

EPIDEMIOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL ASSOCIADA À OBESIDADE

Sandra Roberta Gouvêa Ferreira¹, Maria Teresa Zanella²

É conhecida a crescente prevalência de doenças crônicas não-transmissíveis nas populações, entre estas a obesidade e a hipertensão arterial (HA). Integram a síndrome metabólica com outras doenças, cujo elo de ligação é a resistência à insulina. A obesidade é apontada como um dos principais fatores de risco para HA, em adultos e crianças. Estudos em animais e humanos demonstraram o potencial do ganho de peso de elevar a pressão arterial. Estudos epidemiológicos relatam aumentos de três a oito vezes na frequência de HA entre indivíduos obesos. Considerando a população hipertensa, a prevalência de obesidade é consideravelmente maior quando comparada aos normotensos. Embora a associação de obesidade e HA seja amplamente reconhecida, os mecanismos responsáveis pelas alterações pressóricas induzidas pelo aumento de peso ainda não estão completamente esclarecidos. Tentativas de explicar as elevações da pressão arterial na obesidade apenas por fatores hemodinâmicos não foram convincentes, pois diferenças hemodinâmicas entre obesos e não-obesos desaparecem quando os parâmetros são ajustados para a superfície corporal. Por outro lado, a hipótese de que a obesidade contribuiria para elevação dos níveis pressóricos via deterioração da sensibilidade periférica à insulina e hiperinsulinemia compensatória tem recebido grande ênfase. Vários autores detectaram correlação entre níveis de insulina e pressão arterial, embora este não tenha sido um achado constante, na dependência do grupo étnico e do grau de obesidade. Ações da insulina, como retenção renal de sódio e estímulo da atividade simpática, corroboram para essa proposta. Apesar das evidências clínicas e epidemiológicas da associação entre resistência à insulina e HA, em particular em obesos, a literatura carece de estudos prospectivos, de longa duração, para se afirmar sobre o possível papel da insulina na gênese de HA. Especialmente a distribuição abdominal da gordura corporal tem sido implicada na gênese de resistência à insulina. Segundo essa hipótese, os ácidos graxos livres originários do tecido adiposo intra-abdominal seriam os desencadeadores dessa condição, quando exageradamente produzidos no indivíduo obeso com excessiva adiposidade abdominal.

Palavras-chave: hipertensão arterial, obesidade, epidemiologia

Rev Bras Hipertens 2000;2:128-35

Universidade Federal de São Paulo, Unifesp/EPM, São Paulo, SP

¹ Professor Livre-Docente do Departamento de Medicina Preventiva

² Professor Titular da Disciplina de Endocrinologia, Departamento de Clínica Médica

Endereço para correspondência:

Dra. Sandra RG Ferreira

Prof. Adjunto Livre-docente – Departamento de Medicina Preventiva

Universidade Federal de São Paulo, Unifesp/EPM

Rua Botucatu, 740 – Vila Clementino – CEP 04023-062 – São Paulo – SP

Recebido para aprovação: 4/1/2000. Aceito para publicação: 6/2/2000.

INTRODUÇÃO

Análises da distribuição de doenças nas populações ao longo do tempo permitem identificá-las como problemas de saúde pública e projetar seu impacto em um futuro próximo. A doença cardiovascular mantém sua liderança como causa de mortalidade e, apesar da redução de certos fatores de risco como o tabagismo, ainda prevalecem os efeitos deletérios dos aumentos na

prevalência de outros, como a obesidade, a hipertensão arterial (HA) e o *diabetes mellitus*⁽¹⁾. As razões para a crescente prevalência dessas doenças nas populações são em parte conhecidas, devendo-se ressaltar o envelhecimento populacional. Ao lado disso, determinantes ambientais (consumo alimentar e padrão de atividade física inadequados) contribuem de modo significativo para a elevação da adiposidade corporal, que traz consigo uma série de comor-

bidades. Dentre estas, o enfoque nesse capítulo será a HA associada à obesidade, que, com o *diabetes mellitus*, a dislipidemia e a doença vascular aterosclerótica, integram a denominada síndrome metabólica, tendo como ela a "resistência à insulina"⁽²⁾. Essa condição tem sido definida como o estado no qual existe uma menor captação tecidual de glicose em resposta ao estímulo insulínico, freqüentemente é acompanhado de uma elevação compensatória dos níveis circulantes da insulina. Particularmente, a distribuição abdominal da gordura tem sido implicada na deterioração da sensibilidade tecidual à insulina e da tolerância à glicose e na elevação da pressão arterial⁽³⁾. A associação de HA, a intolerância à glicose e a dislipidemia à obesidade são conhecidas de longa data, assim como seu impacto sobre a morbidade e mortalidade cardiovascular⁽⁴⁻⁶⁾. A mortalidade associada à obesidade decorre de lesões sobre o sistema vascular, em particular no território coronariano. Os possíveis mecanismos envolvidos na causalidade dessas doenças não serão profundamente discutidos, mas sim aspectos epidemiológicos da HA associada à obesidade.

EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE

Estudos de grandes amostras populacionais revelam forte correlação entre o índice de massa corporal (IMC) e a gordura corporal e, ainda, aumento do risco de mortalidade à medida que cresce tal índice. Com base na constatação de que a partir de 25 kg/m² de IMC já se verifica incrementos nesse risco, a Organização Mundial da Saúde recomenda identificar não apenas pacientes obesos (IMC superior a 30 kg/m²), mas também um grupo de indivíduos adultos pré-obesos ou com sobrepeso (25 kg/m² e 29,9 kg/m²). Considerando esses critérios, os dados mundiais disponíveis sobre prevalência de obesidade são alarmantes. Estima-se que existam, atualmente, 100 milhões de indivíduos obesos no mundo⁽⁷⁾. Um inquérito nacional americano sobre saúde (*National Health and Nutrition Examination Survey - Nhanes III*), realizado entre 1988-94, nos EUA, revelou que 40% a 50% dos adultos apresentavam IMC superior a 25 kg/m² e 20% a 25% eram obesos. A situação é ainda mais preocupante na infância, considerando que o mesmo inquérito apontou 20% de crianças e adolescentes obesos⁽⁸⁾. Se a tendência atual de

crescente incidência não for revertida, estima-se que 100% da população americana será obesa no ano de 2230⁽⁹⁾.

Aumentos nas taxas de prevalência de obesidade são observados tanto em países desenvolvidos, como naqueles em desenvolvimento, excetuando-se as populações extremamente pobres. A epidemia de obesidade também atinge o Brasil, segundo apontam os inquéritos nacionais realizados nos anos de 1975 e 1989⁽¹⁰⁾, que registraram elevações na freqüência de obesidade nesse período, para ambos os sexos e para todos os estratos socioeconômicos. Em 1989, níveis modestos de riqueza mostraram-se compatíveis com altas taxas de obesidade, sobretudo entre as mulheres (13,3%). Análises da tendência secular da obesidade não deixam dúvida sobre seu enorme potencial de expansão, inclusive entre as crianças e adolescentes. Dados do inquérito Pesquisa Nacional sobre Demografia e Saúde - PNDS comprovam que da década de 80 para os anos 90 houve elevação acentuada na prevalência de obesidade em todas as faixas etárias, destacando-se o aumento relativo da doença em adolescentes do sexo masculino (137%) e em mulheres adultas (67%)⁽¹⁰⁾. Considerando ser a obesidade um fator de risco cardiovascular independente e ainda suas freqüentes associações com outros como a HA, o diabetes e a dislipidemia, pode-se vislumbrar as implicações dessa constatação sobre a saúde da nossa população. De fato, a importância da relação entre o grau de adiposidade corporal e a incidência de doenças cardiovasculares já fora consistentemente demonstrada desde o Estudo de Framingham, no qual 5.209 indivíduos de ambos os sexos foram acompanhados por 26 anos⁽¹¹⁾. Análises multivariadas revelaram que o percentual de excesso de peso dos homens, ajustado para idade, tabagismo, pressão arterial, níveis séricos de colesterol, presença de intolerância à glicose e hipertrofia de ventrículo esquerdo, era preditivo de doença coronariana, insuficiência cardíaca e morte por coronariopatia. Mais significantes ainda foram as associações independentes do peso das mulheres com doença coronariana, cerebrovascular, insuficiência cardíaca e morte de natureza cardiovascular. Observaram, também, que para ambos os sexos, o ganho de peso durante a vida adulta aumenta o risco de ocorrência de eventos

cardiovasculares. Posteriormente, dados do *Nurse's Health Study* corroboraram para um efeito adverso da obesidade e do ganho progressivo de peso sobre o perfil metabólico e o risco cardiovascular^(12,13). Nossos achados, obtidos em estudo epidemiológico na comunidade nipo-brasileira de Bauru, SP, reforçaram o papel desfavorável do acúmulo de adiposidade corporal para doença cardiovascular no contexto da síndrome metabólica⁽¹⁴⁾. Estudo sobre a incidência em cinco anos de HA em afro-americanos também concluiu que o peso basal desses indivíduos era fator preditivo independente para aumento dos níveis pressóricos⁽¹⁵⁾.

Dentre os mecanismos determinantes do alto risco cardiovascular observado nos indivíduos obesos, aventa-se a participação da hiperinsulinemia, decorrente da resistência tecidual à ação insulínica. Concordante com essa hipótese é o *Quebec Cardiovascular Study*, no qual, avaliando-se cerca de 4.500 homens, detectou associação da hiperinsulinemia à coronariopatia, independente de outros fatores de risco⁽¹⁶⁾; no entanto, o *Paris Prospective Study* ainda questiona se o nível circulante de insulina *per se* seria, de fato, causa direta das complicações vasculares⁽¹⁷⁾.

Não apenas obesidade, mas também a HA tem sido associada à resistência à insulina. Ferrannini e cols.⁽¹⁸⁾ demonstraram por *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico que a HA *per se* poderia representar um estado de resistência à insulina. Uma linha de investigação postula que alterações vasculares intrínsecas da HA essencial, presentes na musculatura esquelética, é que seriam geradoras da resistência à insulina⁽¹⁹⁾. De acordo com essa hipótese, uma rarefação de capilares no tecido muscular minimizaria as ações da insulina reguladoras do fluxo sanguíneo, por meio das quais esse hormônio promove a captação de glicose. Assim, uma base hemodinâmica seria determinante da condição de reduzida sensibilidade tecidual à insulina observada na HA, independente da presença da obesidade.

Desse modo, sugere-se que, em conjunto, obesidade e HA poderiam potencializar um estado de resistência à insulina e/ou à hiperinsulinemia, predispondo à ocorrência de eventos cardiovasculares. Essa condição não raramente é observada, uma vez que a obesidade pode ser a própria geradora da elevação nos níveis pressóricos.

IMPLICAÇÕES DA OBESIDADE SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL

Independente da presença da obesidade, a HA *per se* representa um dos mais amplamente reconhecidos fatores de risco para morbidade e mortalidade cardiovascular^(20,21). Uma vez presente, a obesidade, por diversos mecanismos⁽²²⁻²⁴⁾, contribui para a ocorrência da HA, sendo considerada um dos seus principais fatores de risco, tanto em adultos como em crianças^(25,26).

De fato, verifica-se que a prevalência de obesidade entre indivíduos hipertensos é consideravelmente maior quando comparada aos normotensos. Analisando-se sob o ângulo da obesidade, a literatura reporta aumentos de três a oito vezes na frequência de HA entre os obesos⁽²⁷⁾, sendo que o índice de massa corporal elevado poderia explicar até 30% dos casos da doença⁽²⁸⁾. No estudo de Framingham, 70% dos casos de HA em homens e 61% nas mulheres puderam ser atribuídos diretamente ao excesso de adiposidade⁽¹¹⁾. Estimou-se que para cada quilograma de peso adquirido pelos participantes, a pressão arterial sistólica se elevava em 1 mmHg. Em contrapartida, outros estudos fornecem evidências convincentes de que a perda de peso ainda que discreta determina não apenas queda da pressão arterial, mas também melhora de outras alterações metabólicas e redução de mortalidade^(29,30).

É aceito que o ganho de peso que ocorre habitualmente com a idade representa um dos mecanismos de elevação da pressão arterial. Entretanto, mesmo em faixas etárias jovens, permanece a relação da adiposidade corporal com os níveis pressóricos. Estudo epidemiológico, realizado junto à força de trabalho da cidade de São Paulo, avaliou a prevalência de HA em uma faixa etária entre 15 e 65 anos⁽³¹⁾. A frequência de sobrepeso entre 1.411 mulheres foi de 13,5% (36,5% naquelas com idade > 35 anos e 9,1% com idade < 35 anos). Mesmo entre as mulheres mais jovens, notou-se que os níveis de pressão arterial diastólica se elevavam com o aumento do IMC, passando de um valor médio de 66,9 mmHg para 77,8 mmHg naquelas com IMC respectivamente < e > 25 kg/m².

As tentativas de explicar as elevações da pressão arterial na obesidade unicamente por fatores hemodinâmicos não foram bem-sucedidas. Sugeriu-se que, nos obesos, haveria substancial elevação do débito cardíaco, com conseqüente

elevação dos níveis pressóricos^(32,33). No entanto, posteriormente demonstrou-se que tais diferenças hemodinâmicas entre indivíduos obesos e não-obesos desapareciam quando esses parâmetros eram ajustados para a superfície corporal⁽³⁴⁾. Por outro lado, a hipótese de que a obesidade contribuiria para elevação, os níveis pressóricos via deterioração da sensibilidade periférica à insulina e hiperinsulinemia compensatória têm recebido grande ênfase na literatura. Numerosos autores detectaram correlação entre níveis de insulina e pressão arterial, embora este não tenha sido um achado constante, na dependência do grupo étnico e do grau de obesidade dos indivíduos estudados⁽³⁵⁻⁴⁰⁾. Em americanos não-diabéticos, de origem mexicana ou não, e em estudo israelense que incluiu indivíduos com e sem diabetes, a associação entre níveis mais elevados de insulinemia e de pressão arterial foi demonstrada, independente da obesidade⁽⁴¹⁻⁴³⁾. Além da insulina, a associação de seu precursor a risco cardiovascular também tem sido aventada^(38,44). Com base no achado de associação entre a relação molar pró-insulina/insulina aumentada e HA, propôs-se que não apenas a insulina, mas também a pró-insulina, desproporcionalmente elevada, poderiam representar marcador da síndrome de resistência à insulina⁽⁴⁵⁾. De fato, nosso estudo em nipo-brasileiros foi concordante com a hipótese da associação de ambos, níveis de insulina e pró-insulina à HA⁽⁴⁶⁾. Convém lembrar, no entanto, das limitações dos estudos transversais em estabelecer relações causais entre essas variáveis.

Inúmeras ações da insulina corroboram para essa hipótese, como retenção renal de sódio^(22,24,47), estímulo da atividade simpática^(23,48,49) e modulação da endotelina circulante⁽⁵⁰⁾. Apesar das evidências clínicas e epidemiológicas da associação entre resistência à insulina e HA^(35,38-40,42), em particular em indivíduos obesos^(23,36,37,41), a literatura ainda carece de estudos prospectivos, de longa duração, para se afirmar sobre o possível papel da insulina na gênese de HA. Os efeitos da crônica elevação da insulinemia foram estudados apenas em animais⁽⁵¹⁾, tendo sido sugerido que hiperinsulinemia não deve ser unicamente responsabilizada pela HA associada à obesidade, e que mecanismos adicionais devam contribuir para manutenção de níveis pressóricos elevados⁽²²⁾.

ADIPOSIDADE ABDOMINAL, RESISTÊNCIA À INSULINA E HIPERTENSÃO ARTERIAL

O reconhecimento de que a adiposidade abdominal confere elevado risco cardiovascular^(52,53) contribuiu para a compreensão de associações de doenças, como a da obesidade à HA. A adiposidade abdominal é definida como a massa de gordura localizada na região do abdômen, quer subcutânea, quer intra-abdominal. Essa forma de distribuição da gordura corporal tem sido implicada na gênese de resistência à insulina⁽⁵⁴⁾, o que poderia explicar o achado nos estudos epidemiológicos de risco aumentado de HA nos indivíduos obesos⁽⁵⁵⁾.

Ao lado de métodos precisos e dispendiosos de mensuração da deposição abdominal da gordura, como é o caso da tomografia computadorizada, medidas antropométricas também têm sido empregadas com a finalidade de estimá-la. Em estudos populacionais, a razão entre as circunferências da cintura e do quadril tem mostrado consistentes correlações com uma série de doenças, especialmente as integrantes da síndrome metabólica^(56,57). Essas observações levaram à hipótese de um envolvimento etiopatogênico da deposição intra-abdominal de gordura (visceral) para a resistência à insulina. De acordo com Bjorntorp⁽⁵⁴⁾, ácidos graxos livres produzidos pelo tecido adiposo intra-abdominal seriam os desencadeadores dessa condição. É conhecida alta atividade lipolítica desse tecido⁽⁵⁸⁾, no qual a ligação da insulina a seus receptores é menos efetiva⁽⁵⁹⁾. Na vigência de excesso de tecido adiposo intra-abdominal supõe-se produção excessiva de ácidos graxos livres, que são liberados para circulação geral e portal, determinando efeitos indesejáveis. Dentre estes, os ácidos graxos livres excessivos comprometem a resposta tecidual à insulina e reduzem o transporte de glicose⁽⁶⁰⁾. No fígado, estimulam a síntese de VLDL, elevando os níveis séricos de colesterol e triglicérides. A resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória favorecem a elevação da pressão arterial por mecanismos já descritos anteriormente. A presença de distúrbios do metabolismo glicolipídico e níveis pressóricos elevados concorreriam para a elevada incidência de doença aterosclerótica, encontrada em indivíduos com deposição abdominal de gordura.

A literatura fornece evidências que corroboram para essa hipótese, à medida que mostra um paralelismo entre a presença de adiposidade

abdominal e níveis pressóricos elevados. Em mulheres japonesas obesas⁽⁶¹⁾ e em nipo-americanos⁽⁶²⁾ já fora detectada correlação entre acúmulo intra-abdominal de gordura e HA. O mesmo achado foi confirmado entre os norte-americanos caucasóides, de origem mexicana e não-mexicana⁽³⁾. Estimou-se que o risco de HA na população americana poderia ser potencialmente diminuído, se a circunferência da cintura dos homens fosse reduzida para valores inferiores a 102 cm e das mulheres inferiores a 88 cm.

Em resumo, com base em dados levantados, não há dúvidas quanto à existência da associação de obesidade à HA. Estudos experimentais e em humanos também comprovam ser a obesidade um

fator de risco capaz de provocar aumento nos níveis pressóricos. Apesar de diversos mecanismos terem sido propostos para explicar elevação da pressão arterial nos indivíduos obesos, a fisiopatogênese da HA associada à obesidade não está completamente esclarecida. Há evidências sobre a participação da resistência à insulina e hiperinsulinemia, embora ainda não estejam disponíveis estudos prospectivos de longa duração que possam assegurá-la. A resistência à insulina se associa particularmente à distribuição abdominal da gordura corporal. Acredita-se que o elevado risco cardiovascular atribuído à adiposidade intra-abdominal esteja relacionado ao desenvolvimento da síndrome metabólica, da qual participam a obesidade e a HA entre outras.

EPIDEMIOLOGY OF OBESITY - ASSOCIATED ARTERIAL HYPERTENSION

Sandra Roberta Gouvêa Ferreira, Maria Teresa Zanella

It is well known the increasing prevalence of non-communicable diseases in populations such as obesity and hypertension. Among others, these disorders are part of the metabolic syndrome which are linked by the insulin resistance. Obesity has been pointed as one of the most important risk factor for the development of hypertension in adults and children. Studies in animals and humans demonstrated the potential of weight gain to elevate blood pressure. Epidemiological studies have reported three to eight times increases in the frequency of hypertension among obese subjects. Considering the hypertensive population, the prevalence of obesity is considerably higher when compared with the normotensive subjects. Although the association between obesity and hypertension is widely recognized, the mechanisms responsible for weight-related changes in blood pressure remain obscure. Attempts to explain blood pressure elevation only due to hemodynamic disturbances were not convincing, since the hemodynamic differences between obesese and non-obesese disappear when the parameters are adjusted for body surface. On the other hand, the hypothesis that obesity contributes to increase blood pressure through deterioration of peripheral insulin sensitivity and compensatory hyperinsulinemia has received much support. Several investigators detected correlation between insulin and blood pressure levels, although this was not a constant finding, depending on ethnic group and degree of obesity. Insulin actions such as renal sodium retention and sympathetic stimulation have supported this hypothesis. Despite clinical and epidemiological evidences concerning the association between insulin resistance and hypertension, particularly among obesese, lack of long-term prospective studies does not allow to assure the role of insulin for the genesis of hypertension. Specially the abdominal distribution of body fat has been implicated in the genesis of insulin resistance. According to this hypothesis, free fatty acids derived from intra-abdominal adipose tissue, would be the trigger for this condition, when their production is exaggerated in obese subject with excessive abdominal adiposity.

Key words: arterial hypertension, obesity, epidemiology.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ragland DR, Buffler PA, Reingold AL, Syme SL, Buffler ML. Disease and injury in California with projections to the year 2007. *West J Med* 1998;168:378-99.
2. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-606.
3. Okosun IS, Prewitt TE, Cooper RS. Abdominal obesity in the United States: prevalence and attributed risk of hypertension. *J Hum Hypertens* 1999;13:425-30.
4. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease - six year follow-up experience - the Framingham Study. *Ann Int Med* 1961;55:33-50.
5. Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Int Med* 1989;149:1514-20.
6. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes and other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
7. Bjorntorp P. Obesity - an alarming international problem. *Scand J Nutr* 1996;40:111-112.
8. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes* 1998;22:39-47.
9. Foreyt J, Goodrick K. Commentary: The ultimate triumph of obesity. *Lancet* 1995;346:134-5.
10. Monteiro CA. Epidemiologia da obesidade. In: Obesidade. Halpern A, Matos AFG, Suplicy HL, Mancini MC, Zanella MT, eds. Lemos Editorial, São Paulo, 1998; p.15-30.
11. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PT, Castell WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: 26-year follow-up of participants of the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-77.
12. Colditz GA, Willet WC, Rotnitzky A, Manson B. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes in women. *Ann Int Med* 1995;122:481-6.
13. Manson JE, Willet WC, Stampfer MJ, Colditz GA. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995;333:677-85.
14. Gimeno SGA, Ferreira SRG, Cardoso MA, Franco LJ, Iunes M. Weight gain in adulthood and risk of developing glucose tolerance disturbance: a study of a Japanese-Brazilian population. *J Epidemiol* 2000;10:103-10.
15. Curtis AB, Strogatz DS, James SA, Raghunathan TE. The contribution of baseline weight and weight gain to blood pressure change in African-Americans: The Pitt Count Study. *Ann Epidemiol* 1998;8:497-503.
16. Lamarche B, Tchernof A, Mauriège P, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Despres JP. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA* 1998;279:1955-61.
17. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, Richard JL, Claude JR, Warnet JM, Rosselin GE, Eschwège. Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a health population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia* 1991;34:356-61.
18. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350-7.
19. Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, Hardin D. Skeletal muscle blood flow: a possible link between insulin resistance and blood flow. *Hypertension* 1993;21:129-35.
20. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. I. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 90 through 114 mmHg. *J Am Med Assoc* 1970;213:1143-52.
21. National Center for Health Statistics. Blood pressure levels and hypertension in persons ages 6-74 years: United States, 1976-80. (Advance data from vital and health statistics n° 84) (DHHS publication n° (PHS) 82-1250). Hyattsville, MD: Public Health Service, 1982.
22. Hall JE, Brands MW, Hildbrandt DA, Mizelle HL. Obesity-associated hypertension: hyperinsulinemia and renal mechanisms. *Hypertension* 1992;19(suppl I):I45-I55.
23. Landsberg L. Hyperinsulinemia: possible role in obesity induced hypertension. *Hypertension* 1992;19(suppl I):I61-6.
24. Gupta AK, Clark RV, Kirchner KA. Effects of insulin on renal sodium excretion. *Hypertension* 1992;19(suppl I):I78-82.
25. Stamler R, Stamler J, Reidlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure: findings in hypertension screening of one million Americans. *JAMA* 1978;240:1607-10.

26. Lauer RM, Connor WE, Leaverton PE, Reiter MA, Clarke WR. Coronary heart disease risk factors in school children: the Muscatine Study. *J Pediatr* 1975;86:697-708.
27. Rosenfeld J, Shohat J. Obesity and hypertension. In: Mild hypertension: recent advances. Gross F, Strasser T, eds. New York, Raven Press, 1983; p.197-208.
28. MacMahon SW, Blacket RB, MacDonald GJ. Obesity, alcohol consumption and blood pressure in Australian men and women. The National Heart Foundation of Australia Risk Factor Prevalence Study. *J Hypertens* 1984;2:85-91.
29. Sowers JR, Nyby M, Stern N, Beck F, Baron S, Catania R, Vlachis N. Blood pressure and hormone changes associated with weight reduction in the obese. *Hypertension* 1982;4:686-91.
30. Willianson DF, Pamuk E, Thun M. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40-64 years. *Am J Epidemiol* 1995;141:1128-41.
31. Debert-Ribeiro MB, Ribeiro AB, Stabile Neto C. Hypertension and economic activities in São Paulo, Brazil. *Hypertension* 1981;3(suppl II):233-7.
32. Messerli FH, Sundgaard-Riise K, Reisen E, Dreslinski G, Dunn FG, Frohlich E. Disparate cardiovascular effects of obesity and arterial hypertension. *Am J Med* 1983;74:808-12.
33. Raison HJ, Achimastos A, Bouthier J, London G, Safar M. Intravascular volume, extracellular fluid volume, and total body water in obese and non-obese hypertensive patients. *Am J Cardiol* 1983;51:165-70.
34. Rocchini AP. Cardiovascular regulation in obesity-induced hypertension. *Hypertension* 1992;19(suppl I):I56-60.
35. Denker PS, Pollock VE. Fasting insulin levels in essential hypertension: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1992;152:1649-51.
36. Weinsier RL, Norris DJ, Birch R, Bernstein RS, Pi-Sunyer FX, Yang MU, et al. Serum insulin and blood pressure in an obese population. *Int J Obes* 1986;10:11-7.
37. Manicardi V, Camellini L, Bellodi G, Coscelli C, Ferrannini E. Evidence for association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:1302-4.
38. Haffner SM, Mykkanen L, Stern MP, Valdez RA, Heisserman JA, Bowsher RR. Relationship of proinsulin and insulin to cardiovascular risk factors in non-diabetic subjects. *Diabetes* 1993;42:1297-302.
39. Every NR, Boybo EJ, Keane EM, Marshall JA, Rewers M, Hamman RF. Blood pressure, insulin, and C-peptide levels in San Luis Valley, Colorado. *Diabetes Care* 1993;16:1546-50.
40. Chen CH, Tsai ST, Chuang JH, Chang MS, Wang SP, Chou P. Population-based study of insulin, C-peptide and blood pressure in Chinese with normal glucose tolerance. *Am J Cardiol* 1995;76:585-8.
41. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985;75:809-17.
42. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic of primary hypertension independent of obesity. *Metab Clin Exp* 1990;39:167-74.
43. Haffner SM, Fong D, Hazuda HP, Pugh JA, Patterson JK. Hyperinsulinemia, upper body adiposity and cardiovascular risk factors in non-diabetics. *Metabolism* 1988;37:338-45.
44. Haffner SM. Insulin and blood pressure: fact or fantasy? *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:541-3. [Editorial]
45. Haffner SM, Mykkanen L, Valdez RA, Stern MP, Holloway DL, Monterrosa A, Bowsher RR. Disproportionately increased proinsulin levels are associated with the insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1806-10.
46. Ferreira SRG, Franco LJ, Gimeno SGA, Iochida LC, Iunes M. Is insulin or its precursor independently associated to hypertension? An epidemiological study in Japanese-Brazilians. *Hypertension* 1997;30[part 2]:641-5.
47. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *Lab Clin Invest* 1975;55:845-55.
48. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Landsberg L. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 1981;30:219-25.
49. Tuck ML. Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension. *Hypertension* 1992;19(suppl I):I67-77.

50. Ferri C, Bellini C, Desderi G, De Mattia G, Santucci A. Endogenous insulin modulates circulating endothelin-1 concentrations in humans. *Diabetes Care* 1996;19:504-6.
51. Brands MW, Mizelle HL, Gaillard CA, Hildebrandt DA, Hall JE. The hemodynamic response to chronic hyperinsulinemia in conscious dogs. *Am J Hypertens* 1991;4:164-8.
52. Larsson B, Svardstudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and cardiovascular disease and death: 13-year follow-up of participants in the Study of Men Born in 1913. *Br Med J* 1984;288:1401-4.
53. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjoström L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: 12-year follow-up of participants in the Population Study of Women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J* 1984;289:1261-3.
54. Bjorntorp R. The association between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand* 1988;723(suppl)121-34.
55. Troisi RJ, Weiss ST, Segal MR, Cassano PA, Vokonas PS, Landsberg L. The relationship of body fat distribution to blood pressure in normotensive men: the relationship of body fat distribution to blood pressure in normotensive men: the normative aging study. *Int J Obes* 1990;14:515-25.
56. Kissebah A, Vydelingum N, Murray R, Evans D, Hartz A, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:254-60.
57. McKeigue PM, Shah B, Marmot MG. Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. *Lancet* 1991;337:382-6.
58. Efendic S. Catecholamines and metabolism. III. Comparison between the regulation of lipolysis in omental and subcutaneous adipose tissue. *Acta Med Scand* 1970;187:477-83.
59. Bolinder J, Kager L, Ostman J, Arner P. Differences at the receptor and postreceptor levels between human omental and subcutaneous adipose tissue in the action of insulin on lipolysis. *Diabetes* 1983;32:117-29.
60. Ferrannini E, Barret EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA. Effects of fatty acid on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest* 1983;72:1737-44.
61. Kanai H, Matsuzawa Y, Kotani K, Keno Y, Kobatake T, Nagai Y, et al. Close correlation of intra-abdominal fat accumulation to hypertension in obese women. *Hypertension* 1990;16:484-90.
62. Boyko EJ, Leonetti DL, Bergstrom RW, Newell-Morris L, Fujimoto WY. Visceral adiposity, fasting plasma insulin, and blood pressure in Japanese-Americans. *Diabetes Care* 1995;18:174-81.