

A SÍNDROME DA RESISTÊNCIA A INSULINA. PARTE II

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

MECANISMOS DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

DeFronzo e Ferrannini postulam quatro mecanismos gerais pelos quais a hiperinsulinemia pode levar ao desenvolvimento da hipertensão arterial⁴:

1) Aumento da reabsorção renal de sódio/água - Demonstrou-se que a insulina tem um efeito anti-natriurético que se manifesta nas porções proximal e distal do nefron. Estudos clínicos sobre a perda de peso em obesos e diabéticos do tipo II e a ingestão aguda de hidratos de carbono, mostram que a redução e a elevação dos níveis de insulina se acompanham de natriurese e retenção sódica respectivamente. Entretanto, para que a hiperinsulinemia compensatória induza retenção de sódio pelo rim, expansão do volume extracelular e hipertensão é necessário que o rim mantenha uma sensibilidade normal à insulina na presença de resistência ao hormônio para o metabolismo da glicose como nos obesos, diabéticos e hipertensos, havendo sugestões de que tal seja a situação⁴⁶.

Embora se possa argumentar que as modificações descritas no balanço de sódio geralmente refletem uma alteração metabólica aguda, Modan e col⁴¹ mostraram que os eritrócitos dos indivíduos hiperinsulinêmicos e hipertensos tem uma concentração anormal de sódio (elevada) e potássio (reduzida), sugerindo que a hiperinsulinemia crônica tem um impacto discreto, porém significativo, na distribuição interna de eletrólitos que podem predispor para a hipertensão.

2) Ativação do sistema nervoso simpático -

Dados experimentais clínicos e epidemiológicos sugerem que a insulina estimula o sistema simpático. Assim, a infusão de insulina em cães, mantidos euglicêmicos, induz elevação dos níveis plasmáticos de norepinefrina; alterações dietárias tem profunda influência na atividade do sistema nervoso simpático:

jejum diminui e alimentação aumenta os níveis de norepinefrina circulante. Por outro lado, indivíduos não-obesos, durante o "clamp" euglicêmico hiperinsulinêmico, mostram uma elevação, dose de insulina-dependente, nos níveis de norepinefrina e manifestações cardiovasculares correspondentes; obesos, ainda que resistentes aos efeitos da insulina na captação de glicose, não o são ao efeito estimulatório do hormônio no sistema nervoso simpático; mulheres obesas, com localização predominante na porção superior do corpo, tem uma atividade metabólica em jejum índice da atividade simpática maior do que naquelas com obesidade na porção inferior do corpo. Por último estudos epidemiológicos mostraram que a obesidade abdominal se correlacionou com os níveis de insulina de jejum e a excreção de norepinefrina, um índice de atividade simpática integrada no tempo. Tais dados constituem evidências do papel da insulina em estimular o sistema nervoso simpático⁴⁷.

Pode-se admitir que se a resistência à insulina representa o defeito metabólico primário, que é herdado ou adquirido, resultará em hiperinsulinemia compensatória, com dois importantes efeitos: 1 - Aumento da reabsorção renal de sódio, levando a expansão do volume extracelular e hipertensão. 2 - Hiperatividade simpática, que pode levar à hipertensão arterial por aumentar a reabsorção renal de sódio, por atuar na vasculatura periférica, causando vaso-constricção e no coração produzindo aumento do débito cardíaco. De particular importância na ativação do sistema nervoso simpático é que este pode induzir ou piorar a resistência à insulina, assim perpetuando esta resistência e a hipertensão arterial.

Existem dados experimentais, em cães, ratos e no homem, mostrando uma importante contribuição da atividade renal simpática na patogênese e manutenção da hipertensão arterial, os efeitos no coração e circulação periférica também contribuindo para o desenvolvimento da elevação da pressão arterial⁴⁷. Nestas condições, é possível que o distúrbio básico seja a hiperatividade primária do sistema nervoso central, levando à ativação adrenérgica excessiva, que induziria hipertensão e resistência a insulina.

3) Alteração do transporte de ions pelas

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP.
Correspondência: Bernardo Léo Wajchenberg – Incor
Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44 – 05403 – São Paulo, SP.
Recebido para publicação em 10/8/91
Aceito em 13/9/91

membranas celulares Qualquer que seja o defeito genético dos distúrbios metabólicos herdados responsáveis pela resistência à insulina em afecções como o diabete, obesidade e hipertensão, a célula beta pancreática responde com aumento da secreção de insulina. A hiperinsulinemia resultante poderá por sua vez alterar a atividade de diversas bombas de sódio, que estão presentes em todas as membranas celulares, incluindo as das células musculares lisas arteriolas, levando a acúmulo intracelular de sódio, que sensibiliza estas células musculares aos efeitos pressores da norepinefrina e angiotensina II⁴. Esta seqüência de eventos poderia explicar a freqüente associação de hiperinsulinemia e hipertensão arterial.

São duas as bombas da membrana celular que tem sido consideradas na patogênese da hipertensão arterial: A $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ e a bomba de permuta $\text{Na}^+ - \text{H}^+$. $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ é uma enzima chave, regulada pela insulina, que tem uma ação crítica em manter o meio intracelular eletrolítico normal, fazendo a extrusão de sódio em troca de potássio, numa proporção de 3 para 2.

Embora em certas condições de resistência à insulina, como na obesidade e nos diversos tipos de diabetes, a bomba de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pode não ser normalmente responsiva: porém, uma anormalidade neste sistema é improvável que seja a explicação da hipertensão arterial. Quanto aos achados de Modan e col⁴¹, supra-citados, a elevação dos níveis de sódio e queda no potássio nas hemácias de hipertensos hiperinsulinêmicos, observações recentes⁴ sugerem ser improvável que as alterações no conteúdo de Na^+ e K^+ das células circulantes (em oposição ao músculo) possam ser casualmente relacionadas ao desenvolvimento da hipertensão. Pelo contrário, acredita-se que estas alterações são antes genéticas do que marcadores patogênicos⁴⁸.

A bomba de $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ é considerada como o equivalente ao sistema de cotransporte de $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$, que é encontrada em diversas células permutando sódio por hidrogênio na proporção de 1:1. A insulina estimula a atividade da bomba $\text{Na}^+ - \text{H}^+$, no músculo esquelético e adipócito, estando também ligada à permuta de Ca^{++} , tendo um papel crítico na manutenção do pH intracelular. Assim, as funções do permutador $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ o tornam um candidato para explicar a hipertensão arterial observada nos estados de resistência à insulina⁴.

Portanto, o hiperinsulinismo, induzido por um defeito primário na ação da insulina, estimula-

ria a atividade da bomba $\text{Na}^+ - \text{H}^+$, admitindo-se que este sistema de permuta mantém a sua sensibilidade normal à insulina. Nestas condições, haveria um acúmulo intracelular de Na^+ e Ca^{++} , aumentando a sensibilidade da musculatura lisa vascular aos efeitos pressóricos da norepinefrina, angiotensina II e sobrecarga de sal. A troca acentuada de Na^+ por H^+ , levaria a uma elevação do pH intracelular, que estimularia a síntese protéica e proliferação celular, levando à característica hipertrofia da célula muscular lisa associada a hiperresistência vascular que é observada na hipertensão estabelecida. Portanto, a hiperatividade e a hipertrofia da musculatura vascular levariam à hipertensão arterial. Existem observações clínicas consistentes com esta hipótese⁴.

No esquema supracitado, a bomba $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ é ativada pela hiperinsulinemia, sendo também possível que a cascata metabólica se inicie com um defeito genético primário do permutador sendo plausível que ambas as seqüências metabólicas não sejam mutuamente exclusivas. Assim, DeFronzo e Ferrannini⁴ sugerem que uma hiperatividade primária da bomba $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ poderia ser herdada mas por si só não sendo capaz de causar hipertensão e somente na presença de resistência à insulina e hiperinsulinemia secundária a expressão fenotípica (hipertensão arterial) da bomba de $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ se tornaria manifesta.

4) Proliferação das células musculares lisas dos vasos — A insulina direta ou indiretamente através da maior produção dos fatores de crescimento, particularmente o fator de crescimento insulino-símile I (IGF-I) poderá contribuir para o desenvolvimento da hipertensão arterial por causar hipertrofia da parede arteriolar (por proliferação das células musculares lisas) e obstrução da luz dos vasos envolvidos na regulação da pressão arterial sistêmica^{49,50}.

Impacto de intervenções farmacológicas na hipertensão arterial e o seu efeito na sensibilidade à insulina — Embora a perda de peso e o exercício físico sejam claramente benéficos para o tratamento da hipertensão arterial, com freqüência os resultados clínicos são limitados e a intervenção farmacológica se torna necessária. Desde que o paciente hipertenso é resistente à insulina e com grande freqüência intolerante à glicose, é de bom alvitre empregar medicação anti-hipertensiva que não comprometa de maneira adversa a ação ou secreção de insulina. Infelizmente, os medicamentos anti-hipertensivos estão longe do desejado a este respeito. Em geral, a terapêutica anti-hipertensiva reduz em parte as complicações

microvasculares, sobretudo no rim e nos olhos, e diminui os acidentes vasculares cerebrais. Entretanto, até o presente, as evidências acumuladas de numerosos estudos, mostram que a terapêutica anti-hipertensiva não melhora significativamente a morbidade e mortalidade da moléstia coronariana. Provavelmente, apesar da queda da tensão arterial, esta terapêutica não influencia ou mesmo é deletéria para os mecanismo(s) importante(s) no desenvolvimento e progressão da hipertensão e moléstia coronariana (resistência à insulina e hiperinsulinemia secundária). Portanto, agentes anti-hipertensivos que possam reverter a resistência à insulina e a hiperinsulinemia poderiam também diminuir a incidência de eventos coronarianos⁵¹.

Assim, os diuréticos tiazídicos, presentemente os mais usados como terapia inicial na hipertensão arterial, tem efeitos adversos na homeostase de glicose, sendo o mais conhecido a diminuição da secreção de insulina em consequência da depleção de potássio e uma suplementação adequada deste cation poderá corrigir a secreção insulínica e a tolerância à glicose. Entretanto, mais recentemente, Swislocki e col⁵² e Pollare e col⁵³, mostraram que o comprometimento da tolerância à glicose em hipertensos tratados com diuréticos pode ser, pelo menos em parte, devido a uma piora da resistência à insulina do que simplesmente a um comprometimento da secreção insular.

Além dos efeitos adversos no metabolismo dos hidratos de carbono, os tiazídicos podem exacerbar as hiperlipidemias. Finalmente, deve-se mencionar que os efeitos metabólicos deletérios das tiazidas, particularmente em relação ao metabolismo da glicose, são freqüentemente dose-dependentes, enquanto o efeito anti-hipertensivo pode ser máximo a uma dose relativamente baixa do medicamento. Assim, sugere-se que se limite a dose a 25 mg/dia de hidroclorotiazida ou equivalente, no tratamento da hipertensão arterial.

Por outro lado, os diuréticos de alça, como a furosemida, tem efeito menos intenso sobre o metabolismo dos hidratos de carbono, porém a sua ação anti-hipertensiva é menor do que a de uma dose equivalente de tiazidas (40 mg de furosemida equivalendo a aproximadamente 50 mg/dia de hidroclorotiazida). Portanto, os diuréticos de alça, como a furosemida, ácido etacrínico e a bumetanida, devem ser reservados para os hipertensos que não respondem à tiazídicos, que

mostrem intolerância à glicose, ou alterações lipídicas ou tem insuficiência renal com depuração de creatinina menor do que 30 ml/min, em que os indivíduos tiazídicos não agem.

Os diuréticos economizadores de potássio, amilorida, triamterene e espironolactona, não tem efeitos adversos sobre o metabolismo da glicose e níveis lipídicos mas são agentes anti-hipertensivos fracos. Entretanto, podem determinar hipercalemia significativa em pacientes com tolerância normal à glicose e diabéticos, sendo mais severa nestes últimos pela sua predisposição a níveis elevados de potássio sérico como resultado de insuficiência renal, deficiência insulínica, resistência à insulina ou defeitos na secreção ou ação das catecolaminas.

No que diz respeito aos agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, usados com grande freqüência como terapia de primeira ou segunda linha no tratamento da hipertensão arterial, podem induzir intolerância à glicose em normais e hipertensos, sendo primariamente devida ao efeito inibitório sobre a secreção da insulina, sendo esta ação mais proeminente com beta-bloqueadores não seletivos, como o propranolol, nadolol e timolol, ou com altas doses dos beta-bloqueadores cárdio-seletivos, como o atenolol, metoprolol; os beta-bloqueadores com atividade simpatomimética intrínseca, como o pindolol e acebutolol, têm efeito mínimo. Isto se explica pelo fato das células beta pancreáticas serem normalmente reguladas pelo sistema nervoso simpático, com a estimulação alfa-adrenérgica inibindo a secreção insulínica e os estímulos beta-adrenérgicos promovendo a secreção insular. Mostrou-se também que os beta-bloqueadores reduzem a sensibilidade periférica à insulina que provavelmente tem uma pequena contribuição para a deterioração global na tolerância à glicose.

Quanto aos alfa-agonistas de ação central, como a clonidina e a metildopa, de maneira geral não alteram o metabolismo dos hidratos de carbono.

Em relação aos alfa-antagonistas, como o prazosin, quando usado como monoterapia na hipertensão, melhora a tolerância à glicose e a ação da insulina quando avaliada indiretamente pela resposta, durante o dia, de alimentos mistos em comparação a placebo⁵⁴. Pollare e col⁵⁵ demonstraram melhora na sensibilidade à insulina, medida pelo "clamp" euglicêmico hiperinsulinêmico, em hipertensos obesos tratados com prazosin em com-

paração ao estudo controle, com normalização em sua responsividade subnormal a insulina.

Os bloqueadores dos canais de cálcio, como a nifedipina, o diltiazem e o verapamil, ganharam recentemente grande popularidade como agentes anti-hipertensivos por causa da sua eficácia, incidência relativamente baixa de efeitos colaterais e benefícios potenciais em moléstia coronariana. Entretanto, como a secreção insulínica é regulada pelo influxo de cálcio, foi sugerido que estes medicamentos poderiam bloquear a secreção insulínica e determinar uma deterioração no controle glicêmico. Nas doses terapêuticas habituais, os bloqueadores dos canais de cálcio não tem efeito na secreção insular em pacientes com função pancreática normal. Do mesmo modo, não se mostrou nenhuma alteração na sensibilidade à insulina após tratamento com diltiazem. Além disso, não há relatos de alterações adversas nos lipídios circulantes com bloqueadores de cálcio, havendo, pelo contrário, estudos mostrando efeitos favoráveis no perfil lipídico com diltiazem e verapamil.

Entre todas as classes de agentes anti-hipertensivos, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, captopril e enalapril, são os que tem os efeitos mais favoráveis no metabolismo de glicose. Diversos estudos mostraram que o controle glicêmico não se altera, podendo mesmo melhorar. Estudos empregando o "clamp" euglicêmico hiperinsulinêmico mostraram que a sensibilidade à insulina melhora acentuadamente durante o bloqueio da enzima de conversão pelo captopril, em pacientes diabéticos e não-diabéticos^{56, 53}. Jauch e col⁵⁷ também mostraram que a captação de glicose, mediada pela insulina, aumentou significativamente após a administração do captopril e também indicaram que o local do aumento da sensibilidade à insulina se localizou no tecido muscular. Embora os estudos iniciais com esta classe de droga tenham envolvido o captopril, por ter sido o medicamento inicialmente aprovado para uso clínico, é possível que as mesmas conclusões sejam válidas para o enalapril.

ATEROSCLEROSE

Diversos estudos prospectivos populacionais em indivíduos não-diabéticos, particularmente o dos policiais de Helsinki de Pyörälä e col⁵⁸ e o estudo prospectivo em funcionários públicos de Paris, já mencionado^{13,14}, claramente mostraram que níveis elevados de insulina, em jejum ou após sobre-

carga oral de glicose, estão associados com um risco aumentado de moléstia aterosclerótica coronariana. Nestes, bem como em outros estudos, o excesso de eventos coronarianos estava acumulado junto aos valores mais elevados da insulinemia e a análise multivariada sugeriu que o valor preditivo da insulina plasmática em relação ao risco coronariano seria independente dos níveis da glicemia e de outros fatores importantes de risco para coronariopatia. Entretanto, a interpretação dos resultados da análise multivariada incluindo a insulina plasmática é complexa pelas correlações, relativamente fortes, da insulinemia aos outros fatores de risco. Todos estes estudos, tem o inconveniente de que a avaliação basal não incluiu a medida do HDL-colesterol que se sabe estar inversamente relacionado à insulina plasmática e risco coronariano. A interação do valor preditivo da insulina plasmática com os outros fatores de risco, como a obesidade, lipídios plasmáticos e lipoproteínas e a tensão arterial, merece grande consideração, como já vimos anteriormente. A análise do seguimento do estudo prospectivo de Paris, mostrou de fato que tal interação existe em relação à obesidade, níveis elevados de insulina sendo preditivos de maior risco para moléstia coronariana em obesos porém não em indivíduos magros.

Por outro lado, não existem informações sobre a possível relação entre os níveis de insulina livre e moléstia vascular aterosclerótica em pacientes com diabetes do tipo I. Os dados concernentes à relação entre a insulinemia e a moléstia vascular aterosclerótica em indivíduos com tolerância alterada à glicose (IGT) ou diabetes do tipo II são escassos mas sugerem que a hiperinsulinemia seria preditiva para maior risco da vasculopatia aterosclerótica em diabetes do tipo II e no estágio precursor, o IGT. Existem evidências experimentais de que a hiperinsulinemia teria um efeito direto no desenvolvimento do ateroma, aumentando a síntese de colesterol e triglicérides e a atividade do receptor para as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) em células musculares lisas arteriais e fibroblastos, assim levando ao desenvolvimento da placa aterosclerótica. Além disso, se verificou que a hiperinsulinemia inibe a regressão das placas lipídicas. Finalmente, sendo a insulina capaz de estimular, direta ou indiretamente, fatores de crescimento, pode induzir proliferação celular, particularmente das células musculares lisas da parede arterial e do colágeno, este último um componente integral da lesão aterosclerótica e desta maneira contribuir para o processo aterosclerótico⁵⁹.

Estudos clínicos mostraram, como já indicamos, que a hiperinsulinemia está associada com alterações deletérias no perfil lipídico e das lipoproteínas, hipertensão arterial e comprometimento do sistema fibrinolítico. Em relação a este último aspecto, um defeito na fibrinólise, diminuindo a remoção do depósito de fibrina na parede arterial, poderia iniciar ou determinar complicações tardias da trombose associada à aterosclerose. Mostrou-se recentemente que a fibrinólise deficiente é mais freqüentemente devida a aumento da concentração plasmática de PAI-1, um inibidor dos ativadores do plasminogênio, sendo o nível circulante deste inibidor aumentado na moléstia coronária; os níveis elevados de PAI-1 constituem um fator de risco independente de reinfarto do miocárdio em homens com infarto prévio e que tem menos do que 45 anos de idade. O aumento do PAI-1 também foi demonstrado em obesos e diabéticos do tipo II, havendo uma correlação positiva entre a insulinemia e PAI-1, parecendo ser um fator independente de risco após ajuste para todos os outros fatores. Pode-se admitir que um defeito na atividade fibrinolítica, caracterizada por um aumento do PAI-1, está associada, e provavelmente é secundária à resistência a insulina⁶⁰.

Ademais, os estudos clínicos sugeriram, como já discutimos amplamente, que a “síndrome da resistência à insulina” poderia ser o denominador comum levando à hiperinsulinemia e ao agrupamento de outros fatores de risco associados que, no seu conjunto, levariam à aterogênese acelerada. Os estudos epidemiológicos não podem resolver a questão complexa sobre o papel da hiperinsulinemia/resistência à insulina entre os fatores de risco da moléstia vascular aterosclerótica, mas estudos epidemiológicos futuros e novas análises dos dados existentes podem levar a um quadro mais claro sobre a hiperinsulinemia e resistência à insulina como prognosticadores de vasculopatia aterosclerótica⁶¹.

INTOLERÂNCIA À GLICOSE (Diabete insulino-independente do tipo II)

O diabete do tipo II é caracterizado por disfunção da célula beta, resistência à insulina e produção excessiva de glicose pelo fígado, apresentando componentes genéticos e familiares bastante evidentes. Com efeito, em gêmeos monozigóticos, a concordância para esta mo-

léstia chega a quase 100% comparada com 50% para o diabete de tipo I⁶². Além disso, a prevalência cumulativa para a moléstia nos filhos de 2 pais diabéticos do tipo II, está entre 40 e 60%⁶³.

No estágio atual dos nossos conhecimentos torna-se difícil saber qual o defeito inicial na história natural do diabete do tipo II. Anormalidades da secreção insulínica podem levar ao desenvolvimento de resistência à insulina e, por outro lado, um comprometimento primário na captação de glicose pelos tecidos periféricos pode determinar secundariamente a falência da célula beta. Como cada defeito, insular ou periférico, pode ser o ponto inicial para o desenvolvimento do diabete insulino-independente, ao menos duas categorias deste tipo de diabete poderiam ser postuladas. A hiperglicemia mantida, resultante da contribuição da deficiência insulínica e resistência ao hormônio, é um fator patogênico de per si para comprometer ainda mais a secreção insulínica, acentuando o estado de resistência à insulina e constituindo o que se denomina de “toxicidade a glicose”. Estudos horizontais e longitudinais indicam que a resistência à insulina pode preceder ou ser quantitativamente mais importante do que a deficiência insulínica na evolução inicial do diabete do tipo II, pelo menos em populações com elevada prevalência desta forma de diabete, como nos índios Pima. A transição para o diabete provavelmente é determinada não somente por uma acentuação da resistência à insulina (atribuível ao aumento do peso, envelhecimento ou ambos os fatores e outras causas como a redução da atividade física) mas também pela incapacidade em aumentar a secreção insulínica adequadamente em resposta à hiperglicemia. Esta incapacidade do pâncreas em manter um nível elevado de secreção é certamente hereditário, como se poderá concluir dos estudos de Luft e Efenaic⁶², os quais demonstraram que apenas os indivíduos com resposta insulínica reduzida à estimulação máxima pela glicose mostram susceptibilidade para o diabete.

Em contraposição ao papel primário da resistência à insulina na patogênese do diabete do tipo II, existem observações sugerindo que o defeito inicial é a disfunção da célula beta. Em bases clínicas e epidemiológicas⁶², poder-se-ia sugerir que um dos defeitos mencionados pode predominar em diferentes sub-grupos da população com diabete do tipo II, possivelmente em virtude de uma penetrância mais

intensa do seu determinante genético. Assim, em populações caucasianas, de origem européia, haveria predominância de deficiência insulínica que é 90% geneticamente herdada. Já nas populações não caucasianas puras ou mistas, com elevada prevalência de diabete, como nos índios Pima, indianos, americano-mexicanos, naruanos da Micronésia, a resistência à insulina, que nas populações caucasianas é 40% geneticamente dependente, seria o defeito metabólico inicial, como manifestação do determinante genético causando a susceptibilidade ao diabete⁶².

Estudos nestas populações susceptíveis mostraram que nos indivíduos com tolerância normal à glicose, aqueles com níveis de insulina mais elevada pós-sobrecarga de glicose (quer seja primária ou indicativa de resistência a insulina) no estudo basal, são os mais prováveis em evoluir para intolerância à glicose (IGT) ou diabete, num período de 6 anos. Por outro lado, entre os pacientes com IGT, a progressão para diabete insulino-independente era prevista pela responsividade menor (ainda que elevada em relação ao normal) da insulina no estudo controle.

Por outro lado, há descrições de anormalidades do metabolismo da glicose em parentes de primeiro grau, não-diabéticos de pacientes com diabete do tipo II. As anormalidades observadas foram uma elevação dos níveis basais de insulina e após a sobrecarga de glicose, acompanhadas de valores normais ou elevados da glicemia. Estes estudos sugerem que a resistência à insulina e hiperinsulinemia são manifestações precoces do tipo II de diabete em pessoas com risco para a moléstia, independente da obesidade, sendo que esta resistência poderia ser uma característica familiar. Recentemente, Eriksson e col⁶⁴, usando técnica euglicêmica hiperinsulinêmica, mostraram uma redução acentuada da utilização de glicose, insulino-dependente, nos parentes de 1º grau, não-diabéticos, de pacientes com diabete do tipo II. O defeito na utilização da glicose era, como no estudo de Ferrannini e col⁴⁴, em hipertensos essenciais, quase completamente relacionado ao comprometimento no metabolismo não-oxidativo da glicose (primariamente o depósito de glicose como glicogênio), sendo mais intenso nos pacientes com tolerância alterada (IGT) do que naqueles com teste normal após a sobrecarga de glicose oral. Durante um "clamp" hiperglicêmico a 1ª fase de secreção de insulina estava bastante comprometida nos parentes com IGT (similar à verificada nos diabéticos) em comparação aos controles normais, sendo a secreção insular con-

servada nos parentes com tolerância normal à glicose. Os achados desta pesquisa sugeriram que a resistência à insulina precede a deficiência insulínica⁶⁴.

Warram e col⁶⁵ realizaram um estudo longitudinal, com um período de seguimento médio de 13 anos, de 155 indivíduos com tolerância normal à glicose, filhos de 2 pais com diabete do tipo II, e 186 controles normais sem história familiar de diabete e no mesmo grupo etário do que os primeiros. Os filhos dos pais diabéticos mostravam hiperinsulinemia de jejum e na 2.ª fase de liberação da insulina, em resposta a uma sobrecarga de glicose endovenosa, além de um coeficiente de utilização da glicose (k_g) significativamente menor do que nos controles normais, sendo que 17% do grupo com antecedentes diabéticos desenvolveram diabete do tipo II, durante o período de acompanhamento. A média do k_g , na entrada do estudo, era de 1,7%/min nos filhos de diabéticos que subsequentemente desenvolveram a afecção, 2,2%/min naqueles que permaneceram não-diabéticos e 2,3%/min nos indivíduos normais. Em análise multivariada, o K_g baixo e níveis elevados de insulina, aumentaram independentemente o risco para desenvolver diabete nos filhos de 2 pais diabéticos, sugerindo que a queda na depuração de glicose (k_g) acompanhada de hiperinsulinemia compensatória, indicariam que o defeito primário está na resposta dos tecidos periféricos à insulina e glicose e não na célula beta⁶⁵.

Em conclusão, as evidências apresentadas por Warram e col⁶⁵ e por Eriksson e col⁶⁴ de que a 1ª fase de liberação de insulina em resposta à glicose endovenosa é normal ou aumentada nos parentes de pacientes com tipo II de diabete, em populações em que a prevalência da moléstia não é muito elevada, sugerem que a disfunção da célula beta não seria a lesão primária ou a mais precoce na patogênese do tipo II de diabete sendo entretanto um pré-requisito para a intolerância a glicose. Todavia, na maioria dos estudos publicados em que se descreveu a hiperinsulinemia, este achado foi baseado na suposição de que a insulina total imunoreativa refletiria a concentração da insulina biologicamente ativa, o que não é caso, pois os radioimunoensaios disponíveis mostram uma substancial reação cruzada com a pró-insulina e os seus intermediários, com menor atividade biológica. Assim, a aparente hiperinsulinemia encontrada nos filhos de pacientes com diabete do tipo II pode não refletir os níveis verdadeiros de insulina biologicamente ativa. Portanto, qualquer conclusão relativa ao papel na disfunção da célula beta na patogênese

inicial do diabetes do tipo II aguarda estudos posteriores, particularmente a verificação dos níveis de pró-insulina nos descendentes hiperinsulinêmicos de pacientes com diabetes insulino-independente.

Como já mencionado anteriormente, os dados disponíveis na literatura sugerem que a hiperinsulinemia seria preditiva de um risco aumentado de moléstia vascular aterosclerótica na tolerância alterada à glicose e no diabetes do tipo II, pelo efeito direto da insulina na bioquímica e biologia celular da parede vascular e pela interação com outros fatores de risco, como a obesidade, dislipidemias e a hipertensão arterial. Entretanto, quando a presença de diabetes ou intolerância à glicose indica uma incapacidade relativa da célula beta para secretar insulina necessária para a regulação do metabolismo da glicose, a hiperinsulinemia não pode ser usada como um marcador de resistência à insulina. Nesta situação, outros marcadores, a hipertrigliceridemia em particular, são preditivos de moléstia coronariana¹⁴.

Parece que em países em que a aterosclerose é comum na população em geral, nos diabéticos a aterosclerose coronariana é, em média, mais extensa e mais grave do que em controles pareados, não existindo evidências que permitam distinguir diabéticos do tipo I e II a este respeito. Ao menos em diabéticos mais idosos (principalmente do tipo II) não existem evidências de uma associação positiva entre a duração do diabetes e o grau de aterosclerose coronariana. Em relação à circulação periférica e cerebral, os diversos estudos mostraram que os pacientes com risco aumentado para diabetes do tipo II (intolerância a glicose) e diabéticos manifestos tem maior prevalência de estenoses das artérias carótídeas e de moléstia vascular periférica além de serem mais extensas⁶⁶.

Em relação à mortalidade e morbidade por aterosclerose, existem hoje consideráveis evidências de que o risco aumentado de moléstia aterosclerótica coronariana nos diabéticos do tipo II não é secundário ao diabetes⁶⁷, sendo ambas, coronariopatia e diabetes, afecções associadas, parte da síndrome X, o risco aumentado de moléstia coronariana precedendo o aparecimento de hiperglicemia significativa.

Por outro lado, ainda que o consenso seja de que a moléstia cerebrovascular seja mais comum no diabetes insulino-independente, a dimensão relatada do excesso é menos consistente do que para a afecção coronariana. Desde que

a prevalência de acidentes vasculares cerebrais não está relacionada com a duração do diabetes e a incidência seja maior nos pacientes apenas intolerantes à glicose, a associação dos acidentes vasculares cerebrais e diabetes do tipo II, evidente ao menos nos estudos populacionais, como o sugerido para a coronariopatia, não seria de causa e efeito.

Em relação a moléstia vascular periférica, do mesmo modo que para a cerebrovascular, há problemas metodológicos consideráveis para identificar precisamente e classificar a afecção vascular periférica. A história de claudicação intermitente não se correlaciona bem com os métodos modernos para medir o grau e distribuição da arteriopatia. Assim, dados sobre amputações de extremidades podem ser confiáveis mas a decisão de realizar tal cirurgia num diabético pode ser influenciada pela neuropatia periférica associada. Estudos prospectivos em relação à claudicação intermitente mostraram maior prevalência nos diabéticos de ambos os sexos.

Quanto à hipertensão arterial e diabetes, ambos parte da síndrome X, dados provenientes de diversos estudos epidemiológicos mostraram que a prevalência de hipertensão arterial é aproximadamente 1,5-2,0 vezes maior do que na população não-diabética propriamente pareada. Enquanto nos pacientes com diabetes do tipo I a hipertensão geralmente não é observada ao diagnóstico, o aumento da pressão arterial surge quando se desenvolve a insuficiência renal, podendo-se exacerbar na fase final da falência renal. Entre diabéticos do tipo II, muitos pacientes são hipertensos ao tempo do diagnóstico, a incidência da hipertensão estando relacionada ao grau de obesidade, envelhecimento e aterosclerose avançada que está tipicamente presente e provavelmente incluindo muitos pacientes com hipertensão essencial⁶⁸. Van Gaal e col^{69,70} avaliando a distribuição regional da gordura em relação ao controle metabólico, perfil lipídico, complicações cardiovasculares e hipertensão arterial em 51 diabéticos do sexo masculino, insulino-independentes, obesos e não obesos, observaram que os diabéticos de peso normal e com excesso de tecido adiposo abdominal ($WHR > 1$), mostravam níveis de hemoglobina glicosilada mais elevados, colesterol total e triglicérides mais altos, HDL-colesterol mais baixo e 42% tinham hipertensão arterial, enquanto os diabéticos não-obesos, com $WHR > 1$, apresentavam níveis mais baixos de hemoglobina glicosilada, colesterol total e

triglicérides e HDL-colesterol mais elevado e apenas 50% eram hipertensos. Por fim, diabéticos obesos com adiposidade abdominal (WHR > 1) tinham elevação dos níveis de hemoglobina glicosilada e queda do HDL-colesterol comparáveis aos dos pacientes de peso normal porém com excesso de adiposidade abdominal, apresentando todavia valores mais elevados de triglicérides e uma prevalência de hipertensão arterial de 47%. A moléstia vascular periférica era prevalente nos 2 grupos com excesso de gordura abdominal (42% nos não-obesos e 73% nos obesos) enquanto os pacientes não obesos sem o excesso de gordura abdominal mostravam apenas 10% de lesões macrovasculares das extremidades. Do mesmo modo, a prevalência de moléstia coronariana na presença de excesso de adiposidade abdominal (50% nos não-obesos e 47% nos obesos) era maior do que nos não-obesos com WHR > 1 (30%). Havia uma correlação altamente significativa entre a topografia da massa de gordura e a pressão sistólica e diastólica, havendo também uma correlação significativa (negativa) entre o WHR e os valores do HDL-colesterol. Estas correlações permaneciam significativas após correção pelo índice de massa corpórea e a hemoglobina glicosilada. Estes resultados, bem como de outros investigadores, indicam claramente que a hipertensão arterial não é uma feição característica do diabetes do tipo II.

Portanto, no diabetes insulino-independente, há poucas evidências em favor da idéia de que a hiperglicemia seja responsável pelo risco aumentado de moléstia cardiovascular, pelo que foi acima apresentado, estando relacionadas à hiperinsulinemia e a outros fatores de risco na síndrome X.

Assim, a resistência à insulina, independentemente da sua expressão fenotípica (que varia à medida que a síndrome X se desenvolve) deve ser considerada como um alvo muito importante, não somente na luta contra a moléstia vascular ateromatosa mas também contra o diabetes em si. Exercício e uma dieta apropriada são as armas mais eficazes para tratamento da síndrome X e do seu componente diabético, como já indicamos, mas estas duas medidas requerem um grau de auto-controle que é muito difícil de se alcançar no estilo de vida comum na sociedade de consumo, como a nossa. Nestas condições, as intervenções terapêuticas mencionadas são com frequência insuficientes e daí a necessidade de suporte farmacológico. Para o diabetes, em particular, as

TABELA I - Efeito de uma sulfoniluréia hipoglicemiante, gliclazida, sobre a sensibilidade periférica à insulina e secreção pancreática desta (média ± EPM) em 6 diabéticos insulino-independentes não-obesos antes e após 3 e 12 meses de tratamento (Dados de Wajchenberg e colaboradores, no prelo⁷¹).

	Sensibilidade a insulina* -1 -1 -1 [min (uU.ml)]	Secreção Pancreática de insulina** (nmol/L/180 min)	Extração hepática da insulina secretada**
Controle	0,33 x 10 ⁻⁴	38,1 ± 8,5	48 ± 10%
3meses	1,9 x 10 ⁻⁴	52,9 ± 8,6	16 ± 8%
12meses	7,2 x 10 ⁻⁴	87,1 ± 11,3	65 ± 8%

* Sensibilidade à insulina, derivada da prova de tolerância à glicose endovenosa modificada, usando o modelo mínimo de Bergman (normal: 4,0 a 8,0 x 10⁻⁴); ** Durante a prova de tolerância à glicose oral (180 minutos).

sulfonilureias hipoglicemiantes agudamente melhoram a tolerância à glicose por aumentar a secreção de insulina: a longo prazo os seus efeitos benéficos são relacionados a melhora da sensibilidade periférica e os níveis inicialmente elevados da insulina plasmática usualmente retornam aos valores de antes do tratamento, apesar da produção pancreática se manter em valores elevados, sugerindo um aumento da extração hepática da insulina secretada e assim prevenindo o desenvolvimento da hiperinsulinemia periférica e suas conseqüências deletérias (tab. 1).

Nestas condições, seria de importância desenvolver drogas cuja ação primária seja melhorar a sensibilidade corpórea à insulina e eventualmente corrigir a hiperinsulinemia compensatória. Mostrou-se que o metformin, uma biguanida hipoglicemiante, melhora a sensibilidade à insulina em diabéticos do tipo II, durante um "clamp" euglicêmico hiperinsulinêmico, o aumento no metabolismo não-oxidativo da glicose sendo o determinante principal na utilização do açúcar⁷². Entretanto, a melhora da sensibilidade à insulina não se acompanhou, nos diversos estudos, pelo menos durante o período de uso do medicamento, de semanas a 2 anos, de uma queda da insulinemia ou os seus níveis caíram levemente ainda que de maneira significativa⁷³.

Além disso, mostrou-se que o metformin reduz o nível dos triglicérides, relacionado a menor secreção de insulina, levando a melhora da atividade fibrinolítica por redução de PAI-I e discreto aumento de HDL-colesterol. Estas alterações bioquímicas se acompanharam de melhora na função vascular durante o tratamento da vasculopatia periférica⁷⁴.

Uma outra droga, que se demonstrou reduzir a resistência periférica à insulina no músculo

esquelético de diabéticos do tipo II, é o Acipimox, análogo do ácido nicotínico, que tem um efeito anti-lipolítico, reduzindo os níveis de ácidos graxos livres circulantes e a oxidação destes e correspondente aumento da oxidação dos hidratos de carbono associado à melhora da sensibilidade à insulina⁷⁵.

REFERÊNCIAS

46. Rocchini AP, Katsch V, Kveselis D et al – Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. *Hypertension*, 1989; 14: 367-74.
47. Daly PA, Landsberg L – Hypertension in obesity and NIDDM. Role of insulin and sympathetic nervous system. *Diabetes Care*, 1991; 14: 240-8.
48. Hilton PJ – Cellular sodium transport in essential hypertension. *N Engl J Med*. 1986; 314: 229.
49. Pfeifle B, Ditschuneit H – Effect of insulin on the growth of cultured arterial smooth muscle cells. *Diabetologia*, 1981; 20: 155-8.
50. Froesch ER, Schmid C, Schwander J, Zapf J – Actions of insulinlike growth factors. *Annu Rev Physiol*, 1985; 47: 443-67.
51. Christlieb AR – Insulin: Epidemiologic and clinical evidence as an independent risk factor. In: *Symposium: A new dimension in hypertension: The role of insulin*. Chairman: Cristlieb AR. Atlanta, 1990.
52. Swislocki ALM, Hoffmann BB, Reaven GM – Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension. *Am J Hypertens*, 1989; 2: 419-23.
53. 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.
54. Swislocki ALM, Hoffman BB, Shen WH-H, Chen Y-DI, Reaven GM – Effect prazosin treatment on carbohydrate and lipoprotein metabolism in patients with hypertension. *Am J Med*. 1989; 86 (Suppl. 18): 14-8.
55. Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C – Application of prazosin with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetologia*, 1988; 31: 415-20.
56. Femere M, Lachkar H, Richard J-L, Bringer J, Orsetti A, Mirouse J – Captopril and insulin sensitivity. *Ann Inter Med*. 1985; 102: 134-5.
57. Jauch KW, Hartl W, Guenther B, Wichlmayr M, Rett K, Dietze G – Captopril enhances insulin responsiveness of forearm muscle tissue in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*, 1987; 17: 448-54.
58. Pyorala K, Savolainen E, Kaukola S, Hapakoski J – Plasma insulin as coronary heart disease risk factor: relationship to other risk factors and predictive value during 9 1/2 years follow-up of The Helsinki Policemen Study population. *Acta Med Scand*, 1985; (Suppl. 701): 38-52.
59. Stout RW – Insulin and atheroma: 20-year perspective. *Diabetes Care*, 1990; 13: 631-54.
60. Vague IJ, Vague P – Fibrinolysis and insulin resistance in: NIDDM today. *Glucophage Symposium*. Ed: Maul A-L et al. Time Code – O.L.CC. Partners, Paris, 1990, p. 15.
61. Pyorala K – Hyperinsulinemia as predictor of atherosclerotic vascular disease: epidemiologica evidence. In: *NIDDM today. Glucophage Symposium*. Ed: Maul A-L et al. Time Code – O.L. CC. Partners, Paris, 1990, p. 11.
62. Wajchenberg BL, Santomauro ATMG – Diabete melito insulinoindpendente (tipo II): diagnóstico, etiopatogenia e fisiopatologia. In: *Wajchenberg BL – Tratado de Endocrinologia Clínica*. São Paulo, Roca Ltda (no prelo).
63. Osei K – Predicting Type II diabetes in persons at risk. *Editorial. Ann Inter Med*. 1990; 113: 905-7.
64. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A et al – Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1989; 321: 337-43.
65. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR – Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Inter Med*. 1990; 113: 909-15.
66. Jarrett RJ – Cardiovascular disease and hypertension in Diabetes mellitus. *Diabets/Metab Rev*, 1989; 5: 547-58.
67. Jarrett RJ – Typer 2 (Non-insulin-dependent) diabetes mellitus and coronary heart disease – Chicken, egg or neither? *Diabetologia*, 1984; 26: 99-102.
68. Simonson DC – Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. *Diabetes Care*, 1988; 11: 821-7.
69. Van Gaal LF, Nobels FR, Rillaerts EG, Greten WL, De Leeuw IH – Hypertension in obese and non-obese non-insulin dependent diabetics a matter of regional adiposity? *Diabete Metab*, 1988; 14: 289-93.
70. Van Gaal L, Rillaets E, Creten W, De Leeuw I – Relationship of body fat distribution pattern to atherogenic risk factors in NIDDM. *Preliminary results. Diabetes Care*, 1988; 11: 103-6.
71. Wajchenberg BL, Santomauro ATMG, Giannella-Neto D, Porrelli RN – Short and long-term gliclazide effects on pancreatic islet cell function and hepatic insulin extraction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med in press*.
72. Del Prato S, Riccio A, Tiengo A – Glucose and lipid metabolism in non-insulin dependent diabetes. Effect of metformin. In: *NIDD today. Glucophage Symposium*. Ed: A-L Maul, Time Code – O.L. CC. Partners, Paris, 1990, p. 59.
73. Nosadini R, Avogaro A, Trevisan R et al – Effect of metformin on insulin-stimulated glucose turnover and insulin binding to receptors in type II diabetes. *Diabetes Care*, 1987; 10: 62-7.
74. Sirtori CR – Biguanides In: *Triglycerides. The role in diabetes and atherosclerosis*. Gardiner-Caldwell Communication Ltd. UK, Vienna, Abstract IS-30, 1990.
75. Vaag A, Skott P, Damsbo P, Gall MA, Beck-Nielsen H – Effect of the antilipolytic drug Acipimox on glucose metabolism in skeletal muscle in patients with NIDDM (Non-insulin dependent diabetes mellitus) In: *Triglycerides. The Role in diabetes and atherosclerosis*. Gardiner-Caldwell Communications LTD, UK, Vienna, Abstract FC-63, 1990.