

HIPERTENSÃO ARTERIAL E RESISTÊNCIA À INSULINA: IMPLICAÇÕES FISIOPATOGÊNICAS E TERAPÊUTICAS

ARTUR BELTRAME RIBEIRO, MARIA TERESA ZANELLA
São Paulo, SP

Evidências clínicas e epidemiológicas demonstram associação entre hipertensão arterial e diabetes melito do tipo II, isto é, diabete não dependente de insulina. Nestes diabéticos não dependentes de insulina, a hipertensão arterial é duas vezes mais prevalente do que em indivíduos não diabéticos de mesma idade. Além disso, tanto os diabéticos como os hipertensos têm tendência à obesidade. Hipertensão arterial, diabetes e obesidade são três condições freqüentemente associadas na idade adulta, especialmente nos mais idosos. Estima-se, por exemplo, que na quinta década da vida somente 15% dos diabéticos são magros e não hipertensos. Obviamente, a ocorrência tão freqüente destas três condições é maior do que a que poderia ser explicada apenas por coincidência. A associação entre diabete melito e obesidade, duas alterações predominantemente metabólicas tem sido extensamente avaliada e, pelo menos em parte explicada¹. Como, juntar estas moléstias à hipertensão arterial, cuja maior alteração é hemodinâmica? Que fator(es) poderia(m) ter em comum estas três condições?

Reveremos dados recentes que sugerem ser a resistência à insulina a alteração comum entre hipertensão, diabetes e obesidade e avaliamos sua possível importância na terapêutica anti-hipertensiva.

Resistência à insulina e hipertensão arterial

Estudo epidemiológico conduzido em Israel e publicado há mais de 5 anos² mostrou forte associação entre hipertensão arterial, intolerância à glicose e hiperinsulinemia. Neste estudo conduzido em 2.475 israelenses de ambos os sexos, escolhidos ao acaso, observou-se intolerância à glicose em 27,8% dos normotensos, em 48,1% dos hipertensos não tratados e em 61,7% dos hipertensos em tratamento. Esta forte as-

sociação não podia ser explicada por diferenças em idade, sexo ou peso corpóreo. Concluiu-se que resistência à insulina e/ou hiperinsulinemia ocorria na maioria dos hipertensos e poderia estar casualmente ligada à hipertensão. Encontros similares foram descritos em hipertensos submetidos à sobrecarga oral de 75 g de glicose³. Estes pacientes apresentavam níveis mais elevados de glicemia e hiperinsulinemia em relação a controles normais. A hiperinsulinemia associada a maior glicemia apontava para um estado de resistência à insulina. Como este comportamento não podia ser explicado por condições que sabidamente se associariam a resistência à insulina (como por exemplo obesidade) ficou claro que este poderia ser achado próprio da hipertensão arterial. A hiperinsulinemia seria uma resposta compensatória à resistência à ação periférica da insulina.

O que é resistência à insulina?

É um estado de menor utilização de glicose, pelo organismo como um todo, em resposta à ação da insulina. Uma das maneiras de se avaliar a resistência à insulina é utilizar a técnica do “clamp hiperinsulinêmico euglicêmico”⁴. Nesta técnica, injeta-se insulina exógena de tal sorte a manter seu nível plasmático constantemente elevado. Ao mesmo tempo, mantém-se os níveis de glicemia igualmente constantes, impedindo-se a ocorrência de hipoglicemia através de infusão de glicose. Na situação de resistência à insulina, necessita-se injetar menos glicose para manter a glicemia, pois a insulina age menos. Há também outros métodos que permitem avaliar a resistência à insulina⁵. Por eles, tem-se demonstrado resistência à insulina em obesos e em portadores de diabetes do tipo II^{6,7}.

Usando técnica de “clamp hiperinsulinêmico euglicêmico” demonstrou-se que hipertensos não obesos apresentavam captação 40% menor de glicose do que normotensos controles³. Verificouse ainda que esta resistência ocorria

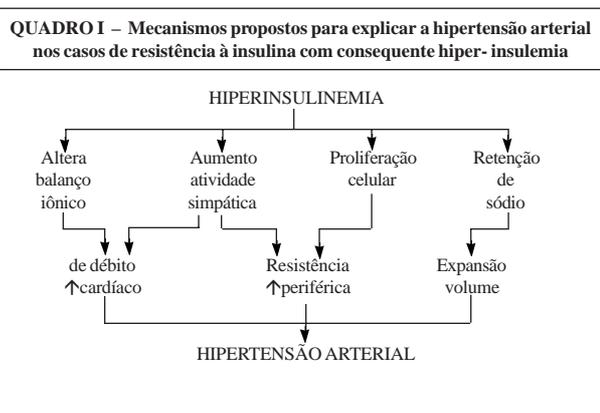
Correspondência: Artur Beltrame Ribeiro – Escola Paulista de Medicina – Rua Botucatu, 720 – 04023 – São Paulo, SP.

somente quanto à ação da insulina sobre a musculatura (onde a insulina promove captação de glicose). Mesmo ao nível muscular, a resistência à insulina se faz tão somente quanto a sua ação não oxidativa com relação à captação de glicose, ou seja, em sua ação de aumentar a glicogênese no músculo esquelético. Aparentemente, o defeito que explica a resistência à insulina origina-se em eventos que ocorrem após a ligação da insulina a seu receptor.

Outras ações da insulina, como inibir a produção hepática de glicose, diminuir a lipólise e a oxidação de lipídeos, estimular a oxidação da glicose e a captação de potássio estão preservadas nos casos de resistência à insulina.

A hiperinsulinemia tão bem documentada na hipertensão arterial poderia promover ou mesmo agravar o estado hipertensivo? Esta resposta pode ser dada por outras ações da insulina: 1) aumento da reabsorção de sódio em rins³; 2) aumento da atividade simpática^{9,10} e 3) aumento do conteúdo de cálcio no citosol¹¹. Finalmente, a insulina pode produzir proliferação celular na parede dos vasos¹⁹. Assim, (quadro I), a hiperinsulinemia poderia resultar em aumento do débito cardíaco e da resistência periférica, promovendo hipertensão arterial. Esta seqüência de eventos tem sido sugerida em ratos tratados com frutose, que leva à resistência à insulina, hiperinsulinemia e hipertensão arterial¹³. Estes animais além da hipertensão arterial apresentam também hipertrigliceridemia. A administração de frutose e concomitante impedimento do aumento de insulinemia, pela administração de somatostatina, revertem o quadro hipertensivo e a hipertrigliceridemia.

Outras ações da insulina podem explicar a íntima associação entre hipertensão arterial, obesidade, diabetes, dislipidemia e doença cardiovascular. Conforme se sabe, a hiperinsulinemia possui uma série de ações sobre o metabolismo lipídico – induzindo aumento na síntese hepática de ácidos graxos, o que leva a aumento nos seus níveis plasmáticos e, na presença de glicose, maior síntese de triglicérides e hipertrigliceridemia¹⁴. Há também aumento na atividade dos receptores de LDL e diminuição nos receptores HDL e a lipase sensível a hormônios nas células adiposas diminui. O resultado final será o de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e diminuição do HDL colesterol predispondo a doença cardiovascular. Um último elo neste conjunto de eventos diz respeito ao tipo de obesidade associada à hiperinsulinemia. Conforme sabemos nesta última situação a obesidade que



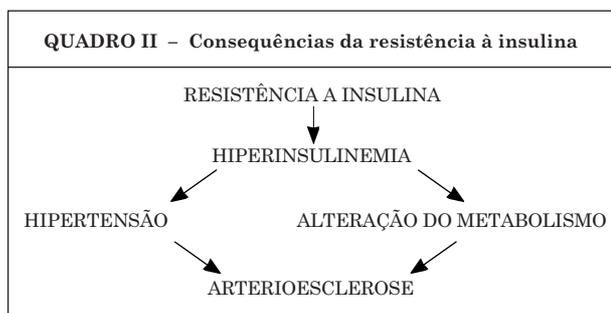
se desenvolve é a do tipo andróide (deposição de gorduras predominantemente na cintura e parte superior do corpo). Já a do tipo ginecóide onde a deposição de gordura se dá também na parte inferior do corpo não se associa a maior incidência de doença coronária nem cursa com hiperinsulinemia¹⁵.

A hipótese científica (Quadro II)

Há, conforme vimos, evidências que a resistência à ação da insulina nas células musculares lisas levaria à hiperinsulinemia compensatória. Esta faria com que as outras ações da insulina para as quais não há resistência, resultassem em hipertensão arterial e dislipidemia, com consequente aumento da arteroesclerose. Evidentemente, a combinação de hipertensão arterial e arteroesclerose poderia explicar a ocorrência de doença coronariana arterosclerótica, tão comum nestes pacientes. Assim o defeito primordial explicativo dos demais será a resistência à insulina que embora possa ser adquirida em uma série de circunstâncias (obesidade, gravidez etc.), poderia também ser característica geneticamente herdada.

Implicações da hiperinsulinemia na terapêutica anti-hipertensiva

De acordo com a hipótese da resistência à insulina, a terapêutica anti-hipertensiva deveria



levar a uma diminuição da resistência à insulina ou pelo menos não deveria aumentar a resistência à insulina, porque senão, embora pudéssemos diminuir a pressão arterial, estaríamos aumentando o risco de arteriosclerose.

A resistência à insulina pode ser diminuída por medidas não farmacológicas tais como exercício físico e perda de peso¹⁵. Já os fármacos usados no tratamento da hipertensão (quadro III) podem afetar a resistência à insulina de forma muito variada conforme veremos.

Os diuréticos promovem boa normalização da pressão arterial, no entanto, se associam a aumento nos lipídeos sanguíneos e, freqüentemente, ao aparecimento de diabetes melito^{17,18}. Os diuréticos possuem numerosas ações que poderiam explicar o seu efeito deletério sobre o metabolismo glicídico ressaltando-se a indução ou exacerbação da resistência periférica à ação da insulina¹⁹. Em nossa casuística, a ocorrência de alteração do metabolismo glicídico é particularmente notável quando há ocorrência de hipocalcemia que, em nosso meio, ocorre em 25% dos hipertensos tratados com diuréticos. A figura 1 mostra parâmetros do metabolismo glicídico em sete pacientes hipertensos tratados com clortalidona que apresentaram hipocalcemia. Observa-se que a curva glicêmica no período de tratamento ficou nitidamente alterada quando comparada com o período placebo. O tratamento tornou estes pacientes nitidamente intolerantes à sobrecarga de 75 g de glicose. Os níveis de insulina plasmática foram igualmente muito mais elevados após o uso de diuréticos. Assim no período placebo a insulinemia de jejum foi 9 ± 14 mU/dl e a de 2 horas após a sobrecarga de glicose foi de 82 ± 75 mU/dl. Após tratamento com alfa clortalidona, estes valores passaram de 41 ± 26 mU/dl a 220 ± 187 mU/dl respectivamente. O encontro de níveis maiores de insulina com concomitante aumento da glicemia demonstra, claramente, que a clortalidona induziu um estado de resistência à ação hipoglicemiante da insulina.

Os betabloqueadores, embora diminuam eficientemente a pressão arterial, podem também levar a dislipidemias e ao aparecimento de diabetes melito. Recentemente, uma série de traba-

lhos tem demonstrado que os betabloqueadores também aumentam a resistência à insulina²⁰.

As ações deletérias de diuréticos e betabloqueadores poderiam explicar porque os inúmeros ensaios clínicos controlados do tratamento de hipertensão arterial não mostram diminuição das coronariopatias¹⁹. Assim, por esta hipótese, o efeito benéfico da diminuição da pressão arterial seria neutralizado pela ação deletéria destes agentes sobre a ação da insulina, o que resultaria em aumento da arteriosclerose em função da dislipidemia. Evidentemente, embora esta hipótese seja bastante atraente, ela não está comprovada, devendo assim ser interpretada com a devida cautela. De qualquer maneira, ela é muito interessante pois explicaria o aparente paradoxo de porque o tratamento anti-hipertensivo não reduz substancialmente a prevalência de coronariopatias.

Estudos com bloqueadores de canais de cálcio demonstraram que estes agentes não alteram de maneira significante a resistência à insulina²¹.

Resultados obtidos com o captopril, um inibidor de enzima conversora, têm trazido grande entusiasmo uma vez que este agente – um anti-hipertensivo bastante eficaz – promove diminuição na resistência à insulina, observada em pacientes hipertensos. Assim, observou-se que pacientes tratados com captopril aumentaram a sensibilidade à insulina^{22,23}. O mecanismo desta melhora de sensibilidade à ação da insulina não é bem conhecido, porém pode estar relacionado

| QUADRO III — Agentes anti-hipertensivos e resistência à insulina. |
|-------------------------------------------------------------------|
| Diuréticos |
| Betabloqueadores |
| Bloqueadores de canais de cálcio |
| Captopril |

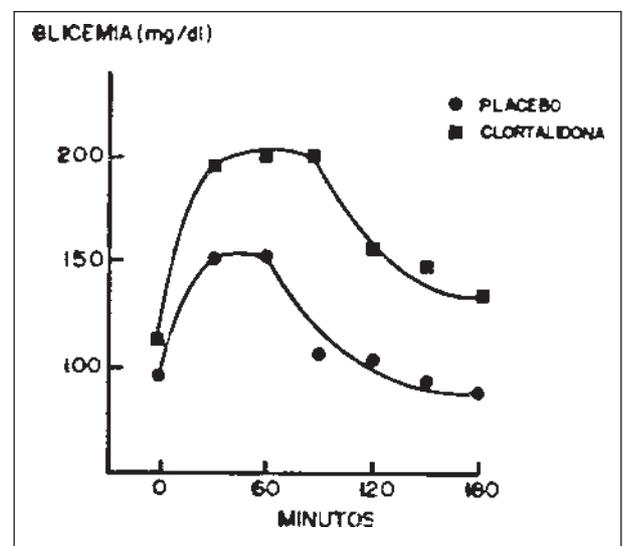


Fig. 1 - Comportamento da curva de tolerância à glicose em sete pacientes hipertensos, antes (placebo) e após tratamento com clortalidona, que apresentaram hipocalcemia. Ocorreu nítida intolerância à glicose após o tratamento.

a aumento dos níveis de bradicinina (desde que o captopril, ao inibir a enzima conversora, impeça a destruição deste vasodilatador).

Em resumo, à luz dos novos conhecimentos sobre a relação entre insulina, hipertensão arterial e dislipidemia, devemos, sempre que possível, ao escolher um anti-hipertensivo, levar em conta, não só sua ação anti-hipertensiva como também seu papel sobre a resistência à insulina e as conseqüentes alterações lipídicas e glicídicas.

REFERÊNCIAS

1. Golay A, Felber JP, Jequier E, De Fronzo RA, Ferranini E – Metabolic basis of obesity and non insulin-dependent diabetes. *Diabetes Metab Rev*, 1988; 4: 727-47.
2. Modan M, Halkin H, Almog S et al – Hyperinsulinemia: A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest*, 1985; 75: 809-17.
3. Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al – Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*. 1987; 317: 350-7.
4. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R – Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*, 1979; 237: 214-33.
5. Bergman RN, Phillips IS, Cobelli C – Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man. Measurement of insulin sensitivity and beta cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest*, 1981, 68: 1456-67.
6. Olefsky JM, Bolterman OG, Scarlett JA – Insulin action and resistance in obesity and non insulin-dependent type II diabetes mellitus. *Am J Physiol*, 1981; 242: E15-E30.
7. De Fronzo RA, Ferranini E – The pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes: Un update. *Medicine (Baltimore)*, 1982; 61: 125-40.
8. De Fronzo RA – The effect of insulin on renal sodium metabolism. *Diabetologia*, 1981; 21:165-71.
9. Landsberg L, Young JB – Insulin-mediated glucose metabolism in the relationship between dietary intake and sympathetic nervous system activity. In *J Obes*, 1985; 9 (Suppl 2); 63-8.
10. A, Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallota J, Landsberg I – Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes*, 1981; 20: 219-25.
11. Pershadsingh HA, MacDonald JM – Direct addition of insulin inhibits a high affinity Ca^{++} APTase in isolated adipocyte plasma membranes. *Nature*, 1979; 281: 495-7.
12. Nakeo J, Ito H, Kanayasu T, Murota SI – Stimulatory effect of insulin on aortic smooth muscle cell migration induced by 12-Lhidroxy 5, 8,10,14 eicosatetraenoic acid and its modulation by extracellular glucose levels. *Diabetes*, 1985; 34: 185-91.
13. Zavaroni I, Sander S, Scott S, Reaven GM – Effect of fructose feeding on insulin secretion and insulin action in the rat. *Metabolism*, 1980; 29: 970-3.
14. Olefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM – Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia. *Am J Med*. 1974; 57: 551-60.
15. Peiris AN, Sothmann MS, Hoffmann RG et al – Adiposity, fat distribution, and cardiovascular risk. *Ann of Int Med*. 1989; 110: 867-72.
16. Krotkiewski M, Manhoukas K, Sjostrom L et al – Effects of long-term physical training on body fat, metabolism, and blood pressure in obesity. *Metabolism*, 1979; 28: 650-8.
17. Grimm RH Jr, Leon AS, Hunninghake DB, Lenz K, Hamman P, Blackburn H – Effects of thiazide diuretics on plasma lipids and lipoproteins in mildly hypertensive patients a double-blind controlled trial. *Ann Intern Med*. 1981; 94: 7-11,
18. Furman BL – Impairment of glucose tolerance produced by diuretics and other drugs. *Pharmacol Ther*, 1981; 12: 613-49.
19. Houston MC – The effects of antihypertensive drugs on glucose intolerance in hypertensive nondiabetics and diabetics. *Am Heart J*. 1988; 115: 640-56.
20. Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C – Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *Br Med J*. 1989; 298: 1152-7.
21. Pollare T, Lithell H, Morlin C et al – Metabolic effects of diltiazem and atenolol: results from a randomized, double blind study with parallel groups. *J Hypertension*, 1989; 7: 551-9.
22. Dietze GJ, Rett K, Jauch KW et al – Captopril in hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Herz*, 1987, 12 (Suppl D): 16-21.
23. Pollare T, Lithell H, Berne C – A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med*. 1989; 321: 868-73.