

A SÍNDROME DA RESISTÊNCIA À INSULINA. PARTE I

BERNARDO LÉO WAJCHENBERG, DOMINGOS A. C. MALERBI,
 PROTÁSIO LEMOS DA LUZ, MANOEL S. ROCHA
 São Paulo, SP

Esta síndrome foi inicialmente descrita por Reaven¹ como um agrupamento de fatores de risco para a moléstia coronariana que tendem a ocorrer no mesmo indivíduo. Estes fatores incluem a resistência à captação tissular de glicose, estimulada pela insulina, intolerância à glicose, hiperinsulinemia, aumento na concentração plasmática dos triglicérides das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), redução da concentração do colesterol das lipoproteínas de densidade elevada (HDL) e hipertensão arterial. A característica comum desta síndrome, que o autor chamou de síndrome X, seria a resistência à insulina e todas as outras alterações seriam secundárias a esta anormalidade primária. Todas as cinco últimas conseqüências mencionadas da resistência à insulina mostraram aumentar o risco de moléstia coronariana mas nem todas estão necessariamente presentes no mesmo indivíduo. Baseado nestes fatos, Reaven sugeriu que a resistência à captação de glicose estimulada pela insulina estaria envolvida na etiologia do diabetes do tipo II, insulino-independente, hipertensão arterial e moléstia coronariana.

Além disso, estudos prospectivos indicaram que os pacientes obesos com predominância do tecido adiposo na porção superior do corpo (obesidade central) tem um fator de risco independente para a moléstia coronariana. Assim, mostraram que a relação cintura/quadril (Waist-tohip girth ratio – WHR) e preditiva para o desenvolvimento subsequente do diabetes, e de moléstia cardiovascular, mais do que o índice de massa corporal. Aumento progressivo da relação acima se acompanhou de glicemias e insulínemias de jejum progressivamente mais elevadas e respostas glicêmicas e insulinêmicas maiores após a sobrecarga oral de glicose do que em obesos na porção inferior do corpo (quadril), pareados para a idade e peso, particularmente mulheres.

Além disso, a WHR se correlacionou intensamente com a massa de gordura visceral intra-abdominal avaliada por tomografia com-

putadorizada². Demonstrou-se também que a massa de gordura visceral se relaciona significativamente com os níveis de insulina basal e pós-sobrecarga de glicose, triglicérides e pressão arterial mais do que a massa total de gordura do corpo².

Nestas condições, Kaplan³ incluiu a obesidade da porção superior do corpo, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia e hipertensão arterial como os componentes do que chamou de “quarteto mortal”. Este investigador também mostrou as evidências de que esta combinação de fatores de risco estaria relacionada com a resistência à insulina e hiperinsulinemia.

É interessante observar que nos indivíduos com menos de 30 anos, a obesidade, diabetes do tipo II, hipertensão arterial e moléstia aterosclerótica coronariana têm incidência muito baixa, variando de menos do que 1% para o diabetes, hipertensão e moléstia coronariana a 5% para a obesidade. Aos 70 anos, mais da metade dos indivíduos tem moléstia aterosclerótica das coronárias, 45 a 50% são obesos e hipertensos e 10 e 12% tem diabetes⁴.

Portanto, estas alterações metabólicas têm uma importância clínica e epidemiológica da maior relevância, particularmente nas sociedades ditas desenvolvidas, em que a prevalência geral é de 7% para o diabetes do tipo II, 20% para a hipertensão essencial, 25% para a moléstia coronariana e 30% para a obesidade.

EVIDÊNCIAS PARA UMA SÍNDROME DE RESISTÊNCIA À INSULINA

Evidências experimentais

Ratos normais recebendo dietas ricas em frutose, por 2 semanas, desenvolvem resistência à insulina, hiperinsulinemia basal e hipertrigliceridemia, sem apresentarem obesidade. Esta manipulação dietética leva também a aumento consistente da pressão arterial em comparação aos ratos controles, assim demonstrando um aumento na tensão arterial em resposta à modulação dietética conhecida em produzir resistência à in-

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP.
 Correspondência: Bernardo Léo Wajchenberg - Incor
 Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44 - 05403 - São Paulo, SP.

ulina e hiperinsulinemia⁵.

Posterior evidencia de que a resistência à insulina seria um fator causal na hipertensão arterial do rato veio da observação de que ratos normais recebendo dietas ricas em frutose não apresentam este padrão de resistência à insulina, hiperinsulinemia e hipertensão quando movimentação espontânea lhes é permitida, sabendo-se que o condicionamento físico aumenta a sensibilidade tissular à insulina⁶. Por fim, a infusão de somatostatina, que inibe a secreção de insulina, nos ratos recebendo frutose, reduziu a concentração de insulina plasmática, a dos triglicérides e a pressão arterial associadas com a alteração dietética⁷.

Por outro lado, o rato espontaneamente hipertenso e resistente à insulina e hiperinsulinêmico quando comparado ao animal normal tem concentrações mais elevadas de triglicérides³. Do mesmo modo, adipócitos isolados dos ratos espontaneamente hipertensos mostram uma captação diminuída de glicose, estimulada pela insulina, em comparação aos ratos normais⁹.

Portanto, com os devidos cuidados em se extrapolar os resultados de estudos em animais de laboratório para a condição humana, podemos admitir que a resistência à insulina e a hiperinsulinemia podem ter um papel na etiologia da hipertensão arterial dita essencial. Além disso, Reaven e col¹⁰ mostraram que no rato espontaneamente hipertenso a resistência insulínica a nível tissular (adipócito) pode ser detectada precocemente na evolução da hipertensão e que esta resistência permanece inalterada em resposta a um aumento significativo na pressão arterial, sugerindo que a hipertensão não causaria alterações na ação insulínica e sim, pelo contrário, a resistência à insulina estaria implicada na gênese da hipertensão.

Evidências epidemiológicas

a) Estudos em sul-asiáticos (indianos, paquistaneses e originários do Bangladesh) na Grã-Bretanha^{11,12} - McKeigue e col¹¹ mostraram, em sul asiáticos, emigrados para a Grã-Bretanha, uma prevalência de diabete 4 vezes maior e mortalidade por moléstia coronariana 50% maior do que na população européia inglesa. Observaram que os sul-asiáticos tinham hiperinsulinemia, níveis mais elevados de triglicérides e diminuídos do HDL-colesterol comparados aos dos europeus. Estas anormalidades metabólicas estavam associadas com acentuada tendência para obesidade central, medida pela relação cintura/quadril (WHR) elevada. A hiperinsulinemia mostrava correlação bastan-

te significativa com as anormalidades isquêmicas eletrocardiográficas. Os níveis elevados de triglicérides estavam relacionados à combinação da hiperinsulinemia e falência em deprimir os níveis de ácidos graxos circulantes em resposta a uma carga glicídica e por sua vez estes distúrbios tinham forte associação com a obesidade central. Os resultados deste estudo, de acordo com os seus autores, foram consistentes com a hipótese de resistência à insulina e sugeriram que a obesidade central poderia ter um papel fundamental tanto na resistência à insulina quanto nos distúrbios lipoprotéicos associados (fig. 1).

b) O estudo prospectivo de Paris^{13,14} foi uma investigação a longo prazo, da incidência de moléstia coronariana em mais de 7.000 funcionários públicos, com idades de 43-54 anos, na entrada do estudo. Os indivíduos com intolerância à glicose ou diabete (n = 943) foram inicialmente selecionados da população total para uma análise em separado dos fatores de risco na mortalidade por moléstia

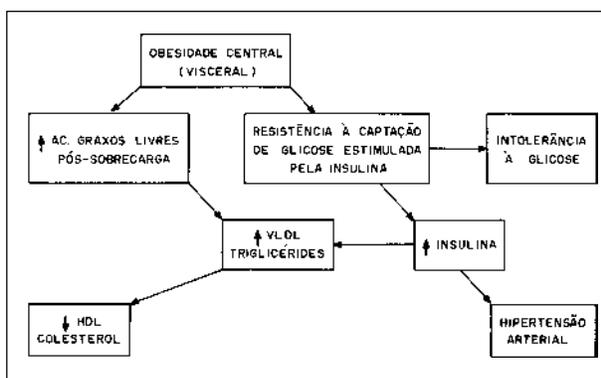


Fig. 1 - Síndrome de resistência a insulina, segundo McKeigue¹².

coronariana. Durante seguimento médio de 11 anos, 26 dos pacientes faleceram por moléstia coronariana. A hiperinsulinemia foi preditiva de óbito por coronariopatia independente dos outros fatores de risco, sendo o risco global de morte coronariana multiplicado por 1,6 (risco relativo) nos 20% dos indivíduos com insulinemias basais > 16 uU/ml comparados aos 80% com valores < 16 uU/ml.

Do mesmo modo, os 20% dos indivíduos com níveis insulínêmicos ≥ 64 uU/ml, 2 horas após uma sobrecarga oral de 75 g de glicose, tinham um risco relativo de 1,7 em comparação aos demais indivíduos com níveis < 64 uU/ml. A análise univariada mostrou que triglicérides e colesterol plasmáticos eram significativamente mais elevados nos pacientes que faleceram por moléstia coronariana. Na análise de regressão multivariada, o nível de triglicérides foi o único fator positivo e significativamen-

te associado com morte coronariana, evidenciando que a hipertrigliceridemia tem importante valor prognóstico de mortalidade cardíaca coronária em pacientes com tolerância alterada à glicose ou diabete, sugerindo um possível papel da dislipidemia na ocorrência excessiva de moléstia vascular aterosclerótica nesta categoria de pacientes.

Os vários fatores de risco foram reanalisados de acordo com a tolerância à glicose dos pacientes: normoglicêmicos (NG: glicemia 2 horas após a sobrecarga de glicose < 140 mg/dl, n = 5.793); tolerância alterada à glicose ("impaired glucose tolerance, IGT"; glicemia de 2 h pós-sobrecarga < 140 mg/dl, n = 822) e tolerância anormal à glicose (TAG: IGT + diabéticos conhecidos, n = 926). Assim, a análise univariada mostrou que o fumo e a hipertensão arterial eram fatores de risco para morte coronariana independentemente da tolerância à glicose. Hipercolesterolemia e hiperinsulinemia foram fatores preditivos de morte coronariana somente nos NG, enquanto a hipertrigliceridemia era preditiva de óbito coronariano nos indivíduos com IGT e TAG. Em análises multivariadas, o fumo, hipertensão arterial e hipercolesterolemia foram fatores preditivos independentes de morte coronariana em NG. Nos IGT, em adição ao fumo ou hipertensão arterial, aumento dos triglicérides ou hiperinsulinemia foram igualmente mas não independentemente marcadores de igual risco, correspondendo à síndrome X. Finalmente, nos indivíduos com tolerância anormal à glicose (IGT + diabete) em adição ao fumo, a hipertensão arterial e a hipertrigliceridemia – os dois últimos representativos da síndrome X – constituem cada um deles fatores preditivos independentes de morte coronariana. Esta visão epidemiológica, em concordância com dados clínicos, permitiu a análise dos fatores preditivos de morte coronariana associados à síndrome X e da progressiva piora da tolerância à glicose que se observa em conjunção com estes fatores¹⁴.

Evidências clínicas

Para testar a hipótese de que um agrupamento de fatores de risco para moléstia arterial coronariana seria encontrada em indivíduos com tolerância normal à glicose, que são resistentes à insulina e hiperinsulinêmicos, Zavaroni e col¹⁵ estudaram 2 grupos de pacientes escolhidos entre 247 indivíduos sadios normotensos não-obesos e com tolerância normal à glicose. Um grupo de 32 indivíduos apresentando hiperinsulinemia basal (> 2 desvio-padrão acima da média) foi comparado a outra com 32 normoinsulinêmicos (insulina sérica dentro de 1 desvio-padrão da média) pareados para a idade,

sexo e índice de massa corpórea e os dois grupos tendo padrões similares de uso de fumo, bebida e atividade física. Nos pacientes hiperinsulinêmicos e com níveis de glicemia mais elevados, após a sobrecarga oral de glicose, os valores basais dos triglicérides eram significativamente maiores e os das lipoproteínas de densidade elevada menores do que nos normoinsulinêmicos. Além disso, os valores da pressão sistólica e diastólica também se mostravam significativamente elevados ainda que dentro da normalidade, no grupo hiperinsulinêmico. Estas alterações: pressão sistólica e diastólica, triglicérides, colesterol-HDL e limiarmente o colesterol total sérico se correlacionaram significativamente com a resposta insulínica total integrada durante a tolerância à glicose oral; estas relações foram independentes de outras variáveis que poderiam confundir os resultados. Tais observações sugeriram aos autores que indivíduos sadios com hiperinsulinismo e tolerância normal à glicose têm aumento nos fatores de risco para moléstia coronariana em comparação a um grupo pareado de normais normoinsulinêmicos. Estas anormalidades metabólicas associadas à hipertensão arterial tendem a se agrupar nos mesmos indivíduos, sugerindo a complexidade dos esforços de intervenção necessários para prevenir o desenvolvimento de moléstia coronariana. Finalmente, esta pesquisa permitiu especular que a resistência à insulina e à hiperinsulinemia têm papel central e etiológico no desenvolvimento de uma série de eventos levando a risco aumentado de moléstia coronariana.

OBESIDADE

Quanto à topografia da gordura corpórea e o risco para diabete do tipo II, hiperlipidemia, moléstia coronariana ou hipertensão arterial, verificou-se que: o risco relativo é de 3,5 a 5 vezes quando os indivíduos obesos são comparados aos normais, passando para 8 a 15 quando se considera a obesidade na porção superior do tronco ou abdominal, sendo o aumento da relação cintura/quadril preditivo da maior prevalência de diabete, hipertrigliceridemia, hipertensão arterial e moléstia coronariana como já indicamos no início do texto. Do mesmo modo, o risco relativo para mortalidade é de 1,2 a 1,5 vezes se comparam os obesos com os normais, passando para 2,0 a 2,5 quando se considera a obesidade central ou abdominal¹⁶.

Três componentes da obesidade podem ser reconhecidos: 1) excesso de peso corporal e da massa adiposa; 2) excesso de gordura subcutânea na

área tronco-abdominal ou glúteo-femoral; 3) aumento da gordura abdominal visceral. Quanto ao componente 1, a herança chega a cerca de 25% da variância fenotípica total ajustada para a idade e sexo. Uma variedade de estudos mostrou que a herança do componente 2, da obesidade, atinge cerca de 20 a 35% quando a gordura tronco-abdominal ou glúteo-femoral são ajustadas para diferenças na gordura total do corpo. Até o presente não existem estudos relativos à hereditariedade do componente 3, a gordura visceral abdominal. As correlações entre as alterações causadas por ingestão alimentar excessiva sugeriram que a resposta de cada componente é independente dos outros, particularmente para a gordura visceral. Portanto, diferentes características genéticas parecem ser responsáveis pelas diferenças individuais nestes três componentes da obesidade¹⁶.

Os componentes 2, na região tronco-abdominal, e 3, a gordura visceral intra-abdominal, ambos constituintes da obesidade central, da porção superior do corpo ou abdominal ou andróide, devem ser distinguidos quando se pretendem analisar as relações entre as complicações metabólicas da obesidade e a distribuição do tecido adiposo. A tomografia computadorizada é presentemente o único método que permite avaliar separadamente a gordura subcutânea e visceral (fig. 2), permitindo classificar os pacientes com obesidade abdominal naqueles com depósito predominante de gordura subcutânea (tipo subcutâneo) e os outros com predominância de gordura visceral (tipo visceral)¹⁷.

Demonstrou-se que a relação entre a área da gordura intra-abdominal e da gordura subcutânea, obtidas por tomografia computadorizada ao nível da cicatriz umbelical, apresentava uma correlação altamente significativa com a razão entre a cintura/quadril¹⁸. Portanto, poder-se-ia supor que as alterações metabólicas da obesidade abdominal, com elevado WHR, poderiam estar mais relacionadas à massa gordurosa visceral intraabdominal. Com efeito, mostrou-se que o tipo visceral está associado com intolerância à glicose e hiperlipemia mesmo após ajuste dos dados para o índice de massa corporal e idade¹⁷. Do mesmo modo, analisando 33 mulheres pré-menopausadas apresentando grande variação no peso corporal e sem qualquer outra manifestação clínica, Peiris e col¹⁹, por análise multivariada, comparando os efeitos da massa total de gordura e a visceral, estimada por tomografia computadorizada, mostraram uma contribuição relativa significativamente maior da massa adiposa visceral no perfil de risco cardiovascular (área da insulinemia durante a sobrecarga oral de glicose, triglicérides e pressão arterial sistólica e diastólica) comparada com a da gordura total, determinada por densitometria. Além disso, estes autores¹⁹ verificaram que a resposta insulínica cumulativa durante a carga oral de glicose foi a variável metabólica primária relacionando os diversos índices antropométricos ao risco cardiovascular.

Algumas características de gordura abdominal visceral avaliada por tomografia computadorizada são dignas de nota¹⁶: aumenta com a idade nos magros e obesos; os homens têm maior massa de adi-

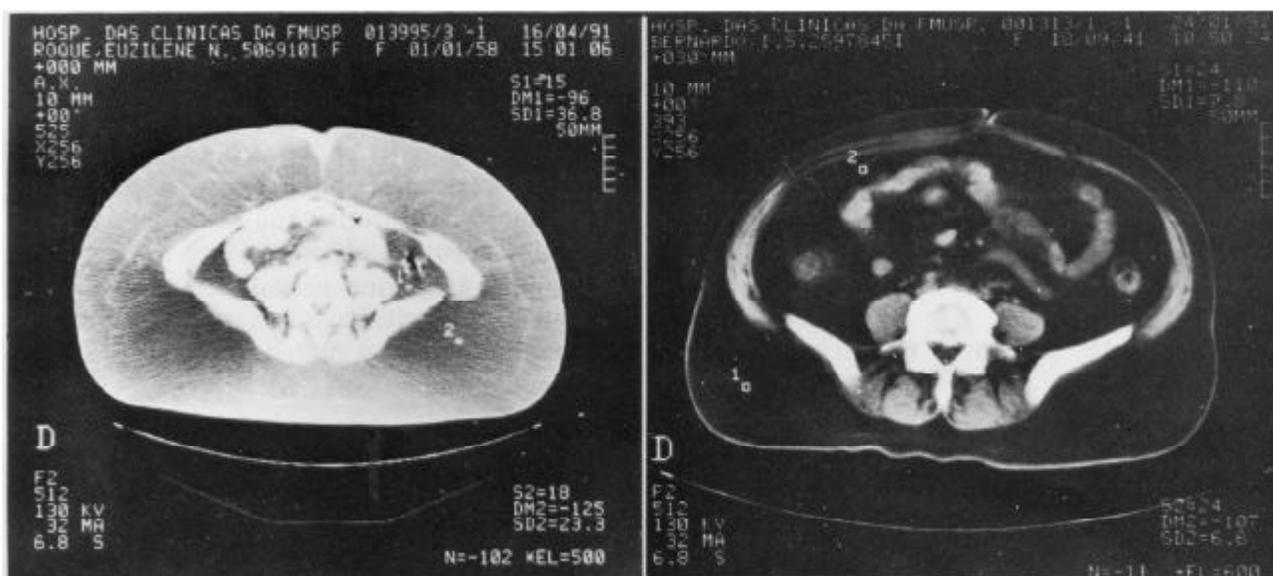


Fig. 2-Tomografia computadorizada ao nível da cicatriz umbelical, demonstrando variações na distribuição da gordura abdominal. Caso 1. Tipo subcutâneo (33 anos, sexo feminino, índice de massa corpórea = 44,9 mg/m², relação cintura quadril = 0,79. Gordura intraabdom/subcut. abdominal = 0,07). Caso 2. Tipo visceral (49 anos, sexo feminino, índice de massa corpórea 25,8 kg/m², relação cintura quadril = 0,96. Gordura intraabdom/subcut. abdominal = 0,94).

posidade visceral que as mulheres; tem correlação de baixa a moderada com gordura total do corpo; a gordura visceral intrabdominal está associada com aumento da ingestão alimentar mas não é um requisito absoluto; a atividade da lipase lipoprotéica do tecido adiposo está aumentada; a atividade lipolítica do tecido adiposo está aumentada; associa-se a abundantes receptores glicocorticóides; os receptores androgênicos estão ausentes; a sua característica genética não está determinada.

A interação do efeito do genotipo e do ambiente, quando o balanço energético é manipulado, mostra que não somente a quantidade de gordura depositada mas também a sua localização abdominal em resposta à afluência calórica é parcialmente determinada pelo genotipo, o efeito genético aditivo sendo provavelmente acima de 20% da variação fenotípica da obesidade abdominal visceral.

Um efeito genético na função das células adiposas intraabdominais (adipócitos do omento e mesentéricos) seria provável¹⁶, quer na atividade da lipase lipoprotéica, relacionada à liberação dos produtos da lipólise (dos quilomicra e lipoproteínas de densidade muito baixa – VLDL) aos adipócitos para depósitos como triglicérides, quer na atividade lipolítica, hidrolisando os triglicérides a glicerol e ácidos graxos. No homem adulto, as catecolaminas e a insulina são os únicos hormônios com efeito acentuado na lipólise. Ademais, no homem, as catecolaminas tem duplo efeito na velocidade da lipólise, acelerando através de adreno-receptores beta e retardando através de adreno-receptores alfa-2. Entretanto, existem observações de que a atividade da lipase lipoprotéica não é diferente entre os sexos ou entre os diversos depósitos de gordura (omental, mesentérica e subcutânea abdominal) no mesmo sexo²⁰. Por outro lado, a atividade lipolítica aumentada dos depósitos de gordura intra-abdominal, expressa pelo n° de células ou por área da superfície da célula, é devida à combinação de elevada sensibilidade beta-adrenérgica e baixa alfa-adrenérgica²⁰. Estas observações sugerem que o potencial lipolítico total dos tecidos intraabdominais está aumentado nos obesos não somente pelo aumento de tamanho da célula gordurosa mas também pela maior capacidade lipolítica.

Por outro lado, o efeito anti-lipolítico da insulina não é diferente entre os tecidos portal e não-portal^{20,21}. Portanto, os tecidos adiposos intrabdominais alargados, como na obesidade visceral, produziram um excesso de ácidos graxos na circulação portal e periférica, presumivelmente mais pronunciado no sexo masculino devido à sua massa gordurosa maior. As concentrações elevadas de

ácidos graxos livres na veia porta reduzem a captação hepática de insulina, aceleram a gliconeogênese e aumentam a síntese e secreção de lipoproteínas de densidade muito baixa² (fig. 3). Estes mecanismos poderiam explicar as observações consistentes de níveis elevados de glicose, insulina, colesterol e triglicérides circulantes na obesidade abdominal.

Patogênese da obesidade abdominal visceral

Um mecanismo simplificado da patogênese da obesidade na porção superior do corpo, particularmente abdominal visceral, e da resistência insulínica pode ser proposto, em base das considerações anteriores. Assim, a exposição crônica ao excesso alimentar, calorias e proteínas, leva a nível aumentado de nutrientes e daí a elevação da insulina e de cortisol circulantes²², sendo o componente protéico da dieta o fator mais importante nesta última resposta²³. A hiperinsulinemia crônica na presença do componente genético, para a regulação do depósito de gordura na porção superior do corpo, associada a secreção elevada do cortisol leva a aumento da gordura visceral abdominal e à correspondente elevação da relação cintura/quadril. Aliás, os achados clínicos associados com a obesidade da porção superior do corpo são em muitos aspectos similares ao estado de hipersecretolismo, confirmado por estudos que indicaram que uma certa proporção de obesos mostram velocidade de secreção de cortisol aumentada, sendo a ingestão protéica um fator importante na hipersecreção do esteróide²⁴. Em um paciente com a síndrome de Cushing, observamos tal predomínio da gordura visceral sobre a subcutânea abdominal; a relação entre as 2 áreas foi de 1,64, a maior de nossa série (fig. 4).

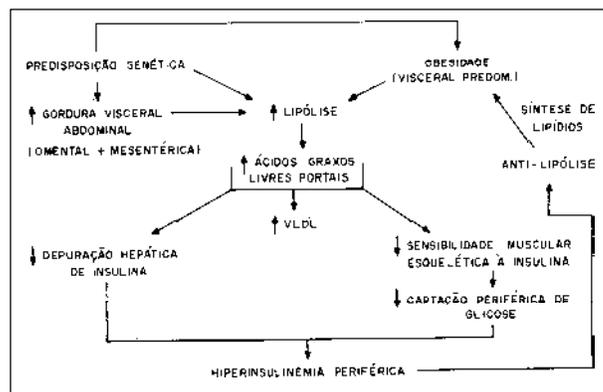


Fig. 3 - Mecanismos patogênicos pelos quais os fatores que regulam a distribuição abdominal da gordura e a lipólise, na presença de obesidade, podem determinar anti-lipólise induzida pela insulina, levando a um alargamento do tecido adiposo.

Demonstramos, há muitos anos, que a resistência à insulina no hipercortisolismo espontâneo é heterogênea quanto a sua localização sendo predominante nos tecidos periféricos e menos em outros, particularmente na porção central do corpo.

Nestas condições, da interação do cortisol e da insulina, poder-se-ia explicar o fato do paciente obeso desenvolver aumento da gordura visceral, na presença de um componente genético: o cortisol exerce efeito evidente nos tecidos periféricos, determinando resistência a ação da insulina; a hiperinsulinemia secundária, age no tecido adiposo central (gordura intraabdominal), onde é mais efetiva²⁶; assim, o efeito lipogênico da insulina predomina naqueles depósitos de gordura que aumentam na presença de hipercortisolismo e o reverso ocorrendo naqueles que se tornam depletados.

Conforme já indicamos, a densidade dos receptores de cortisol é particularmente elevada no tecido adiposo abdominal, levando à expressão da atividade da lipase lipoprotéica que é necessária para o fornecimento dos produtos da lipólise aos adipó-

associação das alterações da função do receptor insulínico e o aumento do fluxo de ácidos graxos livres, ocasiona inibição do consumo periférico de glicose estimulado pela insulina e a menor depuração hepática deste hormônio, determinando um nível mais elevado da hiperinsulinemia periférica para sobrepujar a acentuada redução da sensibilidade periférica a insulina. Por outro lado, as concentrações portais elevadas de ácidos graxos livres, na presença de hiperinsulinemia, aumentariam a produção hepática das lipoproteínas ricas em triglicérides (fig. 5).

Portanto, o aumento da relação cintura/quadril associado com a massa de gordura intraabdominal se correlaciona com a resistência à insulina. Assim, a intolerância à glicose na obesidade abdominal é, ao menos parcialmente, devida à menor utilização de glicose mediada pela insulina, primariamente no músculo esquelético, que é o local mais importante da utilização da glicose. A menor sensibilidade do músculo à insulina está associada com redução na capacidade de depósito de glicogênio neste tecido (queda na atividade da sintetase do glicogênio), que é a determinante major da resistência insulínica "in vivo".

Apesar do intenso comprometimento da ação da insulina, a tolerância à glicose permanece normal em função das células beta do pâncreas serem capazes de aumentar a sua capacidade secretória e assim sobrepujar a resistência à insulina. Apenas com a duração prolongada da obesidade ou aumento ainda mais acentuado do peso e herança diabética pode-se observar declínio na secreção de insulina e desenvolvimento de intolerância à glicose e diabete melito. Existem evidências de que a hipersecreção insular é primariamente relacionada à massa total de gordura do corpo não sendo influenciada pela sua distribuição. Entretanto, na obesidade do tipo abdominal, se observa uma

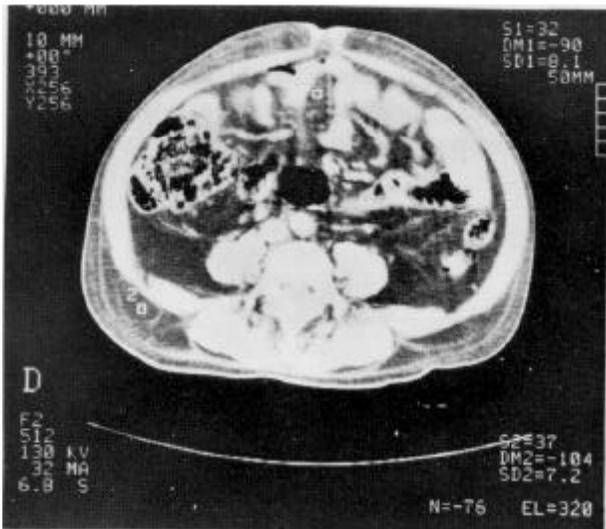


Fig. 4 - Tomografia computadorizada ao nível da cicatriz umbilical, em paciente com a síndrome de Cushing mostrando um aumento acentuado da gordura intraabdominal (39 anos, sexo masculino, índice de massa corpórea = 22 Kg/m², relação cintura quadril = 1,04. Gordura intraabdom/subcut. abdominal = 1,64).

citados para depósito como triglicérides²⁷. A hiperinsulinemia crônica leva à "regulação pare baixo (redução)" do número dos receptores associada a defeito(s) pós-ligação da insulina, particularmente a queda na atividade da tirosina-cinase do receptor insulínico. O acúmulo de gordura intraabdominal, especialmente nos tecidos drenados pela circulação portal, provavelmente leva a uma concentração elevada dos ácidos graxos livres na veia porta, por causa da alta sensibilidade lipolítica destes tecidos. A

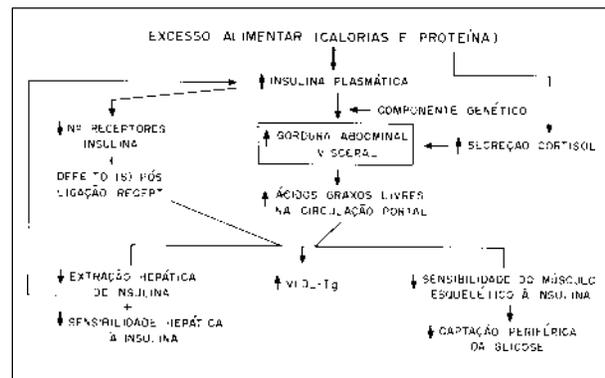


Fig. 5 - Patogênese do tipo visceral da obesidade da porção superior do corpo ou central.

queda na extração hepática de insulina, como já indicamos, que se relaciona com a massa de gordura intraabdominal. Conseqüentemente, a liberação pós-hepática da insulina aumenta progressivamente e se correlaciona com o grau de hiperinsulinemia periférica. Ademais, a extração hepática diminuída de insulina na obesidade abdominal é proporcional à magnitude do declínio da sensibilidade periférica à insulina, permitindo que uma proporção maior da insulina secretada seja desviada para a periferia.

Enquanto na obesidade da porção inferior do corpo ou ginecóide, se observa redução apenas na sensibilidade à insulina e não na utilização de glicose em níveis supra-máximos do hormônio, a obesidade da porção superior está associada com redução tanto na sensibilidade quanto na responsividade à insulina, envolvendo a atividade da tirosina-cinase do receptor, como sugerido por biópsias do músculo esquelético. Além disso, se observa na obesidade, um declínio na sensibilidade hepática à insulina, cuja magnitude é maior nos indivíduos com obesidade central.

Em conclusão, a obesidade e a distribuição da gordura corpórea influenciam o metabolismo da glicose por mecanismos independentes e aditivos. Aumento na massa total de gordura se associa com declínio moderado na sensibilidade hepática e periférica à insulina. A localização central da obesidade caracteriza-se por queda mais acentuada nas sensibilidades hepática e periférica à insulina bem como por redução no estímulo máximo da utilização periférica da glicose e queda na extração hepática de insulina².

Conseqüência da hiperinsulinemia na obesidade:

Aumento da secreção de andrógenos

Aceita-se atualmente que a condição hiperandrogênica da obesidade da porção superior do corpo ou abdominal, da mulher, está de alguma maneira relacionada à hiperinsulinemia, como indicado na figura⁶.

Com efeito, o aumento compensatório da secreção de cortisol é uma característica da obesidade, face ao metabolismo acelerado do esteroide²⁸, particularmente na obesidade visceral abdominal, na qual, como já indicamos, existe abundância de receptores glicocorticóides na gordura visceral¹⁶. O nível da ingestão protéica freqüentemente associada com excesso alimentar²⁴ antes do que a obesidade de per si, está provavelmente envolvido na regulação da secreção e metabolismo do cortisol na obesidade abdominal.

Conforme acima mencionado, mostra-mos pulsos secretórios de cortisol e androstenediona coincidentes com o almoço e jantar²² e Slag e col²³ demonstraram que o componente protéico da dieta é o fator mais importante na secreção de cortisol estimulada por uma refeição.

Portanto, as elevações de testosterona e androstenediona na obesidade são de origem adrenal e com toda a probabilidade de um sub-produto da hipersecreção de cortisol, o que foi demonstrado na obesidade experimental no homem⁹⁹. Em mulheres moderadamente obesas não hirsutas, menstruando normalmente, mostramos em todas as fases do ciclo menstrual, um aumento, com pequenas variações, nos níveis de testosterona total, porcentagem de testosterona livre e da concentração da testosterona livre circulante, enquanto mulheres normais mostravam valores decrescentes destes parâmetros através do ciclo menstrual. Nossos achados são pois compatíveis com a origem adrenal da testosterona desde que a secreção desta glândula presumivelmente não se altera de maneira apreciável durante o ciclo menstrual³⁰.

Um efeito da hiperinsulinemia é o estímulo dos ovários para secretar andrógenos, particularmente se a hiperinsulinemia é de longa duração ou

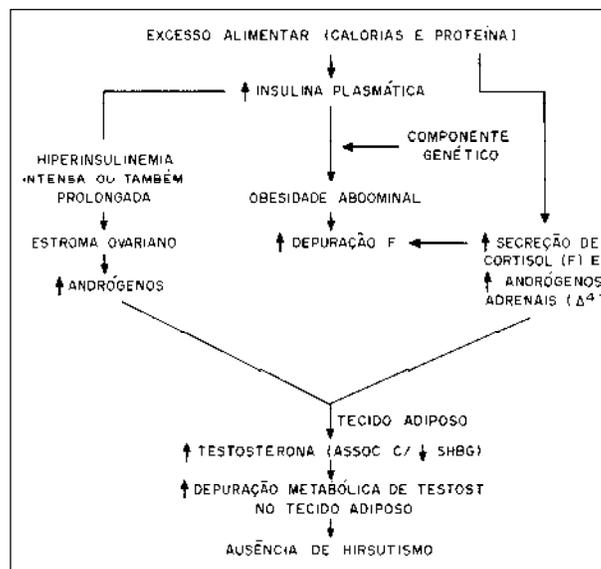


Fig. 6 - Efeito da ingestão calórica e protéica no metabolismo de cortisol e andrógenos na obesidade abdominal do sexo feminino.

de grau mais intenso como na obesidade abdominal, as gonadotrofinas normais sendo permissivas para os efeitos mitogênicos e esteroidogênicos da insulina³¹.

Krischner e col³⁹, mostraram que mulheres com obesidade, particularmente do tipo abdominal (WHR > 0,80), tem aumento da velocidade de depuração metabólica de muitos andrógenos

ligados à globulina ligante dos hormônios sexuais (SHBG): testosterona, dihidrotestosterona e androstenediol e também da androstenediona, não-ligada à SHBG, com aumento da velocidade de produção no sangue ("blood production rate") destes esteróides. Assim, mostraram haver produção aumentada de testosterona na obesidade mórbida, particularmente na forma abdominal, associada com elevação da velocidade de depuração metabólica, presumivelmente pela redução dos níveis da globulina ligante dos hormônios sexuais. O aumento da secreção de testosterona era compensado pela elevação da velocidade de sua depuração, resultando em níveis plasmáticos similares ao normal na obesidade da porção inferior do corpo (ginecóide) mas não na obesidade abdominal. Em ambas as situações, apesar do aumento dos valores da testosterona livre, a ausência de hirsutismo poderia ser explicada pelo excesso de andrógenos ser depurado no fígado e tecido adiposo, assim desviando o hiperandrogenismo antes de atingir os folículos. Esta hipótese é compatível com achados prévios de que a fonte mais importante do fluxo sanguíneo aos folículos pilosos é via um plexo arterial que penetra a gordura subcutânea antes de alcançar o folículo³⁰.

A ausência de receptores androgênicos na gordura visceral abdominal¹⁶ poderia explicar os níveis mais altos de testosterona total e livre na obesidade da porção superior do corpo e que, com maior frequência do que na forma ginecóide, estão associados com hirsutismo, desde que também não se observe aumento significativo da gordura nos outros locais, particularmente no tecido subcutâneo, que metaboliza a testosterona.

A velocidade de produção aumentada de andrógenos, particularmente a androstenediona, provê uma fonte abundante de precursores para a aromatização periférica à estrógenos, primariamente no tecido adiposo³³. Independentemente da velocidade de conversão da androstenediona à estrona, normal na obesidade abdominal e aumentada na obesidade da porção inferior do corpo, os níveis elevados da produção de androstenediona constituem uma fonte abundante de precursores para aromatização periférica à estrona, que tem sido relacionada com a maior incidência de neoplasia endometrial e de mama em mulheres obesas susceptíveis³⁴.

Hipertrigliceridemia e risco coronário

Evidências epidemiológicas: O papel dos triglicérides como um fator de risco coronaria-

no independente é ainda controverso. Estudos de casos em homens tem consistentemente mostrado uma associação univariada mas não multivariada entre o risco para a moléstia coronariana e hipertrigliceridemia. Além disso, estudos prospectivos mostraram menor concordância de resultados, especialmente quando análise estatística multivariada foi empregada para controlar os outros fatores de risco relacionados aos lipídios circulantes. A avaliação angiográfica da moléstia coronariana tem geralmente indicado, porém não sempre, uma relação entre o nível dos triglicérides e coronariopatia, os dados mais evidentes tendo sido observados em mulheres e diabéticos³⁴.

A análise do estudo de Framingham, ajustada para a idade, da incidência de 12 anos (1972-1984) de moléstia coronariana nos indivíduos de 30-50 anos, na entrada, mostrou que o colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) e de densidade elevada (HDL-C) estavam associados com moléstia cardíaca coronariana em ambos os sexos mas os triglicérides apenas nos homens. Os resultados, após diversas avaliações estatísticas, indicaram que níveis elevados de triglicérides constituíam fator de risco independente para moléstia coronariana para homens e, mulheres com 50 anos ou mais, quando a hipertrigliceridemia (> 250 mg/dl) coincide com HDL-colesterol baixo (< 40 mg/dl) ou com uma relação colesterol total plasmático/HDL-colesterol elevada³⁵(>3,5).

Em conclusão, os dados epidemiológicos disponíveis, avaliados no contexto de considerações genéticas e estatísticas significativas, evidenciam haver uma associação entre triglicérides e moléstia coronariana, especialmente quando considerados em combinação com os níveis de HDL e LDL-colesterol. Galton mostrou ser a síndrome de baixo HDL e hipertrigliceridemia um fator de risco genético para aterosclerose coronariana, por haver elevada concentração em famílias, pela grande incidência de macroangiopatia e relacionada com a produção excessiva de triglicérides pelo fígado³⁶.

Fisiopatologia: Na presença de hiperinsulinemia, o fluxo aumentado de ácidos graxos livres, pela circulação portal na obesidade abdominal, como já indicamos, leva a aumento da síntese hepática de triglicérides, com produção de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) maiores do que as habituais, ricas em triglicérides; estas, por serem anormais na composição não se fixam, como as VLDL normais, ao receptor LDL e são potencialmente aterogênicas, pois são diretamente removidas da circulação em

monócitos-macrófagos, convertendo-as em células espumosas, como demonstrado "in vitro". Nestas condições, apenas 20 a 40% das VLDL ricas em triglicérides são catabolisadas a lipoproteínas de baixa densidade (LDL), ao contrário das VLDL normais, mais pobres em triglicérides, que praticamente são todas convertidas a LDL. As LDL que se produzem, ricas em triglicérides, por serem anormais, como as VLDL precursoras, tornam-se susceptíveis de hidrólise pelas lipases hepática e lipoprotéica, resultando na produção de partículas menores, densas, aterogênicas e que são encontradas caracteristicamente nos pacientes hipertrigliceridêmicos³⁷. Paralelamente, se observa uma redução do HDL-colesterol, as concentrações de VLDL-triglicérides e HDL-colesterol tendendo a ser inversamente relacionadas na hipertrigliceridemia. Segundo observações de Golay e col³⁸, quanto maior o nível da insulinemia basal, maior é a velocidade de catabolismo das HDL e menores são os níveis plasmáticos de HDL-colesterol³⁸. Fica assim explicada a freqüente associação entre hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL-colesterol (fig. 7).

Em conclusão, os triglicérides tem significativo valor prognóstico para avaliar o risco de moléstia coronariana mas especialmente quando em combinação com níveis baixos de HDL-colesterol.

É interessante mencionar que estudando uma amostra representativa (n = 542) da população adulta de Israel, sem diabete ou medicação anti-hipertensiva, Modan e col³⁹ mostraram que, quando as concentrações de VLDL estão alteradas juntamente com as de LDL e HDL, estimadas pelos níveis de colesterol e triglicérides das frações, a resposta insulínica após a sobrecarga de glicose (ajustada para a idade, sexo, resposta glicêmica, índice de massa corpórea, pressão arterial e fumo) foi elevada em comparação a um grupo controle. Entretanto, com a alteração isolada das VLDL, ou distúrbio das HDL e LDL mas VLDL normal, a resposta insulínica foi similar ao do grupo normal controle. O risco relativo ajustado para o perfil lipoprotéico conjunto alterado, entre os indivíduos hiperinsulinêmicos, foi de 3, 4. Estes autores concluíram que a hiperinsulinemia era caracterizada por um perfil lipoprotéico aterogênico.

Hipertensão arterial

Sabe-se, de longa data, que a hipertensão arterial é comum em obesos e diabéticos. Também é conhecido o fato de que a perda de peso e o exercício físico, intervenções que melhoram a sensibili-

dade do organismo à insulina, são também eficientes em reduzir a pressão arterial. Além disso, a melhora na sensibilidade à insulina e a conseqüente redução da insulinemia se relacionam intensamente ao declínio da pressão sistólica e diastólica em obesos não diabéticos. Demonstrou-se também que, após condicionamento físico, as pressões sistólica e diastólica caem, mesmo que o peso corporal não varie, observando-se reduções significativas na tensão arterial somente em obesos com níveis elevados da insulinemia, estando a baixa pressórica relacionada com a queda da insulina plasmática de jejum⁴.

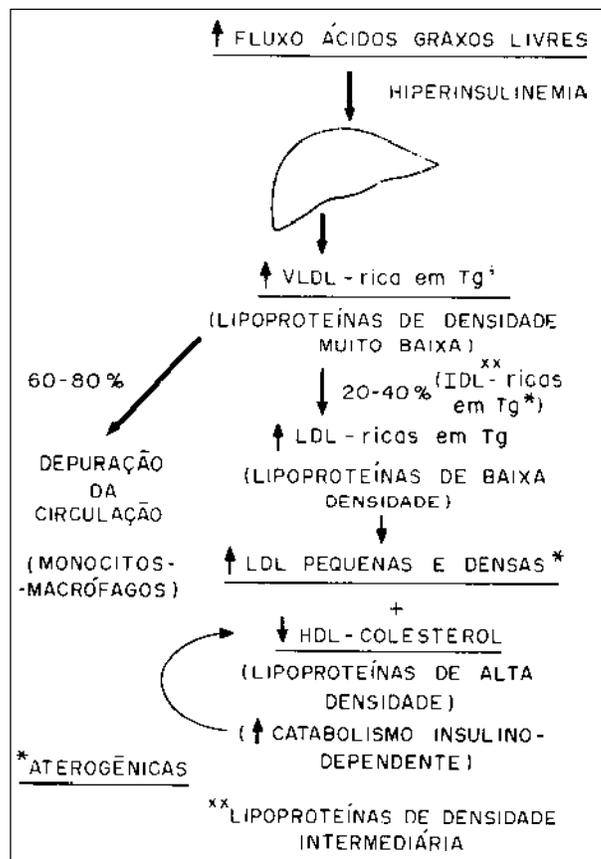


Fig. 7 - Metabolismo das lipoproteínas na hipertrigliceridemia.

Evidências epidemiológicas da relação entre hiperinsulinemia (resistência à insulina) e hipertensão arterial:

Berglund e col, avaliando homens suécios de meia idade, saudáveis, exceto para a hipertensão arterial e não medicados, mostraram níveis mais elevados da glicemia 1 hora após sobrecarga de glicose e hiperinsulinemia basal, mas não relataram os valores de insulina pós-glicose. Quando os normotensos e hipertensos foram estratificados pelo grau de

obesidade, as relações entre a glicemia pós-sobrecarga e a hipertensão se mantiveram⁴⁰. Modan e col⁴¹, em estudo realizado em Israel, envolvendo 2.475 indivíduos selecionados ao acaso, indicaram haver uma associação significativa entre hipertensão arterial e intolerância à glicose, independentemente dos efeitos da idade, sexo, obesidade e medicação anti-hipertensiva. Além disso, os níveis da insulina de jejum e pós-sobrecarga de glicose em um grupo representativo (n = 1.241) estavam significativamente elevados nos hipertensos, independente da obesidade, intolerância à glicose, idade e medicações anti-hipertensivas. Concluíram do seu estudo que a resistência insulínica ou também hiperinsulinemia estão presentes na maioria dos pacientes hipertensos, constituindo uma característica patofisiológica comum da obesidade, intolerância à glicose e hipertensão, possivelmente explicando a sua associação.

Evidências clínicas

Lucas e col relataram que as pressões sistólica e diastólica estavam relacionadas à insulinemia basal ou de jejum em mulheres obesas, mesmo após a correção para a idade, peso e glicemia⁴². Manicardi e col⁴³ examinaram a relação entre a pressão arterial e o teste de tolerância à glicose oral em obesos hipertensos e obesos normotensos, pareados para a idade. Os obesos hipertensos mostraram intolerância à glicose apesar da resposta insulínica plasmática ser aproximadamente 3 vezes maior. A resposta insulínica durante a tolerância a glicose oral estava altamente relacionada à pressão sistólica/diastólica elevadas nos obesos hipertensos, mas tal correlação não foi observada nos obesos normotensos. Estes resultados sugeriram a presença de resistência à insulina no grupo obeso hipertenso. Assim, postularam que a resistência a insulina de per si, ou atuando através da hiperinsulinemia, está ligada ao aumento da pressão sistólica/diastólica.

Resistência à insulina na hipertensão arterial essencial

Ferrannini e col⁴⁴, estudaram pacientes jovens com hipertensão arterial, essencial, com peso e tolerância à glicose oral normais, que foram comparados a um grupo de normotensos pareados para o sexo, idade e composição corporal. Mediram a sensibilidade à insulina usando o “clamp” euglicêmico hiperinsulinêmico (insulinas mantidas em torno de 60 uU/ml), a taxa de renovação da glicose, pela diluição isotópica de glicose triciada, e a oxidação corpórea de glicose e gordura através da calorime-

tria indireta (fig. 8). Estes autores mostraram que a captação tissular de glicose, insulino-dependente, durante o “clamp” euglicêmico hiperinsulinêmico, estava reduzida em torno de 30 a 40% no grupo hipertenso, indicando resistência à insulina; o defeito estava localizado nos tecidos periféricos (músculo), limitando-se principalmente à utilização não-oxidativa de glicose (síntese de glicogênio e glicólise) e correlacionando-se diretamente com a severidade da hipertensão. Finalmente, observaram que durante a prova de sobrecarga à glicose oral, os hipertensos estudados mostraram concentrações mais elevadas de insulina, sugerindo que a hiperinsulinemia é um mecanismo compensador para vencer a resistência à insulina nos pacientes com hipertensão do mesmo modo que nos obesos. Entretanto, a manutenção da tolerância à glicose era imperfeita, pois os níveis da glicemia foram significativamente mais elevados aos 90 e 120 minutos da prova.

Mais recentemente, Pollare e col⁴⁵, estudando 143 hipertensos recém-diagnosticados (50% obesos; 90 homens e 53 mulheres) em comparação com 51 normotensos (não-obesos; 31 homens e 20 mulheres), mostraram que a captação de glicose mediada pela insulina, avaliada pela técnica do “clamp” euglicêmico hiperinsulinêmico (insulinemia média de 90 uU/ml), estava significativamente reduzida nos hipertensos não-obesos e mais ainda nos obesos em comparação aos normais. Esta redução na sensibilidade à insulina e a hiperinsulinemia basal se mantiveram após ajuste para sexo, idade, índice de massa corpórea e a relação cintura/quadril. Após o ajuste estatístico para os fatores mencionados, foram ainda observadas alterações significativas do colesterol total, colesterol-VLDL e LDL e triglicérides (elevados) nos grupos hipertensos em relação aos normais. Do mesmo modo, os níveis de ácidos graxos livres eram maiores nos hipertensos. Entretanto, o colesterol-HDL era menor e as concentrações de LDL e HDL-triglicérides mais elevadas no grupo hipertenso obeso. Estas observações corroboram, portanto, os estudos populacionais mostrando que a obesidade é uma característica freqüente em pacientes com hipertensão arterial, considerando que 59% dos pacientes hipertensos estudados eram obesos. Além disso observaram que a hipertensão arterial é duas vezes mais prevalente entre jovens obesos do que entre indivíduos do mesmo grupo etário de peso normal.

Em conclusão, hipertensos de peso normal tem outros fatores de risco para moléstia coronariana¹⁵, não somente a hipertensão. Além disso, ao menos metade dos pacientes hipertensos são obesos, o que agrava ainda mais o perfil dos fatores de risco:

WHR maior (independente do sexo, idade e índice de massa corpórea) comparado aos normotensos e níveis mais elevados de triglicérides, ácidos graxos e colesterol e ainda valores mais altos da insulina basal e queda mais intensa da sensibilidade à insulina⁴⁵.

Deve-se entretanto mencionar que não existem evidências da insulina causar hipertensão arterial a longo prazo. Aliás, nem todos os indivíduos com hipertensão arterial essencial são resistentes à insulina, nem mostram hiperinsulinemia compensatória; portanto, tais alterações em si mesmas não explicariam o desenvolvimento da hipertensão arterial. Como na maioria dos pacientes com hipertensão arterial a resistência à insulina e à hiperinsulinemia estão presentes, seria razoável sugerir que estas anor-

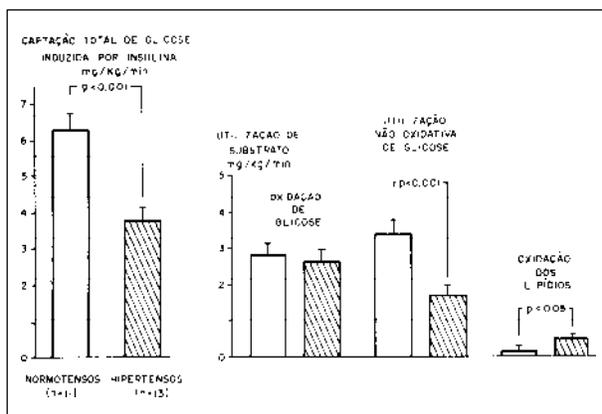


Fig. 8 - Medida da captação total de glicose mediada pela insulina (sensibilidade à insulina) e oxidação de substratos por calorimetria indireta durante o "clamp" euglicêmico e hiperinsulinêmico com controles normais e hipertensos essenciais não obesos - de acordo com Ferrannini e colaboradores⁴⁴.

malidades metabólicas possam contribuir para a patogênese da hipertensão.

REFERÊNCIAS

1. Reaven GM – Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988; 37:1595-1607.
2. Kissebah AH, Peiris AN – Biology of regional fat distribution: relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes/Metab Rev*, 1989; 5: 83-109.
3. Kaplan NM – The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989; 149: 1514-20.
4. DeFronzo RA, Ferrannini E – Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 1991; 14: 173-94.
5. Hwang I S, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM – Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension*, 1987; 10: 512-6.
6. Reaven GM, Ho H, Hoffman BB – Attenuation of fructose induced hypertension in rats by exercise training. *Hypertension*, 1988; 12: 129-32.
7. Reaven GM, Ho H, Hoffman BB – Somatostatin inhibition of fructose induced hypertension. *Hypertension*, 1989; 14: 117-20.
8. Mondon CE, Reaven GM – Evidence of abnormalities of insulin metabolism in rats with spontaneous hypertension. *Metabolism*, 1988; 37:303-5.
9. Reaven GM, Chang H, Hoffman BB, Azhar S – Resistance to insulin-stimulated glucose uptake in adipocytes isolated from spontane-

- ously hypertensive rats. *Diabetes*, 1989; 38: 1155-60.
10. Reaven GM – Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia and hypertension. Parallel between human disease and rodent models. *Diabetes Care*, 1991; 14: 195-202.
11. McKeigue PM, Miller BJ, Marmot MG – Coronary heart disease in South Asians overseas: a review. *J Clin Epidemiol*, 1989; 42: 597-609.
12. McKeigue PM – Relationship of insulin resistance to lipid abnormalities and coronary heart disease: Lessons from studies comparing South Asians and Europeans. In: Symposium on Insulin resistance, hyperinsulinemia and dyslipidemias in the etiology of Coronary heart disease. Chairman: GM Reaven, Atlanta, 1990.
13. Fontbonne A, Eschwège E, Cabien F et al – Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia*, 1989; 32: 330-4.
14. Eschwège E – Hiperinsulinemia and hypertriglyceridemia as risk factors for coronary heart disease in diabetic and non-diabetic patients. In: Symposium on Insulin resistance, hyperinsulinemia and dyslipidemias in the etiology of Coronary heart disease. Chairman: GM Reaven, Atlanta, 1990.
15. Zaveroni I, Bonora E, Pagliara M et al – Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med*. 1989; 320: 702-6.
16. Bouchard C – Genetics determinants of fat distribution. 72nd Annual Meeting. The Endocrine Society. Program & Abstracts, pag. 8, Atlanta, 1990.
17. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S – Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism*, 1987; 36: 54-9.
18. Ashwell M, Colle TJ, Dixon AK – Obesity: new insight into the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. *Br Med J*. 1985; 290: 1692-4.
19. Peiris AN, Sothmann MS, Hoffman RG et al – Adiposity, fat distribution and cardiovascular risk. *Ann Intern Med*. 1989; 110: 867-72.
20. Rebuffe-Scrive M, Anderson B, Olbe L, Bjorntorp R – Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots in severely obese men and women. *Metabolism*, 1990; 39: 1021-6.
21. Arner P – Role antilipolytic mechanisms in adipose tissue distribution and function in man. *Acta Med Scand*, 1988; (Suppl 723): 147-52.
22. Goldman J, Wajchenberg BL, Liberman B, Nery M, Achando S, Germek OA – Contrast analysis for the evaluation of the circadian rhythm of plasma cortisol, androstenedione and testosterone in normal males and the possible influence of meals. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985; 60: 164-7.
23. Slag MF, Ahmed MA, Gannon MC, Nuttal FO – Meal stimulation of cortisol secretion: A protein induced effect. *Metabolism*, 1981; 30: 1104-8.
24. Scheingart DE, Conn JW – Cortisol secretion, turnover and metabolism in obesity. In: Physiology of adipose tissue. Ed: J Vague. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1969, pp. 178-91.
25. Pupo AA, Wajchenberg BL, Schneider J – Carbohydrate metabolism in hyperadrenocorticism. *Diabetes*, 1966; 15: 24-9.
26. Cahill Jr GF – Action of adrenal cortical steroids on carbohydrate metabolism. In: The human adrenal cortex. Ed: N. P. Christy, Harper & Row, Publishers. Inc., New York, 1971, pp. 205-39.
27. Björntorp P – Obesity and adipose tissue distribution as risk factors for the development of disease. A Review infusiontherapy, 1990;17: 24-7.
28. Glass AR, Burman KD, Dahms WT, Boehm TM – Endocrine function in human obesity. *Metabolism*, 1981; 30: 89-104.
29. O'Connell M, Danforth Jr E, Horton ES, Salans L, Sims EAH – Experimental obesity in man III: Adrenocortical function. *J Clin Endocrinol Metab*, 26: 323-9.
30. Wajchenberg BL, Marcondes JAM, Mathor M, Achando SS, Germek AO, Kirschner MA – Free testosterone levels during the menstrual cycle in obese vs normal women. *Fertil Steril*, 1989; 51: 535-7.
31. Wajchenberg BL, Giannella-Neto D, Lerario AC, Marcondes JAM, Ohnuma LY – Role of obesity and hyperinsulinemia in the insulin resistance of obese subjects with the clinical triad of Polycystic ovaries, hirsutism and acanthosis nigricans. *Hormone Res*, 1988; 29:7-13.
32. Kirschner MA, Samojlik E, Ertel N, Schneider G, Szmalec E – Androgen-estrogen metabolism in women with upper body obesity. *Endocrinology*, 1988; 122 (Suppl): 209.
33. Mac Donald PC, Edelman CD, Hemsell DL, Porter JC, Siiteri PK – Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in post-menopausal women with and without endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 1978; 30: 448.
34. Austin MA – Plasma triglyceride as risk factor for coronary heart disease: the epidemiologic evidence and beyond. *Am J Epidemiol*, 1986; 129: 249-59.

35. Castelli WP – The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am Heart J*, 1986; 112: 432-40.
36. Galton DJ – The low HDL/hypertriglyceridemia syndrome as genetic risk factor for coronary atherosclerosis. In: *Triglycerides. The role in diabetes and atherosclerosis*. Gardiner-Caldwell Communications Ltd. UK, Vienna. Abstract IS-18, 1990.
37. Shepherd J – A focus on Acipimox. In: *Hypertriglyceridemia in Diabetes: management*. Editor: M. A. Naden, Clinician, 1990; 8: 35-41.
38. Golay A, Zech L, Shi M-Z, Ciou Y-Am, Reaven GM, Chen Y-Di – High density lipoprotein (HDL) metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus. Measurement of HDL turnover using tritiated HDL. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987; 65: 512-8.
39. Modan M, Halkin H, Lusky A, Segal P, Fuchs Z, Chetrit A – Hyperinsulinemia is characterized by jointly disturbed plasma VLDL, LDL and HDL levels. A population based study. *Arteriosclerosis*, 1988; 8: 227-36.
40. Berglund G, Larsen B, Anderson O – Body composition and glucose metabolism in hypertensive middle-aged men. *Acta Med Scand*, 1976; 200:163-9.
41. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shitrit A, Fuchs Z – Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest*, 1985; 75: 809-17.
42. Lucas CP, Estigarribia JA, Darga LL, Reaven GM – Insulin and blood pressure in obesity. *Hypertension*, 1985; 7: 702-6.
43. Manicardi V, Camellini L, Belloidi G, Coscelli C, Ferrannini E – Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986; 62: 1302-4.
44. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S – Insulin resistance in essential hypertension. *New Engl J Med*, 1987; 317: 350-7.
45. Pollare T, Lithell H, Berne C – Insulin resistance is a characteristics feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism*, 1990; 39:167-74.