωή σύνδρομο με εμφάνιση γαστρεντερικών συμπτωμάτων, συμπτωμάτων της ψυχικής σφαίρας, νευρολογικά συμπτώματα (τρόμος, ακαμψία, μυοκλονίες, αταξία), διαταραχές του αυτόνομου (ταχυκαρδία, υπερθερμία, κώμα). Υπάρχουν ακόμη αναφορές καρκινογένεσης σε ποντίκια, στα οποία χορηγήθηκε η λορκασερίνη. [14]

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των οπιοειδών αναστέλλουν τη διεγερτική δράση των οπιοειδών στην όρεξη, επομένως μειώνουν την όρεξη και κατ' επέκταση την προσλαμβανόμενη τροφή. Επί του παρόντος, η ναλτρεξόνη είναι το κύριο φάρμακο της συγκεκριμένης ομάδας στην αγορά. Εάν χρησιμοποιηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί

να προκαλέσει βλάβη του ήπατος. Υπάρχουν επίσης ανταγωνιστές υποδοχέων οπιοειδών που βρίσκονται επί του παρόντος σε κλινική δοκιμή.

Οι επιδράσεις των ανωτέρω αναφερόμενων ομάδων φαρμάκων στην αρτηριακή πίεση ποικίλουν από μία ήπια μείωση της πίεσης (ορλιστάτη) έως καθόλου επίδραση στην αρτηριακή πίεση (ριμοναμπάντη). Άλλα οδηγούν ακόμα και σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης (σιμπουτραμίνη). [2] Συνιστάται η προσεκτική χορήγηση σιμπουτραμίνης σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση.

Οι χειρουργικές επεμβάσεις θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη μόνο σε ασθενείς με νοσηρή παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ} > 40\text{kg/m}^2$) με συνοδό υπέρταση και άλλες νοσηρότητες. Παρόλα αυτά πρέπει να σημειωθεί ότι σύμφωνα με σουηδική μελέτη βρέθηκε ότι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε βαριατρική επέμβαση ωφελήθηκαν σημαντικά από την απώλεια σωματικού βάρους, αλλά όχι από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης μετά από εξέτασή τους 10 χρόνια μετά. Εξαιτίας αυτού αμφισβητήθηκε το μακροπρόθεσμο όφελος της απώλειας βάρους στη μείωση της αρτηριακής υπέρτασης. [2]

Antiobesity drugs on the market or in clinical trials.^a

Drug	R&D company	Mechanism	Stage	Improve insulin resistance	Clinical trial no.
Orlistat ^b (Xenical [®])	Roche	Gastrointestinal lipase inhibitors	Marketed	Yes	/
Cetilistat ^b (Oblean [®])	Norgine and Takeda	Lipase inhibitor	Marketed	Yes	/
Lorcaserin hydrochloride ^b (Belviq [®])	Arena	5-HT _{2C} receptor agonist	Marketed	Yes	/
Phentermine ^b /topiramate (Qsymia [®])	Vivus	Compound prescription of sympathetic neuraminic inhibitors and antiepileptic drugs	Marketed	No	/
Bupropion/Naltrexone ^b (Contrave [®])	Orexigen	Compound of opioid antagonists and CYP2D6 inhibitors	Marketed	No	/
Liraglutide ^b (Saxenda [®])	Novo Nordisk	GLP-1 receptor agonist	Marketed	Yes	/
Metformin ^b acetate (Acetomet [®])	HanAll Biopharma	AMPK activator and insulin sensitizer	Marketed	Yes	/
Semaglutide ^b	Novo Nordisk	GLP-1R agonist	Phase III	Yes	NCT04102189
Setmelanotide	Ipsen Pharma	Melanocortin 4 receptor agonist	Phase III	Yes	NCT03013543/ 03651765
Tirzepatide ^b	Eli Lilly	Dual GIP/GLP-1R agonist	Phase III	Yes	NCT04184622
Tesofensine ^b	NeuroSearch, Saniona	Serotonin-noradrenaline-dopamine reuptake inhibitor	Phase II	Yes	NCT00481104
S-237648 ^b	Shionogi	Neuropeptide Y5 receptor antagonist	Phase II	Yes	JapicCTI-153001
SCO-792	Scohia Phama	Enteropeptidase inhibitor	Phase II	Yes	JapicCTI-194848
20-Hydroxyecdysone	Biophytis	Proto-oncogene Mas agonist	Phase II	Yes	NCT03452488
Cotadutide	Medimmune	GLP-1R and GCGR agonist	Phase II	Yes	NCT02548585/ 03555994
Efpeglenatide	Hanmi Pharmaceutical	GLP-1R agonist	Phase II	Yes	NCT02075281
Pegapamodutide ^b	Eli Lilly	GLP-1R and GCGR agonist	Phase II	Yes	NCT03406377
Leucine/sildenafil	NuSirt Biopharma	Gluconeogenesis inhibitors; SIRT1 protein stimulants; Type 5 cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors	Phase II	YES	NCT03364335
Leucine/metformin/sildenafil	NuSirt Biopharma	Gluconeogenesis inhibitors; AMPK activator; SIRT1 protein stimulants; Type 5 cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors	Phase II	YES	NCT03364335
RZL-12	Raziel Therapeutics	MRCK serine threonine kinase alpha inhibitor	Phase II	unknown	NCT04086823
AM833	Novo Nordisk	Long-acting amylin analog	Phase II	YES	NCT03856047
PP1420	Imperial College London	Appetite inhibitor	Phase II	NO	NCT02221765
CORT-118335	Corcept	glucocorticoid receptor and salt corticoid receptor antagonist	Phase II	YES	NCT03818256
NN-9775	Novo Nordisk	Peptide YY, recombinant appetite regulatory peptide	Phase I	Yes	NCT03707990
LLF-580	Novartis Pharmaceuticals	FGF-21 ligand modulator	Phase I	Unknown	NCT03466203
SCO-267	Takeda	GPR40 full agonist	Phase I	Yes	JapicCTI-195057
G-3215	Imperial College London	Gut hormone analog	Phase I	Unknown	NCT02692040
BMS-963272	Bristol-Myers Squibb	Monoacylglycerol acyltransferase2 inhibitor	Phase I	Unknown	NCT04116632
REGN-4461 ^b	Regeneron Pharmaceutical	Leptin receptor agonist antibody	Phase I	Yes	NCT03530514/ 04159415
NN-9277	Novo Nordisk	GLP-1R and GCGR agonist	Phase I	Unknown	NCT03308721
NN-9423	Novo Nordisk	Gastric inhibitory peptide ligand; GLP-1R and GCGR agonist	Phase I	Unknown	NCT03661879
ZY-01	Zydus-Cadila	CB1 inhibitor	Phase I	Yes	TrialTroveID-059779-
NNC-92041706	Novo Nordisk	GLP-1 receptor agonist	Phase I	Yes	NCT03661879
HM-15211	Hanmi	GLP-1R, GIPR, and GCGR monomer peptide triple	Phase I	Yes	NCT03374241
HM-15136	Hanmi Pharmaceutical Co	Glucagon ligand; glucagon receptor agonist	Phase I	Yes	NCT04167553
CB-4211	CohBar	Mitochondrial-derivative peptide MOTS-c analogs	Phase I	Yes	NCT03998514
AMG-171	Amgen	Growth and differentiation factor 15 ligand modulator	Phase I	Unknown	NCT04199351
NNC-0247-0829	Novo Nordisk	Growth and differentiation factor 15 ligand modulator	Phase I	Unknown	NCT04010786
AMG-598	Amgen	Whole human monoclonal antibody	Phase I	Unknown	NCT03757130
CT-868	Carmot Therapeutics	Gastric inhibitory polypeptide receptor agonist; GLP-1 receptor agonist	Phase I	Yes	–
Y-14	Imperial College London	Neuropeptide Y2 receptor modulator	Phase I	Unknown	NCT03673111
TAK-792	Takeda	Intestinal peptidase inhibitors	Phase I	No	JapicCTI-183826
MK-3665	NGM Biopharmaceuticals	Humanized monoclonal antibody targeted to KLB-FGFR1c complex	Phase I	Unknown	NCT03298464
BI-473494	Zealand Pharma	Long-acting amylin analog	Phase I	Unknown	NCT03195088

(Ανατύπωση από Tong Y, Xu S, Huang L, Chen C. Obesity and insulin resistance: Pathophysiology and treatment. Drug Discov Today. 2022 27(3):822-830)

Οι επιθυμητές θεραπευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν **στη μείωση της αρτηριακής πίεσης**, που αναφέρονται επίσης στη συνοδό παχυσαρκία αποτελούν την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, την μείωση της πρόσληψης διαιτητικού άλατος και τον περιορισμό της κατανάλωσης αλκοόλ. [2] Η μείωση του σωματικού βάρους μείωσε αξιοσημείωτα την αρτηριακή πίεση τόσο σε ασθενείς με φυσιολογική πίεση όσο και σε υπέρτασικούς ασθενείς. Μελέτες έδειξαν ότι η αυξημένη φυσική δραστηριότητα μπορεί να μειώσει τη συχνότητα καρδιαγγειακών επιπλοκών σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. [36] Παρομοίως ο διαιτητικός περιορισμός της πρόσληψης άλατος συμβάλλει στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε παχύσαρκους ασθενείς. Σε κλινικές δοκιμές για την αντιμετώπιση της υπέρτασης παρατηρήθηκε ότι σε ασθενείς που μείωσαν το βάρος σώματος ή την προσλαμβανόμενη ποσότητα άλατος μειώθηκε μετά από επτά έτη σημαντικά η αρτηριακή πίεση. Το όφελος μίας διατροφής πλούσιας σε φρέσκα φρούτα, λαχανικά και χαμηλής σε λιπαρά ήταν μεγαλύτερο σε παχύσαρκους ασθενείς σε σύγκριση με αδύνατους ασθενείς που υποβλήθηκαν στην ίδια διαιτητική αγωγή. Επιπλέον ο συνδυασμός της απώλειας βάρους με τη φυσική δραστηριότητα μπορεί να φέρει αυξημένο όφελος στο βέλτιστο έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Μελέτες έδειξαν ότι η αερόβια άσκηση μπορεί να συμβάλλει ουσιαστικά στον αποτελεσματικό έλεγχο και μείωση της αρτηριακής πίεσης στους ασθενείς, στους οποίους η απώλεια βάρους δεν αποφέρει κλινικά αποτελέσματα. [2]

Συμπερασματικά, ως προς τη θεραπεία της υπέρτασης συνιστώνται στους ασθενείς αυτούς ως αρχική αντιμετώπιση πρωτίστως οι συμπεριφορικές αλλαγές και συγκεκριμένα ο περιορισμός της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης θερμίδων, η απώλεια βάρους, ο περιορισμός της πρόσληψης άλατος, η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, δηλαδή οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις. Σε περίπτωση μη βελτίωσης τότε προστίθεται φυσικά και η φαρμακευτική αγωγή ανάλογα με το κλινικό προφίλ του εκάστοτε ασθενούς. [6] Φυσικά η καλύτερη προσέγγιση στον έλεγχο της υπέρτασης σε παχύσαρκους ασθενείς είναι ο έλεγχος της υποκείμενης αιτίας και η απώλεια βάρους. Για κάθε 1 kg μείωσης του σωματικού βάρους μειώνεται η αρτηριακή πίεση αρχικά κατά 1mmHg περίπου ενώ μακροπρόθεσμα η απώλεια βάρους 10 kg αντιστοιχεί σε μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά περίπου 6 mmHg. Η μέριμνα για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας θα πρέπει να αρχίζει ήδη από την παιδική και εφηβική ηλικία, καθώς φαίνεται ότι οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ανάπτυξη της αρχίζουν κατά τη διάρκεια της ηλικίας αυτής. [6]

Εναλλακτική αλλά συνήθως απαραίτητη προσέγγιση στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης σε παχύσαρκους ασθενείς είναι τα αντιυπερτασικά φάρμακα. Ωστόσο σημαντικό είναι να αναφερθεί, ότι η χορήγησή τους είναι εμπειρική και προκύπτει από τις ήδη επιστημονικές γνώσεις στη φαρμακευτική θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν στοχεύουσες μελέτες στη φαρμακευτική θεραπεία της υπέρτασης που συνοδεύει την παχυσαρκία. [36]

Οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές αποτελούν φαρμακευτική θεραπεία επιλογής σε ασθενείς με αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα, καθώς μειώνουν την αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα. Σε μεγάλες μελέτες σε υπερτασικούς ασθενείς έχει βρεθεί ότι μειώνεται το ποσοστό των καρδιαγγειακών επιπλοκών. [36] Ωστόσο, σε παχύσαρκους ασθενείς δεν θεωρήθηκαν οι β-αποκλειστές (b-blockers) και τα διουρητικά ως θεραπεία επιλογής εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών τους, συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων. Αυτές οι αρνητικές επιδράσεις στις μεταβολικές παραμέτρους αναφέρθηκαν σε μικρότερο βαθμό μετά τη χρήση των αγγειοδιασταλτικών β-αποκλειστών, καρβεδιλόλης και νεμπιβολόλης. [2] Υπό θεραπεία με β-αποκλειστές παρατηρείται κατά κανόνα μία αύξηση βάρους 2 έως 3 kg, κάτι που απαιτεί την προσεκτικότερη ρύθμιση του σακχάρου. Σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ατενολόλη χρειάστηκε πιο συχνά η προσθήκη αντιδιαβητικών φαρμάκων σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν καπτοπρίλη, αναστολέα δηλαδή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης. Οι β-αποκλειστές είναι φάρμακα, που σε κάθε περίπτωση προτιμώνται σε ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου, καθώς μειώνουν την υποτροπή του εμφράγματος μετά από χορήγηση τουλάχιστον 2 ετών.

Επί του παρόντος οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης- αγγιοτενσίνης (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης και αναστολείς των υποδοχέων AT1 της αγγιοτενσίνης) προτιμώνται σε παχύσαρκους ασθενείς με υπέρταση καθώς πέραν της αντιυπερτασικής τους δράσης φέρουν καρδιο- και νεφρο- προστατευτικές δράσεις, αλλά και δράση στη μειωμένη επίπτωση νεοεμφανιζόμενου διαβήτη. [2] Οι αναστολείς των AT1 υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II βελτιώνουν τη πρόσληψη της γλυκόζης από τους σκελετικούς μυς και μειώνουν επομένως την αντίσταση στην ινσουλίνη. Στη μακροχρόνια αγωγή μειώνουν την επίπτωση νεο-εμφανιζόμενου σακχαρώδους διαβήτη σε υπερτασικούς ασθενείς.

Στη μελέτη CAPPP για την καπτοπρίλη βρέθηκε ότι σε αγωγή ασθενών με καπτοπρίλη μεγαλύτερη της πενταετίας μειώθηκε σημαντικά ο κίνδυνος ανάπτυξης διαβήτη σε σχέση με τις λοιπές συμπεριληφθείσες ομάδες φαρμάκων. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα της μελέτης HOPE στην οποία ασθενείς που έλαβαν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (ραμιπρίλη) περισσότερο της 4ετίας εμφάνισαν μικρότερο κίνδυνο νέο-εμφανιζόμενου διαβήτη σε σχέση με τις υπόλοιπες συγκριτικές ομάδες φαρμάκων. Στη τετραετή μελέτη LIFE για τους αποκλειστές υποδοχέων αγγιοτενσίνης συγκρίθηκε η χορήγηση λοσαρτάνης σε σύγκριση με την ατενολόλη ως προς την επίδραση στην εμφάνιση διαβήτη. Βρέθηκε ότι στην περίπτωση χορήγησης λοσαρτάνης οι περιπτώσεις νεοεμφανιζόμενου διαβήτη ήταν σαφώς λιγότερες, αλλά και σε περιπτώσεις ασθενών με διαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη το όφελος ήταν σαφώς μεγαλύτερο σε σχέση με τη θεραπεία με ατενολόλη. Στην τελευταία περίπτωση, μετά από παρακολούθηση 60 μηνών παρότι παρατηρήθηκε η ίδια επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης με τη χορήγηση των δύο αυτών ουσιών, το όφελος ως προς την προστασία από τις καρδιαγγειακές επιπλοκές και το

ποσοστό καρδιαγγειακής και ολικής θνησιμότητας ήταν σαφώς μεγαλύτερο μετά τη χορήγηση λοσαρτάνης. [36]

Παθοφυσιολογικά οι αναστολές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης και οι αναστολές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης αναστέλλουν την αγγειοτενσίνη II δρώντας στα λιποκύτταρα, τα ηπατοκύτταρα και στα περιφερικά αγγεία των σκελετικών μυών. [36] Παρόλα αυτά είναι πλέον αποδεκτό ότι η συνδυαστική αγωγή απαιτείται συχνά για την επίτευξη τόσο της μείωσης της αρτηριακής πίεσης, όσο και της μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Επομένως οι ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου ή/και οι αγγειοδιασταλτικοί β-αποκλειστές, όπως η καρβεδιλόλη και νεμπιβολόλη μπορούν να προστεθούν στην περίπτωση που δεν μπορεί να ελεγχθεί η αρτηριακή πίεση με την ήδη υπάρχουσα αγωγή. [2]

Οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου σύμφωνα με μελέτες φαίνεται ότι συμβάλλουν ουσιαστικά στην μείωση της αρτηριακής πίεσης όταν χορηγούνται σε διαβητικούς ασθενείς.

Η νιτρενδιπίνη, που ανήκει στην κατηγορία ανταγωνιστών ασβεστίου αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την ανοχή στη γλυκόζη σε υπερτασικά ποντίκια. Ο ανταγωνισμός του ασβεστίου από τη νιτρενδιπίνη, διλτιαζέμη ή αμλοδιπίνη μπορεί να βελτιώσει την ανοχή στη γλυκόζη και να μειώσει τα διεγερμένα από τη γλυκόζη επίπεδα ινσουλίνης ή επίπεδα ινσουλίνης νηστείας σε παχύσαρκους, υπερτασικούς ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη. [26]

Επειδή οι αντιυπερτασικές δράσεις των διουρητικών στους παχύσαρκους υπερτασικούς ασθενείς είναι καλά τεκμηριωμένες και οι αρνητικές μεταβολικές τους δράσεις είναι δοσο-εξαρτώμενες, χαμηλές δόσεις διουρητικών μπορεί να προστεθούν στην αγωγή. [2]

Βασιζόμενοι στα υψηλότερα επίπεδα αλδοστερόνης και στην αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος που παρατηρούνται σε παχύσαρκους υπερτασικούς ασθενείς, η συμπληρωματική χορήγηση ανταγωνιστών υποδοχέα αλδοστερόνης και αναστολέων ρενίνης, φαρμάκων καλά ανεκτών από τους ασθενείς και αποτελεσματικών αποτελεί μία σημαντική προσέγγιση των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση. [2]

Επιπρόσθετα, μελέτες έδειξαν ότι τα συμπαθητικολυτικά φάρμακα που στοχεύουν στη μείωση της αυξημένης δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος προσφέρουν μία νέα οπτική στη διαχείριση- αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης. Ωστόσο κατά την μείωση της δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος μπορεί να προκύψει ορθοστατική υπόταση ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Επιπλέον κοινώς χρησιμοποιούμενα φάρμακα στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης (όπως οι αναστολές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, οι αναστολές των υποδοχέων AT1 της αγγειοτενσίνης), αλλά και οι στατίνες αυξάνουν τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης. Όπως προαναφέρθηκε, η αδιπονεκτίνη είναι μία ορμόνη, προερχόμενη από το λιπώδη ιστό που προστατεύει από την αντίσταση στην ινσουλίνη, το σακχαρώδη διαβήτη και την αθηροσκλήρωση, ενώ τα επίπεδά της είναι μειωμένα σε παχύσαρκους, σε διαβητικούς ή

σε ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις. Επομένως, μία θεραπευτική προσέγγιση που στοχεύει στην αύξηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης μπορεί να συμβάλλει στην βελτιστοποίηση του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης σε παχύσαρκους υπερτασικούς ασθενείς, παρόλα αυτά περαιτέρω κλινικές μελέτες απαιτούνται για την επιβεβαίωση του θεραπευτικού δυναμικού. [2]

Οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη. [6]

Σίγουρα θα πρέπει σε όλες τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις να γίνεται προσοχή στις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, καθώς και στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων. [2]

Η αύξηση της επαγόμενης από την ινσουλίνη επαναρρόφησης νατρίου από τους νεφρούς είναι ενδεικτική της παρουσίας «ευαίσθητης στο άλας» υπέρτασης (αλατοεξαρτώμενης) σε καταστάσεις που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Επομένως, στους ασθενείς με παχυσαρκία ή διαβήτη τύπου 2 συνιστάται περιορισμός της πρόσληψης άλατος πριν από τα σημεία εμφάνισης υπέρτασης. Φυσικά η καλύτερη προσέγγιση στον έλεγχο της υπέρτασης που σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ο έλεγχος της αιτίας της αντίστασης, που στην προκειμένη περίπτωση των παχύσαρκων ασθενών είναι η μείωση του σωματικού βάρους μέσω μείωσης της πρόσληψης θερμίδων και της χρήσης παραγόντων πρόκλησης ευαισθησίας στην ινσουλίνη ή μείωσης της απορρόφησης των IRS. Εναλλακτικά, η χρήση διουρητικών που αναστέλλουν ειδικά την επαναρρόφηση νατρίου από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο φαίνεται μία ελκυστική επιλογή στους ασθενείς με υπέρταση εξαιτίας αντίστασης στην ινσουλίνη. Παράδειγμα αποτελούν οι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, όπως η ακεταζολαμίδα. Αυτή η επιλογή είναι ιδιαίτερα ελκυστική, εάν συνδυαστεί με θειαζιδικά παράγωγα, όπως η υδροχλωροθειαζίδα, η οποία έχει δειχθεί να προλαμβάνει την εμφάνιση μεταβολικής οξέωσης από τη μονοθεραπεία με ακεταζολαμίδα, ενώ ενισχύει τη διούρηση. [17]

Η μελέτη των Rössner, et al. 1990 απέδειξε ότι οι β-αποκλειστές δυσχεραίνουν τη μείωση του σωματικού βάρους, καθώς λόγω μείωσης του συμπαθητικού τόνου περιορίζουν το βασικό μεταβολικό ρυθμό, καθώς αναστέλλουν και την κατασταλτική της όρεξης δράση των κατεχολαμινών. Σε αντίθεση με τους β-αποκλειστές, η υδροχλωροθειαζίδα προάγει την απώλεια νατρίου και νερού, και επομένως τη μείωση του σωματικού βάρους. [40]

Η μεγάλη συγκριτική μελέτη, Trial of Antihypertensive Interventions and Management των Davis et al. 1992 παχύσαρκων, υπερτασικών ασθενών που έλαβαν είτε υδροχλωροθειαζίδα, είτε placebo είτε ατενολόλη έδειξε τα ακόλουθα αποτελέσματα σε σχέση με το σωματικό βάρος: οι ασθενείς που έλαβαν υδροχλωροθειαζίδα παρουσίασαν μείωση του σωματικού τους βάρους κατά 6,9kg, αυτοί που έλαβαν placebo κατά 4,4kg και η κατηγορία των ασθενών που έλαβε ατενολόλη 3kg. [6, 41]

Η καλύτερη προσέγγιση στην θεραπεία των ασθενών με αντίσταση στην ινσουλίνη και

υπέρταση απαιτεί μακροχρόνιες μελέτες που εξετάζουν τους παράγοντες κινδύνου και που βελτιστοποιούν τα κλινικά αποτελέσματα. [17]

ΕΠΙΛΟΓΟΣ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παχυσαρκία είναι μία νόσος του σύγχρονου Πολιτισμού, καθώς λόγω του σύγχρονου τρόπου διατροφής και ζωής παρατηρείται σε ένα σημαντικό αριθμό ασθενών. Οι συνέπειές της στην ανάπτυξη συνοδών διαταραχών καθιστούν την πρόληψη και πρόωπη αντιμετώπισή της απαραίτητες.

Η ινσουλίνη προάγει την αποθήκευση της γλυκόζης ως γλυκογόνο στο ήπαρ και στους σκελετικούς μύες και διευκολύνει την εναπόθεση των λιπαρών οξέων στο λιπώδη ιστό με τη μορφή τριγλυκεριδίων. Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι η διαταραχή της δράσης της ινσουλίνης στα κύτταρα-στόχος, οδηγώντας τελικά και μακροπρόθεσμα στην ανάπτυξη υπερινσουλιναιμίας.

Η παχυσαρκία σχετίζεται τόσο με την υπερινσουλιναιμία, όσο και με αντίσταση στην ινσουλίνη. Στον μηχανισμό αυτό εμπλέκονται τα αυξημένα επίπεδα λιπαρών οξέων, που τροποποιούν χημικά τα υποστρώματα 1 των υποδοχέων της ινσουλίνης (IRS1), η έκκριση αδιποκινών, συμπεριλαμβανομένης της λεπτίνης, ρεζιστίνης, TNFα και IL-6 από τα λιποκύτταρα, τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, το οξειδωτικό στρες και άλλοι μηχανισμοί.

Η ανάπτυξη της αντίστασης στην ινσουλίνη σε παχύσαρκους ασθενείς οδηγεί μέσω αυξημένης κατακράτησης νατρίου, ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και επακόλουθης αγγειοσύσπασης, καθώς και διαταραγμένης δράσης στη διαμεμβρανική μεταφορά ιόντων σε αρτηριακή υπέρταση.

Συγκεκριμένα η υπερινσουλιναιμία οδηγεί σε αυξημένη κατακράτηση νατρίου από τους νεφρούς, αλλά και σε αυξημένη κάθαρση ελεύθερου ύδατος με επακόλουθη αύξηση του όγκου και του αγγειακού τόνου.

Η ινσουλίνη, μέσω διαιτητικά-επαγομένων αλλαγών, ασκεί συμπαθητικοδιεγερτική δράση αυξάνοντας τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Στο μηχανισμό αυτό εμπλέκεται η διαταραχή της παραγωγής νιτρικού οξειδίου λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη και μειωμένη αγγειοδιαστολή που σε συνδυασμό με την αυξημένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού οδηγεί σε αρτηριακή υπέρταση.

Όσον αφορά στον αγγειακό τόνο, η ινσουλίνη προκαλεί φυσιολογικά αγγειοδιαστολή. Σε αυτόν το μηχανισμό σημαντικό ρόλο ενέχει το NO. Σε παχύσαρκους, υπέρτασικούς ασθενείς, με αντίσταση στην ινσουλίνη διαταράσσεται σημαντικά ή/και εξασθενεί ο φυσιολογικός αυτός μηχανισμός. Η σχετιζόμενη με την παχυσαρκία μικροαγγειακή δυσλειτουργία μπορεί να

προκληθεί από κυτταρικές βλάβες που επηρεάζουν αυτήν την ισορροπία μεταξύ αγγειοδιαστολής-αγγειοσυστολής.

Η ινσουλίνη διεγείρει τη δραστηριότητα της Ca^{2+} ΑΤΡάσης στον αγγειακό λείο μυϊκό ιστό. Η απώλεια αυτής της διέγερσης σε αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου και τελικά αύξηση του αγγειακού τόνου, της αγγειοσύσπασης και υπέρτασης.

Η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας θέτει μία πρόκληση στους επαγγελματίες υγείας, καθώς η παχυσαρκία αποτελεί μία πολυπαραγοντική νόσο και η απώλεια του σωματικού βάρους θα πρέπει να είναι μακροπρόθεσμη. Ο κύριος θεραπευτικός στόχος είναι η μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας και των συνοδών διαταραχών.

Οι θεραπευτική προσέγγιση της παχυσαρκίας περιλαμβάνει συμπεριφορικές παρεμβάσεις, καθώς και φαρμακευτική παρέμβαση στις περιπτώσεις ασθενών, στις οποίες η μείωση του σωματικού βάρους ή και αρτηριακής πίεσης δεν επέρχεται μόνο με αλλαγή του τρόπου ζωής, αλλά και ο $\Delta\text{ΜΣ} \geq 27$.

Οι παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας περιλαμβάνουν τις αλλαγές στη διατροφή, τη σωματική άσκηση και την τροποποίηση της συμπεριφοράς και τρόπου ζωής και θα πρέπει να αρχίζουν ήδη απ' την παιδική ηλικία.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας ταξινομούνται στις εξής κατηγορίες:

Φάρμακα που βελτιώνουν την ευαισθησία και μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη: αναστολείς λιπασών, όπως η ορλιστάτη, αγωνιστές των υποδοχέων χολικού οξέος, αγωνιστές των $\beta 3$ αδρενεργικών υποδοχέων, αγωνιστές των υποδοχέων του πεπτιδίου GLP-1, όπως η σεμαγλουτίδη, μετφορμίνη, γλιταζόνες, εκλεκτικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων κανναβινοειδών τύπου 1 (CB1)

Φάρμακα που δεν αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη: Νοραδρενεργικοί αγωνιστές. Έχουν χρησιμοποιηθεί εδώ και μερικά χρόνια για τη θεραπεία της παχυσαρκίας και περιλαμβάνουν κυρίως την αμφεταμίνη και τη μεθαμφεταμίνη. Αγωνιστές της 5-Υδροξυτρυπταμίνης (5-HT, σεροτονίνης) και οι αναστολείς της επαναπρόσληψης 5-Υδροξυτρυπταμίνης (5-HT, σεροτονίνης). Ασφαλές και αποτελεσματικό φάρμακο αυτής της κατηγορίας αποτελεί η λορκασερίνη, εκλεκτικός αγωνιστής του υποδοχέα 2 C της σεροτονίνης (5-HT_{2C})

Η αντιμετώπιση της υπέρτασης που σχετίζεται με την παχυσαρκία βασίζεται στην απώλεια βάρους, συνοδευόμενη με μείωση της πρόσληψης άλατος και τη φαρμακευτική αντιυπερτασική αγωγή, στους ασθενείς, στους οποίους οι συμπεριφορικές αλλαγές δεν επέφεραν αποτέλεσμα στη μείωση του σωματικού βάρους. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται κυρίως στην αντιμετώπιση της υπέρτασης σε παχύσαρκους ασθενείς είναι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης και αποκλειστές των υποδοχέων A1 της

αγγειοτενσίνης II, που επιφέρουν μείωση της αρτηριακής πίεσης όσο και βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Zhou M, Wang A, Yu H. Link between insulin resistance and hypertension: What is the evidence from evolutionary biology? *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2014 6(12).
2. Susic D, Varagic J. Obesity: A Perspective from Hypertension. *Med Clin North Am.* 2017 101(1):139-157.
3. Rocchini A. Obesity Hypertension. *Am J Hypertens.* 2002 15:50-52.
4. Steinberger J, Daniels S. Obesity, Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Children. *American Heart Association.* 2003 107:1448-1453.
5. Jonk A, Houben A, Jongh R, et al. Microvascular Dysfunction in Obesity: A Potential Mechanism in the Pathogenesis of Obesity-Associated Insulin Resistance and Hypertension. *Int. Union Physiol. Sci./Am. Physiol. Soc.* 2007 5(8):1548-9213.
6. Abrahamian H., Hypertonie und Adipositas. *J. Hyperton.* 2001 2.
7. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care.* 2016 22(7):176-85.
8. Quinzi DR. Obesity in children. *Adv Nurse Pract.* 1999 7(3):46-50.
9. Shariq O, Mckenzie T. Obesity-related hypertension: A review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland Surg.* 2020 9(1):80-93
10. WHO, Obesity and Overweight. 2021
11. Horita S., Seki G., Yamada H., Insulin Resistance, Obesity, Hypertension, and Renal Sodium Transport. *International Journal of Hypertension.* 2011
12. Degat M, Poirier P, Insulin resistance, obesity and hypertension: is the link waist circumference? *Therapy* 2007 4(5):575-583.
13. Thomas GN, Critchley JA, Tomlinson B, et al. Obesity, independent of insulin resistance, is a major determinant of blood pressure in normoglycemic Hong Kong Chinese. *Metabolism.* 2000 49(12):1523-8.
14. Tong Y., Xu S., Huang, L. Obesity and insulin resistance: Pathophysiology and Treatment, *Drug Discovery Today.* 2022 27(3)
15. Yazıcı D, Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol.* 2017 960:277-304.
16. Salvetti A, Brogi G, Di Legge V, et al. The inter-relationship between insulin resistance and hypertension. *Drugs.* 1993 46 (2):149-59.

17. Soleimani M. Insulin resistance and hypertension: new insights. *Kidney International*. 2015 87:497-499
18. Landsberg L. Pathophysiology of obesity-related hypertension: role of insulin and the sympathetic nervous system. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994 23(1):1-8.
19. Landsberg L. Insulin and the sympathetic nervous system in the pathophysiology of hypertension. *Blood Press Suppl*. 1996 1:25-9.
20. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens*. 2001 19(3):523-8.
21. Morgan DA, Rahmouni K. Differential effects of insulin on sympathetic nerve activity in agouti obese mice. *J Hypertens*. 2010 28(9):1913-9.
22. Muntzel MS, Anderson EA, Johnson AK, et al. Mechanisms of insulin action on sympathetic nerve activity. *Clin Exp Hypertens*. 1995 Jan-Feb;17(1-2):39-50.
23. Karaca Ü, Schram MT, Houben AJ, et al. Microvascular dysfunction as a link between obesity, insulin resistance and hypertension. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 103(3):382-7.
24. De Boer MP, Meijer RI, Wijnstok NJ. Microvascular dysfunction: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. *Microcirculation*. 2012 19(1):5-18.
25. Sowers J. Insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004 286:1597-1602
26. Zemel M., Nutritional and endocrine modulation of intracellular calcium: Implications in obesity, insulin resistance and hypertension. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 1998 188:129-136.
27. Zemel MB. Insulin resistance vs. hyperinsulinemia in hypertension: insulin regulation of Ca^{2+} transport and Ca^{2+} -regulation of insulin sensitivity. *J Nutr*. 1995 125(6):1738-1743
28. Ποικιλίδου Μ.Ι., Σαραφίδης Π.Α., Λαζαρίδης Α.Ν. Ο ρόλος του ασβεστίου στην αρτηριακή πίεση και στην αντίσταση στην ινσουλίνη. *Αρτηριακή Υπέρταση*. 2006;15(1):53-61
29. Aviv A. The roles of cell Ca^{2+} , protein kinase C and the Na^{+} - H^{+} antiport in the development of hypertension and insulin resistance. *J Am Soc Nephrol*. 1992 3(5):1049-63
30. Thethi T, Kamiyama M, Kobori H. The link between the renin-angiotensin-aldosterone system and renal injury in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2012 14(2):160-9.

31. Schütten MT, Houben AJ, de Leeuw PW. The Link Between Adipose Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System Signaling and Obesity-Associated Hypertension. *Physiology (Bethesda)*. 2017 32(3):197-209.
32. Yvan-Charvet L, Quignard-Boulangé A. Role of adipose tissue renin-angiotensin system in metabolic and inflammatory diseases associated with obesity. *Kidney Int*. 2011 Jan;79(2):162-8.
33. Fyhrquist F, Metsärinne K, Tikkanen I. Role of angiotensin II in blood pressure regulation and in the pathophysiology of cardiovascular disorders. *J Hum Hypertens*. 1995 9(5):19-24.
34. Rao A., Pandya V., Whaley-Conell A., Obesity and Insulin Resistance in Resistant Hypertension: Implication for the Kidney. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2015;22(3):211-217
35. Kotchen T. Obesity-Related Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management. *Am J Hypertens*. 2010;23(11):1170-1178
36. Bönner G. Stand der Hypertonie-Therapie bei Adipositas und Diabetes, *Ars Medici Dossier III*. 2004
37. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al. STEP 5 Study Group. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022 28(10):2083-2091.
38. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023 389(24):2221-2232.
39. Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK, et al. Cardiovascular safety of lorcaserin in overweight or obese patients. *N Engl J Med* 2018; 379: 1107-17
40. Rössner S, Taylor CL, Byington RP, et al. Long term propranolol treatment and changes in body weight after myocardial infarction. *BMJ*. 1990 300(6729):902-3.
41. Davis BR, Oberman A, Blaufox MD, et al. Effect of antihypertensive therapy on weight loss. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management Research Group. *Hypertension*. 1992 19(4):393-9.