

Hipertensão Arterial em Pacientes Obesos com Hipertrofia Cardíaca. Efeitos do Captopril sobre a Sensibilidade à Insulina e Hormônio de Crescimento

Ivan Fracisco Velasco-Cornejo, Luiz Cuadrado Martin, José Brandão-Neto, Milton Marchioli, Mário de Barros e Silva, Rita de Cássia Athanázio-Heliodoro, Roberto Jorge da Silva Franco.
Botucatu, SP

Objetivo - Avaliar a ação do captopril (Cpt) sobre o metabolismo dos carboidratos e hormônio do crescimento (HC) em hipertensos obesos com tolerância normal (TNG) ou alterada (TAG) à glicose e hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE).

Métodos - Dez pacientes (idade 53 ± 8 anos), 8 mulheres, com índice de massa corporal (IMC) 326 kg/m^2 , índice de massa (IM) do VE $>135 \text{ g/m}^2$ nos homens e $>110 \text{ g/m}^2$ nas mulheres que, após 3 semanas de placebo, apresentaram pressão arterial diastólica (PAD) 95-115 mmHg. Foram divididos, segundo a resposta ao teste oral de glicose (OGTT-75g), em TNG (n=5) e TAG (n=5), e tratados com Cpt 25mg 3x/dia durante 8 semanas. Se PAD $>90 \text{ mmHg}$ ou queda da PAD $<10\%$, a dose foi aumentada para 50mg 2x/dia até 16 semanas. Antes e após o tratamento, foi feito OGTT e teste de clonidina (0,04mg/kg) para, a cada 30min, dosar a glicose, insulina e HC durante 2h.

Resultados - Cpt provocou queda da PAS e da PAD nos pacientes com TNG ($0,05 < p < 0,1$) e com TAG ($p < 0,05$). O IMVE e a massa de VE apresentaram tendência a diminuir no grupo com TAG, sem alteração significativa no grupo com TNG. Captopril promoveu, no grupo de pacientes com TAG, diminuição da área sobre a curva (ASC) de glicose e ASC de insulina, com aumento da ASC, da porcentagem de função da célula β , ASC do HC e do índice de sensibilidade à insulina, sem provocar alteração significativa nos pacientes com TNG.

Conclusão - Pacientes adultos hipertensos obesos com TAG apresentaram níveis de HC em jejum menores que pacientes hipertensos com TNG, após correção para idade, raça e IMC. Tratamento com captopril provocou elevação dos níveis do HC e melhora do metabolismo da glicose somente nos pacientes com TAG.

Palavras-chave: hormônio de crescimento, tolerância à glicose, captopril

Hypertension in Obese Patients with Cardiac Hypertrophy. Effects of Captopril in the Insulin Sensitivity and Growth Hormone.

Purpose - To evaluate the effects of captopril (Cpt) on carbohydrate metabolism and growth hormone (GH) in adults hypertensive obese patients with normal (NGT) or impaired (IGT) glucose tolerance and left ventricular hypertrophy.

Methods - Ten patients (53 ± 8 years), 8 women and 2 men, white, body mass index (BMI) 326 kg/m^2 , left ventricular mass index (LVMI) $>135 \text{ g/m}^2$ in man and $>110 \text{ g/m}^2$ in woman, with diastolic blood pressure (DBP) 95-115 mmHg after 3 weeks of placebo, were identified by oral glucose tolerance test (OGTT-75g) as either with NGT or IGT, and treated with Cpt 25mg t.i.d. for 8 weeks. At the 8 weeks, dosage was increased to 50mg b.i.d. if DBP $>90 \text{ mmHg}$ or the decrease of the DBP $<10\%$, during the next 8 weeks. OGTT and clonidine tests (0,04mg/kg) with determinations, every 30 minutes of glucose, insulin, and GH during 2 hours, were performed.

Results - Cpt lowered SBP and DBP in the NGT group and IGT group. The LVMI and the left ventricular mass (LVM) decreased in the IGT group with no significant change in the NGT group. Cpt promoted in the IGT group decrease in the area under the curve (AUC) of glucose, and AUC of insulin, with increase of the AUC of the percent of the β cell function, AUC of HC, and insulin sensitivity index with no significantly change in the NGT group.

Conclusion - Adults hypertensive obese patients with IGT had decreased significantly in mean fasting level of GH concentrations compared to age, race, and BMI matched hypertensive patients with NGT. Treatment with Cpt induced a significant increase of the GH, with improvement of the metabolism in patients with IGT.

Key-words: growth hormone, glucose tolerance, captopril

Arq Bras Cardiol, volume 64 (nº 2), 125-132, 1995

sua vez, também se acompanha de piora progressiva da sensibilidade à insulina⁴. Outro corolário associado a essas doenças e que tem maior prevalência com o aumento da idade é a presença da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) que, muitas vezes, é dissociado do grau da hipertensão⁵. Assim, pode-se estabelecer uma superposição entre idade avançada, hipertensão, obesidade, DMNID e HVE.

Ao longo da idade, ocorre maior proporção de homens e mulheres, sem evidências clínicas de doença pituitária, que apresentam diminuição da secreção do hormônio de crescimento (HC)^{6,7}. Envelhecimento e deficiência de HC pode estar associado à diminuição do bem estar psicológico, à menor síntese de proteínas com redução da massa muscular e aumento da gordura corporal^{6,7}. É provável que a diminuição da secreção de HC seja responsável, pelo menos em parte, por uma ou mais alterações do envelhecimento, e que alguns pacientes possam se beneficiar com maior oferta de HC.

Captopril mostrou ser eficaz no tratamento da hipertensão e HVE^{8,9}. Este fármaco, semelhante a outros inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), não altera ou melhora a tolerância à glicose em pacientes hipertensos^{8,9}, porém a(s) possível(is) causa(s) destas propriedades permanecem obscuras.

O objetivo do presente trabalho é estudar os efeitos do tratamento com captopril sobre o metabolismo dos carboidratos e as possíveis relações sobre o HC em pacientes adultos hipertensos obesos com tolerância normal e anormal à glicose e HVE.

Métodos

O grupo de estudo foi constituído por 10 pacientes ambulatoriais (8 mulheres e 2 homens), com diagnóstico de HA leve e moderada não complicada (estágios I e II da OMS) há pelo menos 1 ano, índice de massa corporal (IMC) $\geq 26 \text{ kg/m}^2$, índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) $> 135 \text{ g/m}^2$ nos homens e $> 110 \text{ g/m}^2$ nas mulheres (calculado de acordo com a convenção de Penn¹⁰), e idade média 53 ± 8 (limites: 39 e 69 anos) que, ao final de 3 semanas de placebo, apresentaram níveis médios de pressão arterial diastólica (PAD) entre 95 a 115 mmHg. Foram excluídos pacientes com diabetes mellitus tipo I ou II, doença hepática, endocrinopatias, insuficiência renal (creatinina plasmática $> 140 \text{ mmol/l}$), doenças hematológicas (contagem de leucócitos total < 3500 ou contagem de neutrófilos < 1500), respiratórias, gastrintestinais, neurológicas, cardiovasculares (exceto hipertensiva) cerebrovasculares, história de sensibilidade, alergia ou qualquer contra-indicação a IECA, ou de acidente vascular cerebral nos 12 meses anteriores da entrada no estudo, além de mulheres grávidas, em período de amamentação ou com potencial de engravidar, exceto as que tenham optado por método contraceptivo cirúrgico.

Também foram excluídos os pacientes com uso

abusivo de drogas ou álcool, suspeita de pouca aderência a tratamento ou qualquer outra doença, condição ou terapia que pudesse resultar em risco para o paciente ou interferir com os objetivos do protocolo. Os pacientes foram orientados a não modificar sua dieta e atividade física habitual. O estudo foi feito sob as condições da Declaração de Helsinque/Tóquio/Veneza e aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP. Todos os indivíduos estudados foram devidamente informados e deram sua aprovação escrita para participarem do estudo.

Após a suspensão de toda medicação anti-hipertensiva, os pacientes receberam placebo na dose de 3 comprimidos/dia, ingeridos 1h antes de cada refeição, durante 3 semanas. Ao final deste período os pacientes iniciaram tratamento com captopril 25mg 3x/dia durante 8 semanas. Se PAD $> 90 \text{ mmHg}$ ou queda da PAD $< 10\%$ em relação aos valores iniciais, a dose foi aumentada para 50mg 2x/dia até completar 16 semanas. A medicação foi fornecida aos pacientes em frascos idênticos de placebo ou captopril, em cada visita foi verificada a contagem de comprimidos para avaliação da aderência. Visitas clínicas foram realizadas a cada 4 semanas, depois do início da terapêutica durante 16 semanas. Anamnese, avaliação clínica e laboratorial, eletrocardiograma, ecodopplercardiografia, teste oral de tolerância à glicose (OGTT) e teste de clonidina foram realizados ao final do período placebo e do estudo. Durante as visitas de controle foram anotados os eventuais efeitos colaterais e realizado exame físico completo, observando-se, particularmente, peso, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) (fusas I e V dos ruídos de Korotkoff, respectivamente), medidas pelo método auscultatório, utilizando manômetro de coluna de mercúrio, manguito de 12x23cm. A PA foi aferida por três vezes consecutivas no membro superior direito, com intervalo de 3min, anotando-se a média dos valores para efeito de avaliação, com o paciente na posição sentada, aproximadamente 2h após a ingestão da medicação. O OGTT foi realizado entre as 7h e 8h, após pelo menos 10h de jejum, ausência de fumo ou atividade física. Amostras de sangue para a dosagem da glicemia e insulina plasmáticas foram retiradas por meio de cateter na veia antecubital, com intervalos de 30min depois da ingestão de 75g de glicose, até completar 2h, segundo as recomendações da *National Diabetes Data Group*¹¹. Seguindo procedimento similar, porém em dias diferentes, foram obtidas amostras para o estudo da concentração plasmática de HC, após administração oral de clonidina na dose de 0,04mg/kg. Durante os testes os pacientes permaneceram na posição sentada ou deitada. A glicemia plasmática (mg/dl) foi medida pelo método da gluco-oxidase utilizando um analisador de glicose Beckman (*Beckman Instruments, Fullerton, Calif*). Insulina plasmática (mUI/ml) e HC (ng/ml) foram medidos por rádio-imunoensaio utilizando kits comerciais. Os estudos ecocardiográficos para me-

dida da massa ventricular esquerda (MVI7) e cálculo do índice de; massa ventricular esquerda (IMVE) foram realizados em aparelho com tranadutor de 2,25MHz, com o paciente em repouso e posição de decúbito lateral esquerdo. A área sob a curva (ASC3 de glicose, insulina e HC foi calculada pela regra de Simpson¹², baseada em três medidas exemplificado pela fórmula para cálculo da ASC para insulina (ASCI): $ASCI = [\text{insulina de jejum} + 4(\text{insulina de 1h}) + \text{insulina de 2h}] / 3$. A resistência à insulina (RI) e porcentagem de função da célula b (%Fb foram calculadas utilizando as medidas das concentrações séricas de glicose e insulina de jejum descrito por Mattheus e col¹³: $RI = \text{insulina} / 22.5e^{-\ln(\text{glicose})}$ se>; $\%FB = 20x \text{ insulina} / (\text{glicose (mmol/l)} - 3.5)$. A resposta insulinogênica à glicose (RIG) foi calculada pela divisão da ASC de insulina pela ASC de glicose (ASCI/ASCG)¹⁴. O índice de sensibilidade à insulina (ISI) foi calculado pela razão inversa das ASCI e ASCG (1/ASCIxASCG), multiplicado por 10⁵¹⁵. LDL colesterol foi calculado pela fórmula de Friedewald¹⁶: $\text{colesterol sérico total} - [\text{HDL colesterol} + (\text{triglicérides} / 2.2)]$ mmol/l. O valor aproximado de VLDL colesterol foi obtido da divisão dos triglicérides por 5: $VLDL = \text{triglicérides} / 5$. Estas duas fórmulas são válidas quando os triglicérides <400mg/dl¹⁷. Foram calculados os índices aterogênicos, pela relação entre colesterol total/HDL e a relação entre LDL/HDL.

Caso houvesse piora do controle pressórico, níveis de PAD>120mmHg, hipotensão com PAD<75mmHg, efeito colateral grave, infecção importante com contagem total de neutrófilos <1000/mm³, suspeita de não anuência definida do paciente para ingestão de menos de 75% da droga prescrita, gravidez, decisão pessoal, ou outro critério médico que envolvesse risco, o paciente era imediatamente excluído do estudo e tratado com outra droga. A avaliação laboratorial consistiu de dosagem. da creatinina, potássio, sódio, uréia, ácido úrico, glicose e neutrófilos no início e no fim do estudo. A resposta pressórica foi definida quando a PAD £90mmHg. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado segundo a fórmula peso (kg) dividido pelo quadrado da altura em metros, expresso em kg/m². Todos os pacientes apresentaram IMC ³26kg/m², correspondente a >110% do peso ideal¹⁸. Para efeito de avaliação foram formados dois grupos de pacientes, classificados segundo níveis de glicemia plasmática durante OGTT, com tolerância normal à glicose (TNG, n=5) ou tolerância alterada à glicose (TAG, n=5), segundo o critério da *National Diabetes Data Group*¹¹ que considera intolerância quando glicemia <140mg/dl em jejum e entre 140-200mg/dl no tempo de 120min do OGTT.

Os métodos estatísticos empregados foram o teste exato de Fisher e o qui-quadrado para comparação de frequências. Os valores bioquímicos, ecocardiográficos, de PA e pulso foram comparados pelo teste “t” de Student bicaudal para amostras pareadas ou independentes. Os resultados foram apresentados sob forma de média ± des-

vio padrão. Foram Considerados níveis de significâia estatística os valores de p£0,05, e tendência estatística quando 0,05<p<0,1.

Resultados

A tabela I indica as características clínicas dos pacientes observando-se que os grupos foram similares com relação a sexo, idade, peso, altura, IMC, duração da hipertensão, PAS, PAD, frequência cardíaca, potássio sérico, concentração de insulina plasmática de jejum, IMVE e MVE, sendo diferentes na concentração de glicose (TNG: 86±4; TAG: 97±7mg/dl, p<0,01), função da célula b (TNG: 125±24; TAG: 59±13%, p<0,0006) e níveis séricos de GH (TNG: 0,95±0,59; TAG: 0,14±0,15ng/ml, p<0,02).

A evolução do peso, IMC, doses utilizadas, PA, FC, IMVE, MVE e índices do metabolismo dos carboidratos está registrada na tabela II. Observa-se, que a PAS/PAD do grupo TNG foi reduzida (160±12/103±7mmHg após 3 semanas de placebo para 137±25/91±19mmHg, 0,05<p<0,1) na semana 16 de tratamento. No grupo TAG, a PA apresentou queda de 165±10/105±8mmHg para 143±15/91±13, p<0,05, sem que houvesse alteração da frequência cardíaca em nenhum grupo. No grupo total de pacientes houve redução significativa (p<0,05) do IMVE (de 143±28 para 134±27g/cm²) e MVE (de 259±45 para 239±48g). No grupo com TNG, o IMVE e MVE apresentaram diminuição após tratamento com captopril, porém esta diferença não foi significativa (pré: 135±22 para pós: 128±20 g/cm² e pré: 245±42 para pós: 230±38g, IMVE e MVE, respectivamente). No grupo TAG, tanto o IMVE como a MVE apresentaram tendência significativa para diminuir após tratamento com captopril (pré: 152±30 para pós: 139±32 g/cm² e pré: 272±45 para pós: 248±55g, IMVE e MVE, respectivamente).

Tabela I Características clínicas e demográficas dos pacientes estudados

	TNG	TAG
Sexo (M/F)	1/4	1/4
Idade (anos)	52±8	54±9
Peso (kg)	77±5	79±17
Altura (m)	1,60±0,06	1,60±0,09
IMC (kg/m ²)	39±2	31±4
Duração de hipertensão (anos)	8,83±8	4,36±6
PAS (mmHg)	160±12	165±10
PAD (mmHg)	103±7	105±8
Frequência cardíaca (bpm)	78±10	76±10
Potássio (mEq/l)	4,10±0,46	4,02±0,28
Insulina (µUI/ml)	9±4	6±1
Glicose (mg/dl)	86±4	97±7*
HC (ng/ml)	0,95±0,59	0,14±0,15*
Função célula β (%)	125±24	59±13*
IMVE (g/cm ²)	135±22	152±30
MVE (g)	245±42	272±45

TNG - tolerância normal à glicose; TAG - tolerância alterada à glicose; HC - hormônio de crescimento; IMVE - índice de massa do ventrículo esquerdo; MVE massa do ventrículo esquerdo; * = p£0,05.

Tabela II - valores pressóricos, ecocardiográficos e índices do metabolismo da glicose dos pacientes com tolerância normal à glicose (TNG) e tolerância alterada à glicose (TAG), no período basal (semana 0) e após tratamento com captopril (semana 16)

	TNG		TAG	
	Semana 0	Semana 16	Semana 0	Semana 16
Peso (kg)	77±5	77±4	79±17	78±17
IMC (kg/m ²)	30±2	30±2	31±4	30±4
Dose (mg/dia)		80±6		85±5
PAS (mmHg)	160±12	137±25**	165±10	143±15*
PAD (mmHg)	103±7	91±19**	105±8	91±13*
FC (bpm)	78±10	72±16	76±10	69±9
IMVE (g/cm ³)	135±22	128±20	152±30	139±32**
MVE (g)	245±42	230±38	272±45	248±55**
ASCG (mg.min.dl ⁻¹)	252±57	258±35	358±24	223±41*
ASCI(μUI.min.dl ⁻¹)	116±22	149±78	90±40	62±31**
ASC%Fβ (%.min.dl ⁻¹)	799±393	880±607	275±120	511±235*
ASCHC (ng.min.dl ⁻¹)	2,39±2,14	1,67±1,03	0,46±0,32	3,20±2,51*
RIG (βUI.mg)	0,48±0,12	0,60±0,37	0,25±0,12	0,28±0,11
RI (βUI/e ^{-ln.mg})	1,98±1,2	1,6±0,6	1,38±0,4	1,78±0,6
ISI (mg. βUI.10 ⁻⁵)	3,8±1,3	4,8±5,0	4,1±2,4	9,3±4,2*

IMC - índice de massa corporal; IMVE - índice de massa do ventrículo esquerdo; MVE - massa do ventrículo esquerdo; ASC - área sob a curva de glicose (G), insulina (I), porcentagem de função da célula β (%Fβ) e hormônio de crescimento (HC); RIG - resposta insulínica à sobrecarga de glicose; RI - resistência à insulina; ISI - índice de sensibilidade à insulina; * = p≤0,05; ** = 0,05<p<0,01.

Tabela III - Exames laboratoriais e perfil lipídico dos pacientes com tolerância normal à glicose (TNG) e tolerância alterada à glicose (TAG), no período basal (semana 0) e após tratamento com captopril (semana 16)

	TNG		TAG	
	Semana 0	Semana 16	Semana 0	Semana 16
Creatinina (mg%)	0,78±0,09	0,96±0,08*	0,82±0,10	1,07±0,15*
Sódio (mEq/l)	139±3	139±1	140±4	142±1
Potássio (mEq/l)	4,10±0,46	4,12±0,28	4,02±0,28	4,16±0,14
Ácido úrico (mg%)	4,6±1,0	4,8±1,0	4,2±1,4	4,9±1,5
Uréia (mg%)	31±4	23±1*	26±8	31±3
Glicose (mg/dl)	86±4	80±14	97±7	86±9
Colesterol (mg%)	203±21	241±77	214±41	241±41
Triglicérides (mg/5)	139±60	155±38	128±52	215±68
HDL colesterol (mg%)	39±10	38±6	42±3	41±7
LDL (mg%)	137±27	172±67	147±19	158±32
VLDL (mg%)	28±12	31±8	26±10	43±14
Colesterol/HDL	5,6±1,5	6,3±1,4	5,2±0,7	6±1,0
LDL/HDL	3,8±1,3	4,5±1,3	3,5±0,5	3,9±0,6

*=p≤0,05

Durante o teste de tolerância à glicose, o grupo com TNG não apresentou alteração significativa da ASCG após tratamento com captopril, de pré: 252±57 para pós: 258±35mg/min/dl⁻¹, assim como da ASCI, pré 116±22 para pós: 149±78,mUI/min/dl⁻¹. Do mesmo modo, tanto a porcentagem de função da célula b (pré: 799±393 para pós: 880±607%/min/dl⁻¹) e a ASCHC (pré: 2,39±2,14 para pós: 1,67±1,03ng/min/dl⁻¹) não apresentaram alteração significativa.

No grupo com TAG, porém estes parâmetros tiveram comportamento diferente. A ASCG teve queda estatisticamente significativa, de 358 ± 24 no fim do placebo para 223 ± 41mg/min/dl⁻¹ após captopril,

p=0,002. A ASCI também registrou queda com tendência significativa de 90±40 para 62±31 mUI/min/dl⁻¹, 0,05<p<0,1. A porcentagem de função da célula b aumentou significativamente após tratamento com captopril, de 275±120 para 511±235~/min/dl⁻¹, p=0,05, assim como a ASCHC, de 0,46±0,32 para 3,2±2,51ng/min/dl⁻¹, p=0,05.

Com relação aos outros índices do metabolismo dos carboidratos, o grupo com TNG não apresentou diferença estatística quando avaliadas a RIG (pré: 0,48±0,12 para pós: 0,60±0,37,mUI/mg), o ISI (pré: 3,8±1,3 para pós: 4,8±5,0mg/mUI/10⁻⁵) e a RI (pré: 1,98±1,2 para pós: 1,6±0,66mUI/e^{-ln/mg}). No grupo de pacientes com TAG, a RIG não apresentou diferença estatística (pré: 0,25±0,12 para pós: 0,28±0,11mUI/mg), da mesma forma que a RI (pré: 1,38±0,4 para pós: 1,78±0,6mUI/e^{-1/mg}) porém, o ISI apresentou aumento estatisticamente significativo neste grupo de pacientes (pré: 4,12±2,4 para pós: 9,34±4,2mg/mUI/10⁻⁵, p=0,05).

Nas figuras 1 e 2 estão representados os valores da glicemia, insulina e porcentagem de função da célula b, no período basal, 30,60,90 e 120min após sobrecarga oral de glicose, junta com os níveis de HC basais e nos mesmos tempos após ingestão de clonidina, no início e final do estudo. Nos pacientes com TNG (fig. 1) antes e após o tratamento com captopril a glicose (mg.dl) mostrou no período basal queda (de 87±9 para 76±8) e aumento significativo no 90min e 120min durante OGTT (pré: 121±29 para pós: 143±18; e pré: 111±21 para pós: 126±14, respectivamente), sem alteração significativa no 30min e 60min. A insulina (mUI/ml) aumentou significativamente no 90min (pré: 59±31 para pós: 126±55) e apresentou tendência significativa no 30min (pré: 45±11 para pós: 71±39) durante OGTT, sem alteração no basal e no 60min. A porcentagem da função da célula b (%) apresentou tendência significativa somente no basal (pré: 125±24 para pós: 360±245), sem alteração nos outros tempos. Os níveis de HC (ng/ml) não apresentaram variação estatística. Os pacientes TAG registraram comportamento diferente após tratamento com captopril (fig. 2). Assim, a glicose (mg.dl) apresentou queda significativa em todos os tempos do OGTT (basal pré: 98±9 para pós: 90±4; 30min pré: 136±14 para pós: 106±22; 60min pré: 202±15 para pós: 117±29; 90min pré: 210±42 para pós: 118±19; 120min pré: 170±24 para pós: 110±12). A insulina (mUI/ml) teve comportamento variável, apresentando aumento significativo no período basal (pré: 6±1 para pós: 8±2) e queda significativa no 120min (pré: 57±24 para pós: 39±18), sem alteração nos outros tempos. A porcentagem de função da célula b (%) aumentou significativamente basal (pré: 59±13 para 107±25) e no 90min (pré: 139±93 para pós: 315±118), e registrou tendência estatística a aumentar no 30min (pré: 118±69 para pós: 196±78) e 60min (pré 139±71 para pós: 283±161), permanecendo sem. alteração no 120min. O Hc (ng/ml) não foi alterado no basal e no 30min, porém registrou aumento significativo no 90min (pré :0,25±0,1

para pós: $2,93 \pm 2,5$), e tendência significativa no 60min (pré: $0,19 \pm 0,2$ para pós: $1,83 \pm 1,6$) e 120min (pré: $0,49 \pm 0,4$ para pós: $2,02 \pm 1,3$). Os valores dos parâmetros laboratoriais e perfil lipídico dos dois grupos antes e após tratamento com captopril estão registrados na tabela III. Houve aumento significativo da creatinina nos dois grupos, (pré: $0,78 \pm 0,09 \text{mg\%}$ para pós: $0,96 \pm 0,08 \text{mg\%}$) no grupo TNG; e pré: $0,82 \pm 0,10 \text{mg\%}$ para pós: $1,07 \pm 0,15 \text{mg\%}$ no grupo TAG), e redução da uréia no grupo TNG, (pré: $31 \pm 4 \text{mg\%}$ para pós: $23 \pm 1 \text{mg\%}$), sem qualquer significado clínico e nenhuma outra alteração nos outros parâmetros avaliados. O perfil lipídico e índices aterogênicos de todos os pacientes não foi alterado pelo tratamento com captopril.

Discussão

Este estudo mostrou que em pacientes hipertensos essenciais idosos, obesos, com tolerância normal e anormal à glicose, o captopril foi eficaz como agente anti-hipertensivo, elevou os níveis do HC e melhorou o metabolismo de glicose nos pacientes com TAG à glicose.

Na maioria dos pacientes obesos a dosagem da atividade de renina plasmática é baixa, devido provavelmente ao aumento do volume extracelular^{19,20}, induzido pela presença de hiperaldosteronismo, secundário a maior sensibilidade da adrenal à angiotensina II²¹ e/ou aumento da atividade do sistema nervoso simpático^{2,20}. Por outro lado, a atividade plasmática de renina diminui com a idade²², resultado da degeneração hialina da arteríola aferente do rim do idoso, ou a diminuição da resposta dos receptores justaglomerulares β -adrenérgicos. Porém, em nosso estudo com indivíduos obesos e, relativamente idosos, o captopril produziu queda da PA mesmo em pacientes com estas características, semelhantes aqueles que com captopril ou outros IECA^{8,9,20}. A eficácia anti-hipertensiva do captopril depende mais da interação entre raça e idade, que cada fator isolado, como índice preditivo de resposta pressórica a várias drogas anti-hipertensivas⁸. Uma outra possível explicação, para os nossos resultados seria que todos os nossos pacientes são caucasianos, apresentando assim maior probabilidade de serem sensíveis à ação da inibição da renina plasmática e/ou tecidual ou então a outros mecanismos não dependentes deste sistema⁸.

A HVE é o maior fator de risco de morte cardiovascular⁸ tanto em hipertensos como em normotensos⁸ e, possivelmente, a regressão da HVE deve ter efeito favorável. Estudos recentes com meta-análise em que foram avaliadas a ação de diversas classes de anti-hipertensivos sobre a HVE⁸, mostraram que houve redução com a maioria das drogas, porém os IECA foram os mais eficazes⁸. De forma similar, neste estudo houve redução de 7% e 8% no IMVE e MVE, respectivamente, considerando o grupo total, de 5% e 6% no gru-

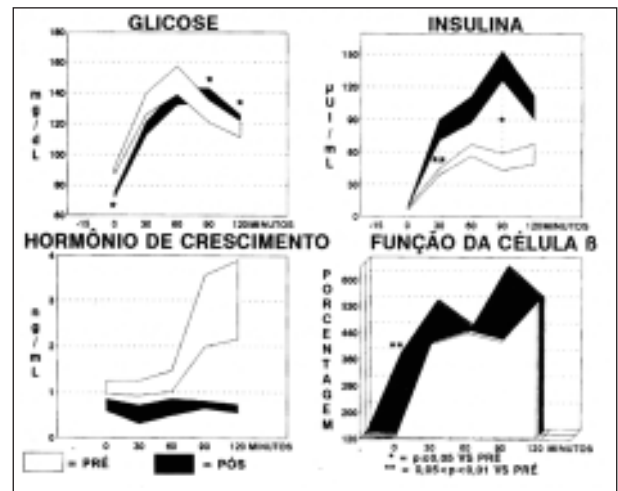


Fig. 1 - Valores de glicose, insulina, porcentagem da função da célula b e de hormônio de crescimento durante teste de sobrecarga oral de glicose (OGTT) e teste de clonidina, respectivamente, nos pacientes com tolerância normal à glicose, pré e pós tratamento com captopril.

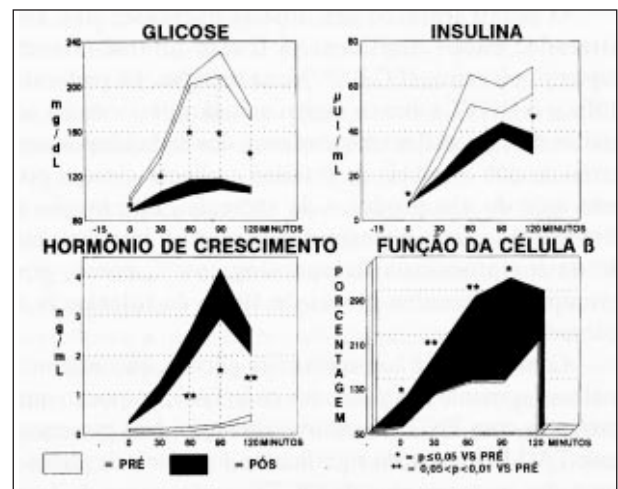


Fig. 2 - Valores de glicose, insulina, porcentagem da função da célula b e hormônio de crescimento durante teste de sobrecarga oral de glicose (OGTT) e teste de clonidina, respectivamente, nos pacientes com tolerância anormal à glicose, pré e pós tratamento com captopril.

po TNG e 9% e 9% no TAG, respectivamente, concordando com outros estudos, nos quais a porcentagem de redução da MVE situa-se ao redor de 10%⁸. Esta diminuição provocada pelos IECA pode ser resultado do próprio efeito anti-hipertensivo, ou do efeito sobre o SRA tissular cardíaco⁹. Porém, neste estudo houve tendência significativa somente no grupo com TAG. Considerando-se que a porcentagem de queda da PA foi similar nos dois grupos (ao redor de 13% em ambos TNG e TAG), outros fatores são necessários para explicar esta diferença. É fato conhecido que a glicose^{23,24} e insulina²⁵ são fatores de crescimento, e ambos diminuíram significativamente somente no grupo de pacientes com TAG. O aumento da HC também pode ser outro fator que influencia nesta resposta, desde que estudos *in vitro* mos-

traram que HC induz resistência a ação mitogênica da insulina²⁵ e nos nossos resultados o aumento do HC foi registrado somente no grupo com TAG. É de ressaltar que tanto a MVE e IMVE não foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos, tanto na semana 0 como no fim do experimento. Por outro lado, a evidência de que reduções na MVE induzida por anti-hipertensivos revertem o processo de hipertrofia celular e diminuem a morbidade e mortalidade cardiovascular necessita ser confirmada⁸, embora vários estudos mostrassem que terapia com IECA aumenta a sobrevida em pacientes com disfunção ventricular esquerda.

O perfil lipídico em nossos pacientes não foi alterado; dados similares já foram relatados com captopril ou outros IECA^{9,26}. Neste trabalho, foi preferido utilizar o OGTT sobre os outros métodos para estudar os efeitos do captopril no metabolismo dos carboidratos, em razão de que os níveis de insulina e glicose obtidos por este método são produtos da secreção, eliminação e distribuição destes elementos, suscetível à interferência de outros processos fisiopatológicos²⁷, como, por exemplo, diferentes níveis de HC e de tolerância à glicose.

Com relação a homeostase da glicose, encontramos melhora somente nos pacientes com TAG, enquanto que pacientes com TNG, não houve alteração. Nos pacientes com TAG houve queda significativa dos níveis de glicose em todos os momentos do OGTT, assim como da área sob a curva de glicose, junto com diminuição da área sob a curva de insulina, variações que representam melhora da ação da insulina, evidenciado pelo aumento do índice de sensibilidade à insulina (ISI). O fato de que a resistência à insulina (RI) não registrou queda, poderia ser explicado pelas diferenças das fórmulas utilizadas; enquanto o cálculo da RI leva em consideração somente à glicose e insulina de jejum, na fórmula do ISI estão relacionadas às áreas sob a curva de glicose e insulina, sendo portanto um melhor parâmetro de avaliação.

Nos dois grupos estudados houve aumento da função da célula b que foi significativa somente no grupo com TAG. Logicamente, estes pacientes apresentavam supressão da atividade destas células por estarem com sua função significativamente menor que o grupo com TNG. Razões para o aumento desta atividade podem estar relacionadas à ativação parassimpática que estimula as células b²⁸ que atuam sobre o tônus vagal, fato observado com captopril em normotensos e hipertensos²⁶; pela diminuição do catabolismo da substância P, neuropeptídeo de localização neuronal intrapancreática que estimula a secreção das células do pâncreas²⁸, também verificado com IECA²⁹. Paradoxalmente, no grupo com TAG, o grande aumento da função da célula b não provocou elevação da RIG, registrando-se inclusive queda da ASCI. Isto significa que embora houvesse aumento da função da célula b, não houve aumento da produção de insulina, devido provavelmente a comprometimento da reserva pancreática. A variabilidade da resposta insulinogênica

à glicose depende principalmente do tempo de evolução da resistência à insulina. Assim, gradativamente os pacientes diminuem a hiperinsulinemia das fases iniciais por perda da reserva pancreática, provavelmente por ação tóxica da glicose sobre as células b do pâncreas³⁰. Existem relatos de produção do hormônio liberador do HC pelo pâncreas⁸¹, fato que poderia explicar o aumento de HC e função da célula b nestes pacientes por eventual ação do captopril. Estas possibilidades são meramente especulativas e não foram exploradas neste estudo.

Quanto à hipertensão e resistência à insulina, a literatura relata vários trabalhos com achados similares e até mesmo conflitantes^{9,28}. Estudaram-se apenas pacientes com TNG, ou casuísticas sem homogeneidade quanto a IMC, idade ou raça. Estes fatores isolados são importantes e influenciam individualmente a homeostase da glicose^{4,20,32-34}. Para evitar estas disparidades, neste estudo, raça, peso, idade e presença de antecedentes familiares de hipertensão foram semelhantes nos dois grupos, variando-se somente a tolerância à glicose. Com relação ao uso de medicamentos prévios, a maioria fazia uso de anti-hipertensivos. No *San Antonio Heart Study I*, comparando-se pacientes hipertensos tratados e não tratados, após correção da idade, sexo, IMC, raça, apenas glicemia e insulinemia de jejum foram estatisticamente mais elevadas no grupo tratado. Por outro lado, com relação à tolerância à glicose, embora Skafor e col³⁵ encontrassem aumento do risco de diabetes entre hipertensos tratados com tiazídicos e b-bloqueadores, outro estudo americano não mostrou esta relação³⁶. Do mesmo modo, Gurwitz e col³⁷ mostraram que o risco de utilizar hipoglicemiantes orais ou insulina não aumenta entre os pacientes hipertensos que fazem uso de tiazídicos ou b-bloqueadores. Por essas razões, consideramos remota a possibilidade de que a terapia anti-hipertensiva prévia tenha alguma influência em nossos resultados, embora o período de tempo de uso de placebo fosse curto.

Várias são as possibilidades para explicar porque os IECA melhoram o metabolismo da glicose. A 1ª poderia resultar da melhor irrigação das fibras músculo esqueléticas mais sensíveis à insulina (fibras tipo I e IIA), resultado da vasodilatação causada pelo captopril¹, embora outros anti-hipertensivos também produzam vasodilatação sem melhorar a resistência à insulina. A 2ª poderia resultar da elevação dos níveis plasmáticos do potássio com captopril⁹, porém nossos dados não estão de acordo com esta hipótese, pois não houve alteração significativa deste eletrólito durante o tratamento, quer considerando o total dos pacientes ou entre grupos. A 3ª envolve a participação da bradicinina em razão do seu acúmulo produzir aumento da captação de glicose medida pela insulina através da via oxidativa²⁸. Porém, o defeito principal da captação de glicose nos hipertensos parece ser pela via não oxidativa¹. No grupo com TAG houve melhora do metabolismo de carboidratos com captopril que coincidiu com elevação do HC.

Nos pacientes com TAG, o HC em jejum foi significativamente menor que no grupo com TNG. A secreção de HC começa a declinar a partir da 3ª década de vida^{6,7,38}, e baixos níveis de HC são considerados achado característico do processo de envelhecimento^{6,7}. Outros dados concordes com nossos achados mostraram que pacientes obesos insulino-resistentes ou com DMNID apresentaram baixos níveis de HC³⁹. De fato, o aumento da adiposidade diminui a secreção e vida média de HC, presentes na obesidade e envelhecimento⁶. A elevação da glicemia, per se, pode provocar alterações sistêmicas e intracelulares^{23,24,40} que aceleram o processo de envelhecimento. Como nos dois grupos a idade e IMC foram iguais, é possível que a alteração da glicemia dos pacientes com TAG pudesse resultar de processo prematuro de envelhecimento, evidenciado pelos níveis menores de HC.

Como o captopril poderia interferir e aumentar o HC? Análogos da encefalina são potentes liberadores de HC ao nível hipotalâmico⁷ e a ECA humana inativa encefalina²⁹. O captopril, atravessando a barreira hemato-liquórica, poderia estimular a liberação de HC provocando aumento de encefalina pela inibição da ECA²⁹. Na pituitária também foi descrito a presença de um sistema renina angiotensina próprio⁴¹ e hipoteticamente o bloqueio deste sistema com IECA poderia, eventualmente, neutralizar o efeito inibidor da ECA sobre a encefalina e, indiretamente, elevar a liberação de HC. Outra possibilidade seria o tônus parassimpático aumentado pelo captopril²⁶. Agonistas colinérgicos indiretos aumentam a secreção do HC, aparentemente por diminuição da somatostatina, inibidor da secreção do HC⁷. Entretanto, mais experimentos são necessários para testar estas hipóteses.

A associação de melhora do metabolismo dos carboidratos com aumento do HC em pacientes com TAG aparentemente não ocorre com outros anti-hipertensivos. A utilização de nifedipina, verapamil ou felodipina não provoca alteração do metabolismo dos carboidratos nem dos níveis de HC, em hipertensos essenciais com TNG ou TAG^{42,43}. Guanfacina, anti-hipertensivo com efeito agonista alfa-central, provoca aumento do HC em hipertensos com DMNID após 6 meses de tratamento⁴⁴, porém outro estudo com hipertensos leves e moderados não mostrou aumento do HC a curto e longo prazo⁴⁵. Tratamento com clonidina em hipertensos essenciais não alteraram HC nem a sensibilidade à insulina⁴⁶, embora outro estudo com a mesma droga mostrasse aumento da secreção do HC somente em hipertensos e normotensos com peso normal⁴⁷. Estes achados indicam que a inibição da secreção do HC em pacientes hipertensos essenciais está primeiro relacionada com obesidade antes da HA.

O provável efeito benéfico do aumento do HC é discutível. A administração de HC em crianças e adultos com deficiência de HC e em idosos^{6,7,31,38} mostrou aumen-

to da massa muscular e/ou diminuição da massa adiposa, porém provocou hiperglicemia e hipertensão^{6,7,31,38}. Entretanto, durante a adolescência, quando ocorre aumento fisiológico do HC a insulina diminui e a PA aumenta⁴⁸. Em nossos pacientes o aumento do HC, conseqüência direta ou indireta do captopril, poderia ser desprovido destes efeitos indesejáveis. Tratamento durante 6 meses com HC provocou sensação de bem-estar psicológico⁶ de forma similar à relatada com IECA^{26,29}. Alguns estudos mostraram que tratamento com IECA está associado a perda de peso significativa⁴⁹, de forma semelhante a que ocorre com tratamento com HC⁶.

Em resumo, pacientes idosos hipertensos obesos com TAG apresentaram níveis de HC comparados a pacientes com tolerância normal; captopril provocou elevação do HC e melhora do metabolismo de glicose somente nos pacientes com TAG. As prováveis causas e mecanismos que provocam estas alterações necessitam ser melhor esclarecidas.

Agradecimentos

Ao CAPES e IECE (Instituto Ecuatoriano de Crédito Educativo) pelo auxílio financeiro e a Cláudia Lúcia Hecker Vasques pelo auxílio técnico durante a realização dos testes.

Referências

1. Ferrarini E, Haffner SM, Stern MP - Insulin sensitivity and hypertension. *J Hypertens* 1990; 8(suppl 7): S169-73.
2. Modan M, Halkin H - Hyperinsulinemia or increased sympathetic drive as link for obesity and hypertension. *Diabetes Care* 1991;14: 470-87.
3. Epstein M, Sowers J - Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 403-18.
4. Dengel DR, Pratley RE, Hagberg JM, Goldberg AP - Impaired insulin sensitivity and maximal responsiveness in older hypertensive men. *Hypertension* 1994; 23: 320-4.
5. Sasson Z, Rassoly Y, Bhesania T, Rassoly I - Insulin resistance is an important determinant of left ventricular mass in the obese. *Circulation* 1993; 88(part I): 1431-36.
6. Corpas E, Harman M, Blackman MR - Human growth hormone and human aging. *Endocr Rev* 1991;14: 20-39.
7. Casanueva F - Physiology of growth hormone secretion and action. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1992; 21: 483-517.
8. Materson BJ, Preston RA - Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension. A dozen years of experience. *Arch Intern Med* 1994; 154: 513-23.
9. PinkneyJH, Yudkin JS - Antihypertensive drugs: issues beyond blood pressure control. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 36: 397-415.
10. Devereux RB, Reichek N - Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-18.
11. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-57.
12. Winocour PH, Kaluvya S, Ramaiya K et al - Relation between insulinemia, body mass index, and lipoprotein composition in healthy, nondiabetic men and women. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1992;12: 393-402.
13. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC - Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.

14. Shionori H, Sugimoto K, Minasawa K et al - Glucose and lipid metabolism during long-term treatment with cilazapril in hypertensive patients with or without impaired glucose metabolism. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15: 933-8.
15. Sluiter WJ, Werkleens D, Terpstra P, Retsna WD, Doorenbos H - Glucose tolerance and insulin release, a mathematical approach (II. Approximation of the peripheral insulin resistance after oral glucose loading). *Diabetes* 1976; 25: 245-9.
16. Friedewald WT, Levy R, Fredrickson DS - Estimation of serum low density lipoprotein without the use of a preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
17. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias. Detecção, Avaliação e Tratamento. *Arq Bras Cardiol* 1993; 61(supl I): 1-13.
18. Van Itallie TB - Health implications of overweight and obesity in the United States. *Ann Intern Med* 1985; 103: 983-8.
19. Waki M, Kral JC, Mazariegos M, Wang J, Pierson RN Jr, Hejmsfield SB -Relative expansion of extracellular fluid in obese vs nonobese women. *Am J Physiol* 1991; 261: E199-E203.
20. Hall JE - Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity. Louis K Dahl memorial lecture. *Hypertension* 1994; 23: 381-94.
21. Rocchini AP, Key J, Bordie D, Chico R, Moorehead C, Katch V, Martin M -The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med* 1989; 321: 580-5.
22. Franco RJS, Christovan JC, Gut AL, Tucci PJF - Hipertensão arterial no idoso. *Rev Bras Med* 1992; 49: 160-74.
23. Natarajan R, Gonzales N, Xu L, Nadler JL - Vascular smooth muscle cells exhibit increased growth in response to elevated glucose. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;187: 556-60.
24. Ruderman NB, Williamson JR, Brownlee M - Glucose and diabetic vascular disease. *FASEB J* 1992; 6: 2905-14.
25. Geffner ME, Bersch N, Bailley RC, Golde DW - Growth hormone induces resistance to the mitogenic action of insulin through local IGF-I. Studies in normal and Pygmy T-cell lines. *Diabetes* 1994; 43: 68-72.
26. Waeber B, Nussberger J, Brunner HR - Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in hypertension. In: Laragah JH, Brenner BM, eds - Hypertension: Pathophysiologic, Diagnosis and Management 2nd-ed. New York, Raven Press 1990; 2209-32.
27. Morris AD, Connell JMC - Insulin resistance and essential hypertension: mechanism and clinical implications. *Am J Med Sci* 1994; 307(suppl 1): S47-S52.
28. Efendic S, Kindmark H, Berggren PO - Mechanism involved in the regulation of the insulin secretory process. *J Intern Med* 1991; 229(suppl 2): 9-22.
29. Sunman W, Sever PS - Non-angiotensin effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin Sci* 1993; 85: 661-70.
30. DeFronzo RA, Ferrannini E - The pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes (an update). *Medicine* 1982; 61:12540.
31. Tapanainen P, Kimp M - Evaluation of growth hormone secretion and treatment. *Ann Med* 1992; 24:23747.
32. Cruickshank JK, Cooper J, Burnett M, MacDuff J, Drubra U - Ethnic differences in fasting plasma C-peptide and insulin in relation to glucose tolerance and blood pressure. *Lancet* 1991; 338: 842-7.
33. Stern MP, Mark AL - Syndrome X: is it a significant cause of hypertension? *Hosp Prac* 1992; 27: 37-45.
34. Ferrari P, Weidmann P, Shaw S et al - Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med* 1991; 91: 589-96.
35. Skafores ET, Lithell HO, Selinus I, Aberg H - Do antihypertensive drugs precipitate diabetes? *Br Med J* 1989; 289: 1495-7.
36. Morales PA, Mitchell BD, Valdez RA, Hazuda HP, Stern MP, Haffner SM -Incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in hypertensive subjects: The San Antonio Heart Study. *Diabetes* 1993; 42: 154-61.
37. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, Avorn J -Antihypertensive drug therapy and the initiation of treatment for diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1992; 118: 273-8.
38. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS et al - Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 1990; 323: 1-6.
39. Bang P, Brismar K, Rosenfeld RG, Hall K - Fasting effects serum insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins differently in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus versus healthy nonobese and obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 960-7.
40. Barbagallo M, Resnick LM, the role of glucose in diabetic hypertension: effects on intracellular cations metabolism. *Am J Med Sci* 1994; 307(suppl 1): S60-S5.
41. Ganong WF - Origin of the angiotensin II secreted by cells. *Pro Soc Exp Biol Med* 1994; 205: 213-9.
42. Dessi-Fulgheri P, Pacifico A, Bandieta F et al - Effect of nifedipine and verapamil on carbohydrate metabolism in hypertensive patients with impaired glucose tolerance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10(suppl 10): S195-8.
43. Katzman PL, Hulthen UL, Hokfelt B - Glucoregulatory hormone response to insulin-induced hypoglycemia following long-term calcium antagonism with felodipine in patients with essential hypertension. *Acta Endocrinol* 1987; 116: 473-8.
44. Coves MJ, Gomis R, Casamitjana R, Lienes V, Vilaradell E - Antihypertensive therapy with guanfacine induces elevated plasma growth hormone levels in diabetic patients. *J Med* 1989; 20: 291-6.
45. Hauger-Klevene JH, Balossi EC, Scornavacchi JC - Effects of guanfacine on growth hormone, prolactin, renin, kipoproteins and glucose in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1986; 57: 27E-31E.
46. Guthrie GP Jr, Kotchen TA, Van Loon GR - Effect of transdermal clonidine on the endocrine responses to insulin-induced hypoglycemia in essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 45: 417-23.
47. Sowinska-Szrednicka J, Zglicznski S, Wierzbicki M, Soszynski P, Jeske W -Growth hormone (GH) secretion during nocturnal sleep and after clonidine in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens (A)* 1988; 10: 187-202.
48. Jiang X, Srinivasan SR, Bao W, Berenson GS - Associated of fasting insulin with blood pressure in young individuals. The Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med* 1993;153: 323-8.
49. Frederich RC Jr, Kahn B, Peach MJ, Flier JS - Tissue-specific nutritional regulation of angiotensinogen in adipose tissue. *Hypertension* 1992; 19: 33944.