

O PAPEL DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA- ALDOSTERONA NO DESENVOLVIMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL ASSOCIADA À OBESIDADE

Wille Oigman

A presente revisão sobre a participação do sistema renina-angiotensina e obesidade aborda inicialmente os aspectos multifatoriais da fisiopatologia da hipertensão na obesidade. O papel da hemodinâmica, nessa síndrome, é caracterizado como um estado de aumento absoluto na volemia, aumento do débito cardíaco e resistência vascular periférica numericamente normal. Destaca o papel maior da insulina e do sistema nervoso simpático na vasoconstrição periférica e aumento na absorção de sódio pelos túbulos renais. Apresenta as evidências de que a obesidade experimental em animais leva a alterações na matrix da medula renal, promovendo alterações na dinâmica túbulo-glomerular e conseqüente aumento na secreção de renina. Focaliza a associação do sistema renina-angiotensina tecidual apontando para a importante expressão de genes de vários componentes do sistema no tecido adiposo. Enfatiza o papel da angiotensina II na transformação do preadipócito em adipócito via prostaciclina. Por fim discute alguns aspectos do tratamento farmacológico anti-hipertensivo no paciente obeso, mostrando os benefícios do uso dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) como droga de primeira escolha nessa síndrome. Os inibidores da ECA apresentam eficácia superior aos diuréticos em monoterapia, menos efeitos colaterais eletrolíticos e metabólicos. Ao lado desses benefícios, há evidências mostrando aumento no número de receptores periféricos para insulina, sugerindo um favorável efeito no metabolismo da glicose.

Palavras-chave: obesidade, hipertensão, fisiopatologia.

Rev Bras Hipertens 2000;2:142-8

Professor Titular da Clínica Médica UERJ

Endereço para correspondência:

Rua Barão da Torre, 295/402 – CEP 22411-001 – Rio de Janeiro – RJ

Recebido para aprovação: 4/4/2000. Aceito para publicação: 3/5/2000.

O excesso de peso parece contribuir para o aumento da pressão arterial em grande proporção de pacientes com hipertensão essencial e pode, também, ser o responsável por muito do aumento da pressão arterial que ocorre com o envelhecimento nos países industrializados⁽¹⁾. Números recentes do Instituto Nacional de Saúde dos EUA apontam mais de 30% da população adulta com índice de massa corporal acima de 27 m/kg/m², sendo que em alguns subgrupos populacionais, como as mulheres negras idosas, essas taxas estão entre 70% e 80%⁽²⁾.

Dados oriundos do Estudo de Framingham mostraram que para cada ganho de ± 4,5 kg, há um aumento médio de 4,5 mmHg na pressão sistólica⁽³⁾. O Estudo Intersalt também apontou o índice de massa corporal (kg/m²) tendo uma forte associação com a pressão arterial mais expressiva que a ingestão de sódio ou potássio⁽⁴⁾.

PROVÁVEIS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL INDUZIDA PELA OBESIDADE

Hemodinâmicos

Messerli e cols. mostraram que nos indivíduos obesos há débito cardíaco, volume sistólico, volume cardiopulmonar e volemia total aumentados, enquanto a resistência vascular periférica está numericamente "inapropriadamente" normal reduzida quando comparados aos valores encontrados em indivíduos não-obesos apresentando o mesmo valor pressórico⁽⁵⁾.

Resistência insulínica e hiperinsulinemia

Em geral, a obesidade está associada à hiperinsulinemia de jejum como também a uma resposta insulínica exagerada à sobrecarga de glicose. Esta situação caracteriza-se como uma

síndrome complexa denominada resistência à insulina.

Há evidências clínicas e experimentais de que a hipertensão induzida pela obesidade seja mediada, principalmente, pela resistência à insulina principalmente por duas razões: a primeira devido à forte correlação entre a pressão arterial e a concentração plasmática de insulina em hipertensos obesos⁽⁶⁾; a segunda, vários estudos apontam para outras múltiplas ações da insulina que além da sua ação primária no controle glicêmico, haveria outras ações, como por exemplo, sobre o sistema nervoso simpático, ações diretas na função renal (absorção de sódio), ações tróficas sobre os vasos arteriais, e, como consequência, aumento da pressão arterial⁽⁷⁾.

Os resultados a médio e longo prazo da infusão de insulina sobre a pressão arterial divergem amplamente, dependendo do modelo experimental empregado. Enquanto, no rato, há uma clara ação hipertensiva, no cão os resultados são opostos, observando-se um nítido efeito vasodilatador, resultados estes semelhantes aos encontrados em estudos experimentais em humanos⁽⁸⁾. Esses resultados discrepantes podem apenas sugerir que a resposta pressórica à insulina é espécie dependente.

É possível que em humanos a obesidade ou a hipertensão elimine a resposta vasodilatadora da insulina, predominando o mecanismo vasoconstritor^(9,10). Recentemente, Cleland e cols. mostraram que a ação vasodilatadora da insulina está fortemente correlacionada à sensibilidade à insulina e com a função endotelial, especulando que a ação vascular da insulina possa ser um marcador de um mecanismo intermediário chave, ligando função endotelial com a captação de glicose mediada por ela. Os autores sugerem que é improvável que a insulina seja um importante vasodilatador fisiológico, porém desempenha um relevante papel na estimulação tônica da produção endotelial de óxido nítrico, mantendo a integridade e a saúde do endotélio⁽¹¹⁾.

As ações da insulina sobre o sistema nervoso simpático (SNS) não fazem parte do escopo dessa revisão. Contudo, deve-se mencionar que as ações sobre o SNS em conjunto com as ações sobre a função renal, principalmente as relacionadas a um aumento na reabsorção de sódio tubular devem ser consideradas como as mais importantes e responsáveis pela elevação crônica da pressão arterial em obesos⁽¹²⁾.

Mecanismos renais

Ao lado da ativação dos sistemas neuro-humorais, a obesidade também causa mudanças nas forças físicas intra-renais que podem contribuir para o aumento na reabsorção tubular e retenção de sódio. Observações nos rins de animais de experimentação, como o cão, obeso por exemplo, por excesso de ingestão de gordura, evidenciaram importantes mudanças estruturais. Na camada medular renal encontrou-se aumento no número de células intersticiais além da matriz extracelular entre os túbulos, o que acaba determinando uma força compressiva nos túbulos e na vasa recta. Encontrou-se, também, um aumento de proteínas do tipo proteoglicanos e glicosaminas do tipo hialuronatos^(13,14). Há a possibilidade que essas mudanças observadas em cães obesos sejam também relevantes na fisiopatologia da obesidade humana. Tais observações preliminares indicam igualmente mudanças semelhantes nas medulas renais de obesos humanos⁽¹⁵⁾.

Essas alterações histológicas e bioquímicas se refletem sobre a função renal determinando aumento na pressão hidrostática do fluido intersticial, causando compressão nas estruturas medulares renais, incluindo os túbulos e a vasa recta. Em geral, a pressão hidrostática não passa de 9 a 10 mmHg enquanto nos cães obesos chega a aproximadamente 19 mmHg.

O aumento da pressão do fluido intersticial e dos tecidos tendendo a diminuir o fluxo sanguíneo medular, causa compressão tubular, retardando a velocidade do fluxo tubular e aumentando a fração da reabsorção tubular. Essas alterações são mais evidentes ao nível da alça de Henle, uma vez que das estruturas tubulares é a mais distensível e tem valor de pressão luminal em torno de 10 a 12 mmHg.

Dessa maneira, a hipótese a seguir poderia explicar o aumento da atividade plasmática de renina encontrada em obesos. Esse aumento da atividade do SRA seria compensatório à queda da pressão hidrostática tubular necessária para manutenção da patência tubular e do fluxo normal de urina. Acredita-se que um dos mecanismos pelo qual o fluxo tubular seria mantido decorreria do aumento na taxa de filtração glomerular, além de uma menor reabsorção ao nível do túbulo proximal secundária ao aumento da pressão arterial e dos mecanismos compensatórios intra-renais. Uma possível explicação para a vasodilatação renal e

a taxa de filtração glomerular observada na obesidade decorreria da alteração histológica medular, principalmente por uma reabsorção tubular aumentada na alça de Henle que, por sua vez, poderia ativar os mecanismos de *feedback* da mácula densa determinando vasodilatação renal e estimulação da secreção de renina (Figura 1)⁽¹⁴⁾.

Curva pressão-natriurese

Estudos teóricos e experimentais têm mostrado que todas as formas de hipertensão, incluindo a hipertensão associada à obesidade, ocorrem com alteração da função renal caracterizada por um desvio hipertensivo da curva pressão-natriurese.

Em obesos adolescentes, tais alterações foram constatadas, e revertidas, após a perda de peso (Figura 2)⁽¹⁶⁾. Admite-se que essa alteração na curva seja também dependente na quantidade de sal ingerida pelos adolescentes e que a redução na ingestão de sal determina reversão do quadro.

Contudo em indivíduos com idade abaixo de 45 anos observou-se o mesmo desvio da curva

pressão-natriurese, porém, agora, sem o caráter sal sensível. A mesma condição foi identificada em cães obesos por dietas ricas em gorduras.

ALGUMAS EVIDÊNCIAS DA PARTICIPAÇÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA NA SÍNDROME OBESIDADE - HIPERTENSÃO ARTERIAL

Resposta renal à infusão de angiotensina

Outra alteração hemodinâmica relacionando o SRA e a obesidade foi observada quando da avaliação da resposta da circulação renal à infusão de angiotensina II.

Normalmente, durante uma dieta rica em sal, o SRA está suprimido. Como conseqüência dos baixos níveis circulantes de angiotensina II, ocorre nos vasos da circulação renal, aumento na expressão dos receptores para angiotensina II (*up regulation*). Dessa maneira, observa-se também maior reatividade local à angiotensina II, ou seja, quantidades pequenas de angiotensina II são capazes de promover expressiva vasoconstrição.

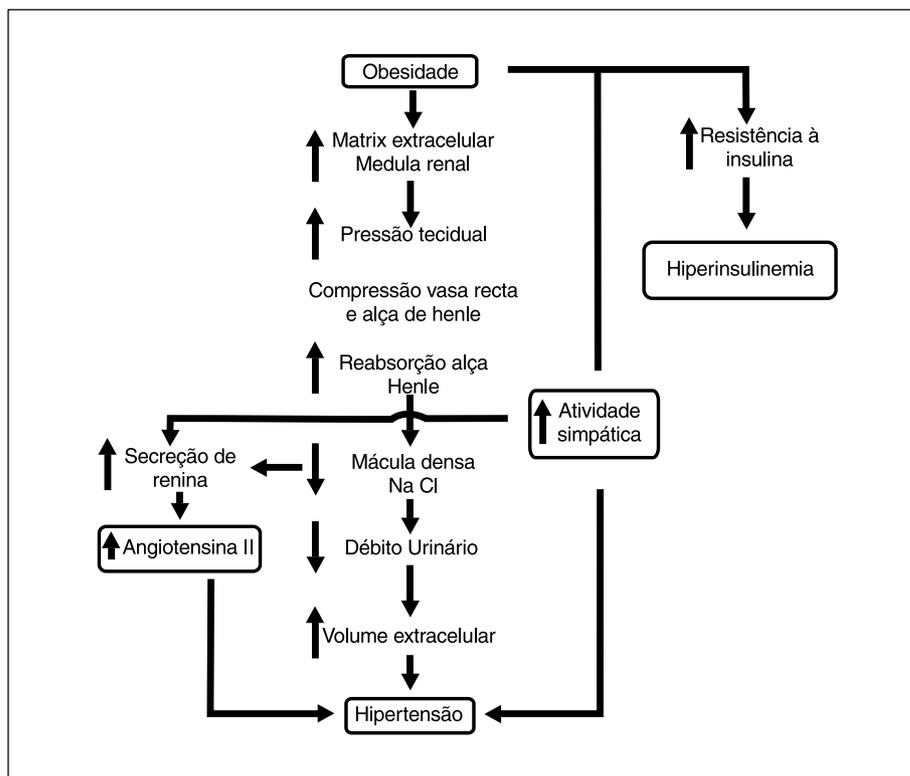


Figura 1. Mecanismos pelos quais alterações na matriz medular renal e ativação dos sistemas simpático e renina-angiotensina podem mediar hipertensão relacionada à obesidade. Essa hipótese não contempla a resistência aumentada à insulina e à hiperinsulinemia como fatores contribuintes na fisiopatologia da hipertensão no obeso (Ref. 14).

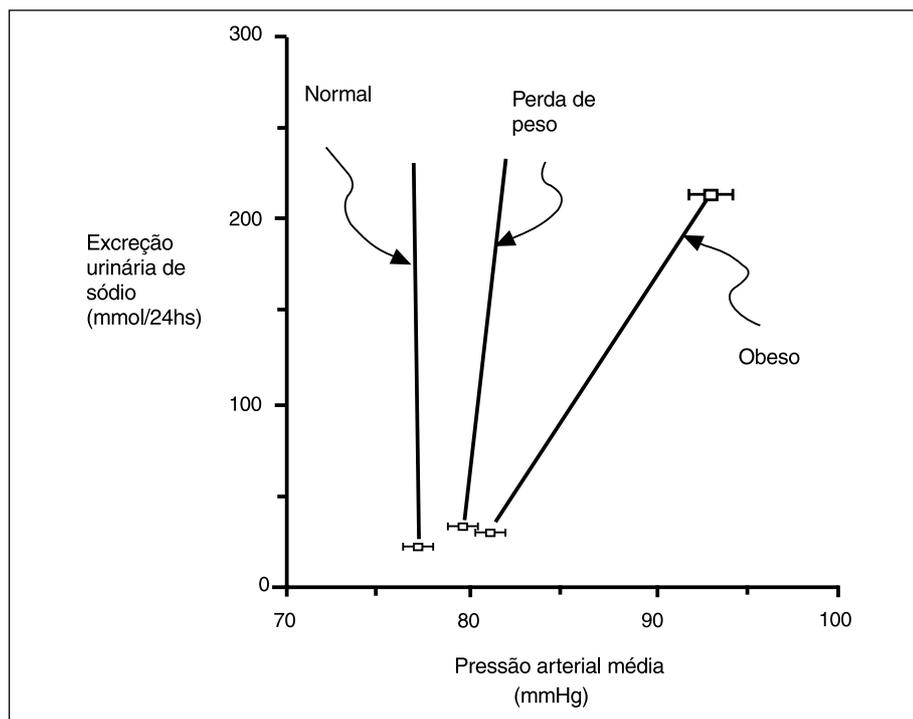


Figura 2. Estado de equilíbrio entre pressão arterial média e excreção urinária de sódio para adolescentes não-obesos e obesos após perda de peso (Ref. 16).

Esses hipertensos são denominados de "moduladores"⁽¹⁷⁾.

Ao contrário, em condições nas quais os níveis de angiotensina II estão aumentados, como baixa ingestão de sal, os receptores renais arteriais para angiotensina II estão reduzidos observando-se, agora, uma reatividade vascular diminuída à infusão de angiotensina II.

Seria esperado que nos indivíduos obesos e hipertensos a resposta renal à infusão de angiotensina II apresentasse comportamento semelhante ao dos indivíduos moduladores. Contudo, uma série de experimentos tem resultado em resposta paradoxal à angiotensina II, ou seja, uma resposta bastante reduzida caracterizando esses indivíduos como não-moduladores. Uma das explicações para esse comportamento diante da angiotensina II refletiria uma baixa regulação dos receptores para angiotensina II (*down regulation*). Isto ocorreria, provavelmente, em decorrência dos níveis cronicamente elevados intra-renais de angiotensina II. O mais intrigante é que essa resposta está associada à presença de uma variante comum do gen do angiotensinogênio⁽¹⁸⁾.

Expressão dos genes do angiotensinogênio e das enzimas necessárias para sua conversão em angiotensina II no adipócito humano

Em adição à via clássica da síntese de angiotensina II, o sistema renina-angiotensina tem sido identificado em vários órgãos implicando, assim, que vários tecidos possam apresentar a capacidade de sintetizar angiotensina II independente do sistema circulante⁽¹⁹⁾.

O angiotensinogênio está intensamente expresso no tecido adiposo humano com outros marcadores de função do adipócito. Sua produção surge no momento de diferenciação do fibroblasto em células da linhagem dos pré-adipócitos.

A produção local de angiotensina II pode participar no controle local do crescimento do tecido e no seu desenvolvimento⁽²⁰⁾. No tecido adiposo, a angiotensina II estimula a síntese de prostaciclina, que, por sua vez, ativa a conversão de pré-adipócito em adipócito, aumenta a síntese de lipídeos e seu armazenamento nos adipócitos^(21,22).

Tanto em homens como em roedores, o tecido adiposo expressa os genes para o angiotensinogênio, para a ECA e dos receptores da angiotensina do tipo AT2, indicando a presença de alguns

componentes do SRA no tecido⁽²³⁾. Além disso, também foram identificadas no tecido humano, enzimas capazes de produzir angiotensina II por vias alternativas não renina-dependente, pelas enzimas catepsina D e G e quimase do tipo 1 e 2⁽²⁴⁾.

Durante o jejum, tanto a expressão do RNA mensageiro do angiotensinogênio quanto a sua liberação do adipócito estão diminuídos. Por outro lado, a realimentação e a obesidade aumentam a secreção do gen⁽²⁵⁾.

O aumento do número de adipócitos associado à expressão aumentada dos componentes do SRA abre a possibilidade para ações parácrinas/ autócrinas desse sistema, no tecido adiposo, podendo, dessa maneira, contribuir para o desenvolvimento das doenças relacionadas à obesidade como a hipertensão e a síndrome metabólica⁽²⁶⁾.

TRATAMENTO DO OBESO HIPERTENSO COM INIBIDORES DA ECA

Apesar da hipertensão associada à obesidade apresentar um padrão hemodinâmico e perfil hormonal característicos, algumas classes de anti-hipertensivos poderiam ser mais efetivos que outros em monoterapia.

O JNC VI não preconiza o uso de qualquer droga em especial para os hipertensos obesos. Há a tendência em comparar os obesos hipertensos com os hipertensos com diabetes tipo 2. Na verdade, a associação de diabetes tipo 2 e obesidade são bastante comuns e nesse caso precaução deve ser tomada quando no uso de diuréticos e betabloqueadores, principalmente quanto às suas alterações eletrolíticas e metabólicas⁽²⁷⁾.

Por outro lado, há evidências crescentes dos efeitos benéficos dos inibidores da ECA no hipertenso obeso. O estudo Trophy comparou o inibidor da ECA lisinopril com hidroclorotiazida em monoterapia em 232 obesos. As doses de lisinopril variaram de 10 a 40 mg/dia, enquanto a HCTZ

variou de 12,5 a 50 mg/dia até o controle adequado da pressão arterial. Após 12 semanas de tratamento as duas formas de terapia mostraram em um paciente a mesma magnitude na redução da pressão diastólica (-8,3 mmHg e -7,7 mmHg, respectivamente lisinopril e HCTZ). Contudo 63% dos pacientes do grupo lisinopril tiveram a pressão diastólica reduzida abaixo de 90 mmHg comparado com 43% do grupo HCTZ. A avaliação metabólica não mostrou alteração no perfil de insulina nem dos lipídeos, porém os níveis séricos de glicose aumentaram significativamente e os de potássio se reduziram no grupo HCTZ⁽²⁸⁾.

Um subgrupo desses pacientes fez avaliação da pressão pela Mapa e os resultados indicaram que os pacientes responsivos ao lisinopril foram homens, jovens e brancos. Enquanto os pacientes da raça negra responderam mais favoravelmente a HCTZ. Outro dado interessante foi que os pacientes *dippers* responderam mais intensamente ao lisinopril enquanto os não-*dippers*, por outro lado, responderam a ambas as drogas⁽²⁹⁾.

Um outro estudo avaliou a resposta ao tratamento do inibidor da ECA fosinopril ao atenolol, focando principalmente o número de receptores para insulina (hiNR). Em resumo, os principais resultados do estudo foram: primeiro o número de receptores de insulina está diminuído nos pacientes hipertensos comparado ao controle normotenso; segundo para valores similares de redução pressórica, o tratamento com lisinopril determinou um aumento no número de receptores para insulina enquanto no grupo atenolol esse número permaneceu inalterado⁽³⁰⁾.

Dessa maneira, é possível inferir que os benefícios metabólicos promovidos pelos inibidores da ECA sobre o perfil glicídico em obesos e diabéticos possam ser em conseqüência à melhora hemodinâmica tecidual devido ao acúmulo de bradicina e vasodilatação como também na maior disponibilidade de receptores à insulina⁽³¹⁾.

THE ROLE OF THE RENIN-ANGIOTENSIN ALDOSTERONE SYSTEM ON OBESITY INDUCED ARTERIAL HYPERTENSION

Wille Oigman

Obesity is a complex syndrome influenced by both genetic and environment factors. Arterial hypertension is very prevalent in the obese patient and its pathophysiology is multifactorial. This article discusses mainly the role of renin-angiotensin system and the development of hypertension in the obese patient. The hemodynamic feature of this syndrome is a hypervolemic status with normal peripheral vascular resistance. Obesity-induced hypertension is associated with renal dysfunction characterized by resetting of pressure natriuresis. This resetting is primarily a result of increased renal tubular reabsorption as glomerular filtration rate and renal blood flow are markedly elevated.

The human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes for its conversion to angiotensina II. In the adipose tissue angiotensina II stimulates the production of prostacyclin, which in turn, triggers the conversion of preadipocytes to adipocyte, and increases lipid synthesis and storage in adipocyte.

Treatment with angiotensina-converting enzyme (ACE) inhibitors may show greater efficacy as monotherapy at lower doses compared with thiazide diuretics, may have a more rapid rate of response, and may offer advantages in patients at high risk of metabolic disorders. Besides, ACE inhibitor, in contrast to beta blocker, is associated with increase insulin receptors numbers, suggesting a favorable effect on glucose metabolism.

Key words: obesity, hypertension, pathophysiology.

Rev Bras Hipertens 2000;2:142-8

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alexander J, Dustan HP, Sims EAH, Tarazi R. Report of the Hypertension Task Force, Vol 9. Washington DC, US Government Printing Office; 1979;61-77. US Department of Health, Education, and Welfare publication 70-1631 (NIH).
2. Najjar M, Rowland M, for the National Center for Health Statistics: Anthropometrics reference data and prevalence of overweight: United States, 1976-80. Washington DC, US Government Printing Office; 1987; 11: 238, 1-73. US Department of Health and Human Services Publication N° (PHS) 87-1988.
3. Kannel W, Garrison RJ, Dannenberg AL. Secular blood pressure trends in normotensive persons: The Framingham Study. *Am Heart J* 1993;125:1154-8.
4. Dyer A, Elliot P, Shipley M. Body mass index and association of sodium and potassium with blood pressure in Intersalt. *Hypertension* 1994;23:729-36.
5. Messerli FH, Sundgaard-Riise K, Reisin E, Fröhlich ED. Disparate cardiovascular effects of obesity and arterial hypertension. *Am J Med* 1983;74:808-812.
6. Reaven GM, Hoffman BB. A role for insulin in the aetiology and course of hypertension. *Lancet* 1987;2:435-7.
7. Landsberg L, Krieger DR. Obesity, metabolism, and sympathetic nervous system. *Am J Hypertension* 1989;2:215S-132S.
8. Anderson EA, Mark AL. The vasodilator action of insulin. Implications for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension* 1993;21:136-141.
9. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. *J Clin Invest* 1977;85:1844-1852.
10. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallota J, Landesberg L. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 1981;30:215-225.

11. Cleland SJ, Petrie JR, Strall M, Elliot HL, Connell JMC. Insulin action is associated with endothelial function in hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension* 2000;35 (part2):507-511.
12. Corry DB, Tuck ML. Obesity, hypertension, and sympathetic nervous system activity. *Current Hypertension Reports* 1999;1:119-126.
13. Hall JE, Zappe DH, Alonso-Galicia A. Renal pathophysiology in obesity-induced hypertension. *NIPS* 1996;11:255-261.
14. Hall JE. Renal and cardiovascular mechanism of hypertension in obesity. *Hypertension* 1994;23:381-394.
15. Arnold MB, Bsissie R, Soonz JS. Obesity associated renal medullary changes (abst.). *Lab Invest* 1994;70:156A.
16. Rocchini AP, Key J, Bordie D, Martin M. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Eng J Med* 1989;321:580-5.
17. Hollemberg NK, Williams GH. Abnormal renal function, sodium-volume homeostasis and renin system hypertensive: the evolution of the non-modulator concept. In Laragh JH, Brenner HM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Vol. 22nd ed. New York, NY: Raven Press. 1995:1837-1856.
18. Hopkins PN, Lifton RP, Hollemberg NK, Jeunemaitre X. Blunted renal vascular response to angiotensin II is associated with a common variant of the angiotensinogen gene and obesity. *J of Hypertens* 1996;14:199-207.
19. Morgan L, Pipkin FB, Kalsheker N. Angiotensinogen: molecular biology, biochemistry and physiology. *Int J Biochem Cell Biol* 1996;28:1211-1222.
20. Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP, Célérier J, Corvol P. Angiotensinogen variants and human hypertension. *Current Hypertension report* 1999;1:31-41.
21. Darimont C, Vassaux G, Allhaud G, Négrel K. Differentiation of preadipose cells: paracrine role of prostacyclin upon stimulation of adipose cells by angiotensin II. *Endocrinology* 1994;135:2030-6.
22. Karlson C, Lindell K, Ottosson M, Sjoström L, Carlson B, Carlson IMS. Human adipose tissue express angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3925-9.
23. Engeli S, Gorzenilk K, Kreutz R, Runkel N. Co-expression of renin-angiotensin system genes in human adipose tissue. *J Hypertens* 1999;4:555-560.
24. Frederick Jr. RC, Kahn BB, Peach MJ, Flier JS. Tissue-specific nutritional regulation of angiotensinogen in adipose tissue. *Hypertension* 1992;19:339-344.
25. Porter LE, Hollemberg NK. Obesity, salt intake, and renal perfusion in healthy humans. *hypertension* 1998;32:144-8.
26. Tamura K, Umemura S, Yamakawa T, Nyui N. Modulation of tissue angiotensinogen gene expression in genetically obese hypertensive rats. *Am J Physiol* 1997;272:R1704-R1711.
27. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
28. Reisin E, Weir MR, Falkner B, Tuck ML. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in obese patients with hypertension (Trophy) study group. *Hypertension* 1997;30 (pt1):140-5.
29. Weir MR, Reisin E, Falkner B, Hutchinson HG, Tuck ML. Nocturnal reduction of blood pressure and antihypertensive response to a diuretic or angiotensin converting enzyme inhibitor in obese hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1998;11:914-920.
30. Makris T, Krespi P, Triposkiadis F, Votteas V, Kyriadeis M. Insulin receptor number in arterial hypertension: response to treatment with fosinopril or atenolol. *Am J Hypertens* 1998;11:494-6.
31. Reaven GM, Lithel H, Landesberg L. Hypertension and associated abnormalities- the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:216-222.