الجمهورية العربية السورية
الجامعة السورية الخاصة
كلية الصيدلة

ارتفاع ضغط الدم: من العلاجات التقليدية إلى العلاجات الواعدة

Hypertension: From Traditional Treatments to Promising Therapies

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية:

إعداد الطالبات:

نور الهدى حسان العلّان **آلاء عزام الخاطر**

إشراف الدكتور:

شادي سكرية

2025-2024 م

الفهرس:

العنوان	رقم الصفحة

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة العربية	الاختصار	باللغة الانكليزية

1. المقدمة:

يُعد ارتفاع ضغط الدم الشرياني من أكثر الأمراض المزمنة انتشارًا عالميًا، ويُعرّف بأنه الارتفاع المستمر في ضغط الدم داخل الشرايين. يتم قياس ضغط الدم باستخدام مؤشرين: الضغط الانقباضي، الذي يُمثل الضغط الناتج عن انقباض عضلة القلب، والضغط الانبساطي، الذي يُعبر عن الضغط أثناء استرخاء القلب بين النبضات. وتختلف القيم المُعتمدة لتشخيص ارتفاع ضغط الدم تبعًا لطريقة القياس.

رغم وجود عدة أسباب لارتفاع ضغط الدم، فإن الغالبية العظمى من الحالات (90–95٪) تُصنّف على أنها ارتفاع ضغط دم أولي أو أساسي، وهو نوع متعدد العوامل ينشأ نتيجة التفاعل المعقد بين العوامل الوراثية والبيئية. وغالبًا ما يُلاحظ وجود تاريخ عائلي للمرض، حيث تشير الدراسات إلى أن الوراثة تسهم بما نسبته 35% إلى 50% من التباين في ضغط الدم بين الأفراد [1,2] .وقد ساهمت دراسات الارتباط على مستوى الجينوم (GWAS) في تحديد حوالي 120 موقعًا جينيًا يرتبط بتنظيم ضغط الدم، إلا أن هذه المواقع لا تفسر سوى جزء بسيط من هذا التباين، يُقدّر بـ 3.5٪ فقط [3,4,5] .

وتكمن أهمية هذه الاكتشافات في فتح آفاق جديدة لفهم آليات المرض، مما يُسهم في تطوير أدوات تشخيصية وعلاجية متقدمة تعتمد على العلوم الجزيئية والبيانات الحيوية الدقيقة (omics)، في إطار التوجه العالمي نحو الطب الشخصي والدقيق[6] .

من جهة أخرى، توجد بعض الحالات النادرة من ارتفاع ضغط الدم التي تكون مرتبطة بطفرات في جين واحد فقط، كما هو الحال في متلازمة ليدل، أو في حالات ارتفاع هرمون الألدوستيرون لأسباب وراثية أو مكتسبة. وتتميز هذه الحالات بكونها قابلة للتشخيص الدقيق والعلاج الموجّه. وفي حال كان ارتفاع ضغط الدم ناجمًا عن مرض آخر، مثل ورم في الغدة الكظرية أو تضيق في شرايين الكلى، يُطلق عليه مسمى ارتفاع ضغط الدم الثانوي.

يُعد ارتفاع ضغط الدم عامل الخطورة القابل للتعديل الأكثر شيوعًا لأمراض القلب والأوعية الدموية، بما يشمل الجلطات القلبية والدماغية، فشل القلب، الرجفان الأذيني، وأمراض الشرايين الطرفية. كما يُمثل سببًا رئيسيًا للإصابة بأمراض الكلى المزمنة وتدهور الوظائف الإدراكية، ويُعد من أبرز أسباب الوفيات والإعاقة عالميًا [7] .

الفئة	النوع الفرعي	ضغط الدم الانقباضي (مم زئبق)	ضغط الدم الانبساطي (مم زئبق)
ضغط الدم في العيادة		≥ 140	≥ 90
ضغط الدم	خلال النهار	≥ 135	≥ 85
	خلال الليل	≥ 120	≥ 70
	على مدار 24 ساعة	≥ 130	≥ 80
ضغط الدم في المنزل		≥ 135	≥ 85

جدول1: ارتفاع ضغط الدم وفقًا لإرشادات الجمعية الأوروبية لارتفاع ضغط الدم (ESH) والجمعية الأوروبية لأمراض القلب (ESC) لعام 2013

لتشخيص ارتفاع ضغط الدم، يجب أن يتجاوز ضغط الدم الانقباضي أو الانبساطي أو كليهما القيم المذكورة.

تُظهر الدراسات أن خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية يبدأ في الازدياد حتى ضمن مستويات ضغط دم تُعد ضمن النطاق الطبيعي (مثل 75/115 ملم زئبق)، مما يؤكد أهمية الكشف المبكر والوقاية. وتُعتبر السيطرة على ضغط الدم من أهم الوسائل لتعزيز الصحة العامة وزيادة متوسط العمر المتوقع.

في سياق العلاج، لم يعد التركيز مقتصرًا على خفض ضغط الدم فقط، بل أصبح تقييم خطر الإصابة القلبي الوعائي المتوقع عاملاً أساسياً في اتخاذ القرار العلاجي. فالأشخاص الأكثر عرضة لهذه الأمراض هم الأكثر استفادة من خفض ضغط الدم، ما يستدعي نهجًا فرديًا ودقيقًا في التعامل مع كل حالة [8].

2. الوبائيات:

في المجتمعات ما قبل الصناعية، كانت مستويات ضغط الدم تتميز بتوزع ضيق ومتوسطات ثابتة تقريبًا لا تتغير مع التقدم في العمر، حيث بلغ متوسط ضغط الدم حوالي 75/115 ملم زئبق، وهو الرقم الذي يُعتقد أنه يُمثّل الضغط الطبيعي أو المثالي لدى الإنسان[9] .

لكن في معظم المجتمعات الحديثة، يلاحظ أن الضغط الانقباضي يرتفع تدريجيًا وبشكل مستمر مع التقدم في السن، لدى كل من الرجال والنساء. ويمكن تفسير هذا النمط الشائع بأن التقدم في العمر يُعدّ مؤشرًا لاحتمالية وطول فترة التعرض للعوامل البيئية التي تساهم في ارتفاع ضغط الدم مع مرور الوقت، مثل: الإفراط في استهلاك الصوديوم، قلة تناول البوتاسيوم، زيادة الوزن والسمنة، تناول الكحول، وقلة النشاط البدني.

كما أن هناك عوامل أخرى مثل الاستعداد الوراثي أو التعرض لبيئة غير ملائمة خلال فترة الحمل (مثل الإصابة بارتفاع ضغط الدم الحملي) والتي تملك ارتباطات بسيطة لكنها مثبتة بزيادة خطر الإصابة بارتفاع ضغط الدم في مرحلة البلوغ[10]

ومن المهم الإشارة إلى أن أي ارتفاع، ولو كان بسيطًا، في متوسط ضغط الدم على مستوى السكان يؤدي إلى زيادة كبيرة في عدد الأشخاص المصابين بارتفاع ضغط الدم[11]

مع تقدم التنمية الاقتصادية، يظهر ارتفاع ضغط الدم في مراحله الأولى بشكل أكبر لدى الأفراد من ذوي المستوى الاجتماعي والاقتصادي المرتفع .ومع استمرار التقدم الاقتصادي، ينتقل العبء تدريجيًا ليصبح أكثر شيوعًا وتأثيرًا لدى الفئات ذات المستوى الاجتماعي والاقتصادي المنخفض .وتُلاحظ هذه الظاهرة سواء داخل الدول أو فيما بينها.

كما أن وتيرة التغير في انتشار ارتفاع ضغط الدم خلال الفترة من عام 2000 إلى 2010 كانت أسرع بكثير مقارنةً بالتحولات الوبائية السابقة، مما يعكس تسارع تأثير العوامل البيئية ونمط الحياة المرتبط بالتطور الاقتصادي الحديث[12] .

بناءً على تحليل بيانات من 135 دراسة قائمة على السكان شملت 968,419 بالغًا من 90 دولة، قَدَّر أن الانتشار العالمي لارتفاع ضغط الدم بلغ 31.1% في عام 2010. وكان الانتشار المعياري حسب العمر لارتفاع ضغط الدم أعلى قليلًا لدى الرجال (31.9%) مقارنة بالنساء (30.1%) وأقل في الدول مرتفعة الدخل (28.5%) مقارنة بالدول منخفضة ومتوسطة الدخل (31.5%) [3].

أظهرت البيانات أن أدنى معدل لانتشار ارتفاع ضغط الدم لدى الرجال كان في جنوب آسيا (26.4%)، بينما سُجِّل الأعلى في أوروبا الشرقية وآسيا الوسطى (39.0%). أما لدى النساء، فكان الانتشار الأدنى في الدول مرتفعة الدخل (25.3%) والأعلى في إفريقيا جنوب الصحراء (36.3%).

لا تزال الأسباب الكامنة وراء هذه التفاوتات الإقليمية في انتشار ارتفاع ضغط الدم غير مُدرَكة بالكامل، لكن يُرجَّح أن تكون مرتبطة باختلافات في انتشار عوامل الخطر، مثل: النظام الغذائي غير الصحي، قلة النشاط البدني، البدانة [8].

ضَمَّت دراسة "الوبائيات للحضر والريف" (Prospective Urban Rural Epidemiology – PURE) 153,996 بالغًا تتراوح أعمارهم بين 35–70 عامًا من 628 مجتمعًا ريفيًا وحضريًا في 17 دولة متنوعة جغرافيًا واقتصاديًا، تمت الدراسة بين عامي 2003 و2009. شملت هذه الدراسة 142,042 مشاركًا لديهم بيانات قياس ضغط الدم في الخط الأساسي، مما وفَّر فرصة فريدة لمقارنة انتشار ارتفاع ضغط الدم بين سكان الريف والحضر في مناطق العالم المختلفة. وجدت الدراسة أن 40.8% من المشاركين يعانون من ارتفاع ضغط الدم، مع انتشار أعلى لدى الرجال (41.4%) مقارنة بالنساء (37.7%). أظهر سكان المناطق الريفية انتشارًا أعلى لارتفاع ضغط الدم مقارنة بسكان الحضر في الدول مرتفعة الدخل والدول متوسطة الدخل، بينما كان العكس صحيحًا في الدول منخفضة الدخل (LICs) [11].

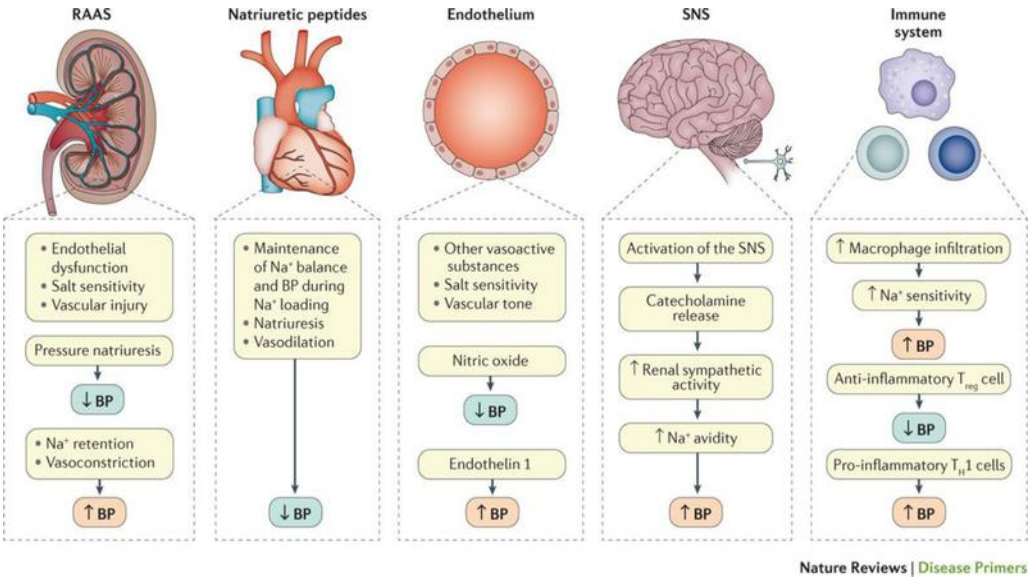
قَدَّر أن الانتشار العالمي لارتفاع ضغط الدم (المُعدَّل حسب العمر) بين البالغين ≤20 عامًا ارتفع بنسبة 5.2% بين عامي 2000 و2010 [3]. يتوافق هذا التقدير مع تحليل العبء العالمي للمرض 2015 الذي وجد أن انتشار ضغط الدم الانقباضي المرتفع (≤140 ملم زئبق) زاد بنسبة 3.2% من 17.3% في 1990 إلى 20.5% في 2015 [12]. كان الارتفاع العالمي في انتشار ارتفاع ضغط الدم متسقًا بين الجنسين (5.5% للرجال و5.0% للنساء) لكنه اختلف باختلاف مستوى التنمية الاقتصادية. بين عامي 2000 و2010، زاد انتشار ارتفاع ضغط الدم في الدول منخفضة ومتوسطة الدخل بينما انخفض في الدول مرتفعة الدخل. شهدت الدول منخفضة ومتوسطة الدخل زيادة حادة في الانتشار من 23.8% في 2000 إلى 31.5% في 2010، في حين انخفض الانتشار في الدول مرتفعة الدخل من 31.1% إلى 28.5% خلال نفس العقد [13].

في عام 2017، أعادت الكليَّة الأمريكية لأمراض القلب/جمعية القلب الأمريكية تعريف ارتفاع ضغط الدم لدى البالغين ليكون ضغط دم انقباضي ≤130 ملم زئبق و/أو ضغط دم انبساطي ≤80 ملم زئبق [14]. استند هذا التغيير إلى نتائج عدد من الدراسات الرصدية واسعة النطاق التي أظهرت زيادة كبيرة في خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية (CVD) مع ارتفاع ضغط الدم، حتى عند مستويات منخفضة تبدأ من ضغط انقباضي 115 ملم زئبق [15,16].

3. الفيزيولوجيا المرضية:

1.3. تنظيم ضغط الدم

يعتمد ضغط الدم على عدة عوامل قلبية وعائية، مثل حجم الدم والنتاج القلبي (أي كمية الدم التي يضخها القلب في الدقيقة)، إضافةً إلى توتر الأوعية الدموية، الذي يتأثر بكل من حجم السائل داخل الأوعية والأنظمة العصبية الهرمونية[17]



الشكل2: الأنظمة العصبية الصماء الرئيسية المعنية في تنظيم ضغط الدم.

يُعد الحفاظ على مستويات ضغط الدم الطبيعية عملية معقدة تشمل تفاعلاً بين عدة عناصر من النظام العصبي الهرموني، يتضمن:

- نظام الرينين–أنجيوتنسين–ألدوستيرون(RAAS)
- الببتيدات المدرّة للصوديوم
- بطانة الأوعية الدموية
- الجهاز العصبي الودي (SNS)
- الجهاز المناعي

أي خلل أو اضطراب في العوامل المنظمة لضغط الدم في أي من هذه الأنظمة يمكن أن يؤدي بشكل مباشر أو غير مباشر إلى ارتفاع متوسط ضغط الدم أو زيادة تقلباته، أو كليهما.

ومع مرور الوقت، قد يؤدي ذلك إلى تلف في الأعضاء الحيوية المستهدفة، مثل تضخم البطين الأيسر أو أمراض الكلى المزمنة، وكذلك إلى مضاعفات في القلب والأوعية الدموية.

يشمل تنظيم ضغط الدم تفاعلاً متكاملاً بين عدة أنظمة حيوية في الجسم، أهمها:

- الجهاز العصبي الهرموني(Neurohumoral system) والجهاز المناعي(Immune system) والأعضاء الحيوية المعنية بتنظيم الضغط(Organ systems)

ويُعد نظام الرينين–أنجيوتنسين–ألدوستيرون (RAAS) من أبرز هذه الأنظمة، حيث يلعب دورًا محوريًا في التحكم بتوازن السوائل والأملاح وتضيق أو توسع الأوعية الدموية، مما ينعكس مباشرة على ضغط الدم(BP) .

تُعد الآليات الفيزيولوجية المرضية المسببة لارتفاع ضغط الدم معقدة، وتحدث ضمن إطار وراثي.

يرتبط ارتفاع ضغط الدم الأولي بعدة أنواع من الجينات، حيث وُجد أن بعض الطفرات الجينية في عدد من الجينات تزيد من خطر الإصابة بهذا النوع من ارتفاع الضغط، وغالبًا ما يُلاحظ وجود تاريخ عائلي إيجابي في معظم الحالات، وتتفاعل هذه الاستعدادات الوراثية مع عوامل بيئية متعددة، مثل الإفراط في تناول الصوديوم واضطرابات النوم أو توقف التنفس أثناء النوم واستهلاك الكحول بكثرة والتعرض المستمر للتوتر النفسي.

كما تزداد احتمالية الإصابة مع التقدم في العمر، نتيجة للتصلب التدريجي في الأوعية الدموية، والذي يحدث جزئيًا بسبب تغيرات بطيئة في تركيب الكولاجين في الأوعية، إضافة إلى تراكم التصلب العصيدي (الترسبات الدهنية في الشرايين). ومن جهة أخرى، قد تلعب العوامل المناعية دورًا رئيسيًا، خاصةً في سياق الأمراض الالتهابية أو المناعية مثل التهاب المفاصل الروماتويدي، وتُعرف هذه النظرة الشاملة لتعدد العوامل المسببة بارتفاع الضغط باسم "الفيزيولوجيا المرضية متعددة الجوانب"، التي تصف تعقيد وتنوع آليات المرض[18,19] .

2.3. تنظيم توازن الصوديوم

يُعد عنصر الصوديوم (Na^+) من العوامل الأساسية في تنظيم حجم الدم؛ حيث إن ارتفاع تركيز الصوديوم في مصل الدم يؤدي إلى احتباس السوائل (الماء)، مما يسبب زيادة في حجم الدم وبالتالي ارتفاع ضغط الدم.

عندما يزداد تناول الصوديوم الغذائي لدى الأفراد ذوي الضغط الطبيعي، تحدث تغيرات ديناميكية دموية تعويضية تهدف إلى الحفاظ على ضغط الدم ضمن المعدلات الطبيعية، وتشمل هذه التغيرات انخفاض في مقاومة الأوعية الدموية الكلوية والطرفية، وزيادة إنتاج أكسيد النيتريك (وهو موسّع للأوعية) من بطانة الأوعية الدموية[20] .

ولكن، في حال ضعف أو غياب تأثير أكسيد النيتريك، فإن ذلك يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم. وتُعد اختلال وظيفة البطانة الوعائية عامل خطر رئيسي في تطور الحساسية للملح ومن ثم الإصابة بارتفاع ضغط الدم[21]

الحساسية للملح (Salt Sensitivity) تُعرّف على أنها ارتفاع ملحوظ في ضغط الدم بعد تناول كمية من الصوديوم ≤5 غرام، وتُتميز بزيادة في الضغط الانقباضي بمقدار لا يقل عن 10 ملم زئبقي خلال ساعات قليلة من التناول. يُعاني الأفراد الحساسون للملح من اضطرابات في وظيفة البطانة الوعائية نتيجة لعوامل وراثية أو بيئية. وعند التعرض لكمية كبيرة من الصوديوم، يُظهر هؤلاء الأفراد زيادة في إنتاج عامل النمو المحوّل بيتا (TGF−β)، والذي يرفع من خطر التليّف، ويزيد من الإجهاد التأكسدي، إضافة إلى انخفاض توافر أكسيد النيتريك الحيوي.

حتى الأفراد المقاومين للملح يمكن أن يتعرضوا لاختلال وظيفي في البطانة الوعائية نتيجة الاستهلاك المزمن للصوديوم، كما أن تناول كميات كبيرة من الملح يؤثر أيضًا على الميكروبات المعوية ويؤدي إلى تغيرات تسهم في زيادة الحساسية للملح وتطور ارتفاع ضغط الدم.

وقد تبين أن الاستهلاك العالي للملح يعزز الاستجابات المناعية الذاتية من خلال تحفيز الخلايا التائية المساعدة 17 (TH17)[21]. وفي النماذج الحيوانية، لوحظ أن النظام الغذائي الغني بالملح يقلل من نسبة Lactobacillus murinus في الميكروبات المعوية، بينما ساعدت المعالجة بهذه البكتيريا في الوقاية من تفاقم ارتفاع ضغط الدم، من خلال تعديل نشاط خلايا TH17.

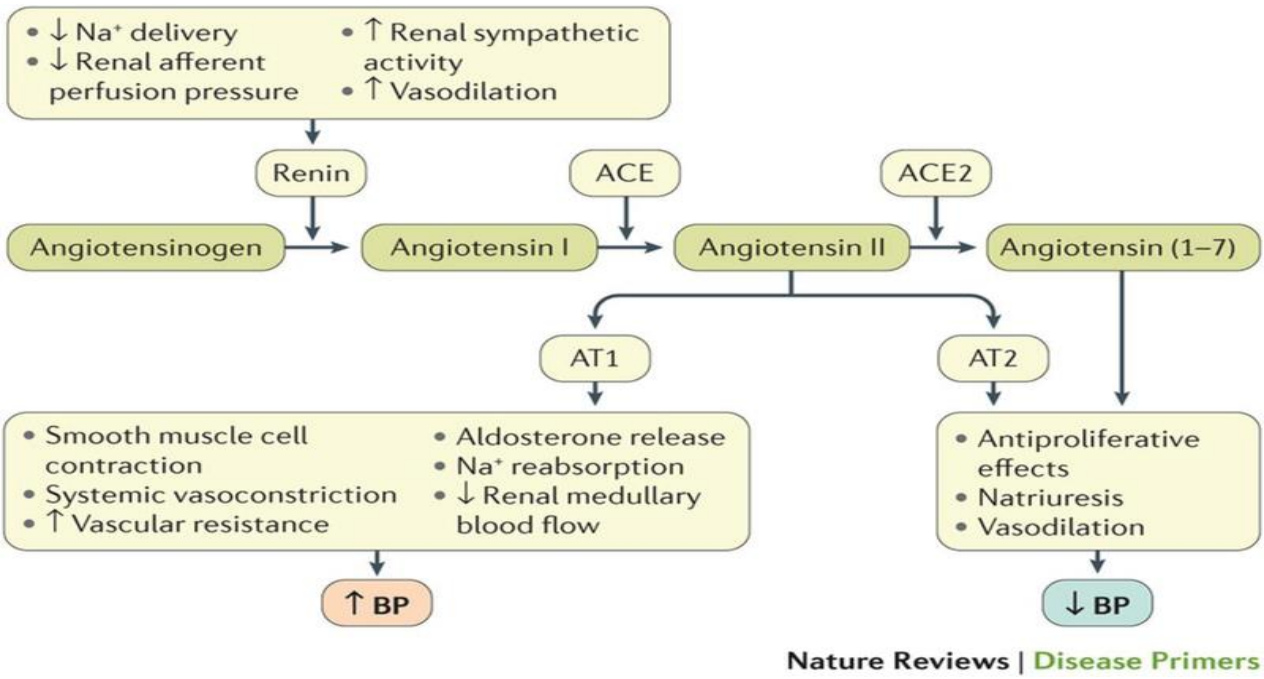
3.3. منظومة الرينين – أنجيوتنسين – ألدوستيرون (RAAS)

تُعد منظومة الرينين – أنجيوتنسين – ألدوستيرون (RAAS) من الأنظمة الحيوية ذات التأثير الواسع في تنظيم ضغط الدم، حيث تسهم في احتباس الصوديوم (Na^+)، وتنظيم الإطراح البولي المرتبط بزيادة الضغط (pressure natriuresis) – وهي الآلية التي تؤدي فيها زيادة ضغط التروية الكلوية (أي الفارق بين الضغط الشرياني والوريدي في الكلى) إلى تقليل امتصاص الصوديوم وزيادة اطرحه – إضافة إلى دورها في الحساسية للملح، وتضيق الأوعية الدموية، واضطراب وظيفة البطانة الوعائية، وتلف الأوعية[17] .

يتواجد نظام RAAS على المستوى الخلوي في العديد من الأعضاء، إلا أن دوره الأهم يتمثل في الحفاظ على توازن الضغط – الحجم داخل الكلى، حيث يساعد على الحفاظ على التروية الكلوية في حالات نقص حجم السوائل

(مثل فقدان الصوديوم والسوائل خارج الخلية)، ويُثبط عند وجود زيادة في حجم السوائل (حالات احتباس السوائل أو الحمل الزائد).

يُصنّع الرينين وسلفه البرو–رينين (pro–renin) في خلايا الجهاز المجاورة للكبيبة (juxtaglomerular cells) في الكلى، ويتم تخزينهما وإفرازهما استجابةً لمحفزات متعددة. ويتمثل الدور الأساسي للرينين في شطر بروتين الأنجيوتنسينوجين (Angiotensinogen) وتحويله إلى أنجيوتنسين I، ثم يقوم الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) بتحويل أنجيوتنسين I إلى أنجيوتنسين II، الذي يُعد العنصر الأساسي في الآلية الممرِضة لمنظومة RAAS في ارتفاع ضغط الدم[22] .



الشكل3: دور منظومة الرينين–أنجيوتنسين–ألدوستيرون (RAAS) في تنظيم ضغط الدم

يُحفَّز إفراز الرينين استجابةً لانخفاض ضغط التروية الكلوية في الشرايين الواردة، أو انخفاض توصيل الصوديوم إلى منطقة البقعة الكثيفة (macula densa) – وهي منطقة تقع على جدار الأنبوب الملتف البعيد بالقرب من الكبيبة – بالإضافة إلى تنشيط الأعصاب الودية الكلوية عبر تحفيز مستقبلات البيتا–1 الأدرينالية، وعدد من الموسعات الوعائية مثل البروستاغلاندين E2.

يُحوّل الرينين الأنجيوتنسينوجين المُفرز من الكبد إلى أنجيوتنسينI ، والذي يتحوّل بدوره بواسطة الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACE) إلى أنجيوتنسينII ، وهو المُركب الفعّال الذي يرتبط بمستقبلات AT1 مسببًا: انقباض العضلات الملساء الوعائية، تضيق الأوعية الدموية الجهازية، زيادة مقاومة الأوعية الدموية الكلوية وانخفاض التروية في لب الكلية(renal medulla) , وهذه التأثيرات تُسهِم في زيادة ضغط الدم وتطوير الحساسية المفرطة تجاه الصوديوم (salt sensitivity)، وهي إحدى الآليات المعروفة في الفيزيولوجيا المرضية لفرط ضغط الدم.

في المقابل، فإن تفعيل مستقبلات AT2يُنتج تأثيرات مضادة تشمل توسع الأوعية الدموية، تعزيز الإطراح البولي للصوديوم(natriuresis) وتثبيط التكاثر الخلوي،

وقد تبين أن استخدام مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACE inhibitors) ومضادات مستقبلات AT1 يؤدي إلى ارتفاع مستويات Ang−(1−7) في البلازما والبول، وهو مركب ذو تأثير موسّع للأوعية ومضاد للتليف، بالإضافة إلى تنشيط الإنزيم ACE2 الذي يُعتقد أن له دورًا وقائيًا في الكلية[23,24] .

تشير الأدلة المستخلصة من دراسات أُجريت على نماذج حيوانية وبشرية تعاني من أمراض كلوية غير سكريّة إلى أن زيادة التعبير عن إنزيم ACE2 قد تُبطئ من تقدم الضرر الكلوي، ما يعزز من أهمية استهداف RAAS في الاستراتيجيات العلاجية الحديثة لأمراض الكلى وارتفاع ضغط الدم[25].

4.3. الببتيدات المدرّة للصوديوم (Natriuretic Peptides)

تلعب الببتيدات المدرّة للصوديوم، وبشكل خاص الببتيد الأذيني المدرّ للصوديوم (ANP) والببتيد الدماغي المدرّ للصوديوم (BNP)، دورًا رئيسيًا في تنظيم ضغط الدم وحساسية الجسم للملح. تتميز هذه الببتيدات بقدرتها على اطراح الصوديوم من الجسم وتوسيع الأوعية الدموية، مما يساعد على المحافظة على توازن الصوديوم وضغط الدم في حالات زيادة الصوديوم[26,27]

عند زيادة الصوديوم، يتسبب تمدد الأذينين والبطينين في القلب في تحفيز إفراز ANP وBNP، مما يؤدي إلى توسع الأوعية الدموية على مستوى الجسم وانخفاض حجم البلازما، نتيجة انتقال السوائل من الحيز داخل الأوعية الدموية إلى الحيز الخلالي، وبالتالي ينخفض ضغط الدم.

تُساهم هذه الببتيدات أيضًا في زيادة معدل الترشيح الكبيبي (GFR) من خلال زيادة مقاومة الشرايين الكلوية الصادرة في حالات فرط الحجم. كما تُقلل من امتصاص الصوديوم في الكلى عبر آليات مباشرة مثل تثبيط نشاط مضخة الصوديوم–البوتاسيوم (Na^+/K^+ ATPase) وناقل الصوديوم–الغلوكوز في الأنابيب القريبة، بالإضافة إلى تثبيط قناة الصوديوم الظهارية (ENaC) في الأنابيب البعيدة.

وتشمل الآليات غير المباشرة تثبيط إفراز الرينين والألدوستيرون، ما يُعزز فقدان الصوديوم ويُخفض ضغط الدم، ويعد نقص هذه الببتيدات عاملًا مسببًا لارتفاع ضغط الدم.

إنزيم كورين (Corin)، وهو بروتياز من نوع السيرين يُعبَّر عنه أساسًا في القلب، مسؤول عن تحويل الطلائع غير النشطة للببتيدات ANP وBNP إلى أشكالها الفعالة. وقد أظهرت الدراسات أن نقص إنزيم الكورين مرتبط بزيادة حجم السوائل في الجسم، وفشل القلب، وارتفاع ضغط الدم [28]

إضافة إلى ذلك، فإن نقص الببتيدات المدرّة للصوديوم قد يُسهم في تطور مقاومة الإنسولين والإصابة بداء السكري من النوع الثاني. وترتبط السمنة بهذا النقص على الأرجح من خلال زيادة التعبير عن مستقبل إزالة الببتيدات NPR–C في الأنسجة الدهنية، مما يؤدي إلى انخفاض تركيز هذه الببتيدات في الجسم.

وتُشير الأدلة إلى أن للببتيدات المدرّة للصوديوم دورًا علاجيًا محتملاً في المتلازمة الاستقلابية، وهي مجموعة من الاضطرابات تشمل: ارتفاع ضغط الدم، ارتفاع سكر الدم الصيامي، السمنة البطنية، ارتفاع الدهون الثلاثية، ووجود الزلال الدقيق في البول، وجميعها تُزيد من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية وداء السكري من النوع الثاني[29] .

5.3. الطبقة البطانية (Endothelium)

تُعدّ الطبقة البطانية منظّمًا رئيسيًا لتوتر الأوعية الدموية، ولها دور كبير في حساسية الجسم للملح من خلال تأثيرها على أكسيد النيتريك (NO). تنتج الخلايا البطانية مجموعة متنوعة من المواد الفعالة على الأوعية، ويُعتبر أكسيد النيتريك من أهم هذه المواد في تنظيم ضغط الدم[30,31]

يتم إفراز NO بشكل مستمر من الخلايا البطانية استجابةً للإجهاد الناتج عن تدفق الدم، مما يؤدي إلى ارتخاء العضلات الملساء الوعائية عبر تنشيط إنزيم غوانيلات سيكلاز (guanylate cyclase) وتوليد أحادي فوسفات الغوانوزين الحلقي داخل الخلايا (cGMP).

وقد ثبت أن تثبيط إنتاج NO من خلال تثبيط الأنزيم المنتج لأكسيد النيتريك البطاني(eNOS)، والذي يُعبَّر عنه بشكل دائم في الخلايا البطانية، يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم وتطور فرط الضغط الدموي.

أظهرت الدراسات التي قيّمت نشاط NO لدى البشر أن إنتاج NO على مستوى الجسم ككل يكون منخفضًا في مرضى ارتفاع ضغط الدم مقارنةً بالأشخاص ذوي الضغط الطبيعي.

تقوم الخلايا البطانية أيضًا بإفراز مجموعة متنوعة من المواد المنظمة لتوتر الأوعية الدموية، وتشمل موسّعات الأوعية مثل البروستاسايكلين، وكذلك مقبضات الأوعية مثل الإندوثيلين-1 (ET-1)، والأنجيوتنسين II المُنتج موضعيًا، والترومبوكسان A2 والبروستاغلاندين A2. يُعد الإندوثيلين-1 (ET-1) من أقوى مقبضات الأوعية، ويعمل من خلال تنشيط مستقبلات ET-A في العضلات الملساء الوعائية [32].

وتفرز أنواع مختلفة من الخلايا أيضًا مواد موسعة للأوعية أخرى، وهي تعمل بشكل أساسي من خلال تحفيز إطلاق أكسيد النيتريك (NO) من الخلايا البطانية. مثل: الببتيد المرتبط بجين الكالسيتونين (CGRP) والأدرينوميدولين (Adrenomedullin) كما أن هرمون الأمعاء المنظم للغلوكوز GLP-1 ، يمتلك خصائص موسّعة للأوعية أيضًا.

إن التوازن بين هذه العوامل، إلى جانب أكسيد النيتريك (NO) والإندوثيلين-1 (ET-1)، هو الذي يحدد التأثير النهائي للبطانة الوعائية على توتر الأوعية الدموية[33,34] .

وعلى الرغم من أن مستويات ET-1 في الدم لا تكون مرتفعة بشكل دائم في حالات ارتفاع ضغط الدم، إلا أن هناك ميولاً لزيادة الحساسية لتأثيراته المقبضة للأوعية والرافعة للضغط لدى المصابين بارتفاع ضغط الدم[40]

وقد أظهرت الدراسات أن مضادات مستقبل ET-A يمكنها تخفيف أو حتى إلغاء ارتفاع ضغط الدم في عدة نماذج تجريبية، كما أثبتت فعاليتها في خفض ضغط الدم لدى البشر[35,36]

6.3. الجهاز العصبي الودي

توجد مستقبلات الضغط (Baroreceptors)، وهي مستقبلات ميكانيكية تستشعر التغيرات في ضغط الدم، في عدة مواقع ضمن الشرايين، ويُعد الجيب السُباتي (Carotid Sinus) أحد أهم هذه المواقع، وهو منطقة متوسعة تقع عند قاعدة الشريان السباتي الداخلي فوق تفرع الشريان السباتي.

عندما يتمدد هذا الشريان نتيجة ارتفاع ضغط الدم، ترسل الألياف العصبية الخارجة من هذه المستقبلات إشارات إلى الدماغ لتقليل نشاط الجهاز العصبي الودي، مما يؤدي إلى خفض ضغط الدم.

أظهرت الدراسات أن نشاط الجهاز العصبي الودي يكون أعلى لدى الأفراد المصابين بارتفاع ضغط الدم مقارنة بالأشخاص ذوي الضغط الطبيعي. كما أن هذا النشاط يكون مرتفعًا في الأشخاص المصابين بالسمنة، وفي الرجال أكثر من النساء، وفي صغار السن أكثر من كبار السن، وكذلك في المرضى الذين يعانون من أمراض الكلى المتقدمة. يعاني العديد من مرضى ارتفاع ضغط الدم من اختلال في التوازن العصبي الذاتي، يتمثل في زيادة نشاط الجهاز الودي وانخفاض في نشاط الجهاز اللاودي. ويُعد فرط نشاط الجهاز الودي من العوامل الرئيسية التي تساهم في نشوء واستمرار ارتفاع ضغط الدم.

كما أظهرت الدراسات أن بعض الأفراد غير المصابين بارتفاع ضغط الدم ولكن لديهم تاريخ عائلي للمرض، يظهرون مؤشرات على فرط نشاط الودي مثل زيادة تسرب الكاتيكولامينات ونشاط الأعصاب الحسية الطرفية، والذي يُقاس باستخدام تقنية تخطيط الأعصاب الدقيق (Microneurography) [37]. وُجد أيضًا أن شدة ارتفاع ضغط الدم تتناسب طرديًا مع مستوى النشاط الودي كما يُقاس بنفس التقنية.

وقد أثبتت دراسات تحليل مستويات الكاتيكولامينات في البلازما، وتسجيلات تخطيط الأعصاب الدقيق، وتسرب الكاتيكولامينات من الأعصاب الودي إلى الدورة الدموية، أن هناك زيادة ملحوظة في نشاط الجهاز الودي لدى المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم المرتبط بالسمنة، أو بمتلازمة الاستقلاب، أو عندما يترافق ارتفاع الضغط مع فشل قلبي أو مرض كلوي[38] .

1.6.3. أهمية الجهاز العصبي الودي في ارتفاع ضغط الدم

تم توضيح الدور الحيوي للجهاز العصبي الودي في نشوء ارتفاع ضغط الدم من خلال العديد من النماذج التجريبية. ففي نماذج ارتفاع الضغط المرتبط بالسمنة، أظهرت الدراسات أن زيادة نشاط الأعصاب الودية الكلوية، وما يصاحب ذلك من زيادة في امتصاص الصوديوم داخل الكلى، يُعد عاملاً رئيسيًا في الحفاظ على ارتفاع ضغط الدم المزمن. في نموذج حيواني آخر، أُعطيت الجرذان محلول فينيل إفرين يوميًا لمدة 8 أسابيع، مما أدى إلى تطور ارتفاع ضغط الدم أثناء فترة الإعطاء. وبعد إيقاف الفينيل إفرين واتباع نظام غذائي منخفض الصوديوم، عاد ضغط الدم إلى مستواه الطبيعي.

لكن عند إعادة تعريضها لنظام غذائي غني بالملح، ارتفع ضغط الدم مرة أخرى. وقد تبين أن شدة ارتفاع الضغط عند تناول الملح كانت مرتبطة بدرجة التليّف في الأنسجة الخلالية الكلوية وانخفاض معدل الترشيح الكبيبي، مما يشير إلى أن ارتفاع ضغط الدم الناتج عن الكاتيكولامينات يؤدي إلى تلف كلوي خلالي وظهور نمط حساس للملح يستمر حتى بعد زوال فرط نشاط الجهاز الودي.

بالإضافة إلى ذلك، فإن فرط نشاط الجهاز العصبي الودي يؤدي إلى اختلال وظيفي في بطانة الأوعية الدموية من خلال مستقبلات ألفا–1 الأدرينالية، مما يسبب تضيق الأوعية، وتكاثر خلايا العضلات الملساء الوعائية، وزيادة تصلب الشرايين، وهي عوامل تسهم جميعًا في تطور واستمرار ارتفاع ضغط الدم.

وأخيرًا، هناك أدلة على أن فرط نشاط الجهاز الودي يزيد من حساسية الجسم للملح، نتيجة انخفاض نشاط جين WNK4 (كينازالبروتين 4 الخالي من الليسين)، الذي يشفر لإنزيم سيرين/ثريونين كيناز يقوم بتثبيط ناقل الصوديوم–الكلور الحساس للثيازيد[39] . وعند تثبيط هذا الجين، يزداد امتصاص الصوديوم في الأنبوب البعيد، مما يؤدي إلى احتباس الصوديوم وارتفاع ضغط الدم[40]

7.3. الالتهاب والجهاز المناعي

يلعب الالتهاب دورًا مهمًا في نشوء ارتفاع ضغط الدم وتلف الأعضاء المستهدفة المرتبط به. إذ يرتبط الالتهاب بزيادة نفاذية الأوعية الدموية وإفراز عدد من الوسائط مثل الجذور الحرة (Reactive Oxygen Species)، وأكسيد النيتريك (NO)، والسيتوكينات، والإنزيمات المحللة للبروتين مثل الأنزيمات البروتينية المحللة للمصفوفة (Matrix Metalloproteinases) [41]

تُسهم السيتوكينات في تكوين الطبقة الداخلية الجديدة (Neo–intima) وهي طبقة سميكة من البطانة الشريانية، مما يؤدي إلى تضيق قطر اللمعة في الأوعية (الأوعية الصغيرة والشُرينات التي تتلقى تعصيبًا كثيفًا من الجهاز العصبي الذاتي، وهي الأوعية الرئيسية المسؤولة عن تنظيم ضغط الدم). كما تحفز السيتوكينات حدوث التليّف في الأوعية الدموية، مما يزيد من المقاومة والصلابة الوعائية.

بالإضافة إلى ذلك، تؤثر السيتوكينات على وظيفة النبيبات الكلوية من خلال زيادة إنتاج الأنجيوتنسينوجين والأنجيوتنسين II محليًا، مما يعزز من احتباس الصوديوم والسوائل، وبالتالي يفاقم حالة ارتفاع ضغط الدم.

أما الإنزيمات المحللة للمصفوفة (Matrix Metalloproteinases) تعمل على تكسير مكونات المصفوفة خارج الخلوية، مما يسمح بتسلل الخلايا المناعية عبر جدار الأوعية الدموية إلى النسيج الخلالي في الأعضاء المصابة، مما يعزز من موت الخلايا المبرمج (Apoptosis)، ويزيد من تصنيع الكولاجين وترسيب المصفوفة، وهو ما يؤدي في النهاية إلى تلف الأعضاء المستهدفة.

4. الأثر الصحي لارتفاع ضغط الدم

عالميًا، يُعاني 3.5مليار بالغ حاليًا من مستويات غير مثالية لضغط الدم الانقباضي (أي أعلى من 115–110 ملم زئبقي) ، بينما يُعاني 874 مليون بالغ من ضغط دم انقباضي أعلى من 140ملم زئبق .وبذلك، فإن واحدًا من كل أربعة بالغين تقريبًا مصاب بارتفاع ضغط الدم

بين عامي 1990و2015، شهد العالم زيادة بنسبة 43 %في إجمالي عدد سنوات الحياة الصحية المفقودة بسبب ضغط الدم غير المثالي، ويعزى ذلك إلى :زيادة عدد السكان، شيخوخة السكان، زيادة بنسبة 10 %في الانتشار المعياري حسب العمر لارتفاع ضغط الدم[42]

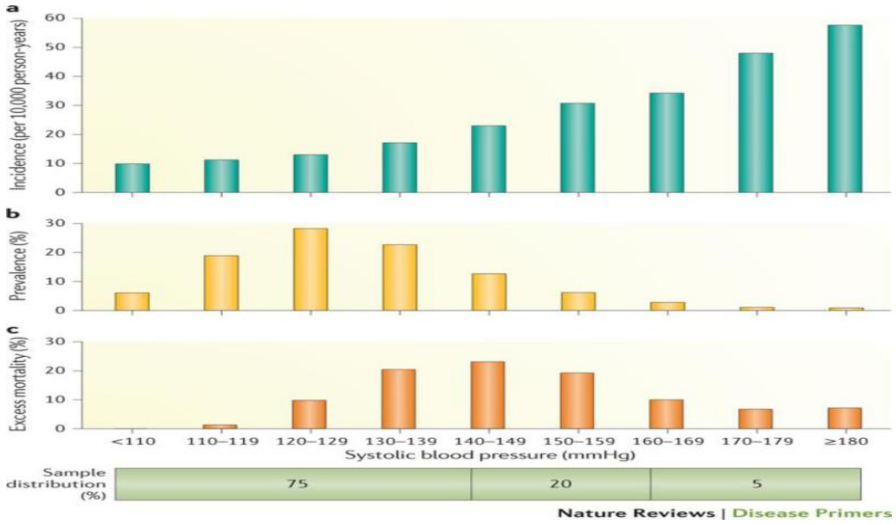
كما أظهرت دراسة العبء العالمي للمرض أن ضغط الدم غير المثالي لا يزال أكبر عامل خطر منفرد يساهم في العبء العالمي للأمراض وفي الوفيات الناجمة عن جميع الأسباب عالميًا، حيث يتسبب في 9.4مليون وفاة سنويًا.

4.1 مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية(CVD)

أظهرت الدراسات البحثية بشكل متكرر وجود علاقة قوية وإيجابية ومستمرة بين ارتفاع ضغط الدم وخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، دون وجود حد أدنى واضح تبدأ منه المخاطر ضمن نطاق ضغط الدم المعتاد المُلاحظ في الممارسة السريرية[43] . تنطبق هذه العلاقة على كل من الضغط الانقباضي والانبساطي، إلا أنها تُعد أكثر وضوحًا وارتباطًا في حالة الضغط الانقباضي لدى البالغين. وتُلاحظ هذه العلاقة لدى الجنسين، وفي جميع المراحل العمرية خلال سن البلوغ، وتشمل كافة أشكال أمراض القلب والأوعية الدموية الرئيسية، مثل: السكتة الدماغية (الإقفارية والنزفية)، أمراض الشرايين التاجية، فشل القلب، أمراض الأوعية الدموية الطرفية، والفشل الكلوي في مراحله النهائية. رغم ذلك، تختلف قوة هذه العلاقات باختلاف نوع المرض[44] .

وتُعد هذه العلاقة مستقلة عن عوامل الخطر الأخرى المرتبطة بأمراض القلب، كما أن مستوى ضغط الدم يُعتبر مكونًا رئيسيًا في جميع نماذج التنبؤ بخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية.

تشير البيانات إلى أن نحو ثلثي البالغين الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم أو يتناولون أدوية خافضة للضغط في سن الثلاثين، لديهم خطر أعلى بنسبة 40٪ تقريبًا للإصابة بمرض قلبي أو وعائي، مقارنةً بأقرانهم من نفس العمر والجنس الذين لديهم مستويات ضغط دم أقل. كما أن هذه المشاكل القلبية الوعائية تميل إلى الحدوث قبل حوالي خمس سنوات في المصابين بارتفاع ضغط الدم مقارنةً بغير المصابين[45]



الشكل1: العلاقة بين ضغط الدم الانقباضي والوفيات الناجمة عن أمراض القلب التاجية.

4.2 تأثير ضغط الدم على خطر الوفاة بأمراض القلب والسكتة الدماغية

أظهرت الدراسات، أن ارتفاع ضغط الدم الانقباضي بمقدار 20 ملم زئبق أو الضغط الانبساطي بمقدار 10 ملم زئبقي لدى الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين 40و69 عامًا، بغض النظر عن القيمة الأساسية، يرتبط بأكثر من ضعف خطر الوفاة نتيجة السكتة الدماغية أو أمراض القلب الإقفارية. وفي المقابل، فإن انخفاض ضغط الدم الانقباضي بمقدار 5 ملم زئبقي يمكن أن يؤدي إلى تقليل خطر الوفاة الناتجة عن السكتة الدماغية بنسبة 14٪، وتقليل خطر الوفاة بأمراض القلب والأوعية الدموية بنسبة 9٪

أما في الأعمار الأكبر (80 سنة فأكثر)، فإن الخطر النسبي المرتبط بارتفاع ضغط الدم ((نسبة حدوث المرض نسبة إلى أشخاص آخرين)) يكون أقل نوعًا ما، ولكن الخطر المُطلق ((عدد الحالات الفعلية التي تحدث)) يكون أعلى بكثير مقارنة بالمراحل العمرية السابقة [46].

5. العلاج:

5.1 عتبات وضوابط علاج ارتفاع ضغط الدم

حتى عام 2015، كانت معظم الإرشادات الطبية توصي بأن يكون الهدف من علاج ضغط الدم هو الوصول إلى قيمة أقل من 90/140 مم زئبق لمعظم المرضى، وأقل من 90/150 مم زئبق للمرضى كبار السن الذين تزيد أعمارهم عن 60 أو 80 عامًا) [47] .لكن بعد نشر دراسة تدخل ضغط الدم الانقباضي(SPRINT) ، أصبحت القيم المستهدفة لضغط الدم الانقباضي محل جدل كبير. دراسة SPRINT [48] كانت تجربة سريرية معشاة ومفتوحة، شملت 9361 مشاركًا لا يعانون من مرض السكري ولكن لديهم خطر مرتفع للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، مع استبعاد المرضى الذين لديهم تاريخ إصابة بسكتة دماغية. تم تقسيم المشاركين إلى مجموعتين:

- مجموعة تستهدف ضغط دم انقباضي أقل من 140 مم زئبق (العلاج القياسي)،
- ومجموعة تستهدف ضغط دم انقباضي أقل من 120 مم زئبق (العلاج المكثف).

أظهرت نتائج SPRINT أن العلاج المكثف أدى إلى انخفاض كبير بنسبة 25٪ في حدوث المضاعفات القلبية الوعائية الأساسية (مثل: النوبة القلبية، المتلازمة التاجية الحادة، السكتة الدماغية، فشل القلب، أو الوفاة بسبب أمراض القلب والأوعية الدموية) مقارنة بالعلاج القياسي[50,49] .

ما تزال طريقة قياس ضغط الدم في العيادات (هل تكون آلية أم يدوية؟ وهل تتم بحضور المريض أم بدونه؟) والأهداف المثلى للعلاج الخافض للضغط من المواضيع التي تُناقش بحدة في المجتمع العلمي. وخلاصة القول، أن الإرشادات الحديثة التي صدرت بعد دراسة SPRINT تميل إلى وضع أهداف أكثر صرامة، خصوصًا للأشخاص الذين تقل أعمارهم عن 65 عامًا.

الجدول2: مستويات ضغط الدم الموصى بها من قبل الإرشادات المختلفة

الإرشادات	الفئة السكانية	الهدف من ضغط الدم (مم زئبقي)
إرشادات ESH/ESC 2013	سنة 80 <البالغون غير الضعفاء	أقل من 90/140
	سنة 80 <البالغون	أقل من 90/150
	البالغون المصابون بالسكري	أقل من 85/140
	البالغون المصابون بمرض الكلى المزمن دون بروتينية	أقل من 90/140
	البالغون المصابون بمرض الكلى المزمن مع بروتينية واضحة	أقل من 90/130
	البالغون المصابون بمرض الشريان التاجي	أقل من 90/140
الإرشادات إرشادات ESH/ESC 2013	**الفئة السكانية**	**الهدف من ضغط الدم (مم زئبقي)**
	سنة 80 <البالغون غير الضعفاء	أقل من 90/140
	سنة 80 <البالغون	أقل من 90/150
	البالغون المصابون بالسكري	أقل من 85/140
	البالغون المصابون بمرض الكلى المزمن دون بروتينية	أقل من 90/140
	البالغون المصابون بمرض الكلى المزمن مع بروتينية واضحة	أقل من 90/130
	البالغون المصابون بمرض الشريان التاجي	أقل من 90/140
الإرشادات إرشادات ESH/ESC 2013	**الفئة السكانية**	**الهدف من ضغط الدم (مم زئبقي)**
	سنة 80 <البالغون غير الضعفاء	أقل من 90/140

5.2 العلاج غير الدوائي لارتفاع ضغط الدم

5.2.1 تقليل تناول الملح

لتحقيق التوازن الاستقلابي في الجسم، يجب أن يتساوى ما يتم استهلاكه من الملح مع ما يُفقد منه. وبناءً على الظروف المعيشية ومستوى النشاط البدني الطبيعي، يُعتبر تناول 5غرامات من الملح يوميًا كافيًا، وهو ما يتوافق مع توصيات منظمة الصحة العالمية (التي توصي بأقل من 5 غرامات يوميًا)[51] .

لكن، تُظهر التقديرات الحالية أن متوسط استهلاك الملح في معظم الدول يتراوح بين 12–9غرامًا يوميًا، أي ما يعادل تقريبًا ضعف الكمية الموصى بها.

توصي جمعية القلب الأمريكية والجمعية الأمريكية لارتفاع ضغط الدم بخفض تناول الملح إلى 3.8غرام يوميًا [52]، بينما توصي إرشادات الجمعية الأوروبية لارتفاع ضغط الدم (ESH/ESC) لعام 2013 بتناول 6–5 غرامات يوميًا [53].

أظهرت التجارب المعشاة المضبوطة التي أُجريت على مرضى ارتفاع ضغط الدم بشكل متكرر أن خفض استهلاك الصوديوم يرتبط بانخفاض ضغط الدم[54] ، ومن أبرز هذه الأدلة ما جاء في تجربة DASH–Sodium، والتي درست تأثير ثلاث مستويات مختلفة من استهلاك الصوديوم، بالتزامن مع نوعين من الحمية الغذائية:

- حمية :DASH وهي غنية بالفواكه، والخضروات، ومنتجات الألبان قليلة الدسم، وقليلة الدهون المشبعة والكوليسترول.
- الحمية الاعتيادية :والتي تمثل نمط الأكل الشائع في الولايات المتحدة.

أظهرت النتائج أن تقليل الصوديوم بحوالي 0.9غرام يوميًا أدى إلى انخفاض أكبر في ضغط الدم، لا سيما عندما كانت كمية الصوديوم الأساسية أقل من 2.3غرام يوميًا ما يعادل تقريبًا 6 غرامات من الملح يوميًا[55]. وتجدر الإشارة إلى أن تقليل الصوديوم أدى إلى خفض ضغط الدم حتى في الأشخاص غير المصابين بارتفاع الضغط على كلا النظامين الغذائيين[56]

في دراسةIntersalt ، ارتبط انخفاض تناول الصوديوم بتقليل ارتفاع ضغط الدم الانقباضي المرتبط بالتقدم في العمر. توجد أدلة قوية تدعم التوصيات العامة للسكان بتقليل استهلاك الملح الغذائي[57,58] .

نظرًا لأن أكثر من 75% من استهلاك الملح الغذائي في الدول الغربية يأتي من الأطعمة المُصنّعة، فإن أي استراتيجية فعالة لتقليل استهلاك الملح على مستوى السكان يجب أن تشمل شركات تصنيع الأغذية والمطاعم، بهدف تقليل كميات الملح المضافة إلى الأغذية تدريجيًا. حتى الآن، تمكنت ثلاث دول فقط من تحقيق نجاح في خفض استهلاك الملح على مستوى السكان، وهي: اليابان، فنلندا، والمملكة المتحدة[59]

5.2.2 زيادة استهلاك البوتاسيوم:

الأشخاص الأصحاء الذين يتمتعون بوظائف كلوية طبيعية يستهلكون عادة حوالي 4.7 غرام من البوتاسيوم يوميًا، دون ارتباط هذا المعدل بأي خطر، لأن البوتاسيوم الزائد يتم التخلص منه بسهولة عبر الكليتين.

يرتبط زيادة استهلاك البوتاسيوم بانخفاض ضغط الدم لدى الأفراد الذين لديهم مستوى منخفض أو مرتفع أساسًا ومن المهم الإشارة إلى أن تأثير البوتاسيوم في خفض ضغط الدم يكون أكبر لدى ذوي البشرة السوداء مقارنة بذوي البشرة البيضاء.

يعتمد تأثير البوتاسيوم على ضغط الدم على كمية الصوديوم المُستهلكة؛ إذ يكون خفض الضغط أكبر عند تقليل الصوديوم بالتزامن مع زيادة البوتاسيوم. لذلك، فإن الاستراتيجية المثلى هي خفض الصوديوم وزيادة البوتاسيوم [60] في نفس الوقت. أفضل وسيلة لزيادة استهلاك البوتاسيوم هي تناول المزيد من الفواكه والخضروات الغنية به، بدلًا من تناول المكملات الغذائية. الأفراد الذين يعانون من ضعف في قدرة الكلى على إخراج البوتاسيوم، يُوصى بتقليل مدخولهم إلى أقل من 4.7 غرام يوميًا.

5.2.3 النشاط البدني

يساعد النشاط البدني المنتظم على خفض ضغط الدم لدى المصابين بارتفاعه، وقد وُجد أن تمارين التحمل الهوائية (مثل المشي أو الركض) تُخفض ضغط الدم بشكل أكبر لدى مرضى ارتفاع الضغط مقارنة بالأشخاص الطبيعيين. أظهرت مراجعة لـ 27 تجربة سريرية معشاة أن التمارين الهوائية متوسطة إلى عالية الشدة، عند ممارستها 3 مرات أسبوعيًا ولمدة 40–60 دقيقة، تُخفض ضغط الدم بمعدل وسطي قدره 5/11 ملم زئبق[61] .

كما أظهرت 3 تجارب سريرية أن التمارين الثابتة (مثل تمارين المقاومة) تؤدي إلى خفض ضغط مماثل لتأثير التمارين الهوائية.

أظهرت دراسة تحليلية شاملة (Meta-analysis) شملت 64 دراسة أن تمارين المقاومة الديناميكية وحدها يمكن أن تخفض ضغط الدم بمعدلات مماثلة أو أكبر من التمارين الهوائية. الاستجابة الأفضل شوهدت لدى الأفراد ذوي ضغط الدم المرتفع أساسًا، وكذلك لدى ذوي البشرة غير البيضاء.

5.3 العلاج الدوائي لارتفاع ضغط الدم

تطور العلاج الدوائي لارتفاع ضغط الدم على مدى عقود، مدفوعًا بتطور فئات متعددة من الأدوية المضادة لارتفاع الضغط، وبفضل دراسات سريرية واسعة النطاق أثبتت فعاليتها في تقليل معدلات الإصابة والوفاة الناتجة عن أمراض القلب والأوعية الدموية.

يواجه الأطباء اليوم مجموعة واسعة من الأدوية التي تنتمي لفئات دوائية مختلفة، بالإضافة إلى العديد من التركيبات الدوائية ذات الجرعات الثابتة. يبدأ العلاج عادةً باستخدام الأدوية الأساسية (الخط الأول)، إما كعلاج منفرد أو ضمن تركيبة دوائية. وتُفضل المعالجة المركبة في المرضى الذين يعانون من ارتفاع شديد في ضغط الدم قبل بدء العلاج[63,64] .

تشمل أدوية الخط الأول:

1. مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE inhibitors)
2. مضادات مستقبلات الأنجيوتنسين II (وتُعرف أيضًا بـ"السارتان")
3. حاصرات قنوات الكالسيوم من نوع dihydropyridine
4. المدرات الثيازيدية

كذلك، يُوصى باستخدام حاصرات بيتا في المرضى الذين يعانون من احتشاء عضلة القلب الحاد مع انخفاض نسبة ضخ الدم من البطين الأيسر، وبعض التوجيهات السريرية تعتبرها من أدوية الخط الأول أيضًا. ويتم اختيار الدواء الأنسب بناءً على فعاليته وتحمله من قبل المريض.

تلعب العوامل العرقية دورًا في الاستجابة للعلاج، حيث تشير الدراسات إلى أن حاصرات قنوات الكالسيوم والمدرات قد تكون الخيار الأفضل للمرضى من ذوي البشرة السمراء[65,66] .

وفي حالات سريرية خاصة، مثل ارتفاع ضغط الدم أثناء الحمل، يُفضل استخدام أدوية مثل ألفا–ميثيل دوبا (وهو ناهض لمستقبلات ألفا الأدرينرجية في الجهاز العصبي المركزي ويقلل من النشاط الودي) أو لابيتالول (حاصر لمستقبلات بيتا). بينما تُمنع بعض أدوية الخط الأول مثل مثبطات ACE ومضادات مستقبلات الأنجيوتنسين II بسبب خطرها على الكلى وتسببها بتشوهات خلقية. وأخيرًا، فإن تقسيم جرعات الأدوية خلال اليوم يقلل من التزام المرضى بالعلاج، لذلك يُنصح بتجنبه متى ما أمكن ذلك.

5.3.1 مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ومضادات مستقبلات الأنجيوتنسين II

تُعتبر مثبطات ACE ومضادات مستقبلات الأنجيوتنسين II من أدوية الخط الأول في علاج ارتفاع ضغط الدم. أما الأدوية الأخرى التي تؤثر على هذا النظام، مثل مثبطات الرينين المباشرة أو مضادات مستقبلات الألدوستيرون، فتُعتبر في الغالب أدوية احتياطية نظرًا لقلة الأدلة السريرية التي تدعم استخدامها كعلاج أساسي.

خضعت مثبطات ACE ومضادات مستقبلات الأنجيوتنسين II لاختبارات مكثفة في دراسات سريرية واسعة النطاق لعلاج ارتفاع الضغط. وفي المرضى الذين يعانون من فشل القلب المرافق لانخفاض في نسبة ضخ الدم من البطين الأيسر أو اعتلال الكلى السكري، أظهرت هاتان الفئتان من الأدوية تحسنًا واضحًا في النتائج الصحية، ما يجعلها خيارات مفضلة لهذه الفئات من المرضى.

تُعد الفئتان متكافئتين تقريبًا من حيث تقليل خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. كما أظهرت الدراسات أنهما تُحسّنان استقلاب الغلوكوز، مما يجعلهما خيارًا جيدًا للمرضى الأصغر سنًا أو المصابين بحالات تهيئهم للإصابة بالسكري من النوع الثاني، مثل السمنة أو المتلازمة الاستقلابية[67] .

عادةً ما تكون مثبطات ACE جيدة التحمل، لكن قد تسبب أحيانًا انخفاضًا في وظائف الكلى، فرط بوتاسيوم الدم، السعال، وفي حالات أقل شيوعًا وذمة وعائية. ويُفضل استخدام مثبطات ACE التي تؤخذ مرة واحدة يوميًا لزيادة التزام المريض بالعلاج. كما أن مضادات مستقبلات الأنجيوتنسين II قد تؤدي كذلك إلى فرط بوتاسيوم الدم وتدهور وظائف الكلى، لكنها لا تُسبب السعال أو الوذمة الوعائية غالبًا[68] .

5.3.2 حاصرات قنوات الكالسيوم من نوع ديهيدروبيريدين

تُحدث حاصرات قنوات الكالسيوم من نوع ديهيدروبيريدين توسعًا في الأوعية الدموية من خلال تثبيط قنوات الكالسيوم من نوع L الموجودة في العضلات الملساء الوعائية. تُعد هذه الأدوية فعالة في خفض ضغط الدم، وقد تم استخدامها على نطاق واسع ضمن تجارب سريرية كبرى[69] . ومن الناحية العملية، فإن ميزة هذه الفئة الدوائية أنها قابلة للمشاركة مع جميع أدوية الخط الأول الأخرى لعلاج ارتفاع ضغط الدم.

يُعد احتباس السوائل في الأطراف (الوذمة المحيطية) من الآثار الجانبية الشائعة، وهو ناتج عن توسع الشرايين المحيطية وليس نتيجة تدهور في وظائف القلب أو الكلى، ويكون أكثر شيوعًا لدى الأشخاص الذين يعانون من السمنة.

أما حاصرات قنوات الكالسيوم غير الديهيدروبيريدين، وخصوصًا الفيراباميل، فإنها تُثبط أيضًا قنوات الكالسيوم القلبية، مما قد يؤدي إلى انخفاض في معدل ضربات القلب وتقلل قوة انقباض عضلة القلب. لذلك فإنها تستخدم في حالات الذبحة الصدرية والرجفان الأذيني وبعض حالات ارتفاع ضغط الدم.

ومن الآثار الجانبية الأخرى لحاصرات قنوات الكالسيوم: الإمساك، خاصةً لدى كبار السن المقيمين في دور الرعاية. وتجدر الإشارة إلى أن جميع حاصرات قنوات الكالسيوم تُثبط بشكل متوسط إنزيم السيتوكروم P450 3A4 المسؤول عن أيض العديد من الأدوية، ما قد يؤدي إلى تفاعلات دوائية مهمة[70] .

5.3.3 المدرات من نوع الثيازيد والثيازيد الشبيهة

تحتوي المدرات من نوع الثيازيد (مثل هيدروكلوروثيازيد) على حلقة بنزوثيازيدين، بينما تفتقر المدرات الثيازيدية الشبيهة (مثل كلورثاليدون، ميتولازون، وإينداباميد) إلى هذه البنية الكيميائية. ومع ذلك، فإن كلا المجموعتين تعملان بنفس الآلية، إذ تثبطان نواقل الصوديوم والكلور في الأنابيب الكلوية، مما يؤدي إلى زيادة إخراج الصوديوم، وقد أصبحت هذه الأدوية ركيزة أساسية في علاج ارتفاع ضغط الدم منذ أن أظهرت الدراسات الأولى فوائدها في تقليل معدل المرض. على مدار السنوات، تم تقليل جرعات هذه المدرات بشكل ملحوظ لتحسين نسبة الفائدة إلى الخطر.

إلا أن هذه المدرات قد تؤثر سلبًا على استقلاب الغلوكوز، مما يزيد من خطر الإصابة بالسكري من النوع الثاني، لكن لم يُثبت بشكل قاطع ما إذا كان هذا التأثير الاستقلابي يؤدي إلى زيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية على المدى الطويل.

يُعتبر هيدروكلوروثيازيد من أكثر مدرات الثيازيد استخدامًا على مستوى العالم، إلا أن بعض الدراسات أشارت إلى أنه قد يكون أقل فعالية في تقليل مخاطر الأمراض القلبية الوعائية مقارنةً بكلورثاليدون أو الإينداباميد[71]

ومن الآثار الجانبية المهمة المرتبطة بهذه الأدوية: اضطرابات في توازن الشوارد، مثل نقص بوتاسيوم الدم ونقص صوديوم الدم. يمكن أن يؤدي نقص البوتاسيوم إلى اضطرابات في نظم القلب وضعف العضلات، بينما يمكن أن يسبب نقص الصوديوم حالات من التشوش، والنوبات، وحتى الغيبوبة. ويقل خطر نقص البوتاسيوم عند استخدام هذه المدرات مع مكملات البوتاسيوم أو أدوية تحفظ البوتاسيوم، مثل مثبطات ACE، أو مضادات مستقبلات الأنجيوتنسين II، أو المدرات الحافظة للبوتاسيوم. أما نقص الصوديوم، فهو يُعد من الآثار الجانبية الخطيرة والتي قد تهدد الحياة، خاصةً لدى كبار السن [72].

5.3.4 حاصرات مستقبلات بيتا الأدرينالية

تُخفض حاصرات مستقبلات بيتا الأدرينالية ضغط الدم من خلال تقليل النتاج القلبي، ومعدل ضربات القلب، وإفراز الرينين، ومن خلال تأثيرها على الجهاز العصبي الودي. تُحسن هذه الأدوية النتائج السريرية بعد الإصابة باحتشاء عضلة القلب الحاد، وفي المرضى المصابين بفشل القلب المصحوب بانخفاض في نسبة ضخ الدم من البطين الأيسر[73].

لكن في حال عدم وجود هذه الأمراض المصاحبة، فإن حاصرات بيتا تُعتبر أقل فعالية مقارنةً بأدوية الخط الأول الأخرى في تقليل معدلات الإصابة والوفاة المرتبطة بأمراض القلب والأوعية الدموية. يُعزى هذا الانخفاض النسبي في الفعالية إلى قلة تأثيرها على ضغط الدم الأبهري، وتأثيراتها السلبية على وزن الجسم، واستقلاب الغلوكوز.

قد تُخفف بعض هذه التأثيرات الجانبية باستخدام حاصرات بيتا الوعائية الحديثة، مثل نيبفولول (Nebivolol) وكارفيديلول (Carvedilol)[74].

تجدر الإشارة إلى أن حاصرات بيتا قد تُسبب انسدادًا قصبيًا لدى المرضى المصابين بالربو، وينبغي عدم استخدامها مع حاصرات قنوات الكالسيوم غير ديهيدروبيريدين مثل فيراباميل، لأنها تقلل من معدل العقدة الجيبية أو التوصيل الأذيني البطيني، مما قد يؤدي إلى اضطرابات في نظم القلب.

6. ارتفاع ضغط الدم المرتبط بالبدانة

تُعرّف منظمة الصحة العالمية (WHO) البدانة بأنها تراكم غير طبيعي أو مفرط للدهون يُشكّل خطراً على الصحة[75] . ويُستخدم مؤشر كتلة الجسم (BMI)، والذي يُحسب من خلال قسمة الوزن على مربع الطول (كغ/م²)[76,77]، كأداة لتحديد السمنة لدى البالغين، حيث حددت مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها (CDC)[78] الحد الأدنى للبدانة عند 30 كغ/م². ويُصنف الأفراد الذين تتراوح قيمة مؤشر كتلة أجسامهم بين 30.0 و34.9 على أنهم يعانون من البدانة من الدرجة الأولى، ومن تتراوح قيمتهم بين 35 و39.9 على أنهم من الدرجة الثانية، أما من تبلغ قيمتهم 40 فما فوق فيُعتبرون من الدرجة الثالثة أو يعانون من البدانة الشديدة، والتي كانت تُعرف سابقاً بالبدانة المرضية.

إلا أن لهذا المؤشر عدة قيود؛ فهو لا يُعبر عن الآليات المرضية للحالة، ولا يميز بين الكتلة الدهنية والكتلة العضلية، كما لا يُحدد مدى تأثير البدانة على الصحة[79.80] . وتُعد البدانة البطنية مؤشراً أعلى الخطورة، وغالباً ما تُقاس بمحيط الخصر[81]

وفي عام 2012، اعترفت الجمعية الأمريكية لأطباء الغدد الصماء السريريين (AACE) بالبدانة كمرض مزمن للمرة الأولى. ومنذ ذلك الحين، شهد كل من العبء الصحي والتكلفة الاقتصادية المرتبطة بالبدانة ارتفاعاً مقلقاً. ففي عام 2016، شكّلت تكلفة البدانة 47% من إجمالي تكلفة الأمراض المزمنة. كما تنبّأت دراسة أجريت عام 2012 حول انتشار البدانة الشديدة حتى عام 2030 بأن 51% من السكان سيصابون بالبدانة بحلول ذلك العام، مع زيادة قدرها 130% في معدل انتشار البدانة المرضية[82] .

ترتبط البدانة وارتفاع ضغط الدم ارتباطاً وثيقاً، حيث تؤثر البدانة البطنية على الجهازين الصماوي والمناعي، وتزيد من خطر الإصابة بمقاومة الإنسولين، وداء السكري، وارتفاع ضغط الدم، وأمراض القلب والأوعية الدموية [83,84] كما تُعد البدانة عامل خطر رئيسياً للإصابة بارتفاع ضغط الدم لدى البالغين والأطفال على حد سواء، بغض النظر عن العِرق أو الجنس[85,86].

وقد أبرزت دراستان بارزتان هذه العلاقة، وهما دراسة "the Nurse's Health Study " ودراسة " the Framingham Heart Study"[87,88]. فدراسة "the Nurse's Health Study " هي دراسة تابعت 83,882 امرأة بالغة لمدة 16 عاماً، وأظهرت النتائج أن زيادة مؤشر كتلة الجسم ارتبطت بتطور ارتفاع ضغط الدم، كانت المخاطر النسبية للإصابة بارتفاع ضغط الدم 1.7 و5.2 لدى النساء اللاتي زدن في الوزن بمقدار 5–10 كغ وأكثر من 25 كغ على التوالي، وُعزيت 40% من حالات ارتفاع ضغط الدم الجديد إلى زيادة الوزن والسمنة.

وبالمثل، أظهرت دراسة "the Framingham Heart Study "، التي تابعت المشاركين لمدة تصل إلى 44 عاماً، أن زيادة الدهون كانت مسؤولة عن 26% و28% من حالات ارتفاع ضغط الدم لدى الرجال والنساء على التوالي. كما أن انتشار ارتفاع ضغط الدم يزداد مع ارتفاع مؤشر كتلة الجسم، حيث تصل نسبته إلى 87% لدى مرضى البدانة من الدرجة الثالثة[89] . وبالتالي، مع بلوغ البدانة مستويات وبائية، فإن خطر الإصابة بارتفاع ضغط الدم وتأثيره على الصحة مرشحان للتفاقم.

1.6. أسباب فرط ضغط الدم المرتبط بالسمنة

تُعد العوامل المسببة لارتفاع ضغط الدم الناتج عن السمنة متعددة وغالبًا ما تتفاعل في آنٍ واحد. وتشمل هذه العوامل :التغيرات الديناميكية الدموية (hemodynamic alterations)الناتجة عن تغيرات في إنتاج العوامل المقبضة والمرخية للأوعية الدموية من بطانة الأوعية، اختلال الإشارات الجزيئية، زيادة الإجهاد التأكسدي، الإصابة الكلوية، فرط الإنسولين في الدم ومقاومة الإنسولين، متلازمة انقطاع النفس أثناء النوم والتأثير على مسار اللبتين–الملانوكورتين (leptin–melanocortin pathway) [90,91].

تختلف التغيرات القلبية والديناميكية الدموية حسب نمط توزع السمنة؛ حيث إن المرضى الذين يعانون من السمنة الطرفية (peripheral obesity)لديهم زيادة في نتاج القلب (CO)وانخفاض في المقاومة الوعائية الجهازية (SVR) [92]، بينما يُظهر المرضى المصابون بالسمنة المركزية (central obesity)انخفاضًا في نتاج القلب وارتفاعًا في المقاومة الوعائية.

على المستوى الخلوي، تسهم الأنسجة الدهنية في خلل وظيفة البطانة الوعائية من خلال إفراز مجموعة من الهرمونات والإشارات الموضعية تُعرف بـ الأديبوكينات(adipokines)، تلعب هذه الجزيئات دورًا مهمًا في تنظيم توتر الأوعية. في حالة السمنة، يزداد إفراز الأديبوكينات الالتهابية والفعالة وعائيًا مثل :الأنجيوتنسينوجين، الأنجيوتنسينII ، الألدوستيرون، والريزيستين، إلى جانب زيادة نشاط الرينين البلازمي .كذلك، يزداد التعبير عن مستقبلات الرينين في النسيج الدهني الحشوي(visceral adipose tissue) .

تؤدي السمنة أيضًا إلى تغيرات بنيوية في نسيج البطانة، من أبرزها طبقة (glycocalyx layer)في الخلايا البطانية، والتي تصبح أرق وأكثر صلابة. وقد لوحظ أن الفئران التي تناولت نظامًا غذائيًا عالي الدهون أظهرت انخفاضًا في حساسية قنوات البوتاسيوم المنظّمة بالجريان (Kir channels)المسؤولة عن توسع الأوعية استجابة لتدفق الدم [93].

بالنسبة للإجهاد التأكسدي، فإن أكسدة الأحماض الدهنية الحرة (FFAs)الزائدة عبر مسارات الاستقلاب (β−oxidation) ودورة حمض الستريك تؤدي إلى إنتاج مفرط لـ الجذور الحرة للأوكسجين .يزداد إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) أيضًا في الخلايا الشحمية، حيث يمكن للأحماض الدهنية الحرة (FFAs) أن تحفّز إنزيم NADPH أوكسيداز، وهو إنزيم يشارك في توليد الجذور الحرة الفائقة وتكوين ROS المعتمد على المغذيات والإصابة الوعائية. وتسبب الأحماض الدهنية الحرة مزيدًا من الإجهاد التأكسدي، حيث يتم إطلاقها من الدهون المتراكمة بشكل مفرط، ويمكنها تنشيط إنزيم NADPH أوكسيداز بشكل غير مباشر من خلال تحفيز إنتاج الدياسيل جلسرول، الذي ينشّط بروتين كيناز C، وهو منشط مباشر لـ NADPH أوكسيداز. تساهم هذه العملية في تطور ارتفاع ضغط الدم من خلال تنشيط الجهاز العصبي الودي المركزي .كما أن حالة فرط الدهون في الدم (hyperlipidemia)في السمنة قد تؤدي إلى تفاقم تصلب الشرايين وبالتالي ارتفاع ضغط الدم نتيجة ترسب جزيئات VLDL و LDLالصغيرة في الطبقة الداخلية من الأوعية[94] .

تلعب أمراض الكلى المزمنة (CKD)أيضًا دورًا في نشوء ارتفاع ضغط الدم لدى مرضى السمنة، حيث يرتبط تراكم الدهون الحشوية بتدهور وظيفة الكلى من خلال الضغط الميكانيكي على الكلى، وتنشيط نظام الرينين–أنجيوتنسين، وزيادة نشاط الجهاز العصبي الودي .كما أن تضيق الشريان الخارج من الكبيبة الكلوية يؤدي إلى زيادة ضغط الدم داخل الكبيبة، مما يؤدي إلى فقدان الوحدات الكلوية وزيادة إعادة امتصاص الصوديوم في الأنابيب الكلوية، مما يعيق عملية الإطراح الكلوي المعتمد على الضغط (pressure natriuresis)، وهي آلية مهمة في تنظيم ضغط الدم.

يلعب فرط الإنسولين في الدم ومقاومة الإنسولين، اللتين تظهران غالبًا لدى مرضى السمنة، دورًا هامًا في نشوء ارتفاع ضغط الدم. إذ أظهرت دراسات على البشر والحيوانات أن فرط الإنسولين يزيد من نشاط الجهاز العصبي الودي، وينشط نظام الرينين–أنجيوتنسين، ويزيد من احتباس الصوديوم الكلوي، مما يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم. يعمل الإنسولين على معظم أجزاء النفرون (الوحدة الوظيفية للكلى) من خلال تنشيط نواقل مثل مبادل الصوديوم–الهيدروجين نوع 3 (NHE3) في الأنبوب القريب، وقنوات الصوديوم الظهارية (ENaC) في الأنبوب البعيد والأنبوب الموصل، مما يعزز إعادة امتصاص الصوديوم. كذلك، يتم تنظيم كينازات WNK المرتبطة بارتفاع ضغط الدم العائلي بواسطة الإنسولين، والتي تنشط إعادة امتصاص الصوديوم في الأنبوب البعيد.

تُعد اضطرابات التنفس أثناء النوم وانقطاع النفس النومي شائعة جدًا لدى مرضى السمنة، بنسبة تتراوح من 40 إلى 90%[95] . ويُعرف انقطاع النفس النومي بأنه أحد أسباب ارتفاع ضغط الدم نتيجة خلل التنظيم العصبي الهرموني، اختلال البطانة الوعائية، الالتهاب، وزيادة مستويات الإندوتيلين بسبب نوبات نقص الأكسجة المتكررة[96]

أخيرًا، دُرس مسار اللبتين–الملانوكورتين بشكل مكثف كعامل رئيسي في ارتفاع ضغط الدم المرتبط بالسمنة. حيث يُفرز اللبتين من الخلايا الدهنية ليُشير إلى الدماغ بكمية الدهون المخزنة، ويفترض أنه يعمل عبر آلية تلقيم راجع سلبي على مراكز تنظيم الشهية. تشير الفرضية إلى أن إشارة اللبتين في الوطاء (hypothalamus)تُفعّل مستقبلات معينة للملانوكورتين على الخلايا العصبية الودية في الحبل الشوكي، مما يؤدي إلى تنشيط الجهاز العصبي الودي، تنشيط نظام الرينين–أنجيوتنسين، احتباس الصوديوم، توسع الدوران الدموي، وبالتالي ارتفاع ضغط الدم[97] .

6.2. خصائص ارتفاع ضغط الدم لدى مرضى السمنة

تشخيص ومراقبة ارتفاع ضغط الدم في مرضى السمنة غالبًا ما يكون معقدًا بسبب صعوبة القياس الدقيق لضغط الدم، إذ إن الرباط القياسي (Standard Cuff) لا يناسب غالبية هؤلاء المرضى. توصي جمعية القلب الأمريكية (AHA)باستخدام رباط بقياس 20 × 42 سم، ومحيط ذراع بين 52–45سم لضمان الحصول على قراءات دقيقة.

يعتبر مؤشر كتلة الجسم (BMI) هو الأقوى ارتباطًا بضغط الدم المرتفع، بالإضافة لوجود مؤشرات أخرى مثل مؤشر دهون الجسم(Body Adiposity Index) ، محيط الخصر(Waist Circumference) ونسبة الوزن إلى الطول(Weight–Height Ratio)

لدى الذكور المسنين، يزداد احتمال ارتفاع ضغط الدم بنسبة 2% لكل وحدة زيادة في الBMI [98]

وعلى الرغم من أنه يُوصى عمومًا بالتحقق من الأسباب الثانوية لارتفاع الضغط المبكر، إلا أنه قد لا يكون ضروريًا دائمًا في حالات السمنة، خصوصًا لدى الأطفال والمراهقين الذين يظهر لديهم ارتفاع الضغط كمظهر مباشر للسمنة. حدد تحليل بيانات من المسح الوطني للصحة والتغذية الأمريكي (NHANES 2005–2016) العتبات التي ينبغي عندها التحقيق في الأسباب الثانوية، مع العلم أن تلك العتبات تختلف حسب: الجنس، مؤشر كتلة الجسم، والعمر.

جدول 3: عتبات ضغط الدم الموصى بها للتحقيق في الأسباب الثانوية

الضغط	BMI	الجنس	العمر
≤130/≤80	طبيعي	النساء	20–30 سنة
≥140/≥90	طبيعي	الرجال	20–30 سنة
≤160/≤100	BMI ≥ 40	النساء	30–40 سنة
≤170/≤105	BMI ≥ 40	الرجال	30–40 سنة

مرضى السمنة المصابون بارتفاع الضغط يكون لديهم زيادة في النتاج القلبي وزيادة في حجم البلازما ومقاومة طرفية كلية طبيعية نسبيًا مما يجعلهم أكثر عرضة للإصابة بـ: تضخم البطين الأيسر وأضرار الكلى وذلك بمعدل أعلى من المرضى النحيفين المصابين بارتفاع الضغط. وأيضاً فإن السمنة تؤثر على الحرائك الدوائية والديناميكا الدوائية وهذه التأثيرات تشمل: توزيع الدواء وتغيير تصفية الكبد والكلى مما يجعل تحديد الجرعات أمرًا معقدًا.

6.3 علاج السمنة للسيطرة على ارتفاع ضغط الدم

يعتبر فقدان الوزن خطوة أساسية وعملية مستمرة مدى الحياة لمعالجة الأمراض المرتبطة بالسمنة، وقد تم توثيق ارتباطه بتحكم أفضل في ضغط الدم. وتُعد تعديلات نمط الحياة، التي تشمل الأنظمة الغذائية، وزيادة النشاط البدني، والعلاج السلوكي المعرفي، الخطوة الأولى في هذه العملية. ونظرًا لأن النتائج غالبًا ما تكون دون المستوى المطلوب، فإن الخطوات التكميلية الفعالة تشمل العلاج الدوائي، وجراحة علاج البدانة[99] ، والعلاجات التجريبية.

1.6.3. النظام الغذائي

تمت دراسة عدة أنماط غذائية بمعدلات نجاح متفاوتة في تحقيق والحفاظ على فقدان الوزن. الهدف المشترك هو الحفاظ على حالة من نقص السعرات الحرارية وإحداث تغيير تدريجي في تكوين الجسم[100] من أبرز الأنظمة الغذائية:

- نظامDASH : يعتمد على أطعمة نباتية ومنتجات ألبان قليلة الدسم، وأثبت فعاليته في خفض ضغط الدم وتقليل الالتهاب المرتبط بالسمنة[101] .
- النظام الغذائي المتوسطي :له فوائد مشابهة، خاصة النسخة الخضراء منه (Green Mediterranean Diet)المعززة ببروتينات نباتية ومركبات بوليفينول مثل الشاي الأخضر والجوز مع تقليل تناول اللحوم الحمراء والمصنعة، حيث يؤدي إلى تقليل الدهون داخل الكبد.

- الحمية الكيتونية منخفضة السعرات جدًا (VLCKD) :تحتوي فقط على 500–800 سعرة حراري يوميًا، مع كربوهيدرات منخفضة 50> غرام/يوم. أظهرت نتائج فعالة في خفض الوزن ومحيط الخصر وتحسين مؤشرات الدهون وسكر الدم. كلما زاد فقدان الوزن، كانت التحسينات في صحة القلب والأوعية الدموية وضغط الدم أوضح[102] .

2.6.3. النشاط البدني

يُعد النشاط البدني مكملاً مهماً للنظام الغذائي في الوصول إلى الوزن المثالي وضبط ضغط الدم. كما يحسن المزاج ويعزز الالتزام بالنظام الغذائي.

تعتبر التمارين الهوائية (aerobic) الأفضل في تقليل الوزن الكلي ونسبة الدهون بينما تمارين المقاومة (resistance)هي الأفضل لزيادة الكتلة العضلية. التوصيات الحالية تشير إلى أنه يجب ممارسة التمارين الهوائية ≤30 دقيقة معظم أيام الأسبوع، وتمارين القوة 30–45 دقيقة على الأقل 3 مرات أسبوعيًا. حتى دون فقدان الوزن، تُظهر التمارين المنتظمة تقليلاً ملحوظًا في دهون الجسم والدهون الحشوية، مما يحسن من ضغط الدم وتحسين الحالة الاستقلابية.[102]

3.6.3. العلاج الدوائي:

يُعد العلاج الدوائي أداة مساعدة تُستخدم بجانب تعديل نمط الحياة، ويتم وصف العلاج الدوائي بشكل متزايد. توصي الجمعية الأوروبية لدراسة السمنة باستخدامه للمرضى الذين لديهم مؤشر كتلة جسم 30 ≤ (BMI) كغ/م²، أو ≤ 27 كغ/م² في حال وجود أمراض مصاحبة مرتبطة بالسمنة مثل ارتفاع ضغط الدم. ينبغي على الأطباء مراقبة استجابة المريض للعلاج الدوائي بشكل مستمر. ويجب إيقاف الأدوية أو تغييرها إذا كانت الآثار الجانبية غير محتملة، أو إذا كانت نسبة فقدان الوزن أقل من 3% لدى مرضى السكري أو أقل من 5% لدى غير المصابين بالسكري [103].

شهد العلاج الدوائي تطورًا في تنوعه، مع إمكانية التخصيص حسب حالة المريض. وتُعد الأدوية المحاكية للإنكريتين من الفئات الواعدة. فالإنكريتينات مثل الببتيد المحفز لإفراز الإنسولين المعتمد على الغلوكوز (GIP) والببتيد الشبيه بالغلوكاغون 1 (GLP-1) تُفرز من الأمعاء استجابةً لتناول الطعام وتلعب دورًا هامًا في عملية الاستقلاب عبر تنظيم الشهية والوزن [104]. تحفيز مستقبلات GLP-1 يؤدي إلى تقليل الشهية وتناول الطعام بالإضافة إلى تقليل حركة الجهاز الهضمي وإبطاء تفريغ المعدة. وقد أدت هذه التأثيرات إلى تطوير نواهض مستقبلات GLP-1 ليس فقط لعلاج السكري، بل أيضًا لتقليل كتلة الأنسجة الدهنية واستخدامها لإنقاص الوزن [105].

من بين هذه العلاجات، يبدو أن السيماغلوتايد تحت الجلد هو الأكثر فعالية في تقليل الوزن، يليه السيماجلوتايد الفموي، والإكسيناتيد مرتين يوميًا، والليراجلوتايد. فعلى سبيل المثال، في التجارب السريرية من المرحلة الثالثة التي أُجريت على أفراد مصابين بالسمنة أو زيادة الوزن دون وجود الداء السكري، أدى استخدام السيماغلوتايد بجرعة 2.4 ملغ إلى خفض الوزن بنسبة −14.9% بعد 68 أسبوعًا مقارنةً بـ −2.4% في المجموعة التي تلقت العلاج الوهمي [106].

بالإضافة إلى ذلك، أظهرت نواهض GLP-1R فعالية في خفض ضغط الدم، حيث تميز السيماغلوتايد مجددًا بأعلى درجات الفعالية. وقد يُعزى هذا التأثير الكبير على ضغط الدم إلى تعزيز GLP-1 لعملية إطراح الصوديوم. من ناحية أخرى، أظهرت نواهض مستقبلات GIP إما تأثيرًا محايدًا على الوزن أو تأثيرًا بسيطًا ومعتمدًا على الجرعة في تقليل الوزن عند الفئران، وعند دمجها مع نواهض GLP-1 طويلة المفعول، زادت فعالية خفض الوزن [107]. وبناءً على ذلك، تم دراسة استخدام ناهضات مزدوجة لمستقبلات GLP-1 وGIP وأثبتت فعاليتها في تقليل الوزن بنسبة تتجاوز 20%. وقد تمت الموافقة على دواء جديد بهذه الآلية المزدوجة، وهو "تيرزيباتيد"، من قِبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) في مايو 2022، وأظهر تفوقًا على السيماغلوتايد في تقليل الوزن في دراسة مفتوحة من المرحلة الثالثة [108].

هناك أيضًا عامل آخر مضاد للسكري يُدعى "براملينتايد"، وهو نظير للأميلين وافقت عليه إدارة الغذاء والدواء للاستخدام لدى مرضى السكري الذين يستخدمون الإنسولين في وقت الوجبات سواءً بمفرده أو مع أدوية فموية مثل الميتفورمين أو السلفونيل يوريا[109].

وقد أظهر البراملينتايد تأثيراً واعداً في تقليل الوزن، ولا يقتصر استخدامه على مرضى اضطرابات استقلاب الغلوكوز[110] . الأميلين هو ببتيد يُفرز مع الإنسولين ويقلل تناول الطعام من خلال التأثير على مراكز الشبع في الدماغ.

تشمل العلاجات الأخرى شائعة الاستخدام مزيج الفينترمين مع التوبيراميت ، ومزيج النالتريكسون مع البوبروبيون. ينتمي الفينترمين إلى مجموعة الأمينات المشابهة للودي ويؤثر على العصبونات التي تفرز النورإبينفرين (NE) والدوبامين (DA) في الدماغ، بينما التوبيراميت هو مضاد اختلاج معروف، لوحظ في البداية أنه يؤدي إلى فقدان الوزن في تجارب علاج الصرع، ومن ثم تمت تجربته لهذا الغرض[111] . أظهرت تجارب سريرية فوائد واضحة لهذا المزيج في خفض ضغط الدم والوزن بطريقة تعتمد على الجرعة دون التأثير سلبًا على صحة القلب والأوعية على المدى الطويل[112] .

البوبروبيون هو مضاد اكتئاب فعال في الإقلاع عن التدخين، بينما النالتريكسون هو مضاد أفيوني يُستخدم في علاج إدمان الكحول والمخدرات. ويؤثر الجمع بين الدوائين على الدماغ، خاصة على النظام الميلانوكورتيني في الوطاء، مما يؤدي إلى كبح الشهية، رغم أن الآلية الدقيقة لذلك لا تزال غير مفهومة بالكامل. ومع ذلك، ونظرًا لأن هذا المزيج قد يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم، يُنصح بعدم استخدامه في حالات السمنة المصاحبة لارتفاع ضغط الدم[113] .

7. العلاجات الواعدة:

7.1. التنظيم الجزيئي لتكوّن الخلايا الدهنية

يُعد مركب 3-أمينو-1,2,4-تريازول (ATZ) مركبًا عضوياً يثبط أكسدة الأحماض الدهنية وتكوين الدهون في خلايا الكبد، كما يثبط إنزيمًا رئيسيًا في تصنيع الهيم، مما قد يعيق تمايز الخلايا الدهنية[114] . في تجارب على الفئران التي تناولت نظامًا عالي الدهون، ساعد ATZ في خفض ضغط الدم، الوزن، والدهون الثلاثية، كما قلل من حجم الخلايا الدهنية وزاد من وجود الخلايا المناعية، مما يجعله واعدًا في علاج السمنة وارتفاع الضغط.

أما الإنترلوكين-20 (IL-20)، فهو من السيتوكينات المحفزة للالتهاب يرتفع في حالات السمنة وينخفض مع فقدان الوزن[115] ، وقد يرتبط بارتفاع ضغط الدم.

أظهرت تجربة باستخدام جسم مضاد موجه لـ IL-20 (يسمى E7) أنه يقلل الوزن، يحسّن مقاومة الإنسولين، ويقلل من الالتهاب والدهون في الكبد والدم، مما يشير إلى إمكانية استخدامه كعلاج للسمنة وارتفاع الضغط [116].

7.2. مسار الإينكريتينات GLP-1 وGIP

تم استخدام منشطات مستقبلات GLP-1 وGIP بنجاح في تقليل الوزن. وعلى العكس من ذلك، لوحظ أن تعطيل إشارات GLP-1 كان له تأثير وقائي ضد السمنة[117] . كذلك، تبيّن أن حذف مستقبل GIPفي الفئران يؤدي إلى نفس النتيجة. بناءً على ذلك، تمت دراسة تأثير حجب GIP-R وGLP-1R باستخدام أجسام مضادة موجهة. وأظهرت التجربة انخفاضًا في تناول الطعام وزيادة أقل في الوزن عند استخدام الأجسام المضادة لأي من المستقبلين، وكان التأثير أكبر عند حجب كلا المستقبلين معًا[118].

هذا التأثير المتناقض أثار بعض الحيرة في الأوساط العلمية، لكن ظهرت فرضيتان لتفسير الجمع بين تأثير التنشيط والتثبيط. تقترح الأولى أن إلغاء أحد محاور الإشارات المسؤولة عن الاستجابة الغذائية يعزز نشاط أنظمة أخرى في شبكة توازن الطاقة. أما الثانية، فترى أن التنشيط المزمن لمستقبل GIP يؤدي إلى إزالة الحساسية من هذا المسار، مما ينتج في النهاية نفس تأثير التثبيط. أظهرت معظم الدراسات تأثيرًا إيجابيًا من خلال زيادة إفراز الببتيد الأذيني المدر للصوديوم (ANP) وزيادة إطراح الصوديوم.

في حين أظهرت بعض الأبحاث وجود علاقة طردية بين مستويات GLP-1 وضغط الدم الانقباضي والانبساطي لدى البالغين الأصحاء ومع ذلك، قد يكون لـ GLP-1 تأثير غير مباشر في خفض ضغط الدم عبر تقليل الوزن [119].

7.3. اللبتين ومُحسسات اللبتين

يلعب اللبتين دورًا رئيسيًا في الحفاظ على توازن وزن الجسم، حيث يساعد على تقليل تناول الطعام وزيادة استهلاك الطاقة[120] . ونظرًا لأن النقص الخِلقي في اللبتين يؤدي إلى زيادة شديدة في الوزن والسمنة لدى البشر، فقد اعتُبر اللبتين منظمًا مهمًا لتوازن الطاقة، وتمت دراسة إمكانية استخدامه كعلاج لتقليل السمنة.

ومع ذلك، فإن إعطاء اللبتين الإضافي للأشخاص المصابين بالسمنة لم يكن فعالًا إلى حد كبير، لأن هؤلاء الأفراد يعانون من مستويات مرتفعة من اللبتين في الدم مع مقاومة له.

وعلى العكس من ذلك، وُجد أن الانخفاض التدريجي في مستويات اللبتين أدى إلى تحسن كبير في عدة مؤشرات تتعلق بتوازن الطاقة وتنظيم سكر الدم. وفي نفس الدراسة، أدى العلاج بأجسام مضادة معادلة للببتين إلى تقليل استهلاك الغذاء[121] .

يؤدي الارتفاع المزمن للبتين لدى مرضى السمنة إلى احتباس الصوديوم نتيجة لزيادة النشاط العصبي الودي وانخفاض أكسيد النيتريك. وبما أن اللبتين يعد عاملاً رئيسيًا في نشوء ارتفاع ضغط الدم المرتبط بالسمنة، فإن الاستراتيجيات التي تهدف إلى تقليل مستويات اللبتين قد تمثل نهجًا واعدًا لعلاج السمنة وارتفاع الضغط. وقد حققت بعض مثبطات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARB) ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) مثل كانديسارتان وإنالابريل هذا الهدف عمليًا من خلال خفض مستويات اللبتين وضغط الدم والوزن[122] .

7.4.الأميلين

يتم دراسة نظائر الأميلين التي تمتاز بخواص دوائية محسّنة كعوامل علاجية محتملة، ويُعد مسار الأميلين مجالًا نشطًا جدًا في الأبحاث التجريبية. فعلى سبيل المثال، وصل عقار كاغريلينتايد (Cagrilintide)، وهو نظير طويل المفعول للأميلين، بنجاح إلى المرحلة الثانية من التجارب السريرية.

كما وجد أن العلاج المشترك بكاغريلينتايد وسيماغلوتايد (Simaglutide)كان جيد التحمل في تجربة سريرية من المرحلة b1، مما يفتح الباب أمام تركيبات علاجية جديدة محتملة[123] .

يؤثر الأميلين على عدة مستقبلات، وهي عبارة عن معقّدات مكوّنة من مستقبل الكالسيتونين مع بروتينات معدلة لنشاط المستقبل. لذلك، يمكن أن تكون فعالية ناهضات الأميلين (amylin agonists) أعلى عند دمجها مع ناهضات مستقبل الكالسيتونين، وقد ظهرت فئة جديدة واعدة تُعرف باسم ناهضات مستقبل الأميلين والكالسيتونين مزدوجة التأثير (DACRA)، التي تملك القدرة على تحسين حساسية الإنسولين [124].

وقد أظهرت الدراسات الحيوانية أن DACRA توفر فعالية استقلابية أعلى مقارنة بالأميلين التقليدي من حيث تقليل الوزن، كما أنها تُحسن التحكم بسكر الدم بعد تناول الطعام. وفي تجارب STEP الحديثة، أظهر دواء سيماغلوتايد انخفاضًا كبيرًا في ضغط الدم والوزن لدى مرضى السمنة.

أما مؤخرًا، فقد أظهرت الصيغة المؤستلة (acylated) من KBP-066A، وهو ناهض مزدوج طويل المفعول لمستقبلات الأميلين والكالسيتونين، فعالية وقوة أعلى، مما يجعله خياراً علاجياً واعدًا كعامل مضاد للسمنة، مضاد لارتفاع الضغط، ومضاد للسكري [125] .

7.5. الغريلين:

الغريلين هو هرمون ببتيدي يُفرز من قاع المعدة ويعمل على مستقبلات في منطقة تحت المهاد لتحفيز تناول الطعام بشكل يعتمد على الجرعة[126] . يوجد الغريلين في شكلين: الغريلين المُأَسْيَل (Acyl-Ghrelin) والغريلين غير المُأَسْيَل (Desacyl-Ghrelin)، إلا أن الشكل المُأَسْيَل فقط، هو القادر على الارتباط بمستقبل الغريلين، المعروف بمستقبل محفز إفراز هرمون النمو (GHSR)، لإحداث تأثيره.

في المقابل، يعمل الببتيد المضاد للميكروبات المعبر عنه في الكبد 2 (LEAP2) كمضاد للغريلين من خلال تثبيط تنشيط مستقبل GHSR. وتخضع مستويات الغريلين وLEAP2 في البلازما لتنظيم دقيق يرتبط بوزن الجسم وحالة التغذية. لذلك، فإن العوامل التي تقلل من مستوى الغريلين في الدم، أو تزيد LEAP2، أو تمنع نشاط مستقبل GHSR، أو تعزز إشارات الغريلين غير المُأَسْيَل، قد تكون فعالة في علاج السمنة[127] .

بالإضافة لذلك، فإن للغريلين تأثير مباشر على خفض ضغط الدم، وذلك من خلال تقليل النشاط العصبي الودي وتحفيز إنتاج أكسيد النيتريك. وقد تم توثيق قدرته على خفض ضغط الدم لدى كل من البشر والحيوانات، سواء في الحالات الصحية أو المصابة بارتفاع ضغط الدم [128].

references

1. Luft FC Twins in Cardiovascular Genetic Research. Hypertension 37, 350–356 (2001). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
2. Fagard R et al. Heritability of Conventional and Ambulatory Blood Pressures : A Study in Twins. Hypertension 26, 919–924 (1995). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
3. Surendran P et al. Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. Nat. Genet 48, 1151–1161 (2016). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. Ehret GB et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. Nat. Genet 48, 1171–1184 (2016). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. Liu C et al. Meta-analysis identifies common and rare variants influencing blood pressure and overlapping with metabolic trait loci. Nat. Genet 48, 1162–1170 (2016). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
6. Dominiczak A, Delles C & Padmanabhan S Genomics and Precision Medicine for Clinicians and Scientists in Hypertension. Hypertension 69, e10–e13 (2017). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
7. regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 388, 1659–1724 (2016). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
8. Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. Lancet 384, 591–598 (2014). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
9. . Page LB, Damon A & Moellering RC Antecedents of cardiovascular disease in six Solomon Islands societies. Circulation 49, 1132–46 (1974). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
10. Poulter NR, Prabhakaran D & Caulfield M Hypertension. Lancet 386, 801–812 (2015). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
11. Rose G & Day S The population mean predicts the number of deviant individuals. BMJ 301, 1031–4 (1990). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
12. Mills KT et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-based Studies from 90 Countries. Circulation 134, 441–450 (2016). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
13. Forouzanfar MH et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. JAMA 317, 165 (2017). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
14. Rapsomaniki E et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. Lancet 383, 1899–1911 (2014). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
15. Stamler J, Stamler R & Neaton JD Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. Arch. Intern. Med 153, 598–615 (1993). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
16. Whelton PK Epidemiology and the Prevention of Hypertension. J. Clin. Hypertens 6, 636–642 (2004). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

17. Hall ME & Hall JE Pathogenesis of Hypertension. Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease 33–51 (2018). doi: 10.1016/b978-0-323-42973-3.00005-6 [DOI] [Google Scholar]
18. PAGE IH PATHOGENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION. JAMA J. Am. Med. Assoc 140, 451 (1949). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
19. Harrison DG The Mosaic Theory revisited: common molecular mechanisms coordinating diverse organ and cellular events in hypertension. J. Am. Soc. Hypertens 7, 68–74 (2013). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
20. Feng W, Dell'Italia LJ & Sanders PW Novel Paradigms of Salt and Hypertension. J. Am. Soc. Nephrol 28, 1362–1369 (2017). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
21. Wilck N et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. Nature 551, 585 (2017). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
22. Singh A & Williams GH Textbook of nephro-endocrinology…
23. Crowley SD et al. Angiotensin II causes hypertension and cardiac hypertrophy through its receptors in the kidney. Proc. Natl. Acad. Sci 103, 17985–17990 (2006). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
24. Crowley SD et al. Distinct roles for the kidney and systemic tissues in blood pressure regulation by the renin-angiotensin system. J. Clin. Invest 115, 1092–1099 (2005). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
25. Reich HN, Oudit GY, Penninger JM, Scholey JW & Herzenberg AM Decreased glomerular and tubular expression of ACE2 in patients with type 2 diabetes and kidney disease. Kidney Int 74, 1610–6 (2008). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
26. Sandoo A, van Zanten JJCSV, Metsios GS, Carroll D & Kitas GD The endothelium and its role in regulating vascular tone. Open Cardiovasc. Med. J 4, 302–12 (2010). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
27. Panza JA, Casino PR, Badar DM & Quyyumi AA Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium-dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. Circulation 87, 1475–1481 (1993). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
28. Kohan DE & Barton M Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease. Kidney Int 86, 896–904 (2014). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
29. Yu M et al. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. J. Hypertens 21, 1125–1135 (2003). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
30. Popolo A, Autore G, Pinto A & Marzocco S Oxidative stress in patients with cardiovascular disease and chronic renal failure. Free Radic. Res 47, 346–356 (2013). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
31. Lazich I & Bakris GL Endothelin Antagonism in Patients with Resistant Hypertension and Hypertension Nephropathy. Contributions to Nephrology 223–234 (2011). doi: 10.1159/000328988 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
32. Dharmashankar K & Widlansky ME Vascular Endothelial Function and Hypertension: Insights and Directions. Curr. Hypertens. Rep 12, 448–455 (2010). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
33. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A & Mancia G Baroreflex Control of Sympathetic Nerve Activity in Essential and Secondary Hypertension. Hypertension 31, 68–72 (1998). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

34. Smith PA; Graham LN; Mackintosh AF; Stoker JB; Mary D Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. Am. J. Hypertens 17, 217–222 (2004). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
35. Fujita T Mechanism of Salt-Sensitive Hypertension: Focus on Adrenal and Sympathetic Nervous Systems. J. Am. Soc. Nephrol 25, 1148–1155 (2014). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
36. Mu S et al. Epigenetic modulation of the renal β-adrenergic–WNK4 pathway in salt-sensitive hypertension. Nat. Med 17, 573–580 (2011). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
37. Harrison DG & Bernstein KE Inflammation and Immunity in Hypertension. Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease 60–69 (2018). doi: 10.1016/b978-0-323-42973-3.00007-x [DOI] [Google Scholar]
38. Devallière J & Charreau B The adaptor Lnk (SH2B3): An emerging regulator in vascular cells and a link between immune and inflammatory signaling. Biochem. Pharmacol 82, 1391–1402 (2011). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
39. Rodriguez-Iturbe B Autoimmunity in the Pathogenesis of Hypertension. Hypertens. (Dallas, Tex. 1979) 67, 477–83 (2016). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
40. Mattson DL et al. Genetic mutation of recombination activating gene 1 in Dahl salt-sensitive rats attenuates hypertension and renal damage. AJP Regul. Integr. Comp. Physiol 304, R407–R414 (2013). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
41. Mancia G et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertens 31, 1281–1357 (2013). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
42. Sacks FM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N. Engl. J. Med 344, 3–10 (2001). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
43. Forouzanfar MH et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. JAMA 317, 165 (2017). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
44. Rapsomaniki E et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. Lancet 383, 1899–1911 (2014). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
45. Stamler J, Stamler R & Neaton JD Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. Arch. Intern. Med 153, 598–615 (1993). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
46. Whelton PK Epidemiology and the Prevention of Hypertension. J. Clin. Hypertens 6, 636–642 (2004). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
47. Hall ME & Hall JE Pathogenesis of Hypertension. Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease 33–51 (2018). doi: 10.1016/b978-0-323-42973-3.00005-6 [DOI] [Google Scholar]
48. Aburto NJ et al. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. BMJ 346, f1326 (2013). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
49. He FJ, Li J & Macgregor GA Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ 346, f1325 (2013). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
50. WHO| Guideline Sodium intake for adults and children Sodium intake for adults and children [PubMed]

51. Appel LJ et al. Dietary Approaches to Prevent and Treat Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension 47, 296–308 (2006). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
52. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. BMJ 297, 319–328 (1988). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
53. Bibbins-Domingo K et al. Projected Effect of Dietary Salt Reductions on Future Cardiovascular Disease. N. Engl. J. Med 362, 590–599 (2010). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar
54. Graudal NA, Hubeck-Graudal T & Jurgens G Effects of Low-Sodium Diet vs. High-Sodium Diet on Blood Pressure, Renin, Aldosterone, Catecholamines, Cholesterol, and Triglyceride (Cochrane Review). Am. J. Hypertens 25, 1–15 (2012). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
55. He FJ & MacGregor GA Reducing Population Salt Intake-Time for Global Action. J. Clin. Hypertens 17, 10–13 (2014). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
56. Chalmers J et al. Australian National Health and Medical Research Council dietary salt study in mild hypertension. J. Hypertens. Suppl 4, S629–37 (1986). [PubMed] [Google Scholar]
57. Börjesson M, Onerup A, Lundqvist S & Dahlöf B Physical activity and exercise lower blood pressure in individuals with hypertension: narrative review of 27 RCTs. Br. J. Sports Med 50, 356–361 (2016). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
58. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA & Ferdinand KC Uncontrolled and Apparent Treatment Resistant Hypertension in the United States, 1988 to 2008. Circulation 124, 1046–1058 (2011). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
59. Stevens VJ Long-Term Weight Loss and Changes in Blood Pressure: Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase II. Ann. Intern. Med 134, 1 (2001). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
60. Sjöström CD, Lystig T & Lindroos AK Impact of weight change, secular trends and ageing on cardiovascular risk factors: 10-year experiences from the SOS study. Int. J. Obes 35, 1413–1420 (2011). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
61. Ettehad D et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet 387, 957–967 (2016). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
62. Garjón J et al. First-line combination therapy versus first-line monotherapy for primary hypertension. in Cochrane Database of Systematic Reviews (John Wiley & Sons, Ltd, 2017). doi: 10.1002/14651858.cd010316.pub2 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
63. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 362, 1527–1535 (2003). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
64. .Bernard E, Goutelle S, Bertrand Y & Bleyzac N Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction of Calcium Channel Blockers With Cyclosporine in Hematopoietic Stem Cell Transplant Children. Ann. Pharmacother 48, 1580–1584 (2014). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
65. Roush GC, Holford TR & Guddati AK Chlorthalidone Compared With Hydrochlorothiazide in Reducing Cardiovascular Events: Systematic Review and Network Meta-Analyses. Hypertension 59, 1110–1117 (2012). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

66. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S & Sica DA Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone: Antihypertensive and Metabolic Effects. Hypertension 65, 1041–1046 (2015). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
67. Seferovic JP et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. Lancet Diabetes Endocrinol 5, 333–340 (2017). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
68. Bosch J et al. Effect of Ramipril on the Incidence of Diabetes. N. Engl. J. Med 355, 1551–1562 (2006). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
69. Bakris GL et al. Metabolic Effects of Carvedilol vs Metoprolol in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. JAMA 292, 2227 (2004). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
70. Seferovic JP et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. Lancet Diabetes Endocrinol 5, 333–340 (2017). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
71. Bobrie G et al. Sequential nephron blockade versus sequential renin–angiotensin system blockade in resistant hypertension. J. Hypertens 30, 1656–1664 (2012). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
72. Bhatt DL et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. N. Engl. J. Med 370, 1393–1401 (2014). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
73. Heusser K et al. Carotid Baroreceptor Stimulation, Sympathetic Activity, Baroreflex Function, and Blood Pressure in Hypertensive Patients. Hypertension 55, 619–626 (2010). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
74. Bisognano JD et al. Baroreflex Activation Therapy Lowers Blood Pressure in Patients With Resistant Hypertension. J. Am. Coll. Cardiol 58, 765–773 (2011). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
75. Moselakgomo, K.V.; van Staden, M. Diagnostic comparison of Centers for Disease Control and Prevention and International Obesity Task Force criteria for obesity classification in South African children. Afr. J. Prim. Health Care Fam. Med. 2017, 9, e1–e7. [Google Scholar] [CrossRef]
76. Ross, R.; Neeland, I.J.; Yamashita, S.; Shai, I.; Seidell, J.; Magni, P.; Santos, R.D.; Arsenault, B.; Cuevas, A.; Hu, F.B.; et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: A Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. Nat. Rev. Endocrinol. 2020, 16, 177–189. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
77. Finkelstein, E.A.; Khavjou, O.A.; Thompson, H.; Trogdon, J.G.; Pan, L.; Sherry, B.; Dietz, W. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. Am. J. Prev. Med. 2012, 42, 563–570. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
78. Janssen, I.; Katzmarzyk, P.T.; Ross, R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. Am. J. Clin. Nutr. 2004, 79, 379–384. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
79. Fahed, G.; Aoun, L.; Bou Zerdan, M.; Allam, S.; Bou Zerdan, M.; Bouferraa, Y.; Assi, H.I. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 786. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

80. Brown, C.D.; Higgins, M.; Donato, K.A.; Rohde, F.C.; Garrison, R.; Obarzanek, E.; Ernst, N.D.; Horan, M. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. Obes. Res. 2000, 8, 605–619. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
81. Shihab, H.M.; Meoni, L.A.; Chu, A.Y.; Wang, N.-Y.; Ford, D.E.; Liang, K.-Y.; Gallo, J.J.; Klag, M.J. Body mass index and risk of incident hypertension over the life course: The Johns Hopkins Precursors Study. Circulation 2012, 126, 2983–2989. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
82. Forman, J.P.; Stampfer, M.J.; Curhan, G.C. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. JAMA 2009, 302, 401–411. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
83. Wilson, P.W.F.; D'Agostino, R.B.; Sullivan, L.; Parise, H.; Kannel, W.B. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: The Framingham experience. Arch. Intern. Med. 2002, 162, 1867–1872. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
84. Landi, F.; Calvani, R.; Picca, A.; Tosato, M.; Martone, A.M.; Ortolani, E.; Sisto, A.; D'Angelo, E.; Serafini, E.; Desideri, G.; et al. Body Mass Index is Strongly Associated with Hypertension: Results from the Longevity Check-up 7+ Study. Nutrients 2018, 10, 1976. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
85. Furukawa, S.; Fujita, T.; Shimabukuro, M.; Iwaki, M.; Yamada, Y.; Nakajima, Y.; Nakayama, O.; Makishima, M.; Matsuda, M.; Shimomura, I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. J. Clin. Investig. 2004, 114, 1752–1761. [Google Scholar] [CrossRef]
86. Appel, L.J. Overweight, Obesity, and Weight Reduction in Hypertension—UpToDate. 2021. Available online: https://www.uptodate.com/contents/overweight-obesity-and-weight-reduction-in-hypertension?source=history_widget (accessed on 18 June 2022).
87. Neeland, I.J.; Gupta, S.; Ayers, C.R.; Turer, A.T.; Rame, J.E.; Das, S.R.; Berry, J.D.; Khera, A.; McGuire, D.K.; Vega, G.L.; et al. Relation of regional fat distribution to left ventricular structure and function. Circ. Cardiovasc. Imaging 2013, 6, 800–807. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
88. Inoguchi, T.; Li, P.; Umeda, F.; Yu, H.Y.; Kakimoto, M.; Imamura, M.; Aoki, T.; Etoh, T.; Hashimoto, T.; Naruse, M.; et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C—Dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. Diabetes 2000, 49, 1939–1945. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
89. Kotsis, V.; Jordan, J.; Micic, D.; Finer, N.; Leitner, D.R.; Toplak, H.; Tokgozoglu, L.; Athyros, V.; Elisaf, M.; Filippatos, T.D.; et al. Obesity and cardiovascular risk: A call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: Part A: Mechanisms of obesity induced hypertension, diabetes and dyslipidemia and practice guidelines for treatment. J. Hypertens. 2018, 36, 1427–1440. [Google Scholar] [CrossRef]
90. Schwartz, A.R.; Patil, S.P.; Laffan, A.M.; Polotsky, V.; Schneider, H.; Smith, P.L. Obesity and Obstructive Sleep Apnea: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Approaches. Proc. Am. Thorac. Soc. 2008, 5, 185–192. [Google Scholar] [CrossRef]
91. Salman, L.A.; Shulman, R.; Cohen, J.B. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. Curr. Cardiol. Rep. 2020, 22, 6. [Google Scholar] [CrossRef]
92. Lu, S.C.; Akanji, A.O. Leptin, Obesity, and Hypertension: A Review of Pathogenetic Mechanisms. Metab. Syndr. Relat. Disord. 2020, 18, 399–405. [Google Scholar] [CrossRef]

93. Xi, Y.; Gao, W.; Zheng, K.; Lv, J.; Yu, C.; Wang, S.; Huang, T.; Sun, D.; Liao, C.; Pang, Y.; et al. The Roles of Genetic and Early-Life Environmental Factors in the Association Between Overweight or Obesity and Hypertension: A Population-Based Twin Study. Front. Endocrinol. 2021, 12, 743962. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
94. Shams, E.; Kamalumpundi, V.; Peterson, J.; Gismondi, R.A.; Oigman, W.; de Gusmão Correia, M.L. Highlights of mechanisms and treatment of obesity-related hypertension. J. Hum. Hypertens. 2022, 36, 785–793. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
95. Melka, M.G.; Bernard, M.; Mahboubi, A.; Abrahamowicz, M.; Paterson, A.; Syme, C.; Lourdusamy, A.; Schumann, G.; Leonard, G.T.; Perron, M.; et al. Genome-Wide Scan for Loci of Adolescent Obesity and Their Relationship with Blood Pressure. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012, 97, E145–E150. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
96. He, D.; Fu, M.; Miao, S.; Hotta, K.; Chandak, G.R.; Xi, B. FTO gene variant and risk of hypertension: A meta-analysis of 57,464 hypertensive cases and 41,256 controls. Metabolism 2014, 63, 633–639. [Google Scholar] [CrossRef]
97. Mahmoud, A.M. An Overview of Epigenetics in Obesity: The Role of Lifestyle and Therapeutic Interventions. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 1341. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
98. Toplak, H.; Woodward, E.; Yumuk, V.; Oppert, J.-M.; Halford, J.C.G.; Frühbeck, G. 2014 EASO Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs. Obes. Facts 2015, 8, 166–174. [Google Scholar] [CrossRef]
99. Wolfe, B.M.; Kvach, E.; Eckel, R.H. Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery. Circ. Res. 2016, 118, 1844–1855. [Google Scholar] [CrossRef]
100. Casteels, M.; Croes, K.; van Veldhoven, P.P.; Mannaerts, G.P. Aminotriazole is a potent inhibitor of alpha-oxidation of 3-methyl-substituted fatty acids in rat liver. Biochem. Pharmacol. 1994, 48, 1973–1975. [Google Scholar] [CrossRef]
101. Maiorino, M.; Schisano, B.; Di Palo, C.; Vietri, M.; Cioffi, M.; Giugliano, G.; Esposito, K. Interleukin-20 circulating levels in obese women: Effect of weight loss. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2010, 20, 180–185. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
102. Scrocchi, L.A.; Drucker, D.J. Effects of aging and a high fat diet on body weight and glucose tolerance in glucagon-like peptide-1 receptor -/- mice. Endocrinology 1998, 139, 3127–3132. [Google Scholar] [CrossRef]
103. Toplak, H.; Woodward, E.; Yumuk, V.; Oppert, J.-M.; Halford, J.C.G.; Frühbeck, G. 2014 EASO Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs. Obes. Facts 2015, 8, 166–174. [Google Scholar] [CrossRef]
104. Campbell, J.E.; Drucker, D.J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. Cell Metab. 2013, 17, 819–837. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
105. Vilsbøll, T.; Christensen, M.; Junker, A.E.; Knop, F.K.; Gluud, L.L. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: Systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ 2012, 344, d7771. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
106. Meier, J.J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. Nat. Rev. Endocrinol. 2012, 8, 728–742. [Google Scholar] [CrossRef]
107. Tsapas, A.; Karagiannis, T.; Kakotrichi, P.; Avgerinos, I.; Mantsiou, C.; Tousinas, G.; Manolopoulos, A.; Liakos, A.; Malandris, K.; Matthews, D.R.; et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2

diabetes: A systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes. Metab. 2021, 23, 2116–2124. [Google Scholar] [CrossRef]
108. Wilding, J.; van Gaal, L.; Rissanen, A.; Vercruysse, F.; Fitchet, M.; OBES-002 Study Group. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2004, 28, 1399–1410. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
109. Gadde, K.M.; Allison, D.B.; Ryan, D.H.; Peterson, C.A.; Troupin, B.; Schwiers, M.L.; Day, W.W. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2011, 377, 1341–1352. [Google Scholar] [CrossRef]
110. Garvey, W.T.; Ryan, D.H.; Look, M.; Gadde, K.M.; Allison, D.; A Peterson, C.; Schwiers, M.; Day, W.W.; Bowden, C.H. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): A randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. Am. J. Clin. Nutr. 2012, 95, 297–308. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
111. Billes, S.K.; Sinnayah, P.; Cowley, M.A. Naltrexone/bupropion for obesity: An investigational combination pharmacotherapy for weight loss. Pharmacol. Res. 2014, 84, 1–11. [Google Scholar] [CrossRef]
112. Cohen, J.B.; Gadde, K.M. Weight Loss Medications in the Treatment of Obesity and Hypertension. Curr. Hypertens. Rep. 2019, 21, 16. [Google Scholar] [CrossRef]
113. Naguib, Y.M.; Samaka, R.M.; Rizk, M.S.; Ameen, O.; Motawea, S.M. Countering adipose tissue dysfunction could underlie the superiority of telmisartan in the treatment of obesity-related hypertension. Cardiovasc. Diabetol. 2021, 20, 70. [Google Scholar] [CrossRef]
114. Casteels, M.; Croes, K.; van Veldhoven, P.P.; Mannaerts, G.P. Aminotriazole is a potent inhibitor of alpha-oxidation of 3-methyl-substituted fatty acids in rat liver. Biochem. Pharmacol. 1994, 48, 1973–1975. [Google Scholar] [CrossRef]
115. Wang, J.; Lazar, M.A. Bifunctional role of Rev-erbalpha in adipocyte differentiation. Mol. Cell. Biol. 2008, 28, 2213–2220. [Google Scholar] [CrossRef]
116. Nunes-Souza, V.; Dias-Júnior, N.M.; Eleutério-Silva, M.A.; Ferreira-Neves, V.P.; Moura, F.A.; Alenina, N.; Bader, M.; Rabelo, L.A. 3-Amino-1,2,4-Triazole Induces Quick and Strong Fat Loss in Mice with High Fat-Induced Metabolic Syndrome. Oxidative Med. Cell. Longev. 2020, 2020, 3025361. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
117. Scrocchi, L.A.; Drucker, D.J. Effects of aging and a high fat diet on body weight and glucose tolerance in glucagon-like peptide-1 receptor -/- mice. Endocrinology 1998, 139, 3127–3132. [Google Scholar] [CrossRef]
118. Miyawaki, K.; Yamada, Y.; Ban, N.; Ihara, Y.; Tsukiyama, K.; Zhou, H.; Fujimoto, S.; Oku, A.; Tsuda, K.; Toyokuni, S.; et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. Nat. Med. 2002, 8, 738–742. [Google Scholar] [CrossRef]
119. Bates, H.E.; Campbell, J.E.; Ussher, J.R.; Baggio, L.L.; Maida, A.; Seino, Y.; Drucker, D.J. Gipr is essential for adrenocortical steroidogenesis; however, corticosterone deficiency does not mediate the favorable metabolic phenotype of Gipr(-/-) mice. Diabetes 2012, 61, 40–48. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
120. Considine, R.V. Human leptin: An adipocyte hormone with weight-regulatory and endocrine functions. Semin. Vasc. Med. 2005, 5, 15–24. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

121. Montague, C.; Farooqi, S.; Whitehead, J.; Soos, M.A.; Rau, H.; Wareham, N.J.; Sewter, C.P.; Digby, J.E.; Mohammed, S.N.; Hurst, J.A.; et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. Nature 1997, 387, 903–908. [Google Scholar] [CrossRef]
122. Yue, F.; Du, L.; Wang, R.; Han, B.; Zhang, X.; Yao, Z.; Zhang, W.; Cai, C.; Zhang, Z.; Xu, K. In vivo Protein Interference: Oral Administration of Recombinant Yeast-Mediated Partial Leptin Reduction for Obesity Control. Front. Microbiol. 2022, 13, 923656. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
123. Lau, D.C.W.; Erichsen, L.; Francisco, A.M.; Satylganova, A.; le Roux, C.W.; McGowan, B.; Pedersen, S.D.; Pietiläinen, K.H.; Rubino, D.; Batterham, R.L. Once-weekly cagrilintide for weight management in people with overweight and obesity: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, dose-finding phase 2 trial. Lancet 2021, 398, 2160–2172. [Google Scholar] [CrossRef]
124. Bailey, R.; Walker, C.S.; Ferner, A.; Loomes, K.; Prijic, G.; Halim, A.; Whiting, L.; Phillips, A.; Hay, D. Pharmacological characterization of rat amylin receptors: Implications for the identification of amylin receptor subtypes. Br. J. Pharmacol. 2012, 166, 151–167. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
125. Hjuler, S.T.; Gydesen, S.; Andreassen, K.V.; Pedersen, S.L.K.; Hellgren, L.I.; Karsdal, M.A.; Henriksen, K. The dual amylin- and calcitonin-receptor agonist KBP-042 increases insulin sensitivity and induces weight loss in rats with obesity. Obesity 2016, 24, 1712–1722. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
126. Tschöp, M.; Smiley, D.L.; Heiman, M.L. Ghrelin induces adiposity in rodents. Nature 2000, 407, 908–913. [Google Scholar] [CrossRef]
127. Ge, X.; Yang, H.; Bednarek, M.A.; Galon-Tilleman, H.; Chen, P.; Chen, M.; Lichtman, J.S.; Wang, Y.; Dalmas, O.; Yin, Y.; et al. LEAP2 Is an Endogenous Antagonist of the Ghrelin Receptor. Cell Metab. 2018, 27, 461–469.e6. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
128. Mani, B.K.; Puzziferri, N.; He, Z.; Rodriguez, J.A.; Osborne-Lawrence, S.; Metzger, N.P.; Chhina, N.; Gaylinn, B.; Thorner, M.O.; Thomas, E.L.; et al. LEAP2 changes with body mass and food intake in humans and mice. J. Clin. Investig. 2019, 129, 3909–3923. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]