
Hipertensão arterial e obesidade: causa secundária ou sinais independentes da síndrome plurimetabólica?

José Augusto Soares Barreto-Filho, Fernanda Marciano Consolim-Colombo e Heno Ferreira Lopes

Resumo

Obesidade, definida como índice de massa corpórea (IMC) > 30 kg/m², é um importante fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial (HA). Estudos transversais demonstram que obesidade é associada a níveis mais elevados de pressão arterial (PA) e investigações prospectivas confirmam que o ganho de peso, ao longo da vida, é um importante preditor para o desenvolvimento de HA. Como contraprova, a perda de peso é um tratamento anti-hipertensivo eficaz. Portanto, do ponto de vista conceitual, podemos assumir que obesidade é causa de hipertensão arterial. Entretanto, HA e obesidade associada a dislipidemia e alterações no metabolismo da glicose são manifestações da síndrome metabólica, sendo a hiperinsulinemia secundária à resistência à insulina um possível mecanismo fisiopatológico para explicar a presença da HA nesta situação.

Mais recentemente, o adipócito tem sido entendido como órgão endócrino capaz de produzir vários mediadores que poderiam participar como mecanismos fisiopatológicos da HA associada à obesidade. Com o advento das investigações genéticas nas doenças complexas, atualmente tem sido sugerido herança comum para os dois traços (HA e obesidade), além dos outros componentes da síndrome metabólica, confirmando a hipótese de que as duas manifestações estejam associadas a um elo fisiopatológico e/ou sejam co-segregadas. Nesta revisão foram discutidos 3 aspectos fisiopatológicos relacionados à associação HA e Obesidade: (a) Impacto do tratamento da obesidade no controle da hipertensão arterial; (b) Fisiopatologia da HA associada à obesidade e (c) Aspectos genéticos da síndrome metabólica.

Palavras-chave: Hipertensão arterial; Obesidade; Síndrome metabólica; Hiperinsulinemia.

Recebido: 01/04/02 – Aceito: 13/05/02

Rev Bras Hipertens 9: 174-184, 2002

Introdução

Obesidade, definida como índice de massa corpórea (IMC) > 30 kg/m², é um importante fator de risco para hipertensão arterial (HA)^{1,2}. Estudos transversais demonstram que obesi-

dade é associada a níveis mais elevados de pressão arterial (PA) e investigações prospectivas confirmam que o ganho de peso, ao longo da vida, é um importante preditor para o desenvolvimento de hipertensão arterial¹⁻⁶. Como contraprova da importância da obesi-

dade na fisiopatogênese da hipertensão arterial, a perda de peso é frequentemente associada à diminuição dos níveis de PA⁷⁻⁹. Neste contexto, do ponto de vista conceitual, podemos assumir que obesidade é causa de hipertensão arterial. Portanto, hipertensão arterial

Correspondência:

José Augusto Soares Barreto-Filho
Unidade de Hipertensão
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44
CEP 05403-000 – São Paulo, SP
E-mail: lbmbarreto@incor.usp.br

associada à obesidade poderia ser interpretada como modelo de hipertensão arterial secundária.

Entretanto, dados acumulados desde o final da década de 1980 sugerem que HA e obesidade seriam componentes de uma síndrome clínica extremamente complexa definida por critérios variados e denominada de forma diversa (p.ex.: síndrome metabólica, síndrome plurimetabólica, síndrome X, quarteto mórbido, hipertensão dislipidêmica etc.). Além da associação HA e obesidade, a síndrome agrega também dislipidemia e alterações no metabolismo da glicose, sendo a hiperinsulinemia secundária à resistência à insulina um possível mecanismo fisiopatológico para explicar a presença da HA nesta situação^{10,11}. Dados epidemiológicos mais recentes sugerem que indivíduos propensos a desenvolverem HA, ou mesmo já hipertensos, ganham mais peso ao longo da vida, reforçando a idéia da associação fisiopatológica nas duas direções (obesidade ↔ hipertensão arterial)¹². Mais ainda, dados advindos de estudos genéticos têm sugerido herança comum dos dois traços (HA e obesidade), além de outros componentes da síndrome metabólica, confirmando até o momento a hipótese de que as duas manifestações estejam associadas a um elo fisiopatológico e/ou sejam co-segregadas¹²⁻¹⁴.

A melhor resposta à provocativa questão poderia ser: *sim*, a obesidade é uma causa secundária de HA; e, também, *sim*, hipertensão arterial e obesidade são sinais independentes da síndrome plurimetabólica. Tudo a depender do ângulo que visualizamos o problema. Sem termos a intenção de fornecer uma resposta definitiva, nesta revisão focalizaremos a discussão em três tópicos básicos: (a) Impacto do tratamento da obesidade no controle da hipertensão arterial; (b) Fisiopatologia da HA associada à obesidade e (c) Aspectos genéticos da síndrome metabólica.

Impacto do tratamento da obesidade no controle da HA

Independentemente da redução da PA, são vários os efeitos benéficos da redução do peso, entre eles: melhora da tolerância à glicose e do perfil lipídico; diminuição das doenças degenerativas articulares; melhora dos sintomas depressivos e da apnéia do sono, aumento da tolerância aos exercícios físicos e melhora da auto-estima que, em última análise, significa melhora da qualidade de vida¹⁵. Além disso, o tratamento não-medicamentoso, senso amplo (medidas higienodietéticas), não causa os efeitos colaterais geralmente associados ao uso de drogas anti-hipertensivas¹⁶.

Vários estudos em grande número de pacientes confirmam que o controle do peso é um tratamento efetivo para a redução da pressão arterial em pacientes hipertensos e obesos que apresentam níveis elevados de pressão arterial^{8,9,17}. Mesmo em investigações nas quais o sal da dieta não foi restrito, 75% dos pacientes hipertensos-obesos apresentaram retorno aos valores normais da pressão arterial após perderem 10 kg de peso, indicando que a perda de peso *per se* facilita o controle da pressão arterial⁸.

Langford et al., investigando o papel “curativo” da dieta na HA, verificaram em hipertensos controlados com drogas anti-hipertensivas que tanto a perda de peso quanto a dieta hipossódica aumentava a chance de os pacientes permanecerem sem medicação anti-hipertensiva (1 ano de seguimento) após a suspensão da droga (razão de chance = 2,17 para o grupo com restrição de sódio e 3,43 para o grupo alocado para o controle do peso). É interessante notificar que a perda de peso média foi de 4,5 kg e já conferiu este expressivo benefício¹⁸.

Estudando as alterações hemodinâmicas relacionadas à perda de peso,

Reisin et al. demonstraram que a conseqüente redução da PA era decorrente da diminuição do volume de sangue circulante total, do retorno venoso e do débito cardíaco, mas não da resistência periférica total¹⁹. Em outro estudo, as mudanças hemodinâmicas após a perda de peso foram correlacionadas à diminuição do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, diminuição do espessamento da parede septal e da parede livre do VE. Portanto, as alterações hemodinâmicas e estruturais do coração que acompanham a perda de peso diminuem significativamente a hipertrofia e o trabalho do VE e também melhoram a função cardíaca²⁰.

No estudo de Reisin et al.¹⁹, não foram observadas alterações no fluxo sangüíneo renal em hipertensos-humanos após a perda de peso. Entretanto, estudos em animais demonstraram que a perda de peso também tem efeitos benéficos sobre a hiperfiltração glomerular e, conseqüentemente, podem diminuir a proteinúria, a esclerose glomerular e a sensibilidade ao sal²¹.

Nos grandes estudos que avaliaram fatores relacionados à prevenção e ao controle da HA, em períodos de seguimento de 3 a 4 anos²²⁻²⁷, foi confirmado que a perda de peso, mesmo discreta, associada ou não à restrição de sódio, diminuiu os níveis de pressão arterial dos pacientes obesos. Dessa forma, a perda de peso é capaz de diminuir a incidência de HA e manter pacientes previamente tratados com drogas, controlados após a suspensão da terapêutica farmacológica.

No estudo multicêntrico *TOMHS*, com seguimento de 1 ano²⁵, no grupo de pacientes alocados para as medidas higienodietéticas (diminuição de peso, de ingestão de sal, de álcool, de gorduras e incentivo à atividade física), a perda de peso média de 4,7 kg associou-se à diminuição em torno de 10 mmHg nos valores de pressão arterial.

Em estudo semelhante (*TAIM*)²⁶ foi demonstrado que pacientes em uso de placebo e que tiveram perda de peso de 4,5 kg ou mais apresentaram a mesma redução dos valores da pressão arterial dos pacientes que utilizaram monoterapia com diuréticos ou beta-bloqueadores. A associação de redução de peso e medicamentos acrescentou queda de 2 a 4 mmHg nos valores da pressão arterial.

Embora seja tentador assumir que a perda de peso *per se* explique toda a diminuição da PA, é preciso observar que outros fatores podem participar dos efeitos benéficos das dietas típicas para redução de peso. Svetkey et al., em análise de subgrupo do importante estudo *DASH*, e Lopes et al., tratando grupo de hipertensos obesos com a dieta *DASH* (rica em frutas e verduras), documentaram redução significativa da PAS (11 e 9 mmHg, respectivamente) nos hipertensos obesos^{27,28}, independentemente da perda de peso ou restrição de sal. Portanto, outros fatores relacionados à qualidade da dieta podem participar como mecanismo redutor de PA.

Ainda que as pequenas reduções de pressão arterial observadas nos grandes estudos possam parecer irrelevantes, em termos populacionais esses valores podem ser traduzidos por uma significativa redução do risco cardiovascular. Utilizando-se dados dos estudos de *Framingham*, tem-se estimado que uma redução de 2 mmHg na pressão arterial pode acarretar uma redução de 15% de AVC e de 6% na doença coronariana²⁹.

Mais recentemente, o tratamento cirúrgico ou com drogas (p. ex.: sibutramina) visando o controle da obesidade também mostrou-se eficaz tanto na redução do peso, como também para tratamento das co-morbidades associadas com resultados positivos (diminuiu) ou neutros (permaneceu estável) na PA, sendo, portanto, uma ótima opção para o tratamento da

obesidade refratária ao tratamento dietético^{17,30-32}.

Independentemente de a obesidade ser causa da hipertensão arterial ou de obesidade-hipertensão serem sinais independentes da síndrome metabólica, é notório que os hipertensos com maior probabilidade de se beneficiarem da perda de peso são os portadores desta complexa síndrome³³. Já pelos dados apresentados neste tópico, podemos especular que a associação obesidade-hipertensão arterial não é puramente casual. Pelos vários efeitos benéficos da perda de peso (de preferência com dietas ricas em frutas e verduras), relacionados ou não ao aparelho cardiovascular, esta deve ser uma meta cardinal no tratamento de todo hipertenso portador de sobrepeso/obesidade.

Fisiopatologia da HA associada à obesidade

O índice de massa corpórea (IMC) é uma forma prática de avaliar obesidade na população geral. Existe uma relação direta do IMC e a pressão arterial⁸. Segundo estimativas do estudo *Framingham*, a hipertensão pode ser diretamente atribuída à obesidade em aproximadamente 78% dos homens e 65% das mulheres³⁴. Em modelos experimentais de obesidade e hipertensão já foi demonstrado uma possível participação do sistema nervoso simpático como importante mediador da hipertensão. No estudo de Rocchini et al., envolvendo o modelo de cães com obesidade induzida através da ingestão de dieta rica em gordura, o uso da clonidina, simpaticolítico de ação central, reverteu os efeitos hemodinâmicos e metabólicos nesses cães³⁵. A atividade simpática aumentada é um importante achado em indivíduos obesos³⁶, porém, em estudo com modelo animal de hipertensão induzida pela obesidade³⁷, a atividade simpática

não estava aumentada. Do ponto de vista hemodinâmico, os principais achados relacionados à hipertensão associada à obesidade em estudos experimentais e em humanos são a expansão do volume extracelular e o aumento do fluxo sanguíneo regional resultando em aumento do débito cardíaco³⁸⁻⁴⁰. Tais alterações podem ser revertidas com a redução do peso, como já foi citado anteriormente.

Existe uma associação positiva entre a obesidade central e a resistência à insulina, dislipidemia, diabetes tipo 2, hipertensão e morbimortalidade cardiovascular⁴¹. A resistência à insulina é um possível elo entre a obesidade e os outros fatores de risco cardiovascular tais como hipertensão e diabetes^{42,43}. Embora a resistência à insulina possa ocorrer na ausência da obesidade^{44,45}, a prevalência de hiperinsulinemia, hipersecreção de insulina e resistência à insulina aumentam de acordo com o aumento no índice de massa corpórea⁴⁶. O tecido adiposo, que tem como principal característica o armazenamento de energia no organismo humano, tem sido visto atualmente como um órgão endócrino complexo (Figura 1) contribuindo para resistência à insulina, hipertensão, dislipidemia e complicações cardiovasculares. Hoje, sabe-se que a obesidade está associada a maior atividade da renina plasmática, maior nível plasmático de angiotensinogênio, maior atividade da enzima de conversão tecidual e maior nível plasmático de aldosterona⁴⁷⁻⁵⁰. A perda de peso já foi associada à redução da atividade plasmática de renina, da aldosterona e da pressão arterial^{8,47}. Do ponto de vista experimental, já foi demonstrado que há uma relação direta entre jejum e a ingestão alimentar com a produção de angiotensinogênio pelo adipócito⁵¹. O adipócito, além de produzir angiotensinogênio, também produz catepsina D e G que são peptídeos relacionados com a produção da angiotensina II de

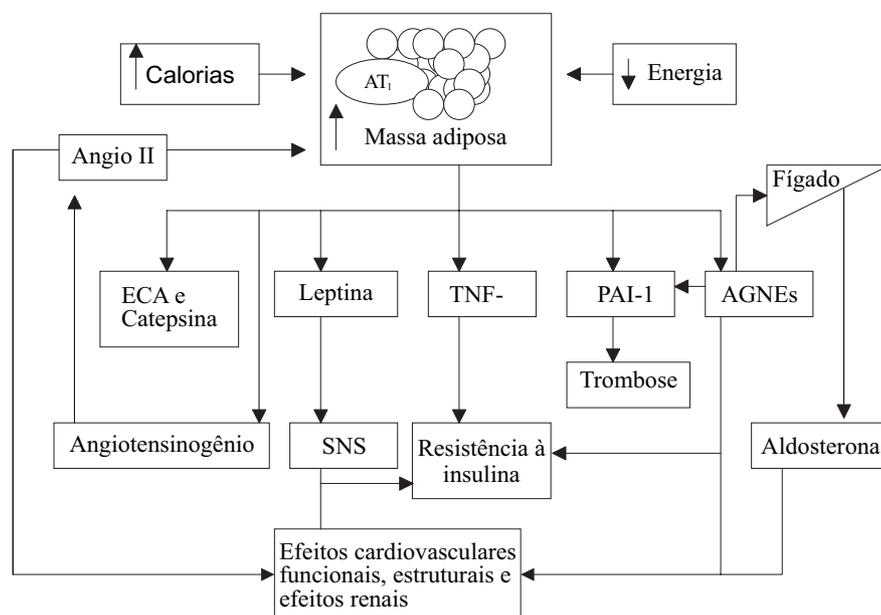


Figura 1 – Participação do tecido adiposo na hipertensão da obesidade e na síndrome metabólica

AT₁: Receptor da angiotensina II

ECA: Enzima de conversão da angiotensina

TNF- α : Fator de necrose tumoral- α

PAI-1: Inibidor do ativador do plasminogênio 1

SNS: Sistema nervoso simpático

forma independente da renina⁵². Entre as várias funções endócrinas desempenhadas pelo adipócito, também merece destaque a produção do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1)^{53,54} que é um importante fator pró-trombótico e a produção do fator de necrose tumoral (TNF- α) comumente elevado nos indivíduos portadores de síndrome metabólica⁵⁵. Ainda em relação ao TNF- α , é sabido que seu aumento crônico nos pacientes obesos constitui-se em marcador de risco cardiovascular elevado⁵⁶. Por último, vale a pena comentar que a leptina, um peptídeo que aumenta a atividade simpática, é produzida em grande quantidade no tecido adiposo branco⁵⁷. Em estudo realizado em ratos, a infusão intravenosa de leptina resultou no aumento da atividade simpática no rim, nos adrenais e no tecido adiposo marrom^{58,59}. Vale a pena salientar que já foi demonstrado a correlação da leptina plasmática

com a pressão arterial média e com o índice de massa corporal em adolescentes⁶⁰. Porém, o verdadeiro papel da leptina no desenvolvimento da hipertensão arterial não está bem estabelecido.

A resistência à insulina é considerada como um fator de risco cardiovascular isolado e ^{61,62} também já foi considerada como principal achado nos indivíduos com agrupamento de fatores de risco cardiovascular, ou seja, portadores da síndrome metabólica^{63,64}. O principal efeito da insulina no organismo consiste no aumento da captação de glicose, principalmente, na musculatura esquelética. Além disso, a insulina provoca vasodilatação, recrutamento de capilares, aumento de fluxo sanguíneo e da oferta de glicose e insulina para a musculatura esquelética⁶⁵⁻⁶⁸. Além dos já citados, a insulina exerce outros efeitos no organismo humano, tais como a vasodilatação endotélio-dependente;

estimulação da bomba de Na⁺/K⁺ resultando em hiperpolarização da musculatura vascular⁷⁰; aumento da atividade da Ca⁺⁺-ATPase^{71,72}; vasodilatação metabólica, secundária ao aumento do consumo de oxigênio pela musculatura esquelética.

O aumento da atividade simpática também já foi proposto como mecanismo fisiopatológico comum para explicar a resistência à insulina como principal achado nos indivíduos obesos com agrupamento de fatores de risco cardiovascular⁶⁴. Esta idéia é corroborada pelo fato de a insulina aumentar a noradrenalina plasmática e a atividade simpática para a musculatura, na ausência de hipoglicemia⁷³⁻⁷⁵. Também é sabido que a insulina aumenta a atividade simpática via hipotálamo medial⁷⁶. O que se questiona é se o aumento da atividade simpática desencadeado pela insulina é decorrente do efeito central da insulina ou se é resultante da resposta reflexa do barorreceptor. Nesse sentido, em estudo realizado em ratos com denervação sinoaórtica a resposta simpática lombar à insulina é eliminada. No mesmo estudo foi demonstrado que a denervação sinoaórtica produz aumento substancial na atividade nervosa simpática em nível de adrenal⁷⁷.

Em relação ao efeito da insulina sobre a pressão arterial, sabe-se que a hiperinsulinemia aguda provoca diminuição na excreção de sódio, porém, não afeta a pressão arterial em indivíduos normotensos⁷⁸. Um possível mecanismo é que a hiperinsulinemia crônica exerce ação trófica na musculatura do vaso sanguíneo e isto pode resultar no aumento da resistência vascular e conseqüentemente no aumento da pressão arterial⁷⁹. Em contrapartida, o aumento crônico da insulina plasmática que ocorre no insulinoma não está associado ao aumento da pressão arterial⁸⁰. Uma possível explicação para que a hiperinsulinemia resulte em aumento da pressão arterial é

que esta resposta depende da resistência à insulina, da predisposição genética para hipertensão ou de ambos. Nesta situação, a hiperinsulinemia compensatória decorrente da resistência à insulina provocaria aumento na reabsorção de sódio e aumento da atividade simpática resultando em hipertensão arterial³⁶, de modo que a predisposição genética para hipertensão pode evoluir com exacerbação da atividade simpática e atenuação na ação vasodilatadora da insulina. Tem-se como evidência favorável a esta idéia o fato de que indivíduos resistentes à insulina apresentam uma diminuição na vasodilatação à infusão de insulina⁸¹ e de que o uso dos hipoglicemiantes orais melhora a sensibilidade à insulina resultando na queda da pressão arterial em ratos^{82,83}. Por outro lado, a infusão de insulina não provoca aumento na pressão arterial de indivíduos e cães hipertensos, obesos, resistentes à insulina^{75,84,85}. Corroborando com estes achados que contrariam o papel da insulina como mediador de HA associada à obesidade, Barreto-Filho et al., estudando população portadora de deficiência do hormônio do crescimento, encontraram aspectos relacionados à síndrome metabólica (obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia), mas não foram encontradas evidências de resistência à insulina avaliada pelo índice HOMA (*homeostasis assessment model*)⁸⁶. Por último, merece menção o estudo provocativo de Narkiewicz et al. que sugere ser a apnéia obstrutiva do sono o principal mecanismo responsável pelo aumento da atividade simpática em obesos e, portanto, a causa do aumento da PA associado à obesidade⁸⁷.

Nos últimos anos, tem sido dado ênfase à participação do tecido adiposo (gordura peritoneal) como um dos principais componentes na fisiopatogênese da síndrome metabólica. A gordura peritoneal tem como principal componente os ácidos graxos não-esterificados (AGNEs) que são a

principal forma de reserva calórica no organismo. A relação do metabolismo dos ácidos graxos livres ou não-esterificados com o metabolismo da glicose foi muito bem discutida por Randle na década de 1960 e mais recentemente o autor fez uma extensa revisão do assunto^{88,89}. De acordo com o ciclo glicose-ácido graxo de Randle, o aumento dos ácidos graxos livres no plasma resulta no aumento da oxidação desses ácidos graxos e na inibição da captação da glicose e conseqüentemente na diminuição da oxidação da glicose pela célula. Os AGNEs podem contribuir com os aspectos metabólicos da Síndrome Metabólica reduzindo a captação hepática de insulina⁹⁰ e aumentando a produção de glicose⁹¹, a síntese de VLDL-colesterol e de apolipoproteína B⁹² pelo fígado. Eles também diminuem o uso da glicose pelo músculo esquelético e piora a deposição da glicose mediada pela insulina⁸⁸. Os AGNEs também aumentam a produção do PAI-1, fator pró-trombótico que se encontra elevado nos indivíduos com agrupamento de fatores de risco cardiovascular⁹³. Em função disto, vamos comentar alguns aspectos sobre a participação dos AGNEs nos mecanismos da hipertensão em obesos e portadores da síndrome metabólica. Os indivíduos com obesidade central são mais resistentes à insulina⁹⁴, apresentam maior prevalência de doenças cardiovasculares³ e de hipertensão arterial^{34,43,95} em associação com níveis elevados de AGNEs^{41,96}. Como já foi mencionado antes, o metabolismo dos AGNEs está intrinsecamente relacionado com o metabolismo da glicose⁸⁹ e, ao mesmo tempo, existem evidências de que os AGNEs têm papel importante na gênese da hipertensão arterial^{97,98}, embora esse papel ainda não esteja bem esclarecido. Em estudos experimentais já foi demonstrado que os AGNEs aumentam a resistência vascular e a pressão

arterial em *minipigs*⁹⁹ e que o bloqueio através do prazosin, bloqueador alfa, reverte o aumento da pressão arterial resultante da infusão endovenosa de AGNEs em ratos¹⁰⁰. Um outro ponto importante é que uma dieta rica em gordura induz hipertensão em cães e este aumento de pressão é revertido pela clonidina, um simpaticolítico de ação central³⁵. Essas evidências experimentais sugerem que os AGNEs aumentam a atividade do sistema nervoso simpático e este aumento da atividade simpática pode resultar no aumento da pressão arterial, pelo menos agudamente.

A real conseqüência do aumento dos AGNEs sobre o sistema cardiovascular ainda é objeto de extensa investigação clínica. Recentemente, em estudo envolvendo indivíduos obesos com agrupamento de fatores de risco (resistência à insulina, obesidade, hipertensão) e indivíduos normais foi demonstrado que a infusão de AGNEs durante o período de 4 horas provocou um aumento de ~14 mmHg na pressão arterial sistólica, de ~8 mm Hg na pressão arterial diastólica e o aumento da frequência cardíaca de ~9 batimentos¹⁰¹. Nesse estudo, também foi demonstrado aumento na resistência vascular sistêmica e diminuição da distensibilidade das pequenas artérias nesses indivíduos. A redução na distensibilidade das pequenas artérias pode ser decorrente do aumento da atividade simpática e/ou da piora da função endotelial desencadeada pela infusão de AGNEs. Em outro estudo, foi demonstrado que a infusão de AGNEs provoca maior aumento da pressão arterial sistólica em indivíduos normais com história familiar positiva para hipertensão arterial¹⁰². Já foi demonstrado previamente que indivíduos normais filhos de pais hipertensos exibem características clínicas e laboratoriais (maior frequência cardíaca, maior nível de noradrenalina plasmática) sugestivas do aumento da

atividade simpática^{103,104}. Desse modo, a resposta hemodinâmica dos filhos de pais hipertensos à infusão de AGNEs pode ser o resultado da exacerbação da resposta simpática nesses indivíduos. Um outro possível mecanismo para explicar a participação dos AGNEs na fisiopatogênese da hipertensão arterial é a resistência dos mesmos à supressão pela insulina. Nesse sentido, Egan et al. demonstraram que o nível plasmático elevado de AGNEs em hipertensos com obesidade central não é suprimido pela insulina, como ocorre em indivíduos normotensos não-obesos¹⁰⁵.

Além da participação dos AGNEs na fisiopatogênese da resistência à insulina, nos mecanismos da hipertensão nos portadores da síndrome metabólica, o nível plasmático elevado de AGNEs já foi associado com a arritmia cardíaca¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. O nível plasmático elevado de AGNEs em outro estudo também já foi associado com a fase aguda do infarto do miocárdio, aumento de arritmia cardíaca e de morte súbita¹⁰⁹. Em estudo epidemiológico foi demonstrado que o nível plasmático de AGNEs elevado nos filhos está associado a maior prevalência de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral nos pais¹¹⁰. O aumento dos níveis plasmáticos de AGNEs pode ser resultante da repercussão de fatores ambientais, tais como o hábito de fumar, consumo de bebida alcoólica, situações de estresse e principalmente da ingestão de dieta rica em gorduras.

Por último, vale a pena ressaltar que o aumento dos ácidos graxos livres em indivíduos obesos, na patogênese da resistência à insulina e seu possível envolvimento nas complicações cardiovasculares, tem sido objeto de muitos estudos nos últimos anos^{96, 105,111,112}.

Em suma, do ponto de vista mecânico existe suporte experimental e clínico para a hipótese de que obesidade causa hipertensão arterial e de que obesidade e hipertensão arterial são componentes da síndrome metabólica.

Aspectos genéticos da síndrome metabólica

Conforme já citado, a associação entre obesidade e hipertensão arterial, além de dislipidemia e alterações do metabolismo da glicose, já está bem demonstrada em diferentes grupos étnicos e em vários estudos transversais ou prospectivos, numa frequência bem maior que a chance casual. O fato de que tanto os fenótipos intermediários (resistência à insulina) quanto as doenças clínicas associadas à síndrome metabólica (diabetes, hipertensão e obesidade) agregam-se de maneira mais frequente e intensa a gêmeos e famílias sugere, além de fatores ambientais, componente genético explicando a síndrome. Os grandes avanços das ferramentas analíticas de genética molecular, ocorridos nos últimos anos, já vêm contribuindo na investigação do provável elo genético comum unificando a fisiopatogênese da síndrome metabólica.

Mapeamento genético da pressão arterial humana em locus do gene da lipoproteína lipase no braço curto do cromossoma 8

Numa tentativa de identificar regiões cromossômicas responsáveis por variações na pressão arterial em indivíduos que apresentam risco aumentado de resistência à insulina, Wu et al. estudaram a distribuição da pressão arterial em 48 famílias portadoras de DMNID. A análise de ligação de traço quantitativo em locus candidato para resistência à insulina, metabolismo lipídico e controle da PA foi realizada em todos os membros das famílias. Não foi encontrada ligação entre a PAS e/ou PAD e o locus da ECA (cromossoma 17), do angiotensinogênio (cromossoma 1) ou da renina (cromossoma 1). Entretanto, foi

encontrado evidência de ligação significativa da PAS com uma região próxima ao gene da lipoproteína lipase (LPL) no braço curto do cromossoma 8 ($p = 0,0002$). Com a intenção de refinar o mapeamento, marcadores específicos do locus da LPL: D8S261 (9cM telomérico do locus da LPL) e D8S282 (3cM centromérico do locus da LPL) também foram utilizados. Após este refinamento do mapeamento foi demonstrada uma ligação da variação da PAS com 2 loci da LPL ($p = 0,02$ e $0,0002$ para D8S261 e D8S282, respectivamente). Adicionalmente, mais 2 marcadores centroméricos da LPL foram investigados (D8S133, 5cM do locus LPL; e NEFL, 11 cM do locus da LPL) confirmando a associação entre estes marcadores genéticos e as variações da PAS ($p = 0,01$ e $0,001$).

Em conclusão, a variação alélica de região próxima ao locus do gene da LPL pode explicar a variação inter-individual da PAS em 52% a 73% dos casos. Portanto, pode-se dizer que região próxima ao gene da LPL influencia as variações da PAS em membros de famílias não-diabéticas que apresentam risco substancialmente elevado para desenvolver resistência à insulina e *diabetes mellitus* não-insulina dependente (síndrome metabólica) sugerindo que tanto hipertensão arterial como dislipidemia possam ser transmitidas, em associação.

Ligação coincidente entre insulina de jejum e pressão arterial no cromossoma 7q em famílias hispânicas de hipertensos

Através de estudo de ligação (*linkage*) utilizando a metodologia de genoma *scan*, Cheng et al.¹³, analisaram 390 membros de família hispânica, sendo 77 desses indivíduos hipertensos. Neste estudo, os autores detectaram região

no braço longo do cromossoma 7 influenciando na pressão arterial e nos índices de resistência à insulina (insulina de jejum e HOMA). A maior evidência de ligação dos fenótipos investigados e a região cromossômica estudada foi para insulina de jejum (*lod score* = 3,36 a 128 cM), seguida pela PA sistólica (*lod score* = 2,06 a 120 cM). Com o refinamento da metodologia de mapeamento (aumento da densidade de marcadores) pode-se obter *lod score* máximo de 3,94 a 125 cM ($p=0,00002$) para insulina de jejum e de 2,51 a 112 cM para PA sistólica. Mapeamento coincidente neste *locus* também incluiu a sensibilidade à insulina avaliada pelo índice HOMA e a concentração sérica de leptina. O curioso é que a sensibilidade à insulina avaliada pelo método do clampeamento euglicêmico não foi mapeada neste mesmo *locus*. Os resultados desse estudo demonstram que há um determinismo genético importante para componentes da síndrome metabólica localizado no braço longo do cromossoma⁷. A ligação dos fenótipos PA, HOMA e leptina na mesma região cromossômica sugere que esta região pode influenciar os traços fenotípicos associados à síndrome metabólica, dando suporte para uma possível base genética da síndrome.

Associação entre o gene SA e hipertrigliceridemia, obesidade e hipertensão

O gene SA tem sido considerado candidato para HA em cepas de ratos

geneticamente hipertensos e para hipertensão humana. A pesquisa de polimorfismos do gene SA realizada por Iwai et al.¹⁴, estudando 4.000 indivíduos representantes da população geral do Japão, resultou no achado de 2 polimorfismos na região promotora e polimorfismos nos íntrons 5, 7 e 12 e éxon 8. Uma das variantes, polimorfismo A/G (íntron 12), parece influenciar de maneira significativa os níveis plasmáticos de triglicérides, colesterol, o índice de massa corpórea (IMC), o índice cintura–quadril (ICQ) e o nível de PA. O efeito deste genótipo na PA coincide com seu efeito relativo ao IMC e ICQ. Neste estudo, o alelo G do gene SA foi associado a múltiplos fatores de risco, incluindo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidade e hipertensão. Estes dados também reforçam a hipótese de base genética comum para a síndrome metabólica.

Conclusões finais

Após a descrição original realizada por Reaven e seu grupo, hipertensão arterial e obesidade vêm sendo consideradas como manifestações clínicas que compõem a síndrome metabólica. Desde então, vários investigadores estão tentando responsabilizar algum aspecto fenotípico peculiar da síndrome metabólica como sendo o elo central que explicaria a fisiopatologia da hipertensão arterial associada à obesidade (p.ex.: hiperinsulinemia secundária à resistência à insulina seria o mecanismo principal da gênese da

HA associada à obesidade). Neste contexto, para outros investigadores, a adiposidade *per se* seria o elo fisiopatológico explicando a hipertensão arterial, além das outras manifestações fenotípicas da síndrome metabólica. Embora a seqüência exata do desenvolvimento da HA associada à obesidade não tenha sido elucidada, o fato de que o ganho de peso causa aumento da PA e a perda de peso redução dos níveis tensionais sugere um importante papel (direto ou indireto) da obesidade na gênese da HA nesta situação.

No futuro, os avanços da biologia molecular poderão auxiliar no entendimento da associação HA e obesidade e permitir novas oportunidades de tratamento da síndrome metabólica. Os dados iniciais já disponíveis obtidos em populações selecionadas sugerem, ao menos, que a hipertensão arterial seja geneticamente co-segregada com outras manifestações da síndrome metabólica. Apesar das grandes expectativas relacionadas aos avanços que hão de vir no futuro próximo, na prática clínica há de se considerar que a obesidade causa aumento da PA. Portanto, o controle do peso é medida fundamental para se prevenir HA. Além disso, qualquer tentativa de tratar melhor os pacientes portadores de HA e obesidade deve ser direcionada, de maneira equilibrada, tanto para o controle da PA como para o controle do peso. Nas duas situações, além das opções farmacológicas disponíveis, deve-se insistir na mudança radical do estilo de vida pelo paciente.

Abstract

Arterial hypertension and obesity: secondary cause or independent sign of metabolic syndrome?

Obesity, defined by body mass index $> 30 \text{ Kg/m}^2$, is an important risk factor to hypertension. Transversal studies have demonstrated that obesity is associated with higher levels of blood pressure and prospective investigations confirm that weight gain during lifetime is a predictor for the development of hypertension. Weight loss is also an effective anti-hypertensive treatment. Therefore, conceptually, we can admit that obesity causes hypertension. Nevertheless, high blood pressure is associated with dyslipidemia and alterations in glucose metabolism. Hyperinsulinemia is a potential pathophysiological link to

explain hypertension associated with obesity. Recently, adipocyte has been understood as an endocrine organ capable to produce several mediators that can participate as pathophysiological mechanisms linking hypertension to obesity. With the advent of genetic investigation in complex diseases, it has been suggested common heritage to both phenotypes (hypertension and obesity) associated with other components of metabolic syndrome, confirming the hypothesis that both manifestations are associated to a common pathway and/or they are co-segregated. In this review we discussed three pathophysiological aspects related to hypertension and obesity: (a) Impact of obesity treatment in the control of hypertension; (b) Pathophysiological mechanisms of hypertension associated with obesity; (c) Genetic aspects of the metabolic.

Keywords: Arterial hypertension; Obesity; Metabolic syndrome; Hyperinsulinemia.

Rev Bras Hipertens 9: 174-184, 2002

Referências

- Kannel WB, Brand N, Skinner Jr. JJ, Dawber TR, McNamara PM. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1967; 67: 48-59.
- Johnson AL, Cornoni JC, Cassel JC, Tyroler HA, Heyden S, Hames CG. Influence of race, sex and weight on blood pressure behavior in young adults. *Am J Cardiol* 1975; 35: 523-30.
- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67:968-77.
- Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med* 1998; 338: 1-7.
- Mikhail N, Golub MS, Tuck ML. Obesity and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 42: 39-58.
- Frohlich ED, Messerli FH, Reisin E, Dunn FG. The problem of obesity and hypertension. *Hypertension* 1983; 5: (III): 71-8.
- MacMahon S, Macdonald G. Treatment of high blood pressure in overweight patients. *Nephron* 1987; 47: 8-12.
- Reisin E, Abel R, Modan M, Silverberg DS, Eliahou HE, Modan B. Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients. *N Engl J Med* 1978; 298: 1-6.
- Gordon NF, Scott CB, Levine BD. Comparison of single versus multiple lifestyle interventions: are the antihypertensive effects of exercise training and diet-induced weight loss additive? *Am J Cardiol* 1997; 79: 763-7.
- Reaven GM, Hoffman BB. A role for insulin in the aetiology and course of hypertension? *Lancet* 1987; 2: 435-7.
- Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-81.
- Wu DA, Bu X, Warden CH, et al. Quantitative trait locus mapping of human blood pressure to a genetic region at or near the lipoprotein lipase gene locus on chromosome 8p22. *J Clin Invest* 1996; 97: 2111-8.
- Cheng LS, Davis RC, Raffel LJ, et al. Coincident linkage of fasting plasma insulin and blood pressure to chromosome 7q in hypertensive hispanic families. *Circulation* 2001; 104: 1255-60.
- Iwai N, Katsuya T, Mannami T et al. Association Between SAH, an Acyl-CoA Synthetase Gene, and Hypertriglyceridemia, Obesity, and Hypertension. *Circulation* 2002; 105: 41-7.
- Plaisted CS, Lin PH, Ard JD, McClure ML, Svetkey LP. The effects of dietary patterns on quality of life: a substudy of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial. *J Am Diet Assoc* 1999; 99: S84-9.
- Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000; 342: 905-12.
- McMahon FG, Weinstein SP, Rowe E, Ernst KR, Johnson F, Fujioka K. Sibutramine is safe and effective for weight loss in obese patients whose hypertension is well controlled with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 5-11.
- Langford HG, Blaufox MD, Oberman A, et al. Dietary therapy slows the return of hypertension after stopping prolonged medication. *Jama* 1985; 253: 657-64.

19. Reisin E, Frohlich ED, Messerli FH et al. Cardiovascular changes after weight reduction in obesity hypertension. *Ann Intern Med* 1983; 98: 315-9.
20. Backman L, Freyschuss U, Hallberg D, Melcher A. Reversibility of cardiovascular changes in extreme obesity. Effects of weight reduction through jejunoileostomy. *Acta Med Scand* 1979; 205: 367-73.
21. Reisin E, Azar S, DeBoisblanc BP, Guzman MA, Lohmann T. Low calorie unrestricted protein diet attenuates renal injury in hypertensive rats. *Hypertension* 1993; 21: 971-4.
22. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high- normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1997; 157: 657-67.
23. Stamler R, Stamler J, Grimm R et al. Nutritional therapy for high blood pressure. Final report of a four- year randomized controlled trial—the Hypertension Control Program. *Jama* 1987; 257: 1484-91.
24. The Hypertension Prevention Trial: three-year effects of dietary changes on blood pressure. Hypertension Prevention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1990; 150: 153-62.
25. The treatment of mild hypertension study. A randomized, placebo- controlled trial of a nutritional-hygienic regimen along with various drug monotherapies. The Treatment of Mild Hypertension Research Group. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1413-23.
26. Wassertheil-Smoller S, Oberman A, Blaufox MD, Davis B, Langford H. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management (TAIM) Study. Final results with regard to blood pressure, cardiovascular risk, and quality of life. *Am J Hypertens* 1992; 5: 37-44.
27. Svetkey LP, Simons-Morton D, Vollmer WM, et al. Effects of dietary patterns on blood pressure: subgroup analysis of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 1999; 159: 285-93.
28. Lopes HF MK, Walle T, Egan BM. A high antioxidant diet lowers blood pressure in obese hypertensives but not lean normotensives. In press.
29. Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med* 1995; 155: 701-9.
30. Foley EF, Benotti PN, Borlase BC, Hollingshead J, Blackburn GL. Impact of gastric restrictive surgery on hypertension in the morbidly obese. *Am J Surg* 1992; 163: 294-7.
31. Carson JL, Ruddy ME, Duff AE, Holmes NJ, Cody RP, Brodin RE. The effect of gastric bypass surgery on hypertension in morbidly obese patients. *Arch Intern Med* 1994; 154: 193-200.
32. Dhabuwala A, Cannan RJ, Stubbs RS. Improvement in co-morbidities following weight loss from gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2000; 10: 428-35.
33. Sharma AM, Grassi G. Obesity and hypertension: cause or consequence? *J Hypertens* 2001; 19: 2125-6.
34. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes III J, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med* 1987; 16: 235-51.
35. Rocchini AP, Mao HZ, Babu K, Marker P, Rocchini AJ. Clonidine prevents insulin resistance and hypertension in obese dogs. *Hypertension* 1999; 33: 548-53.
36. Landsberg L. Obesity, metabolism, and hypertension. *Yale J Biol Med* 1989; 62: 511-9.
37. Alonso-Galicia M, Brands MW, Zappe DH, Hall JE. Hypertension in obese Zucker rats. Role of angiotensin II and adrenergic activity. *Hypertension* 1996; 28: 1047-54.
38. Carroll JF, Huang M, Hester RL, Cockrell K, Mizelle HL. Hemodynamic alterations in hypertensive obese rabbits. *Hypertension* 1995; 26: 465-70.
39. Hall JE, Brands MW, Dixon WN, Smith MJ, Jr. Obesity-induced hypertension. Renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension* 1993; 22: 292-9.
40. Messerli FH, Christie B, DeCarvalho JG et al. Obesity and essential hypertension. Hemodynamics, intravascular volume, sodium excretion, and plasma renin activity. *Arch Intern Med* 1981; 141: 81-5.
41. Stern MP, Haffner SM. Body fat distribution and hyperinsulinemia as risk factors for diabetes and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 123-30.
42. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ et al. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 501-13.
43. Jones DW, Kim JS, Andrew ME, Kim SJ, Hong YP. Body mass index and blood pressure in Korean men and women: the Korean National Blood Pressure Survey. *J Hypertens* 1994; 12: 1433-7.
44. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-7.
45. Grunfeld B, Balzaretto M, Romo M, Gimenez M, Gutman R. Hyperinsulinemia in normotensive offspring of hypertensive parents. *Hypertension* 1994; 23: (Suppl 1): 112-5.
46. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest* 1997; 100: 1166-73.
47. Tuck ML, Sowers J, Dornfeld L, Kledzik G, Maxwell M. The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. *N Engl J Med* 1981; 304: 930-3.
48. Egan BM, Stepniakowski K, Goodfriend TL. Renin and aldosterone are higher and the hyperinsulinemic effect of salt restriction greater in subjects with risk factors clustering. *Am J Hypertens* 1994; 7: 886-93.
49. Cooper R, Forrester T, Ogunbiyi O, Muffinda J. Angiotensinogen levels and obesity in four black populations. ICASHB Investigators. *J Hypertens* 1998; 16: 571-5.
50. Barton M, Carmona R, Morawietz H et al. Obesity is associated with tissue-specific activation of renal angiotensin-converting enzyme in vivo: evidence for a regulatory role of endothelin. *Hypertension* 2000; 35: 329-36.
51. Frederick Jr. RC, Kahn BB, Peach MJ, Flier JS. Tissue-specific nutritional regulation of angiotensinogen in adipose tissue. *Hypertension* 1992; 19: 339-44.

52. Karlsson C, Lindell K, Ottosson M, Sjoström L, Carlsson B, Carlsson LM. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3925-9.
53. Lundgren CH, Brown SL, Nordt TK, Sobel BE, Fujii S. Elaboration of type-1 plasminogen activator inhibitor from adipocytes. A potential pathogenetic link between obesity and cardiovascular disease. *Circulation* 1996; 93: 106-10.
54. Alessi MC, Morange P, Juhan-Vague I. Fat cell function and fibrinolysis. *Horm Metab Res* 2000; 32: 504-8.
55. Nilsson J, Jovinge S, Niemann A, Reneland R, Lithell H. Relation between plasma tumor necrosis factor- α and insulin sensitivity in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1199-202.
56. Samad F, Uysal KT, Wiesbrock SM, Pandey M, Hotamisligil GS, Loskutoff DJ. Tumor necrosis factor α is a key component in the obesity-linked elevation of plasminogen activator inhibitor 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 6902-7.
57. Flier JS. Clinical review 94: What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1407-13.
58. Haynes WG, Sivitz WI, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL. Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension* 1997; 30: 619-23.
59. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Sivitz WI, Mark AL. Cardiovascular consequences of obesity: role of leptin. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25: 65-9.
60. Hirose H, Saito I, Tsujioka M, Mori M, Kawabe H, Saruta T. The obese gene product, leptin: possible role in obesity-related hypertension in adolescents. *J Hypertens* 1998; 16: 2007-12.
61. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-7.
62. Haffner SM. Epidemiology of insulin resistance and its relation to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 84: 11J-14J.
63. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993; 44: 121-31.
64. Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur Heart J* 1998; 19 (suppl F): F14-8.
65. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. A novel mechanism for insulin resistance. *J Clin Invest* 1990; 85: 1844-52.
66. Laakso M, Edelman SV, Olefsky JM, Brechtel G, Wallace P, Baron AD. Kinetics of in vivo muscle insulin-mediated glucose uptake in human obesity. *Diabetes* 1990; 39: 965-74.
67. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Impaired insulin-mediated skeletal muscle blood flow in patients with NIDDM. *Diabetes* 1992; 41: 1076-83.
68. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Effects of epinephrine on insulin-mediated glucose uptake in whole body and leg muscle in humans: role of blood flow. *Am J Physiol* 1992; 263: E199-204.
69. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 1994; 94: 1172-9.
70. Ferrannini E, Taddei S, Santoro D, et al. Independent stimulation of glucose metabolism and Na^+ - K^+ exchange by insulin in the human forearm. *Am J Physiol* 1988; 255: E953-8.
71. Moore RD. Effects of insulin upon ion transport. *Biochim Biophys Acta* 1983; 737: 1-49.
72. Zemel MB, Johnson BA, Ambrozio SA. Insulin-stimulated vascular relaxation. Role of Ca^{2+} -ATPase. *Am J Hypertens* 1992; 5: 637-41.
73. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 2246-52.
74. Berne C, Fagius J, Pollare T, Hjemdahl P. The sympathetic response to euglycaemic hyperinsulinaemia. Evidence from microelectrode nerve recordings in healthy subjects. *Diabetologia* 1992; 35: 873-9.
75. 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.
76. Sauter A, Goldstein M, Engel J, Ueta K. Effect of insulin on central catecholamines. *Brain Res* 1983; 260: 330-3.
77. Morgan DA BT, Mark AL. Effects of hyperinsulinemia on arterial baroreflex in rats. *Circulation* 1991; 84: II-99 (Abstract).
78. Gans RO, VD Toorn L, Bilo HJ, Nauta JJ, Heine RJ, Donker AJ. Renal and cardiovascular effects of exogenous insulin in healthy volunteers. *Clin Sci (Lond)* 1991; 80: 219-25.
79. Stout RW, Bierman EL, Ross R. Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. *Circ Res* 1975; 36: 319-27.
80. Tsutsu N, Nunoi K, Kodama T, Nomiya R, Iwase M, Fujishima M. Lack of association between blood pressure and insulin in patients with insulinoma. *J Hypertens* 1990; 8: 479-82.
81. Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, Hardin D. Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993; 21: 129-35.
82. Dubey RK KT, Boegehold MA, Zhang HY. Pioglitazone (PIO) attenuates hypertension and inhibits growth of arteriolar smooth muscle cells (ASMC). *FASEB J* 1992; 6: A1251 (Abstract).
83. Morgan DA RC, Balon TW, Mark AL. Metformin increases insulin sensitivity and lowers arterial pressure in spontaneously hypertensive rats. (Abstract). *Hypertension* 1992; 20: 421.
84. 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.
85. Hall JE, Brands MW, Kivlighn SD, Mizelle HL, Hildebrandt DA, Gaillard CA. Chronic hyperinsulinemia and blood pressure. Interaction with catecholamines? *Hypertension* 1990; 15: 519-27.
86. Barreto-Filho JAS, Alcântara MRS, Barreto MA et al. Metabolic and cardiovascular consequences of Growth Hormone Releasing Hormone Receptor Deficiency in adults. *J Clin & Met.* 2002. In press.

87. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 772-6.
88. Randle PJ GP, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; i: 786-9.
89. Randle PJ. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14: 263-83.
90. Stromblad G, Bjorntorp P. Reduced hepatic insulin clearance in rats with dietary-induced obesity. *Metabolism* 1986; 35: 323-7.
91. Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest* 1983; 72: 1737-47.
92. Castro Cabezas M, de Bruin TW, de Valk HW, Shoulders CC, Jansen H, Willem Erkelens D. Impaired fatty acid metabolism in familial combined hyperlipidemia. A mechanism associating hepatic apolipoprotein B overproduction and insulin resistance. *J Clin Invest* 1993; 92: 160-8.
93. Nilsson L, Banfi C, Diczfalusy U, Tremoli E, Hamsten A, Eriksson P. Unsaturated fatty acids increase plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1679-85.
94. Carducci AA RF, Forte F, Saitta G, Perrone G, Lettina G, Campisi R, Consolo F. Insulin receptors and insulin sensitivity in normo and hyperinsulinemic obese patients. *J Endocrinol Invest* 1985; 8: 233-9.
95. Berchtold P, Jorgens V, Finke C, Berger M. Epidemiology of obesity and hypertension. *Int J Obes* 1981; 5: 1-7.
96. Peiris AN, Sothmann MS, Hoffmann RG et al. Adiposity, fat distribution, and cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 1989; 110: 867-72.
97. Grekin RJ, Vollmer AP, Sider RS. Pressor effects of portal venous oleate infusion. A proposed mechanism for obesity hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 193-8.
98. El Hafidi M, Valdez R, Banos G. Possible relationship between altered fatty acid composition of serum, platelets, and aorta and hypertension induced by sugar feeding in rats. *Clin Exp Hypertens* 2000; 22: 99-108.
99. Bulow J, Madsen J, Hojgaard L. Reversibility of the effects on local circulation of high lipid concentrations in blood. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50: 291-6.
100. Grekin RJ, Dumont CJ, Vollmer AP, Watts SW, Webb RC. Mechanisms in the pressor effects of hepatic portal venous fatty acid infusion. *Am J Physiol* 1997; 273: R324-30.
101. Stojiljkovic MP, Zhang D, Lopes HF, Lee CG, Goodfriend TL, Egan BM. Hemodynamic effects of lipids in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: R1674-9.
102. Lopes HF, Stojiljkovic MP, Zhang D, Goodfriend TL, Egan BM. The pressor response to acute hyperlipidemia is enhanced in lean normotensive offspring of hypertensive parents. *Am J Hypertens* 2001; 14: 1032-7.
103. Lopes HF, Silva HB, Consolim-Colombo FM et al. Autonomic abnormalities demonstrable in young normotensive subjects who are children of hypertensive parents. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33: 51-4.
104. Lopes HF, Bortolotto LA, Szejf C, Kamitsuji CS, Krieger EM. Hemodynamic and metabolic profile in offspring of malignant hypertensive parents. *Hypertension* 2001; 38: 616-20.
105. Egan BM, Hennes MM, Stepniakowski KT, O'Shaughnessy IM, Kissebah AH, Goodfriend TL. Obesity hypertension is related more to insulin's fatty acid than glucose action. *Hypertension* 1996; 27: 723-8.
106. Kurien VA, Oliver MF. Free fatty acid induced arrhythmias during experimental myocardial infarction in dogs. *Br Heart J* 1970; 32: 556.
107. Makiguchi M, Kawaguchi H, Tamura M, Yasuda H. Effect of palmitic acid and fatty acid binding protein on ventricular fibrillation threshold in the perfused rat heart. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991; 5: 753-61.
108. Paolisso G, Gualdiero P, Manzella D et al. Association of fasting plasma free fatty acid concentration and frequency of ventricular premature complexes in nonischemic non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Cardiol* 1997; 80: 932-7.
109. Kurien VA, Yates PA, Oliver MF. The role of free fatty acids in the production of ventricular arrhythmias after acute coronary artery occlusion. *Eur J Clin Invest* 1971; 1: 225-41.
110. Carlsson M, Wessman Y, Almgren P, Groop L. High levels of nonesterified fatty acids are associated with increased familial risk of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1588-94.
111. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance in humans. *Am J Cardiol* 1999; 84: 3J-10J.
112. Egan BM, Greene EL, Goodfriend TL. Nonesterified fatty acids in blood pressure control and cardiovascular complications. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 107-16.