

# SÍNDROME PLURIMETABÓLICA — IMPLICAÇÕES PARA O MANEJO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

*Rogério Friedman, Rafael Reinehr*

Evidências clínicas e experimentais apontam para a inter-relação entre resistência insulínica e hipertensão arterial, talvez mediada por mecanismos intracelulares de sinalização da angiotensina e do sistema pós-receptor da insulina. Drogas anti-hipertensivas podem modular a resistência insulínica em pacientes com e sem diabetes melito. Drogas capazes de reduzir a resistência insulínica no diabetes melito parecem ser também capazes de modificar respostas pressóricas nesses pacientes. As associações entre síndrome plurimetabólica e hipertensão arterial sistêmica podem ter implicações para a escolha da terapia farmacológica da hipertensão em pacientes com diabetes melito.

*Palavras-chave: insulina, diabetes melito, obesidade.*

*Rev Bras Hipertens 1999;3:296-9*

*Serviços de Endocrinologia e Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

*Endereço para correspondência:*

*Serviço de Patologia Clínica — Hospital de Clínicas de Porto Alegre*

*Rua Ramiro Barcelos, 2350 — sala 2234 — CEP 90035-003 — Porto Alegre — RS*

Recebido para aprovação: 30/7/99. Aceito para publicação: 17/8/99.

## INTRODUÇÃO

A síndrome plurimetabólica associa-se com maior morbidade cardiovascular. Vários fatores de risco agregam-se para compor o quadro que Neel<sup>(1)</sup> descreveu, em 1962, como um “genótipo econômico”<sup>(1)</sup>. Resistência insulínica, hiperinsulinemia, tolerância diminuída à glicose/diabetes melito, obesidade abdominal, hipertensão e anormalidades lipídicas associam-se com aterosclerose acelerada e risco aumentado de cardiopatia isquêmica<sup>(2)</sup>.

Sabe-se que a hiperinsulinemia, consistentemente presente na síndrome plurimetabólica, associa-se a menor resposta ao tratamento farmacológico da hipertensão e que sua redução (por meio de perda ponderal e exercício físico) restaura a eficácia das drogas anti-hipertensivas.

A hipertensão arterial sistêmica é, frequentemente, apenas um dos componentes da síndrome plurimetabólica, estando associada a uma constelação de alterações em variáveis metabólicas: elevação dos níveis de triglicérides, VLDL e IDL, redução dos níveis de HDL-colesterol e presença LDL e HDL3 pequenas e densas, hiperinsulinemia, obesidade central, hiperfibrinogemia, aumento da atividade simpática, e piora da

tolerância à glicose. Essas anormalidades, isoladas ou em conjunto, associam-se a risco aumentado de doença cardiovascular<sup>(3)</sup>.

A freqüente agregação de anormalidades metabólicas em pacientes hipertensos sugere que um tratamento realmente efetivo não deveria apenas reduzir as cifras tensionais. Para oferecer propriedades protetoras cardiovasculares máximas, deveria também ser “metabolicamente neutro” ou exercer efeito positivo nos perfis lipídico, glicídico e de sensibilidade à insulina.

## RESISTÊNCIA INSULÍNICA E MANEJO DA HIPERTENSÃO NO DIABETES MELITO

Pacientes com diabetes melito (tipo 1 ou tipo 2) apresentam hipertensão arterial sistêmica com maior freqüência que a população não-diabética. Pacientes com diabetes melito do tipo 2 são mais freqüentemente obesos (em geral, obesidade centrípeta) e mais predispostos a apresentar dislipidemia e complicações cardiovasculares<sup>(4)</sup>.

No manejo da hipertensão arterial sistêmica em indivíduos diabéticos, a resistência insulínica é um fator a ser levado em consideração. Drogas comumente utilizadas no tratamento da hipertensão exercem diferentes efeitos na resistência

insulínica. Esses efeitos podem ou não implicar diferenças no manejo de longo prazo de pacientes diabéticos hipertensos. Captopril, enalapril, prazosin e doxazosin aumentam significativamente a sensibilidade à insulina, enquanto betabloqueadores (cardiosseletivos ou não), diuréticos tiazídicos, verapamil e isradipina aumentam a resistência de forma marcada<sup>(5)</sup>. Betabloqueadores e tiazídicos pioram o perfil lipídico, enquanto inibidores da enzima conversora da angiotensina e antagonistas do cálcio não afetam os lipídios<sup>(6)</sup>. Por essa ótica, o tratamento farmacológico da hipertensão em pacientes diabéticos deveria limitar-se quase que exclusivamente a inibidores da enzima de conversão da angiotensina.

No entanto, os resultados do ensaio UKPDS não só reiteram e confirmam a importância do controle otimizado da hipertensão arterial em pacientes com diabetes do tipo 2<sup>(7)</sup>, como demonstram ser captopril e atenolol igualmente eficazes na redução da pressão arterial e de desfechos clinicamente relevantes (mortalidade, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, retinopatia, insuficiência renal) nesses pacientes, apesar de discreto ganho de peso e elevação da glico-hemoglobina nos pacientes recebendo o betabloqueador<sup>(8)</sup>. Mesmo em relação a diuréticos tiazídicos, evidências baseadas em desfechos clinicamente relevantes demonstram que o controle da pressão arterial com clortalidona, em indivíduos idosos com diabetes melito tipo 2, reduz eventos cardiovasculares<sup>(9)</sup>. Portanto, embora diferentes drogas exerçam diferentes efeitos sobre a resistência insulínica e, teoricamente, a capacidade de reduzi-la confira vantagens a alguns medicamentos, as evidências hoje disponíveis não permitem estabelecer essa relação de forma sistemática. Medicamentos com efeitos teoricamente desfavoráveis, quando avaliadas em relação a desfechos clinicamente relevantes (morbidade e mortalidade), mostram-se aceitáveis ou até mesmo vantajosas para o paciente. Pelo menos para alguns fármacos, a piora do perfil lipídico ou glicêmico parece ser contrabalançada por outros efeitos metabólicos e hemodinâmicos que conferem proteção ao paciente. A única família de drogas em que as vantagens metabólicas parecem convergir com o desfecho clínico são os inibidores da enzima conversora da angiotensina. Os efeitos de diferentes fármacos sobre diversos parâmetros

metabólicos e fatores de risco cardiovasculares precisam ser mais bem estudados para que se entenda o peso e a contribuição da modificação de diferentes parâmetros para a redução da morbidade e da mortalidade. No momento, parece prudente observar os resultados de estudos baseados em desfechos clínicos altamente relevantes para estabelecer opções terapêuticas.

## NOVAS FRONTEIRAS

A já clássica agregação de fatores de risco cardiovasculares em indivíduos com resistência insulínica<sup>(10)</sup> e, particularmente, o achado de que resistência insulínica e hipertensão arterial sistêmica associam-se de forma freqüente e significativa em humanos<sup>(11)</sup> sugerem uma relação causal. A angiotensina II desempenha papel importante na fisiologia cardiovascular e os resultados terapêuticos dos inibidores da enzima conversora reiteram essa importância. Do ponto de vista metabólico, o achado de que essas medicações consistentemente reduzem a resistência à insulina sugere uma possível relação entre o sistema renina-angiotensina e a resistência à insulina. Estudos clínicos em humanos sugerem que, de fato, o tratamento da hipertensão com inibidores da enzima conversora melhora a resistência à insulina<sup>(12)</sup>. Recentes achados "in vitro" apontam para uma série de inter-relações entre angiotensina II e insulina. Dados em animais sugerem que a angiotensina II, ao interagir com seus receptores, promove fosforilação da tirosina do IRS-1, da subunidade  $\beta$  do receptor de insulina e da subunidade p85 da PI3-kinase, elementos iniciais da via de sinalização da insulina. O aumento de atividade do sistema renina-angiotensina poderia, então, inibir a resposta intracelular à sinalização da insulina, contribuindo para a resistência insulínica<sup>(13)</sup>. Essas hipóteses requerem confirmação.

Estudos de reatividade vascular em pacientes com diabetes melito tipo 2 demonstram que a glibenclamida aumenta os níveis de norepinefrina e a resposta pressórica à angiotensina II quando comparada à metformina<sup>(14)</sup>. Em animais, os efeitos da metformina na pressão arterial e no tônus simpático são acompanhados de redução da resistência insulínica<sup>(15)</sup>. As tiazolidinedionas, drogas que reduzem a resistência à insulina, reduzem a pressão arterial em animais<sup>(16)</sup> e em humanos<sup>(17)</sup>. Os resultados desses estudos, relacio-

onando drogas capazes de modular a resistência insulínica com efeitos clinicamente detectáveis sobre a pressão arterial, abrem novas perspectivas sobre o manejo da hipertensão arterial por meio de intervenções sobre a resistência à insulina. Essa abordagem requer extensa avaliação e há estudos em curso nesse sentido.

### CONCLUSÕES

As inter-relações entre resistência insulínica/síndrome plurimetabólica, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito tipo 2 e fatores de risco cardiovascular são, ainda, motivo de contro-

vérsias. Dados experimentais bastante sólidos apontam para mecanismos celulares e para diferentes efeitos metabólicos de vários agentes terapêuticos, favorecendo algumas drogas sob esse aspecto. No entanto, as evidências baseadas em desfechos clínicos relevantes de morbidade e mortalidade não permitem a escolha de tratamento unicamente em considerações metabólicas como hoje conhecidas. Há que se estudar melhor os efeitos metabólicos dos vários agentes disponíveis, bem como a contribuição da modificação de cada fator de risco (pressão arterial, perfil lipídico, hiperinsulinemia, peso, tônus simpático) para a prevenção desses desfechos.

## PLURIMETABOLIC SYNDROME — IMPLICATIONS FOR THE MANAGEMENT OF SYSTEMIC HYPERTENSION

*Rogério Friedman, Rafael Reinehr*

Clinical and experimental evidence point towards an interrelation between insulin resistance and arterial hypertension. This is probably mediated by an interaction between the intracellular angiotensin and insulin signaling pathways. Antihypertensive drugs can modulate insulin resistance in both diabetic and non-diabetic individuals. Drugs that reduce insulin resistance in diabetes seem to be capable of modifying blood pressure response in these patients. Associations between the metabolic syndrome and high blood pressure can have implications for the choice of antihypertensive drug therapy in patients with diabetes mellitus.

*Key words: insulin, diabetes mellitus, obesity.*

*Rev Bras Hipertens 1999;3:296-9*

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neel JV. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962;14:353-62.
2. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
3. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990;263:2893-8.
4. Zimmet PZ. Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care. *Diabetologia* 1999;42:499-518.
5. Lithell HO. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991;14:203-9.
6. Johnson BF, Danylchuk MA. The relevance of plasma lipid changes with cardiovascular drug therapy. *Med Clin North Am* 1994;73:449-73.
7. The UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J*

- 1998;317:703-13.
8. The UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Br Med J* 1998;317:713-20.
  9. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996;276:1886-92.
  10. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L, Buonanno G, 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.
  11. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350-7.
  12. Torlone E, Britta M, Rambotti AM, Perriello G, Santeusano F, Brunetti P, et al. Improved insulin action and glycemic control after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in subjects with arterial hypertension and type II diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:1347-55.
  13. Folli F, Saad MJ, Velloso L, Hansen H, Carandente O, Feener EP, et al. Crosstalk between insulin and angiotensin II signaling systems. *Exp Clin Endocrinol Diab* 1999;107:133-9.
  14. Sundaresan P, Lykos D, Daher A, Diamond T, Morris R, Howes LG. Comparative effects of glibenclamide and metformin on ambulatory blood pressure and cardiovascular reactivity in NIDDM. *Diabetes Care* 1997;20:692-7.
  15. Inukai K, Oka Y. Metformin decreases blood pressure and obesity in OLETF rates via improvement of insulin resistance. *Hypertens Res* 1996;19:37-41.
  16. Saku K, Zhang B, Ohta T, Arakawa K. Troglitazone lowers blood pressure and enhances insulin sensitivity in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Am J Hypertens* 1997;10:1027-33.
  17. Sung BH, Izzo Jr JL, Dandona P, Wilson MF. Vasodilatory effects of troglitazone improve blood pressure at rest and during mental stress in type 2 diabetes mellitus. *Hypertension* 1999;34:83-8.