




* Η επίδραση των παραγόντων λιπώδους ιστού στο καρδιαγγειακό σύστημα ασθενών με αρτηριακή υπέρταση

Κ. Ζέρβα¹
Δ. Παπαδόπουλος¹
Η. Σανίδας¹
Κ. Τσάκαλης¹
Μ. Βέλλιου¹

Δ. Ηλιόπουλος²
Δ. Περγιά²
Μ. Μαντζουράνη³
Ι. Μπαρμπετσέας¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους, τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα παγκοσμίως. Παρόλο που η σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και υπέρτασης είναι καλά εδραιωμένη σε παιδιά και ενήλικες, ο μηχανισμός με τον οποίο η παχυσαρκία προκαλεί άμεσα υπέρταση συνεχίζει να βρίσκεται υπό έρευνα. Η αύξηση των γνώσεων σχετικά με τη βιολογία και τη λειτουργία του λιπώδους ιστού έχει οδηγήσει σε σημαντική μεταστροφή στην κατανόηση του ρόλου που διαδραματίζει. Ο λιπώδης ιστός αναγνωρίζεται τώρα ως ένας κρίσιμος ρυθμιστής της καρδιαγγειακής υγείας, με τη μεσολάβηση της έκκρισης αρκετών βιοδραστικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων των αδιποκινών αλλά και άλλων βιολογικά δραστικών παραγόντων, με ευρύ φάσμα ενδοκρινικών και παρακρινικών επιδράσεων στο καρδιαγγειακό σύστημα. Από τους παράγοντες του λιπώδους ιστού η απελίνη, η βισφατίνη, η αδιπονεκτίνη και η ομεντίνη φαίνεται να είναι οι παράγοντες εκείνοι που εμφανίζουν τη μεγαλύτερη συσχέτιση με την προσασία ή την ανάπτυξη υπέρτασης και καρδιαγγειακής νοσηρότητας. Η μελέτη τους λοιπόν θα μπορούσε να δώσει πολύτιμα στοιχεία στην προσπάθεια για εξατομίκευση στη θεραπεία των ασθενών με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και ειδικά των ασθενών με υπέρταση, μια ανάγκη που αναδύεται σαν σύγχρονο κλινικό πρόβλημα και απαιτεί τη συνολική θεώρηση του μεταβολικού προφίλ των ασθενών αυτών.

 **Λέξεις-κλειδιά:** Αρτηριακή Υπέρταση, Λιπώδης Ιστός, Αδιποκίνες

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους, τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα παγκοσμίως. Υπολογίζεται ότι το 27-38% του ελληνικού πληθυσμού έχει αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης¹, ενώ στους ηλικιωμένους το ποσοστό φαίνεται να πλησιάζει το 50-70%². Η παθοφυσιολογία της

γένεσης και της βαρύτητας της νόσου φαίνεται να εξαρτάται από πληθώρα παραγόντων όπως η αγγειακή σκληρία, οι διαταραχές του συστήματος ρε-νίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και νευροενδοκρινικές διαταραχές, ενώ ομάδες πληθυσμού όπως οι καπνιστές, οι άνδρες και οι τα άτομα με αυξημένο σωματικό βάρος ή παχυσαρκία φαίνεται να εμφανίζουν συχνότερα αρτηριακή υπέρταση.

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Κέντρο Υπέρτασης, Λιπιδίων και Προληπτικής Καρδιολογίας, καρδιολογική Κλινική, ΓΝ Λαϊκό. ² Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Ερευνας «Ν.Σ. Χρυστέας», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. ³ Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΓΝ Λαϊκό, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

✉ **Αλληλογραφία:** Κανέλλα Ζέρβα, Καρδιολόγος, Κέντρο Υπέρτασης, Λιπιδίων και Προληπτικής Καρδιολογίας, ΓΝ Λαϊκό, Ζ. Πηγής 70, Αθήνα • Τηλ.: 6944 413848 • E-mail: kanellinazerva@yahoo.com

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η παχυσαρκία ορίζεται σε πολλές αναφορές ως βάρος $\geq 20\%$ πάνω από το ιδανικό βάρος, το οποίο αντιστοιχεί στο βάρος που εμφανίζει το χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας για άτομα συγκεκριμένου ύψους, φύλου και ηλικίας³. Οι πιο πρόσφατες οδηγίες για την παχυσαρκία έχουν εισαγάγει τη χρήση της μέτρησης του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Η τιμή του ΔΜΣ χρησιμοποιείται πλέον για τη διάγνωση του σταδίου του υπερβολικού βάρους ή της παχυσαρκίας, ορίζοντας έτσι τον ΔΜΣ που το άτομο θεωρείται υπέρβαρο, στο 25,9-29, ενώ ο ΔΜΣ >30 καθιστά το άτομο παχύσαρκο⁴. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 2005 περίπου 1,6 δισεκατομμύρια ενήλικες ηλικίας άνω των 15 ετών ήταν υπέρβαροι και 400 εκατομμύρια ενήλικες παχύσαρκοι⁵. Η έλλειψη ισορροπίας μεταξύ της πρόσληψης ενέργειας και της κατανάλωσής της είναι η κύρια αιτία υπερβολικής συσσώρευσης σπλαχνικού λίπους και παχυσαρκίας. Η παχυσαρκία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά προβλήματα υγείας που είναι δυνητικά απειλητικά για τη ζωή, όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, ο αυξημένος κίνδυνος στεφανιαίας νόσου, η υπερλιπιδαιμία και άλλα⁶. Παρόλο που η σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και υπέρτασης είναι καλά εδραιωμένη σε παιδιά και ενήλικες, ο μηχανισμός με τον οποίο η παχυσαρκία προκαλεί άμεσα υπέρταση συνεχίζει να βρίσκεται υπό έρευνα⁷.

ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ

Ο άμεσος ρόλος της συσσώρευσης του σπλαχνικού λίπους στην ανάπτυξη πολλαπλών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου είναι λοιπόν καλά τεκμηριωμένος. Η παχυσαρκία αποτελεί δείκτη κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις, δεδομένου ότι συνδέεται με έναν πολύ υψηλότερο επιπολασμό συννοσηροτήτων⁸. Πρέπει όμως να αναφέρουμε ότι, παρόλο που η παχυσαρκία έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για πολλές καρδιαγγειακές παθήσεις, συσχετίζεται συχνά με τη βελτίωση της επιβίωσης μόλις γίνει η διάγνωση της καρδιαγγειακής νόσου, οδηγώντας στον όρο «παράδοξο παχυσαρκίας». Στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί διάφορες οδοί που συνδέουν την παχυσαρκία και τη συσσώρευση λιπώδους ιστού με την καρδιαγγειακή νόσο⁹.

Η αύξηση των γνώσεων σχετικά με τη βιολογία και τη λειτουργία του λιπώδους ιστού έχει οδηγή-

σει σε σημαντική μεταστροφή στην κατανόηση του ρόλου που διαδραματίζει. Ο λιπώδης ιστός αναγνωρίζεται τώρα ως ένας κρίσιμος ρυθμιστής της καρδιαγγειακής υγείας, με τη μεσολάβηση της έκκρισης αρκετών βιοδραστικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων των αδιποκινών αλλά και άλλων βιολογικά δραστικών παραγόντων, με ευρύ φάσμα ενδοκρινικών και παρακρινών επιδράσεων στο καρδιαγγειακό σύστημα¹⁰. Έτσι, η θεώρηση του λιπώδους ιστού άλλαξε και από τόπος αποθήκευσης ενέργειας με τη μορφή τριγλυκεριδίων θεωρείται πλέον ενδοκρινές όργανο, το οποίο με την έκκριση των λιποκινών επηρεάζει τη λειτουργία άλλων οργάνων, συμπεριλαμβανομένων και των αγγείων¹¹. Η συνολική ποσότητα των κυκλοφορούντων λιποκινών είναι σημαντική αν αναλογιστεί κανείς την έκταση που καταλαμβάνει ο λιπώδης ιστός και την άμεση επαφή των λιποκυττάρων με το αγγειακό δίκτυο.

Τα τελευταία χρόνια λοιπόν, τεκμηριώθηκε ο ρόλος του λιπώδους ιστού ως ενδοκρινές όργανο. Τα λιποκύτταρα θεωρούνται πια όχι απλά αδρανή κύτταρα, αλλά κύτταρα που παράγουν ουσίες οι οποίες είναι μεταβολικά ενεργείς και έχουν σημαντική συνεισφορά στην ενεργειακή ομοιόσταση του οργανισμού^{12,13}. Ουσίες όπως η βισφατίνη, η ρεσιιστίνη, ο TNF-a, η ιντερλευκίνη 6, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, η λεπτίνη και άλλες, παράγονται στον λιπώδη ιστό. Η χρόνια αύξηση των επιπέδων τους τις εμπλέκει στις παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με την παχυσαρκία και άλλες παθολογικές οντότητες, οι οποίες έχουν άμεση επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα και στην εξέλιξη της καρδιαγγειακής νοσηρότητας¹⁴. Σε αντίθεση με την πλειοψηφία των αδιποκινών η απελίνη, η ομεντίνη 1 και η αδιπονεκτίνη, συγκεκριμένα ευεργετικά χαρακτηριστικά για το καρδιαγγειακό σύστημα, αν και ο ρόλος τους μένει να επιβεβαιωθεί σε περαιτέρω μελέτες¹⁵.

ΑΠΕΛΙΝΗ

Η απελίνη είναι ένα πεπτίδιο το οποίο εμφανίζει στενή σχέση με τον λιπώδη ιστό, αν και παράγεται και εκτός αυτού. Εμφανίζεται κυρίως με μορφές που αποτελούνται από 13, 17 και 36 αμινοξέα, οι οποίες όμως επιδρούν όλες στον ίδιο υποδοχέα. Στην ωφέλιμη αυτή αδιποκίνη έχουν αποδοθεί αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες μέσω της αποδέσμευσης NO από το ενδοθήλιο των αγγείων. Επίσης, η απελίνη εμφανίζει θετική ινότροπη δράση, η οποία

διατηρείται και στο μυοκάρδιο που εμφανίζει περιορισμένη αιμάτωση (όπως π.χ. κατά την ύπαρξη στεφανιαίας νόσου). Η έκκρισή της σχετίζεται με τα επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα, ενώ στην παχυσαρκία εμφανίζεται σε υψηλά επίπεδα, συνδεόμενη έτσι με την υπερινσουλιναίμια και την ινσουλινοαντοχή. Στο συγκεκριμένο πεπτικό έχει αποδοθεί και δράση μείωσης της έκκρισης της ADH, γεγονός με ιδιαίτερη σημασία στους παθολογικούς μηχανισμούς της καρδιακής ανεπάρκειας^{16,17,18}. Η σχέση της απελίνης με την υπέρταση είναι ακόμα προς διερεύνηση στη βιβλιογραφία αν και έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που υποστηρίζουν τη μεταξύ τους σχέση¹⁹. Έτσι, σε μια μελέτη των Przewlocka και συνεργατών που δημοσιεύτηκε το 2011 και πραγματοποιήθηκε σε 232 υπεραστικούς ασθενείς διαπιστώθηκε πως «Σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, μειώνονται τα επίπεδα κυκλοφορούντος απελίνης, και η μειωμένη απελίνη πλάσματος φαίνεται να συνδέεται ανεξάρτητα με την πιο σοβαρή εξασθένηση της συστολικής και της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας»²⁰. Η απελίνη φαίνεται να παίζει διαφορετικό ρόλο και στους ασθενείς με συγκεκαλυμμένη υπέρταση, στους οποίους παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα απελίνης, επιδεινώνοντας ίσως ακόμα περισσότερο το προφίλ των ασθενών αυτών²¹. Πρόσφατα δε φαίνεται η προσπάθεια να ερευνηθεί η πιθανότητα χρήσης της ευεργετικής αδιποκίνης ακόμα και στη δημιουργία θεραπευτικών μορμών για τους ασθενείς με υπέρταση²².

ΒΙΣΦΑΤΙΝΗ

Η βισφατίνη αποτελεί αυξητικό παράγοντα των αποικιών των πρώιμων Β λεμφοκυττάρων. Αρχικά ήταν γνωστό ότι προερχόταν από τον μυελό των οστών, το ήπαρ και τους σκελετικούς μυς. Πλέον γνωρίζουμε ότι παράγεται και στον λιπώδη ιστό. Όσο μεγαλύτερη η ποσότητα του σπλαχνικού λίπους, τόσο μεγαλύτερη και η συγκέντρωση της βισφατίνης στο πλάσμα. Επιπρόσθετα προάγει τη μετατροπή των πρώιμων μορφών λιποκυττάρων σε ώριμα λιποκύτταρα. Τέλος, αυξάνει τη σύνθεση της αδιπονεκτίνης και των λιπαρών οξέων²³. Η σχέση της βισφατίνης με την αρτηριακή υπέρταση είναι λίγο μελετημένη στη βιβλιογραφία. Πρόσφατα, το 2019, δημοσιεύτηκε μια μεγάλη μετα-ανάλυση των Υu και συνεργατών όπου συμπεριλήφθησαν 8 μελέτες σε υπεραστικούς ασθενείς και

7 μελέτες σε υπεραστικούς ασθενείς που είχαν εμφανίσει αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (συνολικός πληθυσμός 1.693 και 1.397 ασθενείς αντίστοιχα). Σύμφωνα με τους συγγραφείς φάνηκε ότι η συγκέντρωση της βισφατίνης στο πλάσμα ήταν πολύ υψηλότερη στους ασθενείς με υπέρταση και στους ασθενείς με υπέρταση και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο από ό,τι σε υγιή άτομα. Ταυτόχρονα σε μια μικρότερη μελέτη φαίνεται να παρατηρούνται υψηλά επίπεδα βισφατίνης στον πληθυσμό των ασθενών με «υψηλή φυσιολογική αρτηριακή πίεση», ακόμα και πριν την ανάπτυξη υπέρτασης²⁴. Αυτά τα στοιχεία έδειξαν πιθανή συσχέτιση της υπέρτασης με υψηλότερα επίπεδα βισφατίνης στο πλάσμα²⁵.

ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ

Η αδιπονεκτίνη είναι μια από τις πιο σημαντικές ορμόνες του λιπώδους ιστού στον άνθρωπο, με αντιφλεγμονώδεις και αντιθρομβωτικές ιδιότητες, ενώ ταυτόχρονα έχει φανεί να αυξάνει την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη²⁶. Πρόσφατες μελέτες σε ανθρώπους έχουν πιστοποιήσει τη σημαντική αρνητική συσχέτιση των επιπέδων αδιπονεκτίνης στο πλάσμα με την παχυσαρκία, την κοιλιακή παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη, τη δυσλιπιδαιμία και την καρδιαγγειακή νοσηρότητα²⁷⁻²⁹. Σε καταστάσεις υπερινσουλιναίμιας και ινσουλινοαντοχής παρατηρείται μείωση του αριθμού των υποδοχέων της αδιπονεκτίνης (AdipoR1/R2). Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι η δράση της εμποδίζει την παραγωγή μορμών προσκόλλησης, που της προσδίδει αντιαθηροσκληρωτικές ιδιότητες³⁰⁻³². Η αδιπονεκτίνη είναι ο παράγοντας του λιπώδους ιστού με την πιο καλά τεκμηριωμένη βιβλιογραφικά σχέση με την υπέρταση. Έτσι, κλινικές μελέτες έχουν καταδείξει τη σχέση της μειωμένης συγκέντρωσης της αδιπονεκτίνης στο πλάσμα με την υπέρταση. Οι Adamczak και συνεργάτες έδειξαν για πρώτη φορά ότι τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στο πλάσμα είναι σημαντικά χαμηλότερα σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση σε σύγκριση με εκείνα υγιών ατόμων με ίδιο δείκτη μάζας σώματος. Επιπλέον, οι Iwashima και συνεργάτες έχουν δείξει ότι η ύπαρξη χαμηλών επιπέδων αδιπονεκτίνης είναι παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη υπέρτασης, ανεξάρτητα από την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον διαβήτη³¹.

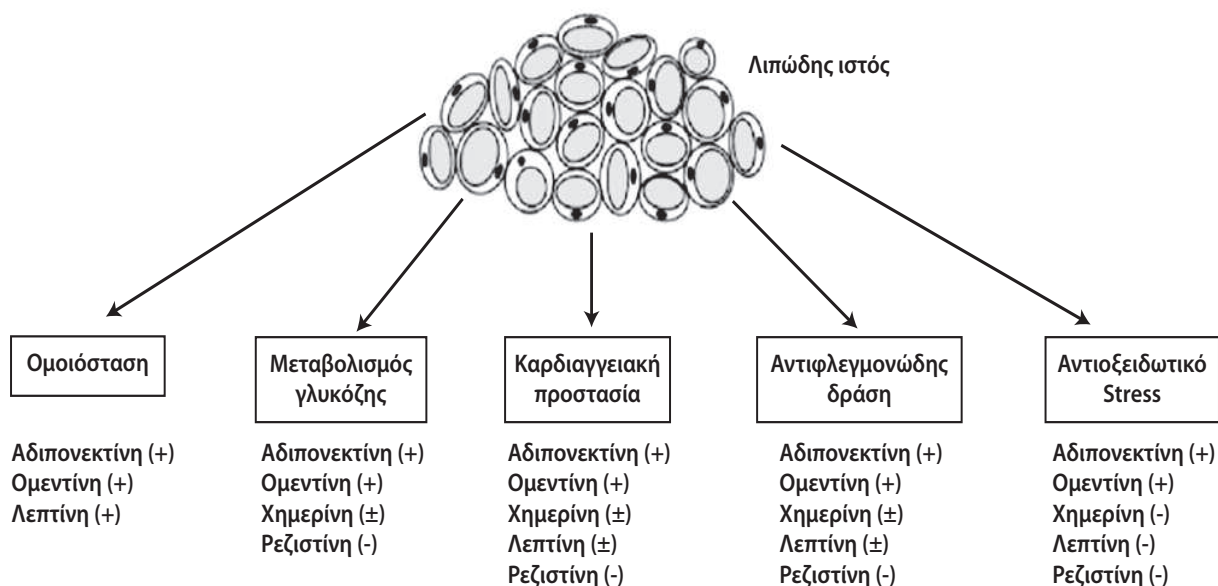
Η αδιπονεκτίνη είναι η πρώτη αδιποκίνη που

έχει αναφερθεί ότι συσχετίζεται με την ανάπτυξη υπέρτασης. Οι Chow και συνεργάτες για πρώτη φορά κατέδειξαν μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της συγγέντρωσης της αδιπονεκτίνης στο πλάσμα και της μελλοντικής ανάπτυξης της υπέρτασης, με την προοπτική ανάλυση νορμοτασικών ατόμων για 5 χρόνια. Στη μελέτη αυτή, 70 νορμοτασικά, μη διαβητικά άτομα, που ανέπτυξαν υπέρταση συγκρίθηκαν με 140 άτομα ίδιας ηλικίας και φύλου χωρίς ανάπτυξη υπέρτασης. Η μειωμένη αδιπονεκτίνη πλάσματος κατά την έναρξη φαίνεται να είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας της ανάπτυξης υπέρτασης στο μέλλον, ακόμη και μετά την προσαρμογή των συγγυτικών παραγόντων, όπως η μέση αρτηριακή πίεση, η πρωτεΐνη CRP, ο δείκτης μάζας σώματος και η περιφέρεια της μέσης. Τα άτομα με υποαδιπονεκτιναίμια εμφανίζουν τριπλάσια πιθανότητα εμφάνισης υπέρτασης σε σχέση με τα άτομα με φυσιολογικά επίπεδα αδιπονεκτίνης³³.

ΟΜΕΝΤΙΝΗ

Η ομεντίνη 1 ταυτοποιήθηκε πρόσφατα ως μια νέα αδιποκίνη, η οποία κυρίως εκκρίνεται από τα κύτταρα του τοιχώματος των αγγείων και όχι από τα λιποκύτταρα^{34,35}. Επιπλέον, πειράματα *in vitro* αποκάλυψαν ότι η θεραπεία με ανασυνδυασμένη ομεντίνη 1 ενισχύει τη μεσολάβηση ινσουλίνης και την πρόσληψη γλυκόζης στα ανθρώπινα υποδόρια

και επιπλοϊκά λιποκύτταρα¹⁷. Σε καλλιιεργημένα λιποκύτταρα, η παραγωγή της ομεντίνης 1 μειώθηκε κατά τη χορήγηση D-γλυκόζης και ινσουλίνης. Σε άλλη μελέτη τα επίπεδα της ομεντίνης 1 βρέθηκαν να είναι σημαντικά μειωμένα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με ισχαιμική καρδιακή νόσο σε σύγκριση με υγιή άτομα ελέγχου³⁶. Η ομεντίνη 1 φαίνεται να σχετίζεται θετικά με την αδιπονεκτίνη και αρνητικά με τον δείκτη μάζας σώματος, την περιμέτρο μέσης και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Μειωμένα επίπεδα ομεντίνης 1 στο πλάσμα συμβάλλουν στην παθογένεση της αντίστασης στην ινσουλίνη και των καρδιαγγειακών νόσων σε παχύσαρκους ή υπέρβαρους ασθενείς³⁷. Η ομεντίνη 1 φαίνεται να έχει αντιφλεγμονώδεις, αντιαθηροσκληρωτικές και αντιδιαβητικές ιδιότητες. Όσον αφορά την αγγειακή βιολογία, η ομεντίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή και μειώνει τη δράση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης³⁸. Η ικανότητα της ομεντίνης να μειώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη, σε συνδυασμό με τις αντιφλεγμονώδεις και αντιαθηρογόνες ιδιότητές της την κάνουν ένα υποσχόμενο μόριο προς διερεύνηση των πιθανών χρήσεών της στη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών αυτών³⁹. Η ομεντίνη ως νεότερο μόριο έχει μελετηθεί λιγότερο στη σχέση της με την αρτηριακή υπέρταση. Σε μια μελέτη των Saelly και συνεργατών, όπου μετρήθηκε η



Σχήμα 1. Οι πλειοτρόπες δράσεις των ορμονών του λιπώδους ιστού στον ανθρώπινο οργανισμό.

οιμεντίνη πλάσματος σε 295 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε στεφανιαία αγγειογραφία, εκ των οποίων το 55% ήταν υπερτασικοί, η μειωμένη οιμεντίνη φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁴⁰.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η μελέτη του λιπώδους ιστού ως ενδοκρινές όργανο και η επίδρασή του στο συνολικό μεταβολικό προφίλ των ασθενών εμφανίζεται ως νέο πεδίο που μπορεί να προσφέρει νέους δρόμους κατανόησης και θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών με καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η ανάγκη για εξατομίκευση στη θεραπεία των ασθενών με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και ειδικά των ασθενών με υπέρταση αναδύεται σαν σύγχρονο κλινικό πρόβλημα και απαιτεί τη συνολική θεώρηση του μεταβολικού προφίλ των ασθενών αυτών. Παρά την πληθώρα θεραπευτικών επιλογών υπάρχει ακόμα ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με δύσκολα ρυθμιζόμενη αρτηριακή υπέρταση ή με μακρόχρονη προσπάθεια για τη ρύθμισή της, οδηγώντας έτσι στη συχνή εμφάνιση υπερτασικών ασθενών με ήδη εγκατεστημένες βλάβες σε όργανα στόχους. Η προσπάθεια για βελτίωση της ικανότητας κατανόησης των μηχανισμών αύξησης του καρδιαγγειακού κινδύνου παραμένει πρόκληση, με τις καρδιαγγειακές νόσους να παραμένουν πρώτη αιτία νοσηρότητας και θανάτου στον δυτικό κόσμο, παρά τη βελτίωση των θεραπευτικών επιλογών.

SUMMARY

Zerva K, Papadopoulos D, Sanidas E, Tsakalis K, Velliou M, Iliopoulos D, Perrea D, Mantzourani M, Barbetseas J

Adipose tissue factors and their role in the cardiovascular system of patients with arterial hypertension

Arterial Hypertension 2019; 28: 185-190.

Arterial hypertension is one of the most important, modifiable risk factors for cardiovascular disease worldwide. Although the relationship between obesity and hypertension is well established in children and adults, the mechanism by which obesity directly causes hypertension continues to be under investigation.

Increasing knowledge about the biology and function of adipose tissue has led to a significant shift in understanding the role it plays. Adipose tissue is now recognized as a critical regulator of cardiovascular health, mediated by the secretion of several bioactive products, including adipokines and other biologically active agents, with a wide range of endocrine and paracrine effects on the cardiovascular system. Of the adipose tissue factors, apelin, visphatin, adiponectin and omentin appear to be those with the greatest correlation with the protection or development of hypertension and cardiovascular morbidity. Their study could therefore provide valuable data in the attempt to personalize the treatment of patients with cardiovascular risk factors, especially patients with hypertension, a need emerging as a modern clinical problem and requiring an overall view of the metabolic profile of these patients.

Key-words: Arterial Hypertension, Adipose Tissue, Adipokines.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stergiou GS, Thomopoulou GC, Skeva, II, Moutokalakis TD. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in Greece: the Didima study. *Am J Hypertens* 1999 Oct; 12(10 Pt 1): 959-65.
2. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysohoou C, et al. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. *J Hypertens* 2003 Aug; 21(8): 1483-9.
3. Crawford DA, Jeffery RW, French SA. Television viewing, physical inactivity and obesity. *Int J ObesRelat-MetabDisord* 1999 Apr; 23(4): 437-40.
4. Kitahara CM, Flint AJ, Berrington de Gonzalez A, et al. Association between class III obesity (BMI of 40-59 kg/m²) and mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies. *PLoS Med* 2014 Jul; 11(7): e1001673.
5. Gill T, King L, Caterson I. Obesity prevention: necessary and possible. A structured approach for effective planning. *Proc Nutr Soc* 2005 May; 64(2): 255-61.
6. Strumpf E. The obesity epidemic in the United States: causes and extent, risks and solutions. *Issue Brief (Commonw Fund)* 2004 Nov; (713): 1-6.
7. Hall JE. Pathophysiology of obesity hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2000 Apr; 2(2): 139-47.
8. Mandviwala T, Khalid U, Deswal A. Obesity and Cardiovascular Disease: a Risk Factor or a Risk Marker? *Curr Atheroscler Rep* 2016 May; 18(5): 21.
9. Raj M. Obesity and cardiovascular risk in children and adolescents. *Indian J Endocrinol Metab* 2012 Jan; 16(1): 13-9.
10. Oikonomou EK, Antoniadis C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol* 2019 Feb; 16(2): 83-99.
11. Matsuzawa Y, et al. Adiponectin and metabolic syn-

- drome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 29-33.
12. Kobayashi K, et al. Adipokines: therapeutic targets for metabolic syndrome. *Curr Drug Targets* 2005; 6: 525-9.
 13. Matsuzawa Y, et al. White adipose tissue and cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 637-47.
 14. Charles CJ, et al. Putative role for apelin in pressure/volume homeostasis and cardiovascular disease. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2007; 5: 1-10.
 15. Beltowski J. Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 2006; 12: RA112-RA119.
 16. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide dependent mechanism. *Regul Pept* 2001; 99: 87-92.
 17. Sonmez A, Celebi G, Erdem G, et al. Plasma apelin and ADMA Levels in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2010; 32: 179-1.
 18. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 2000; 74: 34-41.
 19. Papadopoulos DP, Makris T, Perrea D, et al. Apelin and relaxin plasma levels in young healthy offspring of patients with essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014 Mar; 16(3): 198-201.
 20. Przewlocka-Kosmala M, Kotwica T, Mysiak A, Kosmala W. Reduced circulating apelin in essential hypertension and its association with cardiac dysfunction. *Journal of Hypertension* May 2011; 29(5): 971-9.
 21. Sanidas E, Tsakalis K, Papadopoulos DP, et al. The impact of apelin and relaxin plasma levels in masked hypertension and white coat hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2019 Jan; 21(1): 48-52.
 22. Japp AG, Newby DE. Unlocking the Therapeutic Potential of Apelin. *Hypertension* 2016; 68: 307-9.
 23. Dogru T, Sonmez A, Tasci I, et al. Plasma visfatin levels in young male patients with uncomplicated and newly diagnosed hypertension. *J Hum Hypertens* 2007 Feb; 21(2): 173-5.
 24. Liakos CI, Sanidas EA, Perrea DN, et al. Apelin and Visfatin Plasma Levels in Healthy Individuals With High Normal Blood Pressure. *Am J Hypertens* 2016 May; 29(5): 549-52.
 25. Yu PL, Wang C, Li W, Zhang FX. Visfatin Level and The Risk of Hypertension and Cerebrovascular Accident: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm-Metab Res* 2019 Apr; 51(4): 220-9.
 26. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2001; 60(3): 349-56.
 27. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5): 1930-5.
 28. Mallamaci F, Zoccali C, Cuzzola F, et al. Adiponectin in essential hypertension. *J Nephrol* 2002; 15(5): 507-11.
 29. Kougias P, Chai H, Lin PH, et al. Effects of adipocyt-derived cytokines on endothelial functions: implication of vascular disease. *J Surg Res* 2005; 126(1): 121-9.
 30. Beltowski J. Adiponectin and resistin—new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit* 2003; 9(2): RA55-RA61.
 31. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004; 43(6): 1318-23.
 32. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, et al. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16(1): 72-5.
 33. Chow WS, Cheung BM, Tso AW, et al. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study. *Hypertension* 2007; 49: 1455-61.
 34. Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, Fürst A, Schölmerich J, Büchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Structure and Expression* 2005; 1732(1-3): 96-102.
 35. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E1253-61.
 36. El-Mesallamy HO, El-Derany MO, Hamdy NM. Serum omentin-1 and chemerin levels are interrelated in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without ischaemic heart disease. *Diabet Med* 2011 Oct; 28(10): 1194-200.
 37. Auguet T, Quintero Y, Riesco D, et al. New adipokines vaspin and omentin. Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women. *BMC Med Genet* 2011 Apr 28; 12: 60.
 38. Tan BK, Adya R, Randeve HS. Omentin: a novel link between inflammation, diabetes, and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2010 Jul; 20(5): 143-8.
 39. Zhou JY, Chan L, Zhou SW. Omentin: linking metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2014 Jan; 12(1): 136-43.
 40. Saely CH, Leiberer A, Muendlein A, et al. High plasma omentin predicts cardiovascular events independently from the presence and extent of angiographically determined atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2016 Jan; 244: 38-43.