

OBESIDADE VISCERAL, RESISTÊNCIA À INSULINA E HIPERTENSÃO ARTERIAL

Henrique de Lacerda Suplicy

A associação de hipertensão arterial e obesidade está bem documentada. Também está bem demonstrada a associação da obesidade visceral com a hipertensão, que com a dislipidemia e a insulino-resistência, constituem a síndrome plurimetabólica.

A obesidade visceral é causada por vários fatores, entre os quais destacam-se: idade, genética, lipoproteíno lipase e hormônios (cortisol e esteróides sexuais).

O tecido adiposo intra-abdominal apresenta intensa atividade lipolítica, conseqüentemente, grandes quantidades de ácidos graxos livres chegam ao fígado, ocasionando três fenômenos: aumento da neoglicogênese, aumento da secreção de VLDL e insulino-resistência.

Apesar da associação entre obesidade e hipertensão estar bem estabelecida, sua patogênese ainda é obscura. Vários mecanismos têm sido propostos: hipervolemia, aumento na ingestão de sal, estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, merecendo um destaque especial a insulino-resistência/hiperinsulinemia.

Indiscutivelmente, a pressão arterial diminui com o emagrecimento. Modestas reduções de peso (3 a 5 kg) diminuem significativamente a pressão, possibilitando uma redução da medicação anti-hipertensiva.

A redução de peso é a maneira não farmacológica mais efetiva para controlar a hipertensão.

Palavras-chaves: obesidade visceral, hiperinsulinemia, hipertensão arterial.

Rev Bras Hipertens 2000;2:136-41

Professor de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Federal do Paraná

Rua Carlos de Carvalho, 2181 - Curitiba, Paraná - CEP 80730-201

Recebido para aprovação: 3/12/1999. Aceito para publicação: 4/3/2000.

HIPERTENSÃO ARTERIAL E OBESIDADE

A associação entre hipertensão arterial e obesidade é reconhecida há muitos anos⁽¹⁾ e está muito bem documentada. Resultados de inúmeros estudos epidemiológicos indicam que a obesidade é um importante e independente fator de risco para a hipertensão. Estudos populacionais mostram que a prevalência da hipertensão dobra em adultos jovens (20 a 39 anos) e é pelo menos 50% maior em adultos mais velhos (40 a 64 anos) com excesso de peso, quando comparados com indivíduos de peso normal⁽²⁾. Os estudos de Framingham⁽³⁾ revelam que um excesso de apenas 20% acima do peso ideal, aumenta em oito vezes a incidência de hipertensão arterial. A relação entre o peso corporal e a pressão arterial é verdadeira também em crianças⁽⁴⁾.

Dados do "National Health and Nutrition Examination Survey (Nhanes)" mostram que a prevalência de hipertensão arterial na população adulta dos Estados Unidos, no período de 1988 a 1991, dobrou a partir da quarta década de vida e aumentou, mais de seis vezes, a partir da sexta década, quando os dados foram comparados aos valores obtidos na faixa de idade de 30-39 anos. A mesma fonte indica que pelo menos um terço dos americanos são obesos. O fato preocupante é que o número de pacientes obesos está aumentando em proporções epidêmicas e a uma velocidade alarmante no mundo todo. No Brasil, levantamentos efetuados em 1975 e 1997 revelam que houve um aumento importante da prevalência da obesidade em ambos os sexos e em todas as faixas etárias e classes sociais.

OBESIDADE VISCERAL E HIPERTENSÃO ARTERIAL

Inúmeros estudos têm demonstrado a associação positiva entre a distribuição de gordura corporal e a pressão arterial^(5,6,7). A obesidade visceral, típica do sexo masculino, também chamada de abdominal, androgênica ou tipo maçã, é a que mais está associada à hipertensão arterial, ao contrário da distribuição de gordura própria do sexo feminino, também chamada de ginecóide ou tipo pêra.

A obesidade visceral compreende o tecido adiposo encontrado no abdômen e que envolve os órgãos internos. Em 1988, Reaven⁽⁸⁾ chamou de síndrome X a associação de hipertensão, dislipidemia, obesidade visceral e intolerância à glicose. Essa associação recebeu também a denominação de "Quarteto da morte"⁽⁹⁾, "Síndrome de resistência à insulina"⁽¹⁰⁾, "Síndrome plurimetabólica"⁽¹¹⁾, "Síndrome do novo mundo", "Síndrome insulínica e metabólica", entre outras.

CAUSAS DA OBESIDADE VISCERAL

Existem vários fatores lipogênicos que ocasionam o acúmulo de gordura intra-abdominal. Alterações hormonais são o maior determinante da distribuição de gordura corporal, mas outros fatores como idade e genética também são importantes. A seguir, analisaremos alguns desses fatores.

Idade

Existe uma correlação linear entre idade e porcentagem de gordura visceral em homens. Essa mesma correlação foi encontrada em mulheres sem reposição de hormônio feminino, na pós-menopausa.

Genética

O fator hereditário promovendo obesidade visceral é importante e pode ser observado quando vários membros de uma mesma família apresentam o mesmo tipo de distribuição de gordura.

Cortisol

Há uma grande semelhança entre a síndrome de Cushing e a síndrome metabólica da obesidade visceral. Em ambas, observa-se um acúmulo de gordura intra-abdominal, resistência à insulina,

dislipidemia, hipertensão e risco de doença isquêmica do coração e do encéfalo. A gordura visceral tem um número aumentado de receptores para o cortisol⁽¹²⁾ e tem sido sugerido que nesses pacientes existe uma hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, além de uma maior sensibilidade da glândula adrenal ao CRH/ACTH. Segundo Björntorp⁽¹³⁾, a combinação de estresse, ansiedade e depressão associados ao alcoolismo e tabagismo estimulam o CRH, que por sua vez estimula o ACTH, que estimula as supra-renais que ocasionam obesidade visceral e insulino-resistência.

Esteróides sexuais

A administração de altas doses de androgênios a homens e mulheres é seguida por insulino-resistência⁽¹⁴⁾. Isto coincide com a associação de hiperandrogenismo e insulino-resistência, que ocorre na mulher com síndrome de ovário policístico. O hiperandrogenismo na mulher está associado com obesidade visceral e é um fator independente de *diabetes mellitus* tipo 2. Os homens, ao contrário, apresentam uma relação inversa entre a concentração sérica de testosterona e indicadores de resistência insulínica, como a obesidade visceral. Homens com obesidade visceral, freqüentemente, apresentam diminuição da secreção de testosterona⁽¹⁵⁾.

Lipoproteinolipase (LPL)

O cortisol, na presença de insulina, aumenta a síntese de LPL no tecido adiposo visceral, pelo receptor específico de glicocorticóide⁽¹⁶⁾. O aumento da LPL explicaria, em parte, a assimilação pela gordura visceral dos triglicerídeos ingeridos.

LIPÓLISE NO TECIDO ADIPOSE INTRA-ABDOMINAL

A atividade lipolítica no tecido adiposo visceral é muito grande. O curioso é que essa intensa lipólise poderia determinar a diminuição desse tecido, mas na realidade o que observamos é um aumento dele. Apesar da lipólise, o tecido adiposo visceral está aumentado, o que indica que a lipogênese é ainda superior, provavelmente por ação do cortisol e da insulina⁽¹⁷⁾. Estudos que utilizaram triglicerídeos marcados demonstraram um metabolismo 50% a 100% maior desse lipídio no tecido adiposo visceral que no tecido adiposo subcutâneo. Sendo a lipólise muito ativa, há uma

liberação inapropriada de ácidos graxos livres desse depósito adipocitário, que por via porta chegam ao fígado e eventualmente aos músculos. O resultado principal é o aumento do VLDL e maior depósito de triglicerídeos no fígado e no pâncreas. A chegada maciça de ácidos graxos livres ao fígado é a base para a explicação dos principais acontecimentos da síndrome metabólica.

ÁCIDOS GRAXOS LIVRES E SÍNDROME METABÓLICA

Com o afluxo de grandes quantidades de ácidos graxos ao fígado, acontecem alguns fenômenos, mas três se destacam: 1) aumento da neoglicogênese, 2) aumento da secreção de VLDL e 3) insulino-resistência.

- 1) Aumento da neoglicogênese - A oxidação dos ácidos graxos livres é o estímulo primário para a ativação da neoglicogênese⁽¹⁸⁾.
- 2) Aumento da secreção de VLDL pelo fígado - A chegada de triglicerídeos ao fígado, onde existem outros constituintes do VLDL, como a apoB-100, determina a síntese e secreção de VLDL⁽¹⁹⁾.
- 3) Diminuição do clearance hepático de insulina e aumento da insulino-resistência - Aproximadamente 50% da insulina produzida pelo pâncreas é metabolizada pelo fígado. O excesso de ácidos graxos livres bloqueia essa função hepática e interfere com a união e degradação da insulina²⁰. Por outro lado, o conteúdo de triglicerídeos do fígado se correlaciona diretamente com a concentração periférica de insulina. O aumento da hiperinsulinemia periférica é também favorecido pelo aumento da secreção de insulina e pela insulino-resistência gerada no músculo pelo maior aporte de ácidos graxos livres.

Esse processo, de insulino-resistência, hiperinsulinemia, aumento de glicose e VLDL plasmáticos, pode ser encarado como uma alteração patológica de uma sequência fisiológica.

PATOGÊNESE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NO PACIENTE OBESO

Apesar da associação entre obesidade e hipertensão estar bem estabelecida, a sua patogênese ainda é obscura. Vários mecanismos ligando a obesidade à hipertensão têm sido

propostos: hipervolemia levando a aumento do débito cardíaco com falência de redução apropriada de resistência vascular sistêmica⁽²¹⁾, aumento na ingestão de sal devido à maior ingestão calórica⁽²²⁾, estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e resistência à insulina que veremos a seguir. A composição de ácidos graxos livres da membrana celular parece também ter um papel importante na patogênese da hipertensão: o conteúdo de ácidos graxos livres poliinsaturados da membrana, que é dependente da ingestão calórica, parece estar diminuído na hipertensão essencial⁽²³⁾.

Insulino-resistência/hiperinsulinemia - Pesquisas recentes têm mostrado o papel da insulino-resistência e hiperinsulinemia na hipertensão⁽²⁴⁾. Em um trabalho com 2.475 adultos hipertensos, Modan⁽²⁵⁾ observou que 83% desses pacientes tinham obesidade ou intolerância à glicose. A hiperinsulinemia pode causar hipertensão por diferentes mecanismos. A insulina estimula o sistema nervoso simpático causando vasoconstrição e um aumento no débito cardíaco. A insulina retém sódio/água nos túbulos renais distais, contribuindo para expansão de volume. E a insulina também estimula a proliferação da musculatura lisa da parede arterial. Apesar dessas evidências, em alguns trabalhos não se encontrou correlação entre níveis de insulina e hipertensão, além de que é sabido que a infusão de insulina diminui a pressão arterial⁽²⁶⁾.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona - Esse sistema está estimulado no obeso, particularmente nos pacientes com obesidade visceral, nos quais é encontrada uma grande atividade/concentração plasmática de renina, angiotensina e aldosterona⁽²⁷⁾. Essas mudanças podem ser atribuídas a alterações hemodinâmicas e possivelmente a aumento da atividade simpática.

REDUÇÃO DO PESO E HIPERTENSÃO

Apesar do mecanismo ligando obesidade e hipertensão não estar completamente estabelecido, as evidências da diminuição da pressão arterial com o emagrecimento são uma unanimidade^(27,28,29,30).

A redução de peso é a maneira não farmacológica mais efetiva para controlar a hipertensão, e mesmo modestas reduções de peso têm diminuído significativamente a pressão. Em estudos

de tratamentos anti-hipertensivos, intervenções de curto prazo⁽³¹⁾ e de longo prazo⁽³²⁾, com reduções de peso de apenas 3 a 5 kg, resultaram em normalização da pressão arterial em pacientes com hipertensão leve. Perdas de peso discretas diminuem a pressão arterial de magros hipertensos, obesos hipertensos e de obesos normotensos⁽²⁸⁾.

Apesar da eficácia da redução de peso em hipertensos estar bem estabelecida, a efetividade de restrição de sódio adicional tem sido controversa. O estudo Intersalt⁽³³⁾ mostrou que para populações com alta ingestão de sal, os efeitos da dieta hipossódica e da redução de peso na pressão arterial são independentes e aditivos.

Uma perda de peso significativa pode levar à redução da medição anti-hipertensiva, em pacientes hipertensivos de peso normal⁽³⁴⁾, bem

como em hipertensos obesos⁽³⁵⁾. Em dois estudos^(27,28), a perda de peso foi associada com a normalização da pressão arterial, apesar dos pacientes em ambos os estudos não terem atingido o seu peso ideal. Postula-se que exista um "efeito patamar"⁽³⁶⁾: uma quantidade de peso perdida abaixo da qual a pressão arterial não diminui mais. Estes achados são importantes para se entender os resultados por vezes desapontadores da perda de peso nos obesos⁽³⁷⁾.

Conforme já mencionado, não é necessário se atingir o peso ideal para se obter uma diminuição importante ou mesmo normalização da pressão arterial⁽³⁸⁾. O grande problema com o tratamento não farmacológico da hipertensão é que é muito difícil motivar o paciente hipertenso moderado a mudar seus hábitos de vida no sentido de uma alimentação saudável e atividade física regular.

VISCERAL OBESITY, INSULIN RESISTANCE AND HYPERTENSION

Henrique de Lacerda Suplicy

The association between hypertension and obesity is well documented. It is also well shown the association of hypertension and visceral obesity that together with hyperlipidemia and insulin resistance constitutes the plurimetabolic syndrome.

There are many factors that cause visceral obesity, among them: age, genetics, lipoprotein lipase and hormones (cortisol and sexual steroids).

The intra abdominal adipose tissue has great lipolytic activity, consequently, large amounts of free fatty acids go to the liver, where they cause: increase of gluconeogenesis, increase of secretion of VLDL and insulin resistance.

The association between obesity and hypertension is well established, but its pathogenesis is poorly understood. Several mechanisms, linking obesity and hypertension, have been proposed: hypervolaemia, increased salt intake, stimulation of the renin-angiotensin-aldosterone system, and probably the most important, insulin resistance / hyperinsulinaemia.

Unquestionably the blood pressure is reduced when there is a weight loss. Small reductions of weight (3 kg to 5 kg) reduce significantly the blood pressure, making it possible to reduce the anti-hypertensive medication requirements.

The weight reduction is the single most effective non-pharmacological approach to the control of blood pressure.

Key words: visceral obesity, hyperinsulinemia, hypertension.

Rev Bras Hipertens 2000;2:136-41

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kannel WE, Brand N, Skinner J, et al. The relation of obesity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1967;67:48.
2. Stamler R, Stamler J, Riedlinger W, Algera G & Robers R. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA* 1978;240:1607-1610.
3. Kannel WE, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence and mortality in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1969;71:89.
4. Raison JM, Safar ME, Cambien FA, et al. Forearm hemodynamics in obese normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens* 1988;6:299.
5. Blair D, Habicht JP, Sims E, Sylwester D & Abraham S. Evidence for an increased risk for hypertension with centrally located body fat and the effect of race and sex on this risk. *A J Epidemiol* 1984;119:526-540.
6. Baumgartner R, Roche A, Chumlea W, Siervogel R & Glueck C. Fatness and fat patterns: association with plasma lipids and blood pressures in adults 18 to 57 years of age. *A J Epidemiol* 1987;126:614-628.
7. Troisi R, Weiss S, Segal M, Cassano P, Vokonas S & Landsberg L. The relationship of body fat distribution to blood pressure in normotensive men: the normative ageing study. *Int J Obes* 1990;14:515-525.
8. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
9. Kaplan N. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-1520.
10. DeFronzo R & Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
11. Landsberg L. Hyperinsulinemia: possible role in obesity-induced hypertension. *Hypertension* 1992; 19(suppl 1):155-166.
12. Björntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990;10:493-494.
13. Björntorp P. Regional Obesity. Em Björntorp P & Brodoff BN (eds.); J.B. Lippincot Co. Philadelphia, 1992.
14. Cohen JC & Hickman R. Insulin resistance and diminished glucose tolerance in power lifters ingesting anabolic steroids. *J Clin End Met* 1987;64:960-963.
15. Haffner S, et al. Insulin resistance, body fat distribution and sex hormones in men. *Diabetes* 1993;43:212-219.
16. Ottoson M & Björntorp P. The effects of cortisol on the regulation of LPL activity in human adipose tissue. *Int J Ob* 1992;16(Suppl.1):43.
17. Björntorp P. Liver triglycerides and metabolism. *In J Ob* 1995;19:839-840.
18. Foley JE. Rationale and application of fatty acid oxidation inhibitors in treatment of NIDDM. *Diabetes* 1992;15:773-782.
19. Deprés JP. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990;10:497-511.
20. Goto T. Relationship between reduction of insulin clearance and regional fat distribution. *Int J Ob* 1993;17(suppl 2):56 (abstract).
21. Reisin E, Frohlich E, Messerli FH, et al. Cardiovascular changes after weight reduction in obesity hypertension. *A Int Med* 1983; 98:315-319.
22. Tuck M. Role of salt in the control of blood pressure in obesity and *diabetes mellitus*. *Hypertension* 1991;17(suppl 1):I135-I142.
23. Simopoulos A. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 1991;54:438-463.
24. DeFronzo R & Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
25. Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985;75:809-817.
26. Hall JE, Summers RL, Brands MW, Keen H & Alonso-Garcia M. Resistance to metabolic actions of insulin and its role in hypertension. *Am J Hypert* 1994;7:1492-1498.
27. Rocchini AP, Key J, Bondie D, et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *1989; 321:580-585.*

28. Su H, Sheu W, Chin H, Jeng C, Chen Y & Reaven G. Effect of weight loss on blood pressure and insulin resistance in normotensive and hypertensive obese individuals. *Am J Hypert* 1995;8:1067-1071.
29. Davis B, Blaurock MD, Oberman A, et al. Reduction in long-term antihypertensive medication requirements. *Arch Int Med* 1993;153:1773-1782.
30. Schotte D & Stunkard A. The effect of weight reduction on blood pressure in 301 obese patients. *Arch Int Med* 1990;150:1701-1704.
31. Langford H, Davis B, Blaurock D, et al. Effect of drug and diet treatment of mild hypertension on diastolic blood pressure. The TAIM Research Group. *Hypertension* 1991;17:210-217.
32. Wassertheil-Smoller S, Blaurock D, Oberman A, Langford H, Davis B & Wylie-Rosett J. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management (TAIM) Study. Adequate weight loss, alone and combined with drug therapy in the treatment of mild hypertension. *Arch Int Med* 1992;152:131-136.
33. Dyer A, Elliot P, Shipley M, Stamler R & Stamler J. Body mass index and associations of sodium and potassium with blood pressure in INTERSALT. *Hypertension* 1994;23:729-736.
34. Imai Y, Sato K, Abe K, et al. Effect of weight loss on blood pressure and drug consumption in normal weight patients. *Hypertension* 1986;8:223-228.
35. Davis B, Blaurock MD, Oberman A et al. Reduction in long-term antihypertensive medications requirements. *Arch Int Med* 1993;153:1773-1782.
36. Cohen N & Flamenbaum W. Obesity and hypertension. Demonstration of a "floor effect". *Am J Med* 1986;80:177-181.
37. Brownell K & Wadden T. Etiology and treatment of obesity: understanding a serious, prevalent and refractory disorder. *J Consulting and Clin Psych* 1992;60:505-517.
38. McCarron D & Reusser M. Body weight and blood pressure regulation. *Am J Clin Nutr* 1996;63(suppl):423S-425S.