

Correlações entre Hiperinsulinemia e Hipertensão Arterial Essencial. Situação Atual

Caio de Brito Vianna, José Antonio Franchini Ramires, Bernardo Liberman
São Paulo, SP

Síndrome de resistência à insulina tem sido definida como condição de baixa resposta dos tecidos à ação da insulina. Entre as várias funções da insulina em interação com os receptores celulares, a ação notoriamente mais comprometida é a conversão de glicose em glicogênio nos músculos esqueléticos. Em outras palavras, resistência à insulina é a diminuição da habilidade da insulina em promover a distribuição de glicose no organismo.

Essa disfunção leva a uma superprodução compensatória de insulina pelas células b do pâncreas, no propósito de manter o indivíduo com níveis fisiológicos de glicemia, às custas de hiperinsulinemia crônica.

Reaven e col¹, em 1988, descreveram pela primeira vez, uma síndrome metabólica caracterizada por resistência à captação tissular da glicose, hiperinsulinemia crônica, hipertensão arterial, hipertrigliceridemia e níveis baixos de HDL-colesterol, denominando-a **síndrome X**. Atualmente, o conceito dessa síndrome X ampliou. Sabe-se hoje que os indivíduos resistentes à insulina apresentam incidência elevada de diversos distúrbios que incluem: hipertensão arterial, intolerância progressiva à glicose, hiperinsulinemia crônica, diabete melito tipo II, triglicérides elevados, VLD-colesterol elevado, HD-colesterol baixo, obesidade predominantemente central (relação cintura-quadril elevada), hiperuricemia e doença cardiovascular aterosclerótica².

Indivíduos resistentes à insulina podem passar toda a vida convivendo cronicamente com hiperinsulinemia compensatória sem se tornarem intolerantes à glicose, que seria a condição seguinte. A prevalência da síndrome é variável entre diferentes raças humanas e não foi ainda exatamente determinada. Estima-se, contudo, que cerca de 30% da população mundial adulta possa ser portadora desta síndrome^{2,3}. Na população geral adulta, cerca de 15% dos indivíduos têm teste de tolerância à glicose (GTT) alterado. Admite-se que praticamente todos esses sejam resistentes à insulina. Parte dos indivíduos com GTT alterado irá, anos após, desenvolver diabete tipo II, com prevalência em torno de 7% da população. Pelo menos grande maioria dos pacientes com diabete tipo II é resistente à insulina, embora a insulinemia possa não

mais estar elevada, devido falência progressiva das células b do pâncreas em gerar hiperinsulinemia compensatória no diabete mais avançado. Estima-se que cerca de 30% da população dos países desenvolvidos são obesos. Existe resistência à insulina na maioria dos obesos, em cerca de 3/4, especialmente aqueles com distribuição central de gordura. Por outra, hipertensão arterial (HA) essencial; acomete 20% da população geral. A maioria dos hipertensos essenciais são resistentes à insulina, com decréscimo médio de 40% na sensibilidade à insulina. Na verdade é muito grande a sobreposição entre HA, dislipidemias, obesidade e intolerância à glicose ou diabete, sendo que apenas 15% dos hipertensos essenciais não apresentam um destes fatores associados.

A partir da recente descrição da síndrome X de Reaven e col, a possibilidade de que a hiperinsulinemia crônica compensatória pudesse ser fator causal básico de HA essencial, passou a ser seriamente considerada. As ações da insulina que estariam ligadas à etiologia da hipertensão são²⁻⁷: 1) **aumento da atividade simpática**: causa maior liberação de noradrenalina nas terminações nervosas simpáticas e de adrenalina circulante. As principais conseqüências são aumento do tônus vascular e aumento do débito cardíaco; 2) **aumento da reabsorção renal de sódio**: por ação direta da insulina há aumento da reabsorção renal de sódio e portanto aumento crônico de volemia; 3) **alteração do transporte de íons, trans-membrana celular**: a bomba das membranas responsáveis pela permuta de sódio para o extracelular e por potássio para o intracelular sofre influência da ativação dos receptores celulares da insulina, aumentando sua atividade. Dada à hipofunção que esses sofrem, esta bomba passa a ser menos estimulada e, portanto, hipofuncionante. Esse fato é de particular importância ao nível de células musculares lisas de arterioles, onde, por diminuição desta bomba, acumula-se sódio no intracelular, o que pode aumentar a tonicidade da musculatura lisa arteriolar e aumentar sua sensibilidade à ação vasopressora da noradrenalina e da angiotensina II. A bomba de extrusão celular de cálcio sofre a mesma ação inibidora, acarretando acúmulo de cálcio intracelular, com as mesmas conseqüências.

A curto prazo, contudo, somou-se uma série de evidências contrárias a esta hipótese. Caso a hiperinsulinemia fosse a causa básica de hipertensão, seria de se esperar que houvesse proporção entre os níveis de hiperinsulinemia e a hipertensão. Esse fato parece ser observado em brancos europeus, mas não ocorre em po-

pulações onde justamente a síndrome X tem incidência muito elevada, como, latinos-americanos nativos, índios nativos americanos (Pimas), americanos negros, índios do pacífico e hindus-asiáticos⁸⁻¹¹. Nesses povos a prevalência de hipertensão arterial parece menor que populações onde a síndrome X é menos prevalente.

Pacientes com “angina microvascular” (angina típica e cinecoronariografia normal), denominada também de “síndrome X” na cardiologia, por Kemp e col¹², numa lamentável confusão de terminologia com a síndrome X de Reaven e col, apresentam acentuada resistência à insulina e hiperinsulinemia, com decréscimo médio de 40% na sensibilidade à insulina, média igual à observada na HA essencial^{13,14}. Esses pacientes apresentam menor resposta vasodilatadora coronariana à infusão de drogas e frequência-induzida. Como a magnitude de resistência à insulina e de hiperinsulinemia foi semelhante à observada, em média, em hipertensos, seria de se esperar elevada prevalência de HA, dislipidemia e aterosclerose, conseqüências hipotéticas de hiperinsulinemia, o que não ocorre nestes pacientes. É ainda interessante o fato de se constatar correlação entre resistência à insulina e outro distúrbio vascular, distinto da HA sistêmica.

Infusão de insulina em cães, por 7 a 28 dias, tem se revelada incapaz de elevar a pressão arterial (PA)¹⁵⁻¹⁷. Infusão de insulina durante 7 dias provocou, de fato, vasodilatação sistêmica importante com aumento do débito cardíaco em 30% e diminuição da excreção urinária de sódio de 22%, mas a PA média caiu de 81mmHg para 70mmHg, com queda da resistência vascular periférica da ordem de 69%¹⁷. Infusões agudas de insulina em humanos têm efeito vasodilatador, marcadamente sobre a musculatura esquelética, provocando queda da resistência vascular periférica e da PA¹⁸⁻²⁰. A queda de resistência vascular da musculatura esquelética é mais acentuada que a sistêmica. Esses efeitos são acentuadamente menores em indivíduos resistentes à insulina¹⁸⁻²⁰. Em conclusão, a insulina parece ter a capacidade de regular o fluxo sanguíneo na musculatura esquelética. Nos indivíduos resistentes à insulina, sua ação, que é vasodilatadora arteriolar, encontra-se comprometida. Torna-se evidente a correlação desta síndrome com um distúrbio vascular, predominante em músculos esqueléticos, mesmo em indivíduos resistentes à insulina e não-hipertensos.

Não há estudos em humanos ou animais sobre as conseqüências de hiperinsulinemia persistente durante anos, mas, de maneira análoga, pacientes com insulinoma, que podem conviver com hiperinsulinemia crônica por 10 ou mais anos antes do diagnóstico, não apresentam incidência elevada de HA, dislipidemias ou aterosclerose^{21,22}. Na experiência dos autores, no Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da FMUSP, temos registro de 23 pacientes seguidos com diagnósticos de insulinoma, dos quais apenas dois são hipertensos.

Por outra, entre os nossos pacientes acromegálicos que apresentam resistência à insulina, apenas 10% são hipertensos. Da mesma forma, mulheres com ovário policístico apresentam altos índices de resistência à insulina e hiperinsulinemia, durante muitos anos, sem desenvolverem HA mais freqüente que a população geral²³.

Uma vez que o tônus vascular é resultado final de forças pressoras e depressoras e dado que a insulina age como fator depressor, uma deficiência na sua ação de reduzir a resistência periférica poderia acarretar predomínio de forças pressoras. Perda a ação vasodilatadora da insulina, os fatores potencialmente hipertensinogênicos de hiperinsulinemia crônica compensatória, basicamente via hiperativação simpática, reabsorção renal de sódio e aumento de cálcio intracelular de arteríoles, teriam as condições de se tornarem expressivos.

Como a diminuição da captação da glicose na musculatura esquelética mostrou-se proporcional à diminuição do fluxo muscular, Baron e col¹⁸ sugeriram que a resistência à insulina na síndrome X pode ser secundária a distúrbio primariamente vascular, onde a insulina perderia sua ação vasodilatadora e, portanto, sua capacidade de auto-regulação de fluxo nos músculos esqueléticos e, assim, apresentaria dificuldade em difundir-se adequadamente nestes tecidos, tendo acesso limitado a seus receptores celulares, comprometendo a distribuição de glicose e a formação de glicogênio. Segundo esses autores, a magnitude do hipofluxo verificado na musculatura esquelética de indivíduos resistentes à insulina, foi de intensidade suficiente para explicar a hipocaptação de glicose observada.

É ainda necessário colocar-se a questão inversa. Poderia a HA ser causa de resistência à insulina e hiperinsulinemia? Esta possibilidade parece improvável dado que pacientes com HA secundária não são resistentes à insulina²⁴.

O fato é que as evidências atuais suportam um papel da resistência à insulina, mais que a hiperinsulinemia compensatória, como fator predisponente ou de risco para o desenvolvimento de HA.

Esse enfoque mais recente não diminui, em absoluto, a importância dessa síndrome. Temos atualmente a explicação para o fato de HA, intolerância à glicose, diabetes melito, obesidade, dislipidemias e doença arterial coronária serem distúrbios freqüentemente sobrepostos num mesmo indivíduo. Sabe-se que essas doenças provavelmente fazem parte de tendências genéticas e ambientais comuns, ainda pouco compreendidas.

Referências

1. Reaven GM - Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607
2. DeFronzo RA - Insulin resistance, hyperinsulinemia and coronary artery disease: A complex metabolic web. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(suppl 11):1-16.
3. DeFronzo RA, Ferrannini E - Insulin resistance. A multifaceted syndrome

- responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14: 173-94.
4. Prichard BNC, Smith CCT, Sen S, Betteridge DJ - Hypertension and insulin resistance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(suppl 11): M-84.
 5. Bühler FR, Julius S, Reaven GM - A new dimension in hypertension: role of insulin resistance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15(suppl 5): 1-3.
 6. Reaven GM - Role of abnormalities of carbohydrate and clinical course of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15(suppl 5): 4-7.
 7. Wajchenberg BL, Malerbi DAC, Luz PL, Rocha MS - A síndrome de resistência à insulina (parte 2). *Arq Bras Cardiol* 1992; 58: 223-31.
 8. Saad ME, Lillioja S, Nyomba BL et al - Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N Engl J Med* 1991; 324: 733-9.
 9. Saad ME, Knowler WC, Pettin DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH - Insulin and hypertension: relationship to obesity and glucose intolerance in Pima Indians. *Diabetes* 1990, 39:1430-5.
 10. Collins VR, Dowse GK, Finch CF, Zimmet PZ - A inconsistent relationship between insulin and blood pressure in three Pacific island populations. *J Clin Epidemiol* 1990; 43:1365-78.
 11. Dowse GK, Collins VR, Albert KGMM et al - Insulin and blood pressure levels are not independently related in Mauritians of Asian Indian, Creole or Chinese origin. *J Hypertens* 1993;11: 297-307.
 12. Kemp HO - Left ventricular function in patients with anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973; 32: 375-6.
 13. Bother HE, Moller N, Ovessen P et al - Insulin resistance in microvascular angina (syndrome X). *Lancet* 1993; 342:136-40.
 14. Dean ID, Jones CJH, Hutchison SJ, Peters JR, Henderson AH - Hyperinsulinemia and microvascular angina (syndrome X). *Lancet* 1991; 337: 456-7.
 15. Brands MW, Mizelle HL, Gaillard CA, Hildebrandt DA, Hall JE - The hemodynamic response to chronic hyperinsulinemia in conscious dogs. *Am J Hypertens* 1991; 4: 164-8.
 16. Han JE, Brands MW, Kivlighn SD, Mizelle HL, Hildebrandt DA, Gaillard CA - Chronic hyperinsulinemia and blood pressure: interaction with catecholamines? *Hypertension* 1990;15: 519-27.
 17. Hall JE, Coleman TG, Mizelle HL - Chronic hyperinsulinemia and blood pressure regulation. *Am J Physiol* 1990; 258: F722-31.
 18. Baron AD, Brechtel G - Insulin differentially regulates systemic and skeletal muscle vascular resistance. *Am J Physiol* 1993; 265 (Endocrinol Metab): E61-7.
 19. Anderson EA, Hoffman RP, Babon TW, Sinkey CA, Mark AL - Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 2246-52.
 20. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD - Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man: a novel mechanism for insulin resistance. *J Clin Invest* 1990; 85: 1844-52.
 21. O'Brien T, Young Jr WF, Palumbo PJ, O'Brien P - Hypertension and dyslipidemia in patients with insulinoma. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 141-6.
 22. Tsutsu N, Nuno K, Kodama R, Iwase M, Fujishima M - Lack of association between blood pressure and insulin in patients with insulinoma. *J Hypertens* 1990; 479-82.
 23. Zimmermann S, Phinips RA, Dunaif A et al - Ovary syndrome: Lack of hypertension despite profound insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 508-13.
 24. Shamiss A, Carwel J, Rosenthal T - Insulin resistance in secondary hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5: 26-8.