

GOJAZNOST I HIPERTENZIJA

Milan Mijailović, Vesna Mijailović

Sažetak: Iako je udruženost gojaznosti i hipertenzije odavno poznata, tačan mehanizam uključen u patogenezu povećanja krvnog pritiska kod gojaznih osoba i dalje nije potpuno jasan. U objašnjenju ove udruženosti, predloženo je nekoliko mehanizama. Selektivna insulinska rezistencija, a ne samo hiperinsulinemija, verovatno je metabolička veza između gojaznosti i hipertenzije. Selektivna insulinska rezistencija može da utiče na razvoj hipertenzije preko sledećih fizioloških i tkivno specifičnih događaja: 1. Povećana retencija natrijuma; 2. Promene vaskularne strukture i funkcije; 3. Promene u transportu katjona kroz ćelijsku membranu; 4. Stimulacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron; 5. Aktivacija simpatičkog nervnog sistema; 6. Endokrina funkcija masnog tkiva i 7. Proces ubrzane ateroskleroze.

Prevenција ili ozbiljna terapija gojaznih hipertenzivnih osoba će značajno smanjiti kardiovaskularne bolesti: hipertrofiju leve komore, kongestivnu srčanu slabost, koronarnu bolest, aritmije i iznenadnu srčanu smrt.

Ključne reči: gojaznost, hipertenzija, insulinska rezistencija, ateroskleroza, simpatički nervni sistem, koronarna bolest.

Abstract: Although the association of obesity and hypertension is well recognized, the mechanism involved in pathogenesis of increased blood pressure in the obese is poorly understood. Several mechanisms have been proposed to explain this association. Selective insulin resistance, not just hyperinsulinemia, is probably the metabolic link between obesity and hypertension. Selective insulin resistance may modulate the development of hypertension through the following physiological and tissue-specific sequences: 1. Enhanced renal sodium retention, 2. Alteration in vascular structure and function, 3. Alterations in ion transport, 4. Stimulation of the renin-angiotensin-aldosterone system, 5. Increased activation of the sympathetic nervous system, 6. Endocrine function of the adipose tissue, 7. Enhanced atherosclerosis.

Prevention or severe treatment of obese hypertensives will substantially reduce cardiovascular disease: left ventricular hypertrophy, congestive heart failure, coronary artery disease, arrhythmias and sudden death.

Key words: obesity, hypertension, insulin resistance, atherosclerosis, sympathetic nervous system, coronary artery disease.

Institut za štitastu žlezdu i metabolizam, Zlatibor,
Kabinet za pravilnu ishranu i rekreaciju
mijailm@infoskay.net

Uvod

Krvni pritisak označava mehanički pritisak koji krv vrši na unutrašnju površinu zida krvnog suda. Izražava se u milimetrima živinog stuba (mmHg) ili kilopaskalima (kPa). Kontrakcija srčanog mišića istisne iz leve komore jednu količinu krvi u aortu (75-100 mL), čime se stvara tzv. sistolni ili „gornji” krvni pritisak od oko 120-130 mmHg. Za vreme mirovanja ili opuštanja srčanog mišića, leva komora se puni krvlju, a zbog skupljanja aorte u njoj je tada pritisak oko 70-80 mmHg, što se naziva dijastolni ili „donji” krvni pritisak (Kocijančić M. 1996).

DEFINICIJA HIPERTENZIJE

Povišen krvni pritisak (hipertenzija) označava vrednost krvnog pritiska jednaku ili veću od 140/90 mmHg ili uzimanje antihipertenzivne terapije. Definicija je uzeta arbitrarno, a na osnovu mnogobrojnih zapažanja o uticaju krvnog pritiska na zdravlje. Operativna definicija je da je to vrednost krvnog pritiska na kojoj se dugoročni rizik po zdravlje udvostruči. Klasifikacija vrednosti krvnog pritiska donesena je 1993. godine prema usvojenim kriterijumima V izveštaja Američkog Nacionalnog Komiteta za prevenciju, detekciju, evaluaciju i lečenje visokog pritiska (The Joint National Committee 1993), što su prihvatili Svetska Zdravstvena Organizacija (SZO), sve Nacionalne zdravstvene organizacije u svetu i Jugoslovenska Liga za Hipertenziju (JLH) (tabela 1).

Tabela br 1: Klasifikacija krvnog pritiska za osobe starije od 18 godina.

KATEGORIJA	SISTOLNI (mmHg)	DIJASTOLNI (mmHg)
Normalan krvni pritisak	< 130	< 85
Visok normalan krvni pritisak	130-139	85-89
Hipertenzija		
1. stadijum (blaga)	140-159	90-99
2. stadijum (umerena)	160-179	100-109
3. stadijum (teška)	180-209	110-119
4. stadijum (veoma teška)	> 210	> 120

* Kada se kod jedne osobe sistolni i dijastolni krvni pritisak nađu u različitim kategorijama bolesnik se uvek kvalifikuje tamo gde su veće vrednosti.

* Kao hipertenzija kvalifikuju se i izolovana sistolna i izolovana dijastolna hipertenzija

MEHANIZMI POMOĆU KOJIH GOJAZNOST IZAZIVA HIPERTENZIJU

Iako su još početkom ovog veka istraživači ukazali da arterijski krvni pritisak raste sa godinama i povećanjem telesne težine i da su kardiovaskularne i metaboličke posledice gojaznosti teže i opasnije kod osoba koje nagomilavaju mast u gornjim delovima tela, tačan mehanizam pomoću koga gojaznost dovodi do hipertenzije je i dalje nepoznat. Godinama se znalo da je hipertenzija česta i kod gojaznih i kod dijabetičara. Procenjeno je da tokom pete decenije života 85% dijabetičnih bolesnika ima hipertenziju i da su gojazni, a da 80% gojaznih osoba ima oštećenu toleranciju glukoze i hipertenziju, a 67% hipertenzivnih osoba su i gojazni i dijabetičari (Ferrannini E. 1990, Haffner S., 1992). Slični podaci koji govore o udruženosti gojaznosti, intoleranciji glukoze i hipertenziji, ukazuju na termin insulinska rezistencija (IR). Preliminarni rezultati Insulin Resistance Atherosclerosis Study, nakon multifaktorijalne analize ukazuju da IR i BMI, a ne nivo insulina u krvi predskazuju razvoj hipertenzije (Hsueh W., 1994, Saad M., 1994).

Situacija je jasnija kada pratimo gubitak telesne težine koji popravljaja insulinsku rezistenciju i dovodi do smanjenja krvnog pritiska. Čak i blagi pad telesne težine od 10 % dovodi do popravljanja insulinske senzitivnosti i normalizovanja krvnog pritiska (Rocchini A., 1988).

Na osnovu dosadašnjih istraživanja uveden je i termin *selektivna insulinska rezistencija*. Insulinska rezistencija (IR) podrazumeva smanjen biološki odgovor za datu koncentraciju insulina, a termin selektivna insulinska rezistencija označava da mogu biti poremećeni i drugi fiziološki efekti insulina (Bray G., 1997). Kod gojaznih ljudi insulinska rezistencija može biti selektivna, tkivno specifična (odnosi se prvenstveno na skeletne mišiće), i proces specifična, gde je pogođena samo sinteza glikogena. Kod bilo koje osobe stepen do koga je insulinska rezistencija tkivno i/ili proces specifična uz prisustvo selektivne insulinske rezistencije može izvršiti predikciju da li će se hipertenzija razviti ili ne (Rocchini A., 1995).

Selektivna insulinska rezistencija može uticati na razvoj hipertenzije preko sledećih fizioloških i tkivno specifičnih procesa:

1. Povećana retencija natrijuma
2. Promene vaskularne strukture i funkcije
3. Promene u transportu katjona kroz ćelijsku membranu
4. Aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron (R-A-A)
5. Aktivacija simpatičkog nervnog sistema
6. Masno tkivo kao endokrini organ
7. Proces ubrzane ateroskleroze.

1. Povećana retencija natrijuma

Podaci iz humanih i animalnih studija potvrđuju da se u uslovima IR javlja dugotrajna retencija natrijuma (Na^+). Insulin povećava bubrežnu retenciju Na^+ i direktno, preko bubrežnih tubula (Rocchini A., 1989) i indirektno preko stimulacije simpatičkog nervnog sistema (SNS), pojačavajući angiotenzinom II posredovanu sekreciju aldosterona (Endre T., 1994). Najverovatnije da se efekat ostvaruje delovanjem insulina na distalne tubule, ali postoje podaci i o delovanju na proksimalne tubule (Ter Maaten J., 1999), kao i da postoji uticaj i na distalne i na proksimalne tubule (Endre T., 1994).

Podaci govore da je insulinska rezistencija u direktnom odnosu sa natrijumskom senzitivnošću i kod gojaznih i kod mršavih osoba. Krvni pritisak kod gojaznih osoba više je zavisen od alimentarnog unosa natrijuma nego kod negojaznih, a hiperinsulinemija i pojačana aktivnost SNS su odgovorni za nastanak hipertenzije. Odnos između bubrežne ekskrecije Na^+ i srednjeg arterijskog pritiska može da se menja zavisno od spoljašnjih i unutrašnjih faktora (spazam bubrežne arterije, promene glomerulske filtracije, smanjenje bubrežne mase, promene u sistemu R-A-A, vazopresin, insulin, atrijalni natriuretski peptid-ANP, aktivacija SNS). Endogena hiperinsulinemija, koja se inače javlja kod gojaznih osoba, dovodi do bubrežne retencije Na^+ , ali osobe obolele od insulinoma, i pored visokih koncentracija insulina u serumu, ne razvijaju retenciju Na^+ i hipertenziju (Hall J., 1992). U uslovima hiperinsulinemije, javlja se smanjena sekrecija ANP ili slabljenje njegovog efekta na izlučivanje Na^+ (Gans R., 1996).

Kod negojsznh osoba sa esencijalnom hipertenzijom (Rocchini A., 1995) ili bez nje (Scharma A., 1991) postoji direktan odnos izmedju retencije natrijuma i insulinske rezistencije. Slicni podaci dobijeni su i u animalnim studijama. Gojszne osobe imaju značajno više jutarnje koncentracije insulina i veću retenciju natrijuma u bubrezima kao odgovor na oralno opterećenje glukozom. Te promene normalizuju se gubitkom težine (Rocchini A., 1995).

2. Promene u strukturi i funkciji krvnog suda

Selektivna insulinska rezistencija utiče na građu i funkciju krvnog suda mehanizmom u kome glavnu ulogu imaju insulin i insulinu sličan faktor rasta (IgF1). I jedan i drugi imaju mitogenu sposobnost - stimulišu proliferaciju glatkih mišićnih ćelija. Hiperinsulinemija dovodi do hipertrofije glatkih mišića krvnih sudova smanjujući lumen preostalog dela krvnog suda. Iako insulin kod negojsznh dobrovoljaca dovodi do periferne arterijske dilatacije (Anderson E., 1991), kod gojsznh osoba anaerobne vežbe dovode do smanjenja krvnog protoka u ekstremitetima i povećanja vaskularnog otpora (Rocchini A., 1992). Ovaj neuobičajen vaskularni odgovor na anaerobne vežbe direktno koreliše sa insulinemijom i preuzimanjem glukoze na periferiji, ali se isti vaskularni i metabolički poremećaji popravljaju sa gubitkom težine. I kod pasa i kod ljudi stanje euglikemijske hiperinsulinemije dovodi do vazodilatacije, a ne vazokonstrikcije. Iako je nepoznat tačan mehanizam ovakvog odgovora smatra se da kod osoba koje nemaju insulinsku rezistenciju glavnu ulogu igra stimulacija epitelnog relaksirajućeg faktora (EDRF) insulinom (Wu H., 1994). Osobe sa šećernom bolešću tip II, ali ne i sa tipom I, abnormalno odgovaraju na acetyl-holin, koji izaziva vazodilataciju putem stimulacije EDRF (Zemel M., 1990).

Kod gojsznh osoba sa insulinskom rezistencijom zapažen je oslabljen vazodilatatorni odgovor na hiperinsulinemiju (Natali A., 1990). Nemogućnost da insulin dovede do vazodilatacije navela je neke istraživače na pretpostavku da nenormalnosti u vaskularnoj regulaciji skeletnih mišića mogu da budu uzrok, a ne posledica insulinske rezistencije (Baron A., 1991).

Osobine skeletnih mišića su promenjene kod gojaznih i hipertenzivnih osoba, što navodi na pomisao da te promene imaju ulogu u etiologiji navedenih bolesti. Humani poprečno - prugasti mišić ima tri tipa vlakana: tip I, tip IIa i IIb (Bergstrom J., 1962). Tip I vlakana ima visok aerobni kapacitet i veliki broj kapilara, tip II vlakana je osposobljen za anaerobni metabolizam, s tim da IIa imaju veliki broj kapilara, a IIb smanjen. Promer mišićnog vlakna i gustina kapilara korelišu sa baznom insulinemijom. Gojazni ljudi imaju povećan promer mišićnih vlakana, ali bez povećanja broja kapilara po jednom vlaknu (smanjena gustina kapilara), a slični rezultati su dobijeni i kod Pima indijanaca (Wage A., 1990). Kod gojaznih muškaraca, kao i u slučajevima gornje telesne gojaznosti otkriven je visok procenat tipa IIb mišićnih vlakana (Simoneau J., 1993). Vežbe izdržljivosti kod gojaznih osoba popravljaju insulinsku rezistenciju i povećavaju oksidativne kapacitete u mišićima kao i kapilarnu gustinu (Chi M., 1986).

Osim vazodilatatornog, insulin ima i protektivne efekte na zid krvnog suda (čime se ublažavaju ili sprečavaju njegova oštećenja), ali i negativne, čime može da dovede do oštećenja krvnog suda. Protektivni efekti su posledica insulinom indukovane sinteze NO, koji inhibira proliferaciju glatkih mišićnih ćelija i njihovu migraciju u pravcu medija-intima (Sarkar R., 1996). NO ublažava inflamatornu reakciju u zidu krvnog suda time što sprečava ekspresiju adhezivnih molekula i inhibira aktivnost inflamatornih citokina (De Caterina R., 1995), smanjuje agregaciju trombocita i njihovo vezivanje za zid krvnog suda i stimuliše protektivni efekat prostaciklina na agregaciju trombocita (Radomski M., 1993).

Negativni efekti su posledica uslova IR, u kojima se stimuliše proliferacija glatkih mišićnih ćelija, uz sinergističko delovanje sa trombocitnim faktorom rasta (platelet derived growth factor – PDGF) (Hsueh A., 1999), smanjuje komplijansu i povećava krutost krvnog suda, uz sinergističko delovanje hiperinsulinemije, hiperglikemije i hiperlipoproteinemije (Salomaa V., 1995), stimuliše produkciju inhibitora aktivatora plazminogena 1 (PAI 1) iz glatkih mišićnih ćelija, uz istovremeno smanjenje fibrinolize (Hsueh A., 1999). Povećana koncentracija insulina našte, koreliše sa

smanjenom fibrinolitičkom aktivnošću i stanjem hiperkoagulabilnosti krvi (Meigs J., 2000).

3. Promene u transportu katjona kroz ćelijsku membranu

Insulin utiče na transport natrijuma i kalcijuma kroz ćelijsku membranu, a in vitro je dokazan direktan uticaj insulina na natrijum/vodonik pumpu (Na^+/H^+). Insulin ima uticaj i na $\text{Na}^+ \text{-K}^+$ ATP-azu, na $\text{Na}^+ \text{-Li}^+$ kotransport i $\text{Na}^+ \text{-K}^+$ kotransport. I kod gojaznih i kod mršavih hipertenzivnih osoba natrijum se akumulira intracelularno verovatno zbog poremećaja u aktivnosti natrijumske pumpe (Harker M., 1989). Na regulaciju prometa natrijuma u eritrocitima tokom restrikcije unosa natrijuma i energetskog unosa, kod gojaznih hipertenzivnih osoba utiču R-A-A sistem i SNS (Herlitz H., 1988). Promene u intracelularnoj koncentraciji natrijuma mogu da dovedu do povećanja intracelularnog kalcijuma, čime se povećava vaskularni tonus što dovodi do hipertenzije. Insulin povećava količinu slobodnog kalcijuma u adipocitima. Gubitak težine kod gojaznih osoba je udružen sa značajnim padom intracelularnog slobodnog kalcijuma (Jacobs D., 1993).

Insulinom posredovano preuzimanje glukoze na periferiji zavisi od intracelularne koncentracije kalcijuma koja se kreće u opsegu od 40 do 375 nmol/L. Povećanje intracelularne koncentracije kalcijuma može da dovede do insulinske rezistencije, povećanja vaskularnog otpora i hipertenzije. Kod hipertenzivnih osoba sa DM tip II primećeno je povećanje intracelularne koncentracije kalcijuma usled pada aktivnosti Ca^{++} ATP-aze, jer insulin stimuliše njenu aktivnost (Zemel M., 1990) kao i aktivnost $\text{Na}^+ \text{-K}^+$ ATP-aze (Tedde R., 1988). Hiperinsulinemija i insulinska rezistencija smanjuju funkciju ovih pumpi dovodeći do dugotrajnog povećanja intracelularnog kalcijuma, povećanog perifernog vaskularnog otpora i konačno hipertenzije. I smanjen intracelularni nivo magnezijuma takodje je udružen sa povećanim vaskularnim otporom, usled insulinske rezistencije, sa posledičnom hipertenzijom (Resnick L., 1988). Promene u koncentraciji intracelularnog kalcijuma i/ili magnezijuma dovode do povećanog vaskularnog otpora i hipertenzije.

4. Stimulacija sistema R-A-A

Insulin ima sposobnost da aktivira sistem R-A-A što je registrovano i kod pasa i kod ljudi (Granger J., 1994). Kod gojaznih hipertenzivnih osoba sa gubitkom telesne težine smanjuje se plazma reninska aktivnost što je korelisalo sa smanjenjem srednjeg arterijskog pritiska (Tuck M., 1981). Plazma reninska aktivnost je oko 170 % viša kod gojaznih u odnosu na grupu kontrolnih pasa (Granger J., 1994).

Porast krvnog pritiska udružen sa dobijanjem u težini direktno je uticao na retenciju natrijuma, koja je delimično bila udružena sa porastom koncentracija norepinefrina, insulina i aldosterona (Rocchini A., 1988). Tuck i sar. dokazali su da kod gojaznih osoba gubitak telesne težine dovodi do smanjenja i plazma reninske aktivnosti (PRA) i koncentracije aldosterona. Kod gojaznih hipertenzivnih osoba sa porastom telesne težine postoji i progresivni porast odnosa aldosterona i PRA (Hiramatsu K., 1981). Scavo i sar. su objavili da, iako gojazne osobe imaju normalnu PRA, kod njih postoji povišena koncentracija aldosterona u plazmi, ali i povećan nivo sekrecije (Scavo D., 1968). Spark i sar. su objavili da kod gojaznih osoba tokom prvih faza gladovanja dolazi do disocijacije između PRA i koncentracije aldosterona (Spark R., 1975). Rocchini i sar., mereći PRA i aldosteron kod gojaznih osoba u ležećem položaju i posle dva sata stajanja, tokom dvadesetonedelnog programa gubljenja težine, nisu registrovali slične promene. Ali u poredjenju sa kontrolnom grupom gojaznih, gubitak težine doveo je do značajnog pada aldosterona u plazmi, kao i odnosa između PRA i aldosterona kod osoba sa gubitkom težine (Rocchini A., 1988). Autori pretpostavljaju da je povećanje koncentracije aldosterona u plazmi kod gojaznih osoba posledica povećanja osetljivosti nadbubrežne žlezde na angiotenzin II.

Insulin ima uticaj na R-A-A sistem kod normalno uhranjenih osoba, kao i kod pacijenata sa šećernom bolesti. Obzirom da je hiperinsulinemija stalan pratilac gojaznosti, autori zaključuju da porast nivoa aldosterona u plazmi gojaznih osoba nastaje kao posledica hiperinsulinemije i sposobnosti insulina da poveća

sekreciju aldostrona preko angiotenzina II. Mogući mehanizam kojim insulin dovodi do porasta angiotenzinom II posredovane sekrecije aldosterona je povećanje intracelularnog kalijuma, smanjenje slobodnih masnih kiselina u plazmi i direktan uticaj insulina na povećanje steroidogeneze u nadbubregu.

5. Aktivacija simpatičkog nervnog sistema (SNS)

U protekle dve do tri decenije zapažen je uticaj ishrane na aktivnost SNS. Gladovanje dovodi do smanjenja aktivnosti SNS, dok preterani unos hrane bogate, bilo ugljenim hidratima, bilo mastima dovodi do aktivacije ovog sistema. Pretpostavilo se da insulin preko energetske unosa i stanja uhranjenosti utiče na aktivnost SNS. Neuronima osetljivi na insulin i koncentraciju glukoze u plazmi, koji se nalaze u hipotalamusu mogu da menjaju aktivnost inhibitornih puteva ka kori velikog mozga. Uloga ove fiziološke veze između energetske unosa i aktivnosti SNS ima cilj da održi konstantnu telesnu težinu. Pretpostavilo se da je, kod gojaznih osoba, SNS dugotrajno aktiviran sa težnjom da spreči gubitak telesne težine, a da je hipertenzija uzgredni efekat previše aktivnog SNS. Metodom euglikemijskog hiperinsulinemijskog klampa, kod normalno uhranjenih i kod gojaznih osoba izazvana je aktivacija SNS što je praćeno povećanjem srčane frekvence, krvnog pritiska i koncentracije norepinefrina u plazmi (Reaven G., 1996). Hiperinsulinemija i kod normalno uhranjenih osoba je udružena, ne samo sa porastom cirkulišućih kateholamina nego i sa povećanjem aktivnosti SNS. U Normative Ageing Study pokazano je da postoji povišena aktivnost SNS, merena pomoću 24-časovne ekskrecije norepinefrina urinom, koja koreliše sa obimom struka (OS), odnosom obima struka i kukova (OSK) i indeksom telesne mase (BMI) (Landsberg L., 1992). Ekskrecija norepinefrina koreliše i sa nivoima glukoze i insulina našte u plazmi (Landsberg L., 1991, 1992). Slične rezultate, kojima se dokazuje porast simpatičke aktivnosti kao posledica hiperinsulinemije dobili su i Elahi i sar. 1991. god.

Povećanje aktivnosti SNS takođe može da utiče i na patogenezu nekih oblika gojaznosti. Identifikacija i kloniranje β_3 adrenergičkih receptora i njihove uloge u regulaciji energetske potrošnje podstakla je istraživanja o njihovoj ulozi u etiologiji gojaznosti i hipertenzije. Ovi receptori su prisutni u omentalom masnom tkivu, žučnoj kesi, distalnim delovima ileuma i u kolonu, a nisu otkriveni u mišićima, srcu, jetri, bubregu, tireoidnoj žlezdi, plućima i limfocitima (Krief S., 1993). Mutacija gena za ovaj receptor je otkrivena kod Pima indijanaca i Amerikanaca meksičkog porekla, dve populacije sa visokom incidencom šećerne bolesti i gojaznosti (Walston J., 1995). Preliminarni podaci iz studija sa gojaznim osobama su pokazali da primena agenasa sa visokim afinitetom za β_3 adrenergičke receptore dovodi do povećane energetske potrošnje koja je praćena značajnim poboljšanjem insulinske senzitivnosti i tolerancije glukoze (Wheeldon N., 1994).

Hipertenzija koreliše i sa hiperinsulinemijom i sa stepenom insulinske rezistencije. Izgleda da ovo nije posledica delovanja samo insulina, jer je hiperinsulinemija praćena sekrecijom kontraregulatornih hormona i povećanom aktivnošću SNS, čime se organizam brani od hipoglikemije. U eksperimentalnom radu, kada se uticaj kontraregulatornih hormona i hipoglikemija spreče davanjem glukoze, izloženost organizma fiziološkim koncentracijama insulina u krvi ima druge efekte. Ne pogoršava se insulinska rezistencija, čak se popravlja senzibilnost na insulin. Mehanizam odgovoran za ovo izgleda da zavisi od dužine trajanja hiperinsulinemije, a uključuje i efekte na transport glukoze i sinteze glikogena i ne dolazi do povišenja krvnog pritiska. Smatra se da i insulinska rezistencija i hipertenzija, nastaju usled delovanja kontraregulatornih hormona i naročito aktivacije SNS i/ili pojačane sekrecije hormona iz nadbubrega. Povećana aktivnost HPA osovine, uz aktivaciju nadbubrega i povećanu centralnu aktivnost SNS-a, mogu imati važnu ulogu u nastajanju, ne samo insulinske rezistencije već i hipertenzije.

Ispitivanjem funkcije SNS u srcu, primenom ^{123}I -metaiodbenzguanidina (MIBG), koji se selektivno nakuplja u

ćelijama koje sintetišu kateholamine, pokazalo se da postoji korelacija između IR i aktivnosti SNS u miokardu (Watanabe K., 1999) sa posledičnom hipertrofijom leve komore (Watanabe K., 1999).

6. Masno tkivo kao endokrini organ

Osim što služi kao depo energije i učestvuje u metaboličkim procesima prometa materije i energije, masno tkivo je od nedavno definisano i kao endokrini organ. (Flier J., 1995). Putem autokrine, parakrine i endokrine funkcije ostvaruje ulogu regulatora sopstvene funkcije (metabolizam, veličina i broj adipocita) i sistemskih funkcija kao što su unos hrane i potrošnja energije, ali se smatra da ima uticaj i na regulaciju krvnog pritiska.

Angiotenzinogen - je prekursor angiotenzina II koji je moćan vazokonstriktor (Crandall D., 1994). Masno tkivo poseduje i enzimsku mašineriju za konvertovanje angiotenzinogena u angiotenzin II (Crandall D., 1994). Aktivna forma preko angiotenzinskih receptora na adipocitima dovodi do diferencijacije ovih ćelija indukujući ih da produkuju prostaciklin (Jonson J., 1994).

Nivo ekspresije angiotenzinogena povećan je kod gojaznih glodara i ljudi, a regulisan je stanjem uhranjenosti. Gladovanje smanjuje nivoe mRNA za angiotenzinogen, čime se delimično može objasniti hipotenzivni efekat hipokalorijske ishrane, ali i smanjenje veličine adipocita (Frederich J., 1992).

7. Proces ubrzane ateroskleroze

U uslovima insulinske rezistencije poremećen je metabolizam lipoproteina (LP). Uticaj triglicerida, kao nezavisnog činioca rizika za ubranu aterosklerozu, bilo direktan ili posredan, vrlo je kompleksan proces i deluje na mnoge karike u tom komplikovanom procesu. Hiperinsulinemija utiče na pojačano stvaranje i duže zadržavanje u cirkulaciji lipoproteina vrlo niske gustine (VLDL), intermedijarne gustine (IDL) i niske gustine (LDL), što je jedan od

esencijalnih razloga za vezu između triglicerida i vaskularne bolesti. Trigliceridi utiču i na poremećaje koagulacionog sistema, tako što podstiču pojačano stvaranje inhibitora aktivatora plazminogena (PAI-1) (Manojlović D., 1997).

Drugi karakterističan poremećaj u uslovima insulinske rezistencije je poremećaj holesterola i lipoproteina visoke gustine (HDL). Pokazana je udruženost između insulinske rezistencije i holesterola, za koje se smatra da imaju poseban efekat na aterogenezu. U istim uslovima javlja se i smanjenje HDL₂, koji ima protektivnu ulogu na krvne sudove, a povećanje HDL₃ (Micić D., 1997).

Ateroskleroza je hronična inflamatorna bolest u čijoj etiologiji učestvuju hemodinamski faktori, hiperlipoproteinemija, hemotaktički signali od strane endotelnih ćelija i elementi senzibilizacije. Ključnu ulogu imaju makrofazi monocitnog porekla, od kojih nastaju penušave ćelije, infiltracija zida krvnog suda limfocitima, aktivacija sistema komplementa, endotelne ćelije i trombociti koji luče faktore rasta i citokine. Ovi faktori izazivaju proliferaciju glatkih mišićnih ćelija i njihovu migraciju u pravcu medija-intima. Ove promene utiču i na promene endotelne funkcije: smanjuje se stvaranje vazodilatatornih faktora, a povećava sinteza vazokonstriktornih (Zdravković M., 1997).

Obzirom da se, prema Poiseuill-ovom zakonu protok menja u krvnom sudu zavisno od četvrtog stepena promera lumena (R^4), jasno je da i male promene lumena imaju velike hemodinamske posledice, naročito kod tesnih stenoza i pri naporu (Zdravković M., 1997).

Dalja istraživanja će razjasniti uticaj navedenih faktora u etiologiji arterijske hipertenzije. Ovu potrebu nameću podaci da i gojaznost i hipertenzija deluju kao nezavisni faktori rizika za nastanak dilatacije leve komore, poremećaja sistolne funkcije leve komore, razvoja koronarne bolesti i iznenadne smrti kod gojaznih osoba.

Literatura:

1. Baron A.D., Laakso M, Brechtel G, et al.: Mechanism of insulin resistance in insulin-dependent diabetes mellitus: a major role for reduced skeletal muscle flow. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 1991; 73: 637-43.
2. Bergstrom J.: Muscle electrolytes in man. *Scand. J. Clin. Lab. Med.* 1962; 14: 511-513.
3. Bray G.A.: Classification and evaluation of obesity. In: Bray G.A., Bouchard C., James W.P.T. (eds): *Handbook of Obesity*. Marcel Dekker Inc. New York, Basel, Hong Kong 1997: 831-54.
4. Chi M.M.Y., Hintz C.S., Henriksson J.: Chronic stimulation of mammalian muscle: enzyme changes in individual fibers. *Am. J. Physiol.* 1986; 251: 633-42.
5. Crandall D.L., Herzlinger H.E., Saunders B.D., et al.: Developmental aspects of the adipose tissue renin-angiotensin system: therapeutic implications. *Drug. Dev. Res.* 1994; 32:117-25.
6. De Caterina R., Libby P, Peng H.B., Thannickal V.J., Rajavashisth T.B., Gimbrone M.A.J., et al.: Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 60-8.
7. Elahi D., Krieger D.R., Yound D.B., et al.: Effects of somatostatin infusion on plasma norepinephrine (NE) and cardiovascular function in men. *Clin. Res.* 1991; 39: 395 (abstract).
8. Endre T, Mattiasson I, Brglund G., Hulthen U.L.: Insulin and renal sodium retention in hypertension-prone men. *Hypertension* 1994; 23: 313-9.
9. Ferrannini E., Haffner S.M., Stern M.P.: Essential hypertension: an insulin-resistance state. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990; 15 (suppl 5): 18-25.
10. Flier J.S.: The adipocyte: Storage depot or node on the energy information superhighway. *Cell* 1995; 80: 15.
11. Frederich J.R., Kahn B.B., Peach M.J., et al.: Tissue-specific nutritional regulation of angiotensinogen in adipose tissue. *Hypertension* 1992; 19: 339-44.
12. Gans R.O., Biló H.J., Donker A.J.: The renal response to exogenous insulin in non-insulin-dependent diabetes mellitus in relation to blood pressure and cardiovascular hormonal status. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11: 794-802.

13. Granger J.P., West D., Scott J.: Abnormal pressure natriuresis in the dog model of obesity - induced hypertension. *Hypertension* 1994; 23(suppl 1): 111-18.
14. Haffner S.M., Ferrannini E., Hazuda H.P., et al.: Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals. The San Antonio Heart Study. *Diabetes* 1992; 41: 715-22.
15. Hall J.E., Brands M.W., Hildebrandt D.A., Mizelle H.L.: Obesity-associated hypertension. Hyperinsulinemia and renal mechanism. *Hypertension* 1992; 19: 145-55.
16. Harker M., Abel E.D.: Leukocyte sodium content and sodium pump activity in overweight and lean hypertensives. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1989; 30 (2): 191-200.
17. Hsueh W.A., Buchanan T.A.: Obesity and hypertension. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1994; 23: 405-27.
18. Hsueh W.A., Law R.E.: Insulin signaling in the arterial wall. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84: 21-4.
19. Jacobs D.D., Sowers J.R., Hmeidan A., et al.: Effects of weight reduction on cellular cation metabolism and vascular resistance. *Hypertension* 1993; 21: 308-14.
20. Kocijančić M.: Arterijska hipertenzija (1). In: *Med.* 1996; 1:7-9.
21. Krief S., Lonnquest F., Raibault S.: Tissue distribution of β_3 -adrenergic receptor RNA in man. *J. Clin. Invest.* 1993; 91:344-9.
22. Landsberg L., Troisi R., Parker D., et al.: Obesity, blood pressure and the sympathetic nervous system. *Ann. Epidemiol.* 1991; 1: 295-303.
23. Landsberg L.: Obesity hypertension: experimental data. *J. Hypertens.* 1992; 10: 195-201.
24. Manojlović D.: Hipertrigliceridemija - činilac rizika aterogeneze i trombogeneze. U: Lepšanović L., urednik.: *Metabolizam lipoproteina i njegovi poremećaji/2.* Novi Sad, SLD - DLV 1997: 39-43.
25. Meigs J.B., Mittleman M.A., Nathan D.M., Tofler G.H., Singer D.E., Lipinska I., et al.: Hyperinsulinemia, hyperglycemia and impaired hemostasis: the Framingham Offsprings Study. *JAMA* 2000; 283: 221-8.
26. Micić D.: Insulinska rezistencija, hiperinsulinemija iporemećaj metabolizma lipda. U: Lepšanović L., urednik.: *Metabolizam lipoproteina i njegoviporemećaji/2.* Novi Sad, SLD - DLV 1997: 45-8.

27. Natali A., Buzzigoli G., Taddei S., et al.: Effects of insulin on hemodynamics and metabolism in human forearm. *Diabetes* 1990; 39: 490-500.
28. Radomski M.W., Moncada S.: The biological and pharmacological role of nitric oxide in platelet function. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1993; 344: 251-54.
29. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L.: Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and sympathoadrenal system. *New Engl. J. Med.* 1996; 334: 374-81.
30. Resnick L.M., Gupta R.K., Gruenspan H., et al.: Intracellular free magnesium in hypertension: relation to peripheral insulin resistance. *J. Hypertens.* 1988; 6: 199-201.
31. Rocchini A.P., Katch V., Anderson J., et al.: Blood pressure and obese adolescents: effect of weight loss. *Pediatrics* 1988; 82:116-23.
32. Rocchini A.P., Moorehead C., Katch V., et al.: Forearm resistance vessel abnormalities and insulin resistance in obese adolescents. *Hypertension* 1992; 19: 615-20.
33. Rocchini A.P., Katch V., Kveselis D., et al.: Insulin and renal retention in obese adolescents. *Hypertension* 1989;14: 367-374.
34. Rocchini A.P.: Insulin resistance, obesity and hypertension. *J. Nutr.* 1995; 126 (suppl 6): 1718-24.
35. Saad M.F., Howard G., Rewers M., et al.: Insulin resistance but not insulinemia is associated with hypertension: The Insulin Resistance Study. 34th Annual Conference on Cardiovascular Disease, Epidemiology and Prevention, Tampa, FL, March 16-19, 1994 (abstract).
36. Salomaa V., Riley W., Kark J.D., Nardo C., Folsom A.R.: Non insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes: ARIC Study. *Circulation* 1995; 91: 1432-43.
37. Sarkar R., Meinberg E.G., Stanley J.C., Gordon D., Webb R.C.: Nitric oxide reversibly inhibits the migration of cultured vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* 1996; 78: 225-30.
38. Scavo D., Borgia C., Iacobelli A.: Aspetti di funzione corticosurrenalica nell „obesita”. Nota V. La secrezione giornaliera di aldosterone. *Fol. Endocrinol.* 1968; 21: 577-90.
39. Simoneau J.A., Bouchard C.: Skeletal muscle metabolism in normal weight and obese men and women. *Int. J. Obes.* 1993;17(suppl 2): 31.

40. Spark R.F., Arky R.A., Boulter R.P., et al.: Renin, aldosterone and glucagon in the natriuresis of fasting. *N. Engl. J. Med.* 1975; 292: 1335-40.
41. Ter Maaten J.C., Bakker S.J., Serne E.H., Ter Wee P.M., Donker A.J., Gans R.O.: Insulin's acute effects on glomerular filtration rate correlate with insulin sensitivity whereas insulin's acute effects on proximal tubular sodium reabsorption correlate with salt sensitivity in normal subjects. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 2357-63.
42. The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The fifth report of the The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch. Intern. Med.* 1993; 153: 154-83.
43. Tuck M.I., Sowers J., Dornfield L., et al.: The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity and plasma aldosterone level in obese patients. *N. Engl. J. Med.* 1981; 304: 930-3.
44. Wage A.J., Marbut M.M., Round J.M.: Muscle fiber type and aetiology of obesity. *Lancet* 1990; 335: 805-8.
45. Walston J., Silven K., Bogardus C., et al.: Time of onset of non insulin dependent diabetes mellitus and genetic variations in β -adrenergic receptor gene. *N.Engl. J. Med.* 1995; 333: 343-7.
46. Watanabe K., Sekiya M., Tsuruoka T., Funada J., Kameoka H., Miyagawa M., et al.: Relationship between insulin resistance and cardiac sympathetic nervous function in essential hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 1161-8.
47. Watanabe K., Sekiya M., Tsuruoka T., Funada J., Kameoka H.: Effects of insulin resistance on left ventricular hypertrophy and dysfunction in essential hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 1153-60.
48. Wheeldon N.M., Mc Devett D.G., Mc Farlane L.C., et al.: β -adrenoceptor subtypes mediate the metabolic effects of BRL 35135 in man. *Clin. Sci.* 1994; 86: 331-7.
49. Wu H.J., Jeng Y.Y., Yue C.J., et al.: Endothelial-dependent vascular effects of insulin and insulin-like growth factor I in the rat perfused mesenteric artery and aortic ring. *Diabetes* 1994; 43: 1027-32.
50. Zdravković M.: Ateroskleroza - razvoj i posledice. U: Kažić T., Zdravković M., urednici.: *Klinička kardiovaskularna farmakologija*. Treće izdanje, Beograd: Integra, 1997: 123-42.
51. Zemel M.B., Sowers J.R., Shenin S., et al.: Impaired calcium metabolism associated with hypertension in Zucker obese rats. *Metabolism* 1990; 39: 704-8.