

Efeitos de Diferentes Graus de Sensibilidade à Insulina na Função Endotelial de Pacientes Obesos

Effects of Different Degrees of Insulin Sensitivity on Endothelial Function in Obese Patients

Roberto Galvão, Frida Liane Plavnik, Fernando Flexa Ribeiro, Sérgio Aron Ajzen, Dejaldo M. de J. Christofalo, Osvaldo Kohlmann Jr.

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

Resumo

Fundamento: A obesidade derivada da deposição de gordura intra-abdominal tende a aumentar a produção de hormônios e citocinas, piorando a sensibilidade a insulina e levando a disfunção endotelial. A hiperinsulinemia é considerada um fator de risco independente para doença isquêmica cardíaca e é uma causa de disfunção endotelial em indivíduos saudáveis.

Objetivo: Avaliar o impacto de diferentes graus de resistência a insulina, medida pelo HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), sobre a função endotelial de obesos, pacientes não diabéticos, sem história prévia de eventos cardiovasculares e diversos componentes da síndrome metabólica.

Métodos: Um total de 40 indivíduos obesos foi submetido a medidas antropométricas, pressão arterial de consultório, MAPA e exames laboratoriais, além de avaliação ultrassonográfica não invasiva da função endotelial. Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com o grau de resistência a insulina: pacientes com valores de HOMA-IR entre 0,590 e 1,082 foram incluídos no Grupo 1 (n = 13); entre 1,083 e 1,410 no Grupo 2 (n = 14); e entre 1,610 e 2,510 no Grupo 3 (n = 13).

Resultados: Encontramos uma diferença significativa na vasodilatação mediada por fluxo no Grupo 3 em relação ao Grupo 1 ($9,2 \pm 7,0$ vs $18,0 \pm 7,5$ %, $p = 0,006$). Houve uma correlação negativa entre a função endotelial e insulina, HOMA-IR e triglicérides.

Conclusão: Nosso estudo sugere que leves alterações nos níveis de resistência a insulina avaliada pelo HOMA-IR podem causar algum impacto sobre a função vasodilatadora do endotélio em indivíduos obesos não complicados com diferentes fatores de risco cardiovascular. (Arq Bras Cardiol 2012;98(1):45-51)

Palavras-chave: Resistência à insulina, endotélio, obesidade, diabete melito, hipertensão

Abstract

Background: Obesity derived from intra-abdominal fat deposition tends to increase hormonal and cytokine production, thus worsening insulin sensitivity and leading to endothelial dysfunction. Hyperinsulinemia is considered an independent risk factor for ischemic heart disease and cause of endothelial dysfunction in healthy individuals.

Objective: To assess the impact of different degrees of insulin resistance, measured by HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), on endothelial function in obese, non-diabetic patients without prior history of cardiovascular events and different metabolic syndrome components.

Methods: Forty obese individuals were submitted to anthropometric measurements, BP measurements at office and ABPM and laboratory tests, in addition to non-invasive ultrasound assessment of endothelial function. Patients were divided into 3 groups according to the level of insulin resistance: patients with HOMA-IR values from 0.590 to 1.082 were assigned to Group 1 (n=13), from 1.083 to 1.410 to Group 2 (n=14) and from 1.610 to 2.510 to Group 3 (n=13).

Results: We found a significant difference in flow-mediated dilation in group 3 compared to group 1 (9.2 ± 7.0 vs 18.0 ± 7.5 %, $p=0.006$). There was a negative correlation between endothelial function and insulin, HOMA-IR and triglycerides.

Conclusion: Our data suggest that mild changes in insulin resistance levels assessed by HOMA-IR may have an impact on vasodilatory endothelial function in uncomplicated obese individuals with different cardiovascular risk factors. (Arq Bras Cardiol 2012;98(1):45-51)

Keywords: Insulin resistance, endothelium, obesity, diabetes mellitus, hypertension.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Roberto Galvão •

Rua Leandro Dupret, 365 - Vila Clementino - 04025-011 - São Paulo, SP, Brasil

E-mail: roberto.nefro@uol.com.br, roberto@nefrologista.com.br

Artigo aceito em 19/3/11; revisado recebido em 21/07/11; aceito em 01/09/11.

Introdução

A obesidade resulta de uma combinação diária de fatores genéticos e comportamentais, como má alimentação e sedentarismo, sendo definida como Índice de Massa Corporal (IMC) superior a 30 kg/m². As principais consequências clínicas da obesidade são o desenvolvimento de diabetes melito tipo 2, hipertensão, dislipidemia e doenças cardiovasculares¹. A obesidade derivada da deposição de gordura intra-abdominal ou visceral tende a aumentar a produção hormonal e de citocinas, agravando a sensibilidade a insulina, levando a disfunção endotelial por mecanismos diversos^{2,3}. A resistência periférica a insulina é uma das principais características metabólicas da obesidade⁴, desempenhando um papel importante na fisiopatologia da hipertensão arterial⁵ e aterosclerose⁶.

A hiperinsulinemia é o fator-chave na resistência a insulina em pacientes normoglicêmicos e não diabéticos, sendo considerada um fator de risco independente para doenças isquêmicas do coração⁷ e causa da disfunção endotelial em indivíduos saudáveis⁸. Steinberg e cols.⁹ mostraram que pacientes obesos normoglicêmicos com resistência a insulina apresentam disfunção endotelial semelhante ao diabetes tipo 2 em comparação com controles magros⁹.

Assim, mudanças no relaxamento vascular dependente do endotélio descritas em pacientes hipertensos e obesos sem complicações^{10,11} podem representar uma ligação entre a resistência a insulina e o desenvolvimento da aterosclerose.

A presença da Síndrome Metabólica (SM), na qual a resistência a insulina é o principal componente, foi identificada como um preditor independente da disfunção endotelial em indivíduos assintomáticos com SM em comparação com controles normais. Também foi mostrado que o grau de disfunção endotelial aumenta à medida que componentes de SM também aumentam, provavelmente indicando um efeito cumulativo desses fatores de risco na função endotelial¹².

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto de diferentes graus de resistência a insulina, medida pelo HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), sobre a função endotelial em pacientes obesos não diabéticos, sem histórico de eventos cardiovasculares e diferentes componentes da síndrome metabólica.

Métodos

Quarenta pacientes foram elegíveis para este estudo transversal (11 homens e 29 mulheres), com idade variando de 19 a 70 anos. Os critérios de inclusão principais foram: indivíduos do sexo masculino e feminino com idades entre 18 e 70 anos, com diagnóstico de obesidade estágio 1 ou 2 - IMC entre 30 e 39,9 kg/m²,¹³ ou normotensos ou hipertensão estágio 1 essencial. Indivíduos hipertensos não receberam tratamento farmacológico isoladamente ou medicação anti-hipertensiva. Aqueles em tratamento passaram por um período de um mês sem medicamentos (*washout*). Os critérios de exclusão principais foram: obesidade estágio 3 (IMC ≥ 40 kg/m²), uso de tratamento medicamentoso para obesidade, uso de inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA) ou bloqueadores da angiotensina AT1 receptor (ARB),

estatinas ou qualquer outra droga com efeito potencial sobre a função endotelial, formas secundárias de hipertensão arterial, histórico de evento cardiovascular, tabagismo, doença renal crônica e diabetes melito tipo 1 ou 2. Os indivíduos foram classificados como diabéticos ou na presença de glicemia de jejum > 126 mg/dL ou glicemia por hora ≥ 200 mg/dL (dados coletados a partir de registros do paciente). Pacientes evoluindo para hipertensão estágio 2 – pressão arterial sistólica ≥ 160 e/ou pressão arterial diastólica ≥ 100 mmHg -¹⁴ ou todos os sintomas atribuídos à retirada dos medicamentos durante o período de *washout* foram excluídos do estudo.

As seguintes medidas antropométricas foram registradas durante a visita de base: peso corporal (kg), altura (cm), IMC (peso/altura²) e circunferência abdominal (cm). A circunferência abdominal foi medida em um nível intermediário entre o último arco costal e a crista ilíaca. A pressão arterial foi medida três vezes dentro de um intervalo de 1 minuto de acordo com as diretrizes AHA¹⁵ e a média desses três valores foi utilizada em análises posteriores.

Testes de laboratório realizados nos indivíduos participantes do estudo estiveram de acordo com os métodos convencionais utilizados no Laboratório Central do Hospital do Rim e Hipertensão. Os seguintes testes foram feitos em um analisador de química Roche-Hitachi 912 (Hitachi, Nakakojo, Japão): creatinina (picrato alcalino cinético automatizado), glicemia de jejum (método colorimétrico automatizado), colesterol/triglicerídeos (método enzimático colorimétrico), colesterol HDL (método homogêneo) e colesterol LDL (cálculo indireto). Os níveis de insulina foram determinados em um dispositivo 1277 Gamma Master (Wallac, Turku, Finlândia) por meio de radioimunoensaio com base nas medidas I-125 (DPC Kit). O nível de sensibilidade a insulina foi calculado pela fórmula HOMA-IR [glicose (mMol/L) x insulinemia (μU/mL) / 22,5]¹⁶. Os pacientes foram classificados como tendo síndrome metabólica com base nos critérios do National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III - NCEP ATP III¹⁷.

Os níveis de pressão arterial também foram determinados pela Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial – MAPA (Spacelabs, Issaquah, WA), com pressão arterial e frequência cardíaca registrada a cada 15 minutos durante o dia e a cada 20 minutos durante a noite).

Ultrassom modo B da artéria braquial

O teste de função endotelial foi realizado por imagens de ultrassom modo B de alta resolução usando uma metodologia não invasiva descrita por Celermajer e cols.¹⁸ com modificações¹⁹. O equipamento utilizado neste estudo foi um Ultramark HDI 3000 (ATL ultrasound incorporation), com um transdutor linear de L7-4MHz. O teste consistiu de quatro fases, quais sejam: repouso após hiperemia reativa (Dilatação fluxo-mediada — DFM), novamente com o indivíduo em repouso e, finalmente, após a administração de nitrato sublingual (dilatação mediada por nitrato — DMN). Todas as medições foram realizadas no mesmo lugar, na seção longitudinal 5 a 10 cm acima da fossa antecubital do braço direito. No final da primeira fase de repouso, quando uma posição satisfatória foi encontrada para dar

continuidade ao estudo do endotélio, a pele foi marcada e o braço permaneceu na mesma posição durante todo o teste. Nesse momento, o diâmetro e a velocidade do fluxo sanguíneo foram determinados em triplicata para a primeira fase. Para obter um maior fluxo, um manguito foi colocado no braço direito e foi inflado a 300 mmHg, resultando em uma interrupção completa do fluxo sanguíneo durante um período de 5 min, e então o manguito foi esvaziado. Foram obtidos um segundo e um terceiro *scan* após 15 e 90 s após o manguito ter sido liberado (conhecido como fenômeno de hiperemia reativa seguido por uma DFM braquial). O fluxo sanguíneo máximo (mm/min) foi determinado nos primeiros 15 s após a liberação do manguito. Noventa segundos após a isquemia, três medições do diâmetro da artéria braquial foram tomadas no período diastólico (DFM). Um descanso de 10 min foi, então, autorizado para a recuperação do vaso e, ao final desse período, um comprimido sublingual de nitrato de isossorbida em uso tópico de 5,0 mg foi dado aos indivíduos. Cinco minutos após a administração de nitrato de isossorbida em uso tópico, três medidas foram obtidas para o diâmetro da artéria braquial e velocidade do fluxo sanguíneo para determinar a vasodilatação induzida por nitrato da parede arterial (conhecida como vasodilatação independente do endotélio). A média desses valores foi utilizada em análises subsequentes. A resposta DFM foi expressa como a mudança no diâmetro diastólico final da artéria braquial durante a hiperemia reativa em comparação com a medida basal (repouso) de utilizada como uma medida da vasodilatação dependente do endotélio. A média desses valores foi utilizada em análises subsequentes. Para determinar a confiabilidade dos resultados, foram realizados testes vasculares (vasodilatação após hiperemia reativa e dilatação estimulada por nitrato) por dois observadores independentes em 10 voluntários saudáveis. A variabilidade intra e interobservador para medidas repetidas do mesmo registro do diâmetro da artéria braquial foi de 2.1671,7, 2.4171,9 e 6.774,0 %, respectivamente.

Os pacientes foram divididos em três grupos (tercis) de acordo com o nível de resistência a insulina determinado pelo HOMA-IR, já que a maioria deles tinha pelo menos um critério adicional para a síndrome metabólica e, portanto, resistência a insulina, apesar dos valores de pressão arterial, como a seguir: pacientes com valores HOMA-IR 0,590-1,082 foram atribuídos ao Grupo 1 (n = 13), de 1,083 a 1,410 para o Grupo 2 (n = 14) e 1,610-2,510 para o Grupo 3 (n = 13).

Análise estatística

As variáveis contínuas são expressas como média \pm desvio padrão e analisadas utilizando o teste ANOVA monofatorial. As variáveis categóricas são expressas como porcentagem e foram analisadas pelo teste do Qui-quadrado. O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar a correlação entre as variáveis. Modelos de regressão linear foram construídos com base na análise de correlação, com a fase dependente do endotélio considerada como a variável dependente. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Os dados foram analisados usando a versão 13.0 do software SPSS (SPSS Corp, Chicago, IL) para Windows.

Esse protocolo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinque e Boas Práticas Clínicas e foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital do Rim e Hipertensão registrado pela pesquisa do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Oswaldo Ramos registrado sob o protocolo n.057. Todos os pacientes assinaram um consentimento informado após terem sido informados sobre os procedimentos envolvidos neste estudo clínico.

Resultados

A tabela 1 mostra que os valores demográficos, clínicos e laboratoriais da população do estudo apresentavam uma distribuição homogênea entre os tercís. Os valores de pressão arterial obtidos em consultório (OBP) mostraram-se ligeiramente mais baixos no tercil do que no outros tercís, embora essa diferença não tenha alcançado significância estatística e não tenha sido confirmada pela MAPA.

Quanto aos testes laboratoriais, os indivíduos no tercil superior apresentaram níveis mais elevados de colesterol total e colesterol LDL, estatisticamente diferentes dos outros dois grupos ($p < 0,05$). Comparando os níveis de insulina entre os três tercís, observamos que o tercil 3 tinha o valor mais alto, sendo estatisticamente diferente de outros dois grupos ($p < 0,001$), embora tenhamos detectado também uma diferença estatisticamente significativa entre os tercís 1 e 2 ($p < 0,001$). Os mesmos achados foram observados em HOMA-IR, refletindo resultados semelhantes para glicemia de jejum nos três grupos.

A espessura íntima-média da artéria carótida (IMT-C) não mostrou nenhuma diferença significativa entre os grupos ($0,054 \pm 0,02$, $0,066 \pm 0,02$ e $0,064 \pm 0,02$ mm nos tercís 1, 2 e 3, respectivamente). A figura 1 mostra uma diminuição progressiva da dilatação mediada pelo fluxo (fase dependente do endotélio) entre os três grupos, com significância estatística no tercil 3 em comparação com o tercil 1 ($9,2 \pm 7,0$ vs. $18,0 \pm 7,5\%$, respectivamente, $p = 0,006$). No entanto, a diferença observada no teste mediado por nitrato (fase independente do endotélio) não atingiu significância ($15,1 \pm 9,8$ vs. $19,4 \pm 6,3\%$, ns).

Em uma análise conjunta dos três tercís, o coeficiente de Pearson revelou correlação negativa entre a função endotelial e insulina (tabela 2). Essas medidas foram os únicos preditores independentes da fase dependente de endotélio no modelo de regressão linear (tabela 3).

Discussão

Nossos dados revelaram uma associação entre o grau de resistência a insulina e vasodilatação dependente do endotélio em uma população obesa metabolicamente não comprometida com poucos fatores de risco cardiovascular.

Apesar de todos os esforços para selecionar indivíduos obesos sem outros fatores de risco cardiovascular, o grupo de estudo apresentou uma prevalência significativa de pressão arterial elevada (54%, 57% e 61%) e síndrome metabólica (38,5%, 35,7% e 46,1%) nos três tercís, respectivamente, refletindo a interação cada vez mais prevalente desses componentes²⁰. No entanto, o impacto desses fatores de

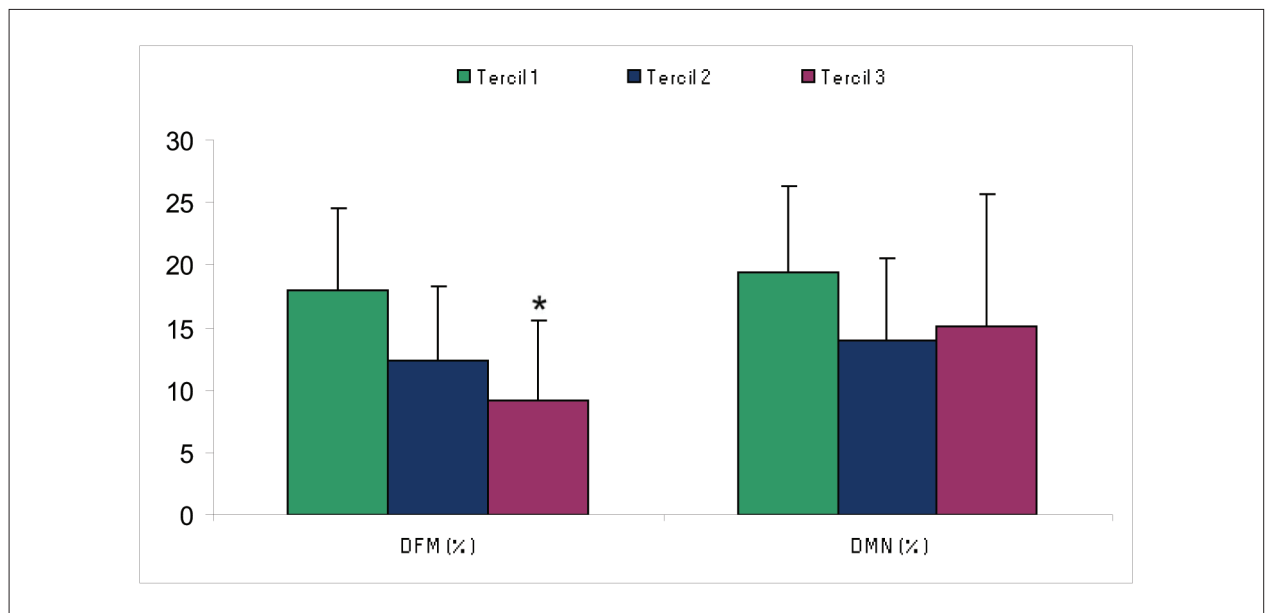


Fig. 1 – Comparação da dilatação mediada por fluxo e dilatação por nitrito entre os grupos; DFM - Dilatação fluxo-mediada; DMN - dilatação mediada por nitrito. * $p = 0,006$ vs tercil 1.

Tabela 1 – Variáveis demográficas parâmetros químicos

Características			
Clínicas	Tercil 1 (n=13)	Tercil 2 (n=14)	Tercil 3 (n=13)
Idade (anos)	43,7±10,6	47,2±13,0	51,8±13,0
Homens (%)	23	29	31
IMC (kg/m ²)	33,3±2,2	32,5±1,8	32,6±2,4
Cintura (cm)	98,3±8,5	98,4±7,7	101±5,5
Hipertensão (%)	54	57	61
Síndrome metabólica (%)	38,5	35,7	46,1
Pressão arterial de consultório			
PAS (mmHg)	130±19	136±12	137±15
PAD (mmHg)	86±10	88±8	88±6
Pressão arterial ambulatorial de 24 h			
PAS 24 h (mmHg)	127±13	130±12	126±9
PAD 24 h (mmHg)	81±9	80±9	78±9
Variáveis químicas			
Creatinina (mg/dL)	0,9±0,2	0,9±0,1	0,9±0,1
Colesterol total (mg/dl)	190±27	182±28	224±21 *
Colesterol LDL (mg/dL)	113±31	107±24	143±23 *
Colesterol HDL (mg/dL)	53±13	51±15	49±8
Triglicerídeos em jejum (mg/dL)	126±60	120±54	162±80
Glicemia de jejum (mg/dL)	85±10	90±10	92±10
Insulina de jejum (mU/L)	4,1±0,7	5,7±0,6 ‡	9,5±1,1 †
HOMA-IR	0,9±0,2	1,3±0,1 ‡	2,1±0,3 †

IMC - índice de massa corporal; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; colesterol LDL - colesterol da lipoproteína de baixa densidade; colesterol HDL - colesterol da lipoproteína de alta densidade; * $p < 0,05$ vs tercis 1 e 2; † $p < 0,001$ vs tercis 1 e 2; ‡ $p < 0,001$ vs tercil 1.

Tabela 2 – Análise de correlação entre as variáveis demográficas e parâmetros químicos (n = 40)

	Coeficiente de Pearson	
		DFM
DFM		1
Idade		-0,21
IMC		0,09
Cintura		0,06
PAS		-0,28
PAD		-0,31
Creatinina		-0,03
Colesterol LDL		-0,19
Colesterol HDL		0,16
Triglicérides de jejum		-0,40*
Glicemia de jejum		-0,02
Insulina de jejum		-0,38*
HOMA-IR		-0,35*

DFM – dilatação fluxo-mediada; IMC - índice de massa corporal; PAS - pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; Colesterol LDL - colesterol da lipoproteína de baixa densidade; colesterol HDL - colesterol da lipoproteína de alta densidade. * $p < 0,05$.

Tabela 3 – Preditores de DFM no modelo de regressão linear (n = 40)

	β	Desvio padrão
Triglicérides de jejum	-0,03*	0,02
Insulina de jejum	-0,99*	0,46
HOMA-IR	-3,91*	1,93

DFM – dilatação fluxo-mediada (variável dependente). * $p < 0,1$

risco sobre a função endotelial não alcançou significância nos três tercís, com exceção dos triglicérides, de forma isolada. Medidas de MAPA mostraram que os valores de pressão arterial permaneciam na fase 1, mesmo após o período de washout de um mês.

A espessura normal do complexo íntima-média, juntamente com a preservação da função endotelial independente nos três grupos demonstra o baixo impacto da pressão arterial elevada na camada muscular das artérias nestes indivíduos. Buscou-se recrutar voluntários normotensos para este estudo, uma vez que um estudo anterior do nosso grupo mostrou correlação significativa entre disfunção endotelial e ligeiros aumentos na pressão arterial sistólica entre indivíduos hipertensos com pressão alta-normal²¹.

Em termos de grau de resistência a insulina, observaram-se valores de HOMA-IR significativamente mais elevados no tercil 3 do que no tercil 2 e o mesmo para o tercil 1, caracterizando níveis de insulina em constante aumento nos tercís. Portanto, os valores HOMA-IR apresentaram

correlação significativa independente com a disfunção endotelial, mesmo nessa população normoglicêmica. Devemos salientar que, apesar da diferença significativa no grau de sensibilidade a insulina entre os grupos, os valores HOMA-IR permaneceram dentro da normalidade de acordo com a literatura, e em nossos dados o maior valor observado foi de 2,51. Apesar de uma falta de padronização para o uso rotineiro na prática clínica, o HOMA-IR é altamente aplicável em estudos epidemiológicos de base populacional²². Valores médios HOMA-IR de 2,0 foram observados em uma população não diabética americana branca sem histórico de eventos cardiovasculares²³. No estudo HOMA-IR sobre Síndromes Metabólicas no Brasil, foram observados valores de limiar maiores que 2,71 em indivíduos saudáveis sem componentes da síndrome metabólica²⁴.

Um estudo anterior mostrou uma associação precoce entre a resistência a insulina e disfunção endotelial em uma população de parentes de primeiro grau com diabetes tipo 2²⁵. Os dados do nosso estudo sugerem que mesmo pequenas alterações na insulina podem ter um efeito significativo sobre a função endotelial em populações obesas ainda não classificadas como resistentes a insulina.

Os mecanismos envolvidos nessa associação continuam sendo tema de intenso debate. A insulina age na ativação da via fosfatidilinositol 3-quinase, regulando a expressão de NO em células endoteliais; o modelo de resistência a insulina poderia causar disfunção dessa via agravando o relaxamento vascular dependente do endotélio²⁶. Reciprocamente, a disfunção endotelial pode aumentar a resistência a insulina, reduzindo o fluxo sanguíneo nos tecidos, causado por um desequilíbrio entre NO e a expressão de endotelina-1. Estudos sobre intervenções terapêuticas em modelos animais têm mostrado que a otimização da função endotelial promove resistência a insulina e vice-versa²⁷. Winkler e cols. propuseram que a-TNF seja uma ligação entre disfunção endotelial e resistência à insulina em obesos normotensos²⁸.

Embora o uso de dados em jejum possa ter algumas limitações, é amplamente aceito que o HOMA-IR seja uma alternativa viável quando não há disponibilidade da técnica de *clampe* e, considerando todas as críticas, ele tem demonstrado uma boa correlação com dados *clampe*²⁹, sendo comumente utilizado em ensaios clínicos de grande porte. A investigação da população em geral, The San Antonio Heart Study, encontrou correlação entre valores HOMA-IR e risco elevado para doença cardiovascular após ajuste para diversas covariáveis, possivelmente como resultado do aumento da proliferação de células vasculares do músculo liso e devido a mecanismos de inflamação crônica subclínica²³. Assim como o presente estudo, The San Antonio Heart Study dividiu os participantes em quintis HOMA-IR que se correlacionavam progressivamente com risco cardiovascular. Poderíamos especular que, entre os vários mecanismos envolvidos, esses pacientes podem ter apresentado diferentes graus de disfunção endotelial, semelhantes aos observados em nosso estudo.

Com relação ao perfil lipídico, observou-se uma diferença significativamente maior nos níveis de colesterol total e LDL no tercil 3 em comparação com os outros tercís, ainda que dentro de uma faixa considerada clinicamente limítrofe.

Não obstante a importância do LDL como um fator de risco cardiovascular³⁰, é pouco provável que os níveis observados nesse estudo tenham sido suficientes para influenciar a função endotelial, como observado na análise de correlação. Em contraste, apesar dos valores clinicamente limitrofes, os triglicerídeos são apresentados como uma outra variável independente para disfunção endotelial nessa população. O nível de triglicerídeos está diretamente relacionado com a presença de obesidade central, causando aumento da lipólise e levando tanto à resistência a insulina quanto à disfunção endotelial pelo aumento da expressão de marcadores de inflamação como a proteína C-reativa, IL-6, moléculas de adesão solúveis, fator de von Willebrand e endotelina-1³¹. Além disso, estudos clínicos e experimentais têm demonstrado que os ácidos graxos livres mudam a resposta vasodilatadora do endotélio inibindo eNOS e estimulando a expressão dos ânions pelas células endoteliais e vasculares via NADPH oxidase, diminuindo assim a biodisponibilidade de NO³². Apesar da controvérsia sobre seu papel como fator de risco cardiovascular independente³³, os triglicerídeos estão diretamente relacionados a outros fatores não lipídicos cardiovasculares, tais como microalbuminúria e resistência a insulina³⁴. A associação encontrada em nosso estudo sugere um papel dos triglicerídeos na disfunção endotelial e os mecanismos de resistência a insulina.

Neste estudo, objetivamos avaliar uma população de obesos composta principalmente por indivíduos livres de danos em órgãos-alvo e baixos fatores de risco cardiovascular. Notamos, no entanto, algumas limitações no nosso estudo, principalmente devido ao pequeno tamanho da amostra e fatores de risco cumulativo comparando o tercil 3 com o tercil 1, isto é, indivíduos idosos, a maioria do sexo masculino, maior prevalência de hipertensão arterial e síndrome metabólica.

Embora individualmente esses fatores não tenham alcançado significância estatística, juntos eles podem ter um impacto sobre a função endotelial e sobre o grau de resistência à insulina. Por fim, níveis superiores de colesterol LDL no tercil 3, embora limitrofes, podem ter confundido a interpretação dos nossos achados.

Conclusões

Observamos que mesmo pequenas alterações nos níveis de resistência a insulina avaliados pelo HOMA-IR podem ter impacto sobre a função endotelial vasodilatadora em indivíduos obesos sem complicações, com poucos fatores de risco cardiovascular. Embora não tenha sido possível estabelecer um mecanismo claro de causa-efeito neste estudo, observou-se um envolvimento significativo na função endotelial relacionada com pequenas mudanças nos valores HOMA-IR. Portanto, sugerimos que os mecanismos de resistência a insulina desempenham um papel no início da disfunção endotelial, embora vários estudos na literatura tenham relatado uma relação recíproca entre esses processos.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Roberto Galvão pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - EPM.

Referências

1. Pi-Sunyer FX The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obes Res.* 2002;10(Suppl 2):97S-104S.
2. Arcaro G, Zamboni M, Rossi L, Turcato E, Covi G, Armellini F, et al. Body fat distribution predicts the degree of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23(9):936-42.
3. Williams IL, Chowienczyk PJ, Wheatcroft SB, Patel A, Sherwood R, Momin A, et al. Effect of fat distribution on endothelial-dependent and endothelial-independent vasodilatation in healthy humans. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(3):296-301.
4. Giorgino F, Laviola L, Eriksson JW. Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from in vivo and in vitro studies. *Acta Physiol Scand.* 2005;183(1):13-30.
5. Lima NK, Abbasi F, Lamendola C, Reaven GM. Prevalence of insulin resistance and related risk factors for cardiovascular disease in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2009;22(1):106-11.
6. Sjöholm A, Nyström T. Endothelial inflammation in insulin resistance. *Lancet.* 2005;365(9459):610-2.
7. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 1996;334(15):952-7.
8. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation.* 2002;105(5):576-82.
9. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest.* 1996;97(11):2601-10.
10. Perticone F, Sciacqua A, Maio R, Perticone M, Galiano Leone C, Bruni R, et al. Endothelial dysfunction, ADMA and insulin resistance in essential hypertension. *Int J Cardiol.* 2010;142(3):236-41.
11. Giannarelli C, De Negri F, Viridis A, Ghiadoni L, Cipriano A, Magagna A, et al. Nitric oxide modulates tissue plasminogen activator release in normotensive subjects and hypertensive patients. *Hypertension.* 2007;49(4):878-84.
12. Melikian N, Chowienczyk P, McCarthy PA, Williams IL, Wheatcroft SB, Sherwood R, et al. Determinants of endothelial function in asymptomatic subjects with and without the metabolic syndrome. *Atherosclerosis.* 2008;197(1):375-82.
13. National Heart, Lung, and Blood Institute in cooperation with The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment overweight and obesity in adults. The Evidence Report NIH Publication. 1998;98-4083.

14. Mion Jr D, Kohlmann Jr O, Machado CA, Amodeo C, Gomes MAN, Praxedes JN, et al. / Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. *Rev bras hipertens*. 2006;13(4):260-312.
15. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005;111(5):697-716.
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
17. National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication. 2002;02-5215.
18. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OJ, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111-5.
19. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrè D, Creager MA, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1995;75(6):71B-74B.
20. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287(3):356-9.
21. Plavnik FL, Ajzen SA, Christofalo DM, Barbosa CS, Kohlmann O Jr. Endothelial function in normotensive and high-normal hypertensive subjects. *J Hum Hypertens*. 2007;21(6):467-72.
22. Oliveira EP, Souza MLA, Lima MDA. Índice HOMA (homeostasis model assessment) na prática clínica: uma revisão. *J Bras Patol Med Lab*. 2005;41(4):237-43.
23. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 2002;25(7):1177-84.
24. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;72(2):219-20.
25. Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, Volk A, Maerker E, Jacob S, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation*. 2000;101(15):1780-4.
26. Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, Ha SW, Igarashi M, Yamauchi T, et al. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin. *Circulation*. 2000;101(6):676-81.
27. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006;113(15):1888-904.
28. Winkler G, Lakatos P, Salamon F, Nagy Z, Speer G, Kovács M, et al. Elevated serum TNF-alpha level as a link between endothelial dysfunction and insulin resistance in normotensive obese patients. *Diabet Med*. 1999;16(3):207-11.
29. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2002;25(3):626-40.
30. Lamarche B, Tchernof A, Mauriège P, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, et al. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA*. 1998;279(24):1955-61.
31. Lundman P, Eriksson MJ, Silveira A, Hansson LO, Pernow J, Ericsson CG, et al. Relation of hypertriglyceridemia to plasma concentrations of biochemical markers of inflammation and endothelial activation (C-reactive protein, interleukin-6, soluble adhesion molecules, von Willebrand factor, and endothelin-1). *Am J Cardiol*. 2003;91(9):1128-31.
32. Carvalho MH, Colaço AL, Fortes ZB. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):304-12.
33. Rapp RJ. Hypertriglyceridemia: a review beyond low-density lipoprotein. *Cardiol Rev*. 2002;10(3):163-72.
34. Lin CY, Chen MF, Lin LY, Liao CS, Lee YT, Su TC. Insulin resistance is the major determinant for microalbuminuria in severe hypertriglyceridemia: implication for high-risk stratification. *Intern Med*. 2008;47(12):1091-7.

Este artigo sofreu alterações por solicitação do editor em Jan/2012 conforme ERRATA publicada no Volume 98 Número 1 do periódico. (<http://www.scielo.br/pdf/abc/v98n1/v98n1a21.pdf>)