

Efeito do exercício físico e suplementação de potássio sobre a pressão arterial, metabolismo glicídico e albuminúria de ratos hipertensos

Effects of physical training and potassium supplementation on blood pressure, glucose metabolism and albuminuria of spontaneously hypertensive rats

Autores

Evelyn Manuella Martins
Gomes Jodas¹

Aline Francisco Voltera¹

Milton Ginoza¹

Osvaldo Kohlmann Junior¹

Nelson Brancaccio dos
Santos²

Mário Luís Ribeiro Cesaretti^{1,2}

¹ Universidade Federal de São
Paulo.

² Pontifícia Universidade Católica
de São Paulo.

Data de submissão: 15/08/2013.

Data de aprovação: 09/12/2013.

Correspondência para:

Evelyn Manuella Martins Gomes
Jodas.

Disciplina de Nefrologia UNIFESP/
EPM.

Rua Botucatu, nº 740. São Paulo,
SP, Brasil. CEP: 04023-900.

E-mail: ejodas@unifesp.br

Tel: 5904-1699. Fax: 5904-1684.

Coordenação de Aperfeiçoamento de
Pessoal de Nível Superior e Fundação
Oswaldo Ramos.

DOI: 10.5935/0101-2800.20140040

RESUMO

Introdução: Ainda é controverso se ocorre sinergismo entre as diferentes medidas não farmacológicas utilizadas no tratamento da hipertensão arterial. **Objetivo:** Avaliar o efeito do exercício físico aeróbico, da sobrecarga oral de potássio e da sua associação sobre a pressão arterial, metabolismo glicídico, excreção urinária de albumina e morfologia glomerular de ratos espontaneamente hipertensos (SHR). **Métodos:** SHRs foram divididos em: Grupo Controle (SHR; dieta padrão e sedentário, n = 10); Grupo Exercício (SHR + E; treinado em esteira rolante, dieta padrão, n = 10), Grupo Potássio (SHR + K; sedentário, dieta rica em potássio, n = 10) e Grupo Exercício + Potássio (SHR + E + K; exercitado, dieta rica em potássio, n = 10). Semanalmente, foi aferido o peso corporal (PC) e a pressão arterial de cauda (PAC). Ao final de 16 semanas, foi realizado o Teste de Tolerância oral a Glicose. A albuminúria foi determinada nos períodos basal, na 8^a e 16^a semana. Após o sacrifício, foi realizada a análise do índice de esclerose glomerular e a pesagem da gordura visceral. **Resultados:** A PAC e o PC não variaram significativamente. Houve melhora da sensibilidade à insulina no Grupo Exercício e Grupo Potássio, mas não no Grupo Exercício + Potássio. Na 16^a semana, a albuminúria de todos os grupos foi significativamente menor que o grupo SHR Controle. O índice de esclerose glomerular e o peso da gordura visceral também foram significativamente menores em todos os grupos tratados quando comparados ao controle. **Conclusão:** A dieta rica em potássio e o exercício físico determinaram melhora no metabolismo glicídico, na albuminúria e na morfologia glomerular, porém, a sobreposição dos tratamentos não apresentou sinergismo.

Palavras-chave: albuminúria; cloreto de potássio; exercício; glomérulos renais; hipertensão; ratos endogâmicos SHR.

ABSTRACT

Introduction: It is still controversial whether there are synergistic effects among different non-pharmacological interventions used in the treatment of hypertension. **Objectives:** To evaluate the effect of aerobic exercise, oral supplementation of potassium and their combination on blood pressure, glucose metabolism, urinary albumin excretion and glomerular morphology in spontaneously hypertensive rats (SHR). **Methods:** SHR were divided into groups: Control Group (SHR; standard diet and sedentary, n = 10), Exercise Group (SHR + E; trained on a treadmill, standard diet, n = 10), Potassium Group (SHR + K; sedentary, potassium supplementation, n = 10) and Group Exercise + Potassium (SHR + E + K, exercise, potassium supplementation n = 10). Weekly, body weight (BW) and tail blood pressure (TAP) were measured. At the end of 16 weeks, a Oral Glucose Tolerance Test was performed. Albuminuria was determined in the baseline period, at 8th and at 16th week. After sacrifice, the analysis of glomerular sclerosis index and visceral fat weight was performed. **Results:** The TAP and BW did not change significantly. There was improvement in insulin sensitivity in SHR + E and SHR + K, but not in SHR + E + K. At week 16, albuminuria in all groups was significantly lower than the SHR control. The glomerular sclerosis index and visceral fat content were also significantly lower in all groups compared to control. **Conclusion:** An oral supplementation of potassium and exercise led to an improvement in glucose metabolism, in albuminuria and glomerular morphology, however, the overlap of the treatments did not show synergism.

Keywords: albuminuria; exercise; hypertension; kidney glomerulus; potassium chloride; rats, inbred SHR.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial e, por muitas vezes, associada à presença de alterações metabólicas e hormonais. Também relaciona-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos), com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais.¹

A resistência à insulina é uma condição, genética ou adquirida, na qual concentrações fisiológicas de insulina provocam uma resposta subnormal na captação de glicose pelas células, especialmente nas musculares, hepáticas e gordurosas. Em consequência da menor captação de glicose, torna-se necessária maior produção de insulina pelo pâncreas para a manutenção dos níveis glicêmicos normais, aumentando-se, desta forma, os níveis circulantes de insulina, portanto, a situação de resistência à insulina se acompanha de hiperinsulinemia. Mais ainda, nesta situação não se observam alterações nas demais funções da insulina.² A resistência à insulina e hiperinsulinemia têm sido atribuídas como elementos comuns entre patologias como hipertensão arterial, obesidade e doenças coronarianas.^{3,4}

Os mecanismos fisiopatogênicos propostos para explicar como a hiperinsulinemia e a resistência à insulina podem levar ao desenvolvimento de níveis tensionais elevados são o aumento da reabsorção de sódio pelo rim,³ o aumento da atividade simpática,³ o aumento do crescimento celular⁵ e a interferência no transporte iônico celular, acarretando aumento nas concentrações intracelulares de sódio e cálcio, desta maneira aumentando a excitabilidade celular.⁵

A terapêutica não farmacológica da hipertensão arterial inclui diversas medidas higiênico-dietéticas que podem diminuir os níveis tensionais, entre elas, a diminuição da ingestão de sódio, aumento da ingestão de potássio e magnésio, diminuição do peso corporal, prática de atividades físicas aeróbicas e diminuição dos níveis de estresse.⁶

Estudos mostram que a prática regular de atividade física aeróbica é capaz de reduzir os níveis pressóricos de indivíduos hipertensos, sendo um importante item da terapia da hipertensão arterial. Uma relação inversa entre a prática de exercício físico e a prevalência da hipertensão arterial tem sido extensivamente demonstrada na literatura.⁷

Também existem evidências que o íon potássio possa ter um papel atenuante na hipertensão arterial, na resistência à insulina e em suas comorbidades.⁸ O aumento da ingestão de potássio tem se associado à diminuição da mortalidade por acidente vascular cerebral e por doenças cardíacas.⁹ Existem evidências na literatura de que a suplementação de potássio aumenta a ligação da insulina e seu receptor e diminui a resistência à insulina na obesidade humana e experimental, podendo, desta maneira, também promover diminuição dos níveis da pressão arterial.¹⁰

Apesar de evidências na literatura que o exercício físico e a dieta rica em potássio possam ser utilizados como intervenções não farmacológicas da hipertensão arterial, não existem estudos que associem estes dois parâmetros. Desta forma, este estudo visa avaliar o efeito do exercício físico aeróbico, da sobrecarga de potássio e da associação de ambos sobre a pressão arterial, a excreção urinária de albumina e morfologia glomerular de ratos espontaneamente hipertensos.

MÉTODOS

Foram utilizados ratos da cepa espontaneamente hipertensos (SHR, *Spontaneously Hypertensive rat*), machos, com 3 meses de vida e pressões arteriais de cauda maiores que 170 mmHg, fornecidos pelo Centro de Desenvolvimento de Modelos Experimentais (CEDEME) da Universidade Federal de São Paulo. Os animais foram mantidos em condições ideais de biotério na Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo. O protocolo deste estudo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo (protocolo número 0355/12).

GRUPOS EXPERIMENTAIS

Foram constituídos 4 grupos experimentais que foram acompanhados por 16 semanas:

- Grupo Controle (SHR, n = 10), que permaneceu sedentário e recebeu ração Nuvilab® durante todo o período do estudo;
- Grupo Exercício (SHR + EXE, n = 10). Após as medidas basais, iniciou um protocolo de exercício (vide abaixo) e permaneceu recebendo dieta padrão;
- Grupo Potássio (SHR + K, n = 10). Após as medidas basais, passou a receber suplementação de potássio na dieta equivalente ao triplo do contido na dieta padrão (vide abaixo) e permaneceu sedentário durante todo o estudo;

- Grupo SHR + Exercício + Potássio (SHR + EXE + K, n = 10). Foi incluído no protocolo de exercício e teve substituído a ração padrão por dieta rica em potássio.

O tempo de acompanhamento dos animais foi de 16 semanas.

SUPLEMENTAÇÃO DE POTÁSSIO

A suplementação de potássio foi feita utilizando-se como base a informação fornecida pela Nuvilab Nutrientes que a ração contém 1,1 g de potássio por kg de rato. A ração foi moída e acrescentada cloreto de potássio (Synth, Diadema-SP) de modo a alcançar 3,3 g/kg de potássio por quilograma de ração. A ração suplementada em potássio foi umedecida, novos pellets foram formados e endurecidos em estufa a 80 °C. Esta ração foi oferecida aos animais.

PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO

As sessões de exercício físico foram realizadas 5 dias por semana, chegando até 60 minutos por sessão, durante um período de 16 semanas. Os animais foram treinados em uma esteira ergométrica elétrica sem inclinação (Collumbus Instruments, Treadmill Simplex II), em baias individuais, com as seguintes dimensões: 0,45 m de altura, 0,70 m de largura, e 1,35 m de comprimento, divididos em 4 baias de 0,14 cm. O treinamento físico foi iniciado com uma velocidade de 0,3 km/h na primeira sessão, aumentando progressivamente conforme a evolução dos animais, até atingir velocidade final de 1,1 km/h. Esta intensidade de exercício escolhida corresponde a 70% a 80% do VO_2 max. e coincide com o limiar anaeróbico, conforme o protocolo MFEL (máxima fase estável de lactato).¹¹

PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Todos os animais tiveram duas vezes por semana, mensuradas a pressão arterial de cauda, por método oscilométrico, e o peso corporal. Os valores médios das duas medidas semanais de pressão arterial de cauda e do peso corporal foram utilizados como representativos daquela semana.

No período basal, na 8ª e na 16ª semana de acompanhamento os animais foram colocados em gaiolas metabólicas (Nalgene, Rochester, NY) para coleta de urina de 24 horas. Após a medida do volume urinário, foi realizada a determinação de albuminúria de 24 horas, pela técnica de imunodifusão radial.

Após o término do período de tratamento/acompanhamento, todos os animais foram submetidos ao teste de tolerância à glicose oral (TTGO). Vinte e quatro horas antes, os animais foram anestesiados com cetamina (100 mg/kg) e xilaxina (10 mg/kg) por via intraperitoneal e posicionados em decúbito dorsal. Por meio de incisão oblíqua na região inguinal, um cateter de polietileno do tipo PE-10 (Intramedic, Clay Adams, New Jersey, Estados Unidos) foi implantado na artéria femoral. Este cateter estava conectado a um cateter PE50 (CPL, São Paulo, Brasil) de 20 cm de comprimento. Esses cateteres eram previamente preenchidos com solução salina heparinizada (10 U/ml). O mesmo cateter PE50 foi passado, com a ajuda de um trocáter, por via subcutânea pelo dorso do animal até a região cervical posterior, onde foi exteriorizado e fixado. Terminado o efeito da anestesia, os animais eram colocados em gaiolas individuais e iniciava-se o jejum para sólidos de 12 horas antes do TTGO.

O primeiro passo do TTGO consistiu na coleta de sangue para determinação da glicemia e insulinemia de jejum. Por meio do cateter arterial, coletou-se 1 gota de sangue para determinação da glicemia e 1 ml de sangue total em tubo Eppendorf para determinação da insulinemia. Depois de realizada a coleta basal, os animais receberam, por gavagem, 1,7 g/kg de glicose anidra diluída em água destilada. Novas coletas de sangue foram realizadas 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após administração de glicose.

A glicemia foi determinada utilizando-se um glicosímetro (Optium - Abbott MediSense) e tiras reagentes apropriadas (Optium Point-of-Care - Abbott MediSense). Para a determinação da insulinemia, o volume de sangue coletado nos tubos Eppendorfs foi centrifugado (Eppendorf Centrifuge 5403) à velocidade de 10.000 rpm por 10 minutos a 4 °C. O plasma foi separado, colocado em novos tubos Eppendorfs e armazenado à temperatura de -70 °C em freezer (Revco Scientific Inc., Asheville, NC, Estados Unidos). O método empregado foi o de radioimunoensaio, utilizando-se o kit de reagentes Coat-A-Count.

Por fim, os valores de glicemia e insulinemia obtidos no TTGO permitiram o cálculo das áreas sob as curvas de glicose e insulina (ASCG e ASCI) pela regra trapezoidal e, com estes dois dados, foi feito o cálculo do índice de sensibilidade à insulina (ISI).

Terminado o teste, os animais foram sacrificados por excesso de anestésico para retirada e pesagem

da gordura periepidídimo, como representativa da gordura visceral. Determinou-se a gordura epididimal relativa expressa por 100 g de peso corporal.

O rim esquerdo também foi retirado e fixado em solução de Bouin e depois permaneceu fixado em álcool para posterior determinação do índice de esclerose glomerular.

O índice de esclerose glomerular foi realizado após a coloração por hematoxilina-eosina. Um patologista, que desconhecia o grupo de animais, atribuiu graus de lesão glomerular segundo o Quadro 1 abaixo:

Para a análise dos resultados, foram utilizados testes paramétricos e testes não paramétricos, levando-se em consideração a natureza das variáveis estudadas e a variabilidade das medidas obtidas. Foram aplicados os seguintes testes: a) análise de variância de medidas repetidas (paramétricas): para comparar as variações temporais da pressão arterial de cauda e do peso corporal. Quando observadas diferenças estatisticamente significativas, foi realizado o teste de comparações múltiplas de Bonferroni; b) análise de variância entre os diferentes grupos (paramétrica): para comparar os valores relativos do peso da gordura epididimal. Quando observadas diferenças estatisticamente significativas, foi realizado o teste de comparações múltiplas de Bonferroni; c) análise de variância por postos de Kruskal-Wallis (ANOVA on Ranks - medidas não paramétricas): foi utilizada para comparar os valores do TTGO, ou seja, as áreas sob as curvas de glicose e insulina, a albuminúria, do índice de sensibilidade à insulina e do índice de esclerose glomerular. Quando existiam diferenças significativas entre os valores comparados, era aplicado o teste de comparações múltiplas de Dunn. Em todos os testes fixou-se o nível de significância em 5% ($p < 0,05$) para rejeição da hipótese de nulidade.

RESULTADOS

Os resultados estão mostrados na forma de média aritmética e a dispersão na forma de erro padrão da média.

PESO CORPORAL E PRESSÃO ARTERIAL DE CAUDA

Nossos resultados mostraram que nem o peso corporal, nem a pressão arterial de cauda se alteram nas 16 semanas de estudo (Tabela 1).

TESTE DE TOLERÂNCIA ORAL À GLICOSE

As glicemias de jejum de todos os grupos experimentais foram semelhantes entre si ($p = 0,08$), porém, após a administração da sobrecarga de glicose verificou-se que os animais dos grupos SHR + Exe, SHR + K e SHR + Exe + K apresentaram valores significativamente menores de glicemias quando comparados ao grupo SHR em todos os momentos do TTGO. As menores glicemias dos SHR + Exe, SHR + K e SHR + Exe + K refletiram em valores significativamente menores das áreas sob as curvas à glicose destes grupos.

As insulinemias de jejum também tiveram valores semelhantes entre os grupos ($p = 0,32$). Após a administração de glicose, verificaram-se menores insulinemias nos grupos SHR + Exe e SHR + K. Desta forma, somente estes dois grupos apresentaram menores áreas sob as curvas de insulina.

O cálculo do índice de sensibilidade à insulina mostrou que os grupos SHR + Exe e SHR + K apresentaram menor índice de sensibilidade à insulina em relação aos animais SHR. Embora os animais do grupo SHR + Exe + K apresentassem uma diminuição no índice de sensibilidade à insulina, não se encontrou significância estatística para este parâmetro (Tabela 1 e Figura 1).

QUADRO 1 CLASSIFICAÇÃO DAS LESÕES GLOMERULARES UTILIZADAS PARA CLASSIFICAÇÃO NO ÍNDICE DE ESCLEROSE GLOMERULAR¹²

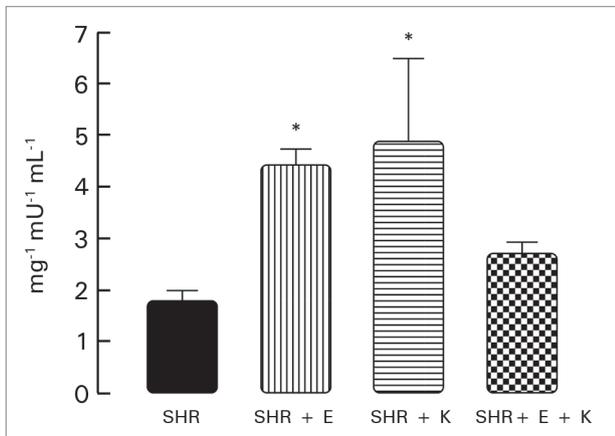
Grau 0: Vasos sem alteração ou com redução mínima de seus calibres. Membranas elásticas interna e externa bem definidas, evidenciando relação entre a luz e a parede do vaso superior a 1,5:1,0. Neste grau, não se visualiza elementos celulares entre o endotélio e a membrana elástica interna.
Grau I: Espessamento hialino da parede vascular em graus variáveis, com manutenção da relação luz/parede 1,5:1,0. Aumento discreto do número de fibras elásticas na parede do vaso e hipertrofia vascular da túnica média.
Grau II: Redução da luz vascular com redução da relação luz/parede entre 1,5:1,0 e 1,2:1,0. Parede arterial mostrando grande aumento do número de fibras elásticas, inclusive com espessamento, e por vezes, duplicação da membrana elástica interna. Em alguns casos, tumefação das células endoteliais e presença de gotículas de gordura na camada muscular (degeneração gordurosa).
Grau III: Espessamento concêntrico da parede (aspecto de "casca de cebola"), espessamento mucinoso ou fibroso produzindo acentuada redução do calibre vascular (relação luz/parede $\leq 1,0$). Oclusão vascular com ou sem fibrose intramural. Presença de necrose fibrinoide.

TABELA 1 MÉDIA ± ERRO PADRÃO DA MÉDIA DO PESO CORPORAL INICIAL E FINAL (EM GRAMAS), PRESSÃO ARTERIAL DE CAUDA INICIAL E FINAL (EM MILÍMETROS DE MERCÚRIO), ÁREAS SOB AS CURVAS DE GLICOSE (EM MILIGRAMAS POR DECILITRO) E INSULINA (EM MILIUNIDADES/DECILITRO) E DO ÍNDICE DE SENSIBILIDADE À INSULINA ($\text{MG}^{-1} \text{MU}^{-1} \text{ML}^{-1}$) DOS GRUPOS SHR, SHR + EXE, SHR + K E SHR + EXE + K

	SHR	SHR + Exe	SHR + K	SHR + Exe + K
Peso corporal inicial	283,4 ± 5,08	298,8 ± 6,56	280,2 ± 4,31	304,4 ± 7,57
Peso corporal final	354,0 ± 11,15	371,7 ± 6,34	337,0 ± 5,25	352,4 ± 9,20
Pressão Arterial de Cauda inicial	194,9 ± 2,10	193,5 ± 1,13	197,1 ± 1,16	194,8 ± 1,03
Pressão Arterial de Cauda final	196,9 ± 2,47	198,7 ± 0,33	198,4 ± 0,37	196,4 ± 1,34
Áreas sob as curvas de glicose	252,5 ± 10,2	144,1 ± 8,3*	156,2 ± 4,1*	165,1 ± 7,3*
Áreas sob as curvas de insulina	25,80 ± 2,48	16,87 ± 1,65*	20,08 ± 2,97*	24,52 ± 1,56
Índice de sensibilidade à insulina	1,79 ± 0,20	4,43 ± 0,30*	4,89 ± 1,59*	2,72 ± 0,18

* $p < 0,05$ vs. SHR.

Figura 1. Índice de sensibilidade à insulina, medido em $\text{mg}^{-1} \text{mU}^{-1} \text{mL}^{-1}$, dos grupos SHR, SHR + Exercício (SHR + EXE), SHR + Potássio (SHR + K) e SHR + Exercício + Potássio (SHR + EXE + K). * $p < 0,05$ vs. SHR.



ALBUMINÚRIA E ÍNDICE DE ESCLEROSE GLOMERULAR

As albuminúrias no período basal foram semelhantes. Na 8ª semana de estudo, os animais do grupo SHR + Exe já apresentavam albuminúrias significativamente menores em relação ao grupo SHR. Na 16ª semana, os grupos SHR + Exe e SHR + K apresentavam valores da excreção urinária de albumina significativamente menores em relação ao grupo SHR. Os animais do grupo SHR + Exe + K também apresentaram valores significativamente menores de albuminúria, porém não atingiram significância estatística.

A análise do índice de esclerose glomerular pelo patologista indicou que em todos os grupos tratados com exercício, dieta rica em potássio e sua associação houve melhora da morfologia glomerular (Figura 2 A-B).

CONTEÚDO DA GORDURA VISCERAL

Em relação aos ratos SHR, houve diminuição da gordura visceral relativa em todos os grupos tratados

(SHR = $3,49 \pm 0,94$; SHR + Exe = $2,48 \pm 0,58^*$, SHR + K = $2,96 \pm 0,57^*$ e SHR + Exe + K = $3,09 \pm 0,45^*$ g/100 g, * $p < 0,05$ vs. SHR).

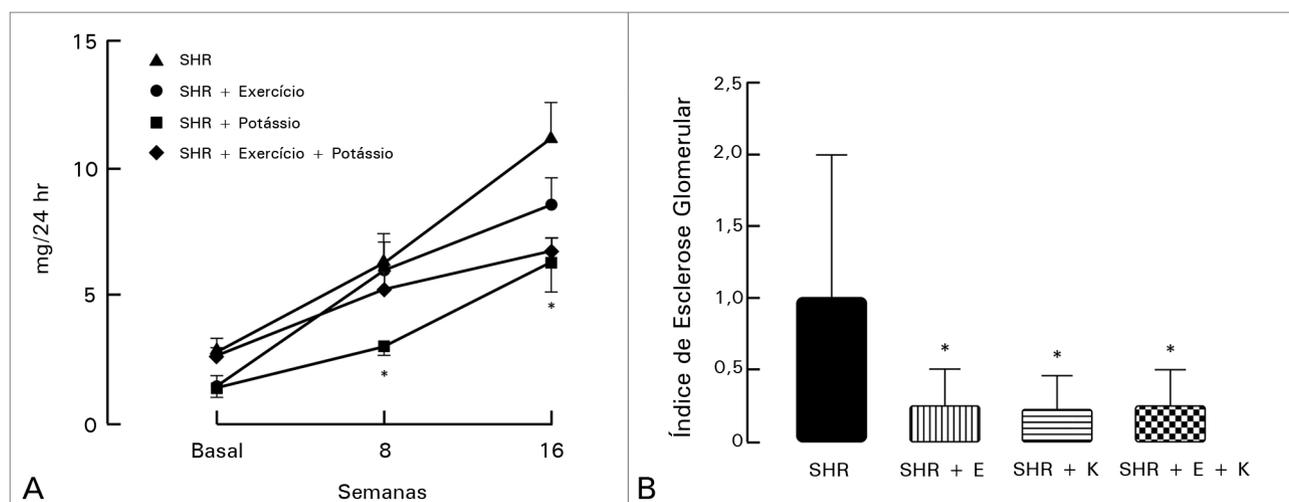
DISCUSSÃO

Este trabalho teve como objetivo principal avaliar o metabolismo glicídico de ratos espontaneamente hipertensos que foram tratados com medidas não farmacológicas para a hipertensão arterial: suplementação de potássio, exercício físico aeróbico e sua associação. Apesar de que nenhuma das três estratégias utilizadas tivesse sido capaz de produzir diminuição da pressão arterial de cauda dos animais, observou-se que as três manobras foram capazes de determinar diminuição da intolerância à glicose. Entretanto, somente o grupo que foi submetido à dieta rica em potássio e o que realizou exercício físico isoladamente se verificou diminuição do índice de sensibilidade à insulina. Verificou-se, também, diminuição significativa da excreção urinária de albumina na última semana de estudo nestes grupos (SHR + K e SHR + EXE) e este achado pode estar relacionado ao menor índice de esclerose glomerular verificado em todos os animais tratados. Em todos os animais tratados, houve redução do conteúdo de gordura visceral.

Existem vários fatores associados à diminuição da pressão arterial pelo treinamento físico como a diminuição do tônus vasomotor simpático, diminuição da resistência à insulina, diminuição do volume plasmático e do débito cardíaco,² diminuição da reatividade vascular, redução da resistência periférica, diminuição da atividade do sistema renina angiotensina aldosterona e do estresse oxidativo, bem como um incremento de substâncias vasodilatadoras ao nível endotelial.¹³

* $p < 0,05$ vs. SHR.

Figura 2 A-B. Valores da Excreção Urinária de Albumina, medidos em miligramas por 24 horas (gráfico A) e do índice de esclerose glomerular (gráfico B), dos grupos SHR, SHR + Exercício (SHR + EXE), SHR + Potássio (SHR + K) e SHR + Exercício + Potássio (SHR + EXE + K). * $p < 0,05$ vs. SHR.



Nossos dados divergem da literatura no que tange à redução da pressão arterial em nossos animais. Autores como Amaral & Michelini¹³ afirmam que animais SHR machos quando submetidos a exercício físico por 3 meses, mesmo que em baixa intensidade, causam redução de 8%-10% na pressão arterial de ratos SHR machos. Estudos recentes também demonstram que existe redução na pressão arterial em ratos SHR quando treinados em esteira rolante.¹⁴ Alguns estudos, porém, não identificam redução da pressão arterial em animais SHR treinados, principalmente em animais que iniciam, como neste estudo, seu treinamento no período onde a hipertensão arterial já está estabelecida ou naqueles animais submetidos a períodos maiores de treinamento.¹²

Estudo proposto por Vêras-Silva *et al.*¹⁵ demonstrou que 18 semanas de exercício físico de alta intensidade em esteira não foram suficientes para diminuir as pressões sistólica, diastólica, média e os batimentos cardíacos de ratos SHR. Porém, apesar dos animais SHR treinados não apresentarem diminuição da pressão arterial de cauda, tiveram reduções importantes em parâmetros cardiovasculares, que evidenciam o benefício do exercício nestes animais. O exercício físico determina melhora na ação insulínica, especialmente no músculo esquelético,¹⁶ por meio de aumento de expressão e translocação de transportadores de glicose GLUT4 para a membrana plasmática. A melhora da sensibilidade à insulina nos ratos SHR + Exercício também pode ser atribuída ao menor tônus simpático induzido pelo exercício físico. Já está estabelecido na literatura que o treinamento físico reduz de maneira importante o tônus adrenérgico.¹⁷

Em estudo experimental, a suplementação de potássio determinou melhora na injúria endotelial, redução do espessamento da parede arterial, diminuição da aderência de macrófagos à parede vascular e redução da mortalidade de animais espontaneamente hipertensos do tipo *stroke prone* (SHR-SP).¹⁸ Em estudos clínicos, vê-se que existe uma correlação inversa entre a ingesta de potássio e a prevalência de hipertensão arterial e doença cardiovascular.¹⁹

Neste estudo, a administração de sobrecarga de potássio não alterou a pressão arterial dos animais. Este dado vai de encontro a estudos deste laboratório²⁰ e de outros pesquisadores.²¹ Possivelmente, a não redução da pressão arterial possa ser atribuída à sensibilidade do método de aferição da pressão arterial de cauda. Alguns estudos experimentais, semelhantes a este, que utilizaram tanto exercício físico, quanto dieta rica em KCl, não encontraram alteração da pressão arterial de cauda.²² Em estudos clínicos, nem sempre se detecta também reduções pronunciadas da pressão arterial. O estudo clínico de Cohn *et al.*,²³ que avaliou a relação entre o consumo desse mineral com a pressão sanguínea em idosos, constatou a associação de que, para cada 1 g/dia de potássio acima do preconizado, tem-se a diminuição de 0,9 mmHg da pressão arterial sistólica e 0,8 mmHg da pressão arterial diastólica.

A melhora do metabolismo glicídico nos ratos que receberam dieta rica em potássio (grupo SHR + K) foi um achado significativo deste estudo.

Em estudo anterior do nosso laboratório foi observado que a sobrecarga de potássio promoveu redução significativa da pressão arterial e melhora do metabolismo glicídico de hipertensos²⁰ e ratos com obesidade induzida pela monoglumato de sódio (MSG).²⁴ Estes resultados foram confirmados por Neves *et al.*,²⁵ que mostraram que a inibição de canais K_{ddV}, por 4-aminopiridina, KATP, por glibenclamida e de KCa⁺⁺, por tetrametilamônio, determina resistência a insulina. Neste mesmo trabalho, quando se ministrou ativadores dos canais de potássio, como o nicorandil, pinacidil e cromacalina, verificou-se aumento do consumo de glicose durante o clampe euglicêmico hiperinsulinêmico.

Os mecanismos fisiopatológicos propostos para a diminuição dos níveis tensionais em animais e pacientes que receberam uma dieta rica em potássio são que a dieta rica em potássio determina vasodilatação endotélio dependente pela hiperpolarização da célula endotelial, o que determina diminuição do influxo de cálcio,²⁶ aumento da natriurese, alteração do conteúdo intracelular de sódio, modulação dos barorreceptores, reduz sensibilidade à angiotensina e norepinefrina, aumenta as calcicreínas séricas e urinárias, altera o balanço da bomba Sódio-Potássio-ATPase, reduz o TGF- α e altera a síntese de DNA e proliferação de células musculares lisas.²⁷

Também se verificou diminuição da microalbuminúria em nossos animais exercitados, reforçado pelo menor grau de lesão glomerular dos animais. O treinamento físico tem sido reconhecido como uma forma de aumentar as defesas antioxidantes e reduzir o estresse oxidativo,¹⁶ bem como de melhorar o perfil lipídico²⁸ e os níveis de pressão arterial,²⁹ sugerindo mecanismos benéficos que poderiam atuar na redução das lesões renais.

A maior vasodilatação obtida nos animais que receberam potássio pode ser a causa da diminuição da microalbuminúria e melhora da morfologia glomerular.³⁰ Na etiologia da melhora da função glomerular mediada pelo potássio neste estudo, pôde-se hipnotizar um aumento da capacidade vasodilatadora (por óxido nítrico ou bradicinina, etc.),³¹ diminuição da síntese de substâncias vasoconstritoras (angiotensina II e Norepinefrina)³² e diminuição da síntese de citocinas.³³ Cabe ressaltar, que em alguns estudos, utilizando-se ratos SHR-Stroke-Prone, não se verificou diminuição da microalbuminúria quando estes animais são tratados com dieta rica em potássio.³⁴

Atualmente, a redução da gordura visceral que aconteceu em todos os nossos grupos experimentais é importante não só pelo melhor perfil glicêmico, mas por diminuição da produção de ácidos graxos não esterificados que *per se* potencializam o estado de resistência à insulina³⁵ e pela melhora no estado das adipocinas. Além de induzir aumento nas concentrações de adiponectina,³⁶ ocorre alteração da atividade de que pelo menos duas citocinas que estão envolvidas na fisiopatologia da síndrome metabólica: TNF- α (Fator de Necrose Tumoral) e IL-6 (interleucina 6). Tanto a expressão quanto os níveis plasmáticos de IL-6 aumentam com o exercício físico.³⁷ Esta citocina, quando produzida pelas células musculares, diferentemente de quando produzida por macrófagos, age como a anti-inflamatória por inibir a ação de citocinas inflamatórias como TNF- α , IL-1 β , e IL-10.³⁸ O exercício isoladamente também reduz a produção de TNF- α .³⁹ O menor efeito deletério das citocinas diminui o estado inflamatório que leva a resistência à insulina.⁴⁰

O fato de não termos observado somatória no efeito da dieta rica em potássio e do exercício físico aeróbico apesar de cada uma delas ter produzido impactos semelhante sobre os parâmetros avaliados pode ser sugestivo de que mecanismos comuns medeiam o efeito destas duas estratégias terapêuticas nos parâmetros metabólicos. Esta possibilidade nos parece plausível, pois em diversas situações observa-se que a melhor adição de efeitos na mesma direção sobre um determinado parâmetro ocorre quando os mecanismos que determinam estes efeitos são diferentes. Um exemplo clássico desta premissa encontra-se na combinação de fármacos anti-hipertensivos quando a máxima somatória de efeitos (adição plena) ocorre nas combinações de anti-hipertensivos com mecanismo de ação diferente.

Em conclusão, o treinamento físico e a dieta rica em potássio, isoladamente, melhoraram a sensibilidade à insulina, retardaram as lesões glomerulares e reduziram a gordura visceral de ratos SHR. Estes achados ocorreram sem que houvesse redução do peso corporal e da pressão arterial de cauda, evidenciando que são potenciais terapêuticas não farmacológicas que podem agir sinergicamente com o tratamento farmacológico da hipertensão arterial.

REFERÊNCIAS

- Williams B. The year in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;55:65-73. PMID: 20117366 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.037>

2. Kadowaki T. Insights into insulin resistance and type 2 diabetes from knockout mouse models. *J Clin Invest* 2000;106:459-65. PMID: 10953020 DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI10830>
3. Hall JE. Pathophysiology of obesity hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2000;2:139-47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-000-0073-4>
4. Kohlmann Jr O. Resistência à insulina e hipertensão arterial: relevância clínica. *Hipertensão* 1998;1:50-4.
5. Cartier EA, Conti LR, Vandenberg CA, Shyng SL. Defective trafficking and function of KATP channels caused by a sulfonylurea receptor 1 mutation associated with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:2882-7. PMID: 11226335 DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.051499698>
6. Malagris LEN, Brunini TMC, Moss MB, Silva PJA, Esposito BR, Ribeiro ACM. Evidências biológicas do treino de controle do stress em pacientes com hipertensão. *Psicol Reflex Crit* 2009;22:60-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-79722009000100009>
7. Medina FL, Lobo FS, Souza DR, Kanegusuku H, Forjaz CLM. Atividade física: impacto sobre a pressão arterial Physical activity: impact on blood pressure. *Rev Bras Hipertens* 2010;17:103-6.
8. He J, Gu D, Chen J, Jaquish CE, Rao DC, Hixson JE, et al.; GenSalt Collaborative Research Group. Gender difference in blood pressure responses to dietary sodium intervention in the GenSalt study. *J Hypertens* 2009;27:48-54.
9. Whelton PK, He J. Potassium in preventing and treating high blood pressure. *Semin Nephrol* 1999;19:494-9.
10. Ogihara T, Asano T, Ando K, Sakoda H, Anai M, Shojima N, et al. High-salt diet enhances insulin signaling and induces insulin resistance in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension* 2002;40:83-9. PMID: 12105143 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000022880.45113.C9>
11. Machado-Gobatto FB. Protocolos invasivos e não invasivos para avaliação aeróbia e anaeróbia de ratos Wistar. 2007 [Tese de doutorado]. Rio Claro: Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências, 2007. 248f.
12. Schlüter KD, Schreckenber R, da Costa Rebelo RM. Interaction between exercise and hypertension in spontaneously hypertensive rats: a meta-analysis of experimental studies. *Hypertens Res* 2010;33:1155-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/hr.2010.155>
13. Amaral SL, Michelini LC. Effect of gender on training-induced vascular remodeling in SHR. *Braz J Med Biol Res* 2011;44:814-26. PMID: 21537612 DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2011007500055>
14. Ito D, Ito O, Cao P, Mori N, Suda C, Muroya Y. Effects of exercise training on nitric oxide synthase in the kidney of spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2013;40:74-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/1440-1681.12040>
15. Vêras-Silva AS, Mattos KC, Gava NS, Brum PC, Negrão CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training decreases cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 1997;273:H2627-31. PMID: 9435596
16. De Angelis KL, Oliveira AR, Werner A, Bock P, Belló-Klein A, Fernandes TG, et al. Exercise training in aging: hemodynamic, metabolic, and oxidative stress evaluations. *Hypertension* 1997;30:767-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.30.3.767>
17. Bertagnolli M, Schenkel PC, Campos C, Mostarda CT, Casarini DE, Belló-Klein A, et al. Exercise training reduces sympathetic modulation on cardiovascular system and cardiac oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2008;21:1188-93.
18. Ishimitsu T, Tobian L. High potassium diets reduce endothelial permeability in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996;23:241-5. PMID: 8934615 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1681.1996.tb02603.x>
19. Stolarz-Skrzypek K, Bednarski A, Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K, Staessen JA. Sodium and potassium and the pathogenesis of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2013;15:122-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-013-0331-x>
20. Shigehara N, Miyataka H, Kakegawa H, Nishiki M, Matsumoto H, Isobe A, et al. Inflammatory action of 8-methoxypsoralen-spermine photoproduct (8-MOP-Spm-P(GFC)) and effects of various drugs on rat paw edema induced by 8-MOP-Spm-P(GFC). *Biol Pharm Bull* 1999;22:1202-6. PMID: 10598028
21. Zicha J, Dobešová Z, Behuliak M, Kuneš J, Vaněčková I. Preventive dietary potassium supplementation in young salt-sensitive Dahl rats attenuates development of salt hypertension by decreasing sympathetic vasoconstriction. *Acta Physiol (Oxf)* 2011;202:29-38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.2010.02248.x>
22. Galdino GS, Lopes AM, Franca VM, Duarte ID, Perez AC. Evaluation of exercise and potassium chloride supplementation on blood pressure and nociceptive threshold in hypertensive rats. *Appl Physiol Nutr Metab* 2010;35:184-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1139/H09-138>
23. Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, Prisant LM. New guidelines for potassium replacement in clinical practice: a contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch Intern Med* 2000;160:2429-36. PMID: 10979053 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.16.2429>
24. Kim YJ, Cesaretti MLR, Ginoza M, Kohlmann NEB, Tavares A, Zanella MT, Ribeiro AB, Kohlmann O. Effects of dietary potassium overload (K+) on glucose metabolism of sodium monoglutamate-induced (SMG) obese rats. *Am J Hypertens* 2001;14:218A DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061\(01\)01867-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061(01)01867-2)
25. Neves CRS, Ginoza M, Cesaretti MLR, Kohlmann NEB, Tavares A, Zanella MT, et al. Bradykinin-induced (BK) improvement in insulin sensitivity: A role for potassium (K+) channel. *Am J Hypertens* 2001;14:218A. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061\(01\)01868-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061(01)01868-4)
26. Haddy FJ, Vanhoutte PM, Feletou M. Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;290:R546-52. PMID: 16467502
27. Houston MC. The importance of potassium in managing hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2011;13:309-17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-011-0197-8>
28. Lehmann R, Kaplan V, Bingisser R, Bloch KE, Spinass GA. Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:1603-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.20.10.1603>
29. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72. PMID: 12748199 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2>
30. Simonet S, Isabelle M, Bousquenaud M, Clavreul N, Félétou M, Vayssettes-Courchay C, et al. KCa 3.1 channels maintain endothelium-dependent vasodilatation in isolated perfused kidneys of spontaneously hypertensive rats after chronic inhibition of NOS. *Br J Pharmacol* 2012;167:854-67. PMID: 22646737 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02062.x>
31. Ardiles LG, Loyola F, Ehrenfeld P, Burgos ME, Flores CA, Valderrama G, et al. Modulation of renal kallikrein by a high potassium diet in rats with intense proteinuria. *Kidney Int* 2006;69:53-9. PMID: 16374423 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000005>

32. Jung JY, Kim S, Lee JW, Jung ES, Heo NJ, Son MJ, et al. Effects of potassium on expression of renal sodium transporters in salt-sensitive hypertensive rats induced by uninephrectomy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300:F1422-30. PMID: 21389090 DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00598.2010>
33. Perticone F, Maio R, Tripepi G, Sciacqua A, Mallamaci F, Zoccali C. Microalbuminuria, endothelial dysfunction and inflammation in primary hypertension. *J Nephrol* 2007;20:S56-62.
34. Smeda JS, Lee RM, Forrest JB. Structural and reactivity alterations of the renal vasculature of spontaneously hypertensive rats prior to and during established hypertension. *Circ Res* 1988;63:518-33. PMID: 3409484 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.63.3.518>
35. Straznicky NE, Lambert EA, Nestel PJ, McGrane MT, Dawood T, Schlaich MP, et al. Sympathetic neural adaptation to hypocaloric diet with or without exercise training in obese metabolic syndrome subjects. *Diabetes* 2010;59:71-9. PMID: 19833893 DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db09-0934>
36. McMurray RG, Andersen LB. The influence of exercise on metabolic syndrome in youth: a review. *Am J Lifestyle Med* 2010;4:176-86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1559827609351234>
37. Keller C, Steensberg A, Pilegaard H, Osada T, Saltin B, Pedersen BK, et al. Transcriptional activation of the IL-6 gene in human contracting skeletal muscle: influence of muscle glycogen content. *FASEB J* 2001;15:2748-50.
38. Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exerc Sport Sci Rev* 2005;33:114-9. PMID: 16006818 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00003677-200507000-00003>
39. van der Poll T, Coyle SM, Barbosa K, Braxton CC, Lowry SF. Epinephrine inhibits tumor necrosis factor-alpha and potentiates interleukin 10 production during human endotoxemia. *J Clin Invest* 1996;97:713-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI118469>
40. Hopps E, Canino B, Caimi G. Effects of exercise on inflammation markers in type 2 diabetic subjects. *Acta Diabetol* 2011;48:183-9. PMID: 21431832 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-011-0278-9>