

Comparação entre os Efeitos de Captopril e da Clortalidona sobre a Tolerância à Glicose e os Níveis Séricos de Insulina em Hipertensos Essenciais

Maria Teresa Zanella, Marcelo Baptista, Cláudia H. R. M. Costa, Nárcia E. B. Kohlmann, Osvaldo Kohlmann Jr, Artur Beltrame Ribeiro

São Paulo, SP

Objetivo - Comparar os efeitos da clortalidona (CL) e do captopril (Cp) sobre o metabolismo de glicose e níveis séricos de insulina em portadores de hipertensão arterial

Métodos - Pacientes hipertensos essenciais, não obesos, sem intolerância à glicose e com níveis da pressão arterial diastólica (PAD) na posição sentada $>90\text{mmHg}$ e $\leq 115\text{mmHg}$ receberam Cp ou CL durante 16 semanas, após outras 16 semanas de uso de placebo. O teste oral de sobrecarga à glicose (OGTT) foi realizado antes e após o tratamento com droga ativa, com dosagens de insulina sérica antes e 120min após a sobrecarga de glicose.

Resultados - Concluíram o estudo 24 pacientes do grupo CL e 19 do grupo Cp. Em nove pacientes do CL (CL-H) ocorreu hipocalcemia (potássio sérico $<3,8\text{mEq/L}$ ou reduções nos níveis séricos de potássio $\geq 0,9\text{mEq/L}$). Neste grupo a CL provocou aumentos da área sob curva da glicemia durante a OGTT (582 vs 610mg/h/dL; $p<0,05$) que não foram detectadas no grupo CL sem hipocalcemia (CL N; $n=15$) ou no grupo Cp. Os níveis de insulina na OGTT não mostraram alterações significativas com o tratamento. O índice de sensibilidade à insulina, entretanto, mostrou reduções nos grupos CLH (1,9 vs 1,4; $p<0,05$) e CLN (10,1 vs 4,3, $p<0,05$), permanecendo inalterado no grupo Cp (3,1 vs 2,5; NS). O índice de resposta da insulina à sobrecarga de glicose, por outro lado, não mostrou alterações significativas nos grupos CLH (0,25 vs 0,42; NS) e CLN (0,07 vs 0,24; NS) mas elevou-se no Cp (0,28 vs 0,40; $p<0,05$).

Conclusão - O tratamento de pacientes hipertensos essenciais com CL resulta em reduções na sensibilidade à insulina que podem se acompanhar de elevações nos níveis de glicemia após sobrecarga de glicose, particularmente naqueles pacientes que desenvolvem hipocalcemia, sugerindo que o Cp aumenta a secreção de insulina em resposta às elevações de glicemia, sem alterar a sensibilidade à insulina.

Palavras-chave: hipertensão arterial, teste oral de tolerância à glicose, hipocalcemia, sensibilidade à insulina, captopril, clortalidona

Comparative Effects of Captopril and Chlortalidone on Glucose Tolerance and Insulin Levels in Essential Hypertensives

Purpose - To compare the effects of chlortalidone (CL) and captopril (Cp) upon glucose tolerance and serum insulin levels in essential hypertensive patients.

Methods - Non obese essential hypertensive patients with normal glucose tolerance test (OGTT) and diastolic blood pressure (DBP) $>90\text{mmHg}$ and $\leq 115\text{mmHg}$ in the seated position were treated, in a randomized fashion, with Cp or CL during 16 weeks, after 16 weeks of placebo. The OGTT was performed after placebo and after active therapy, with serum insulin levels determinations carried out before and 120 minutes after oral glucose load.

Results - Twentyfour patients in the CL group and 19 in the Cp concluded the study. Hypocalcemia (serum potassium $<3.8\text{mEq/L}$ or serum potassium reductions $\geq 0.9\text{mEq/L}$) occurred in nine patients of the CL group (CL H). In this group CL therapy induced increments in the area under the curve of glycemia during OGTT (582 vs 610mg/h/dL, $p<0.05$) that were not observed in the normocalcemic patients of the CL (CL N) or Cp groups. Serum insulin levels during OGTT did not change with active therapy in all three groups. The insulin sensitivity index, however, decreased significantly in the CLH (1.9 vs 1.4; $p<0.05$) and CLN (10.1 vs 4.3, $p<0.05$) but remained unchanged in the Cp group (3.1 vs 2.5; NS). The insulin response to glucose index increased in the Cp (0.28 vs 0.40; $p<0.05$) group but not in the CLH (0.25 vs 0.42; NS) and CLN (0.07 vs 0.24).

Conclusion - The antihypertensive therapy with chlortalidone in essential hypertensive patients may result in reductions in the peripheral sensitivity to insulin that can be accompanied by increases in glycemic levels after oral glucose load, particularly in patients who develop hypocalcemia. Our results indicate that Cp therapy induces increments in insulin response to glucose without detectable changes in peripheral insulin sensitivity.

Key-words: arterial hypertension, oral glucose tolerance test, hypocalcemia, insulin sensitivity, captopril, chlortalidone

Escola Paulista de Medicina - UFESP

Correspondência: Maria Teresa Zanella - Disciplina de Nefrologia - Escola Paulista de Medicina-UFESP - Rua Botucatu, 740 - 04023-062 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 30/11/95

Aceito em 10/4/96

A hipertensão arterial (HA) essencial é hoje considerada uma doença metabólica, aglutinando vários distúrbios que contribuem para a progressão da doença aterosclerótica no paciente hipertenso. Assim a elevação dos níveis da pressão arterial (PA) freqüentemente se associa à obesidade, à intolerância à glicose e a alterações do perfil lipídico do plasma¹⁻³. Tem sido demonstrado que a HA é um estado de resistência à insulina³, definido como uma condição em que existe uma resposta reduzida dos tecidos alvo à ação da insulina. Estado que favorece a hiperglicemia e a hiperinsulinemia, parecendo ser o responsável pela maior freqüência de intolerância à glicose e diabetes na população hipertensa, observada em diferentes estudos epidemiológicos⁴⁻⁶. A prevalência de intolerância à glicose tem se mostrado ainda maior nos hipertensos tratados⁶ e este fato tem sido atribuído ao uso de diuréticos e betabloqueadores nos diferentes estudos, drogas estas que exercem uma influência deletéria sobre o estado de resistência à insulina e, conseqüentemente, sobre o metabolismo da glicose^{7,8}. Os efeitos metabólicos adversos das drogas anti-hipertensivas podem ser, pelo menos em parte, responsáveis pelo fato do tratamento farmacológico não ter resultado em reduções significantes na incidência de infarto agudo do miocárdio^{9,10}. Durante o tratamento com diuréticos, a ocorrência de hipocalcemia parece tornar as alterações no metabolismo da glicose ainda mais evidentes¹¹, o que tem sido atribuído não só a uma alteração mais acentuada na resistência à insulina⁷ mas, também, a alterações na secreção de insulina^{12,13}. Por outro lado, em hipertensos essenciais, o emprego de inibidores da enzima conversora da angiotensina, como o captopril (Cp), tem resultado em melhora do perfil glicídico do plasma¹⁴, atribuindo-se a um aumento da sensibilidade periférica à insulina⁷, embora existam evidências de que a melhora na tolerância à glicose possa decorrer de um aumento na secreção de insulina^{14,15}.

No presente estudo comparamos os efeitos do CP e da clortalidona (CL) sobre os níveis séricos de insulina e glicose, na tentativa de demonstrar os mecanismos pelos quais estes agentes anti-hipertensivos alteram o metabolismo glicídico.

Métodos

Com base em critérios de inclusão, previamente estabelecidos, foram selecionados pacientes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 65 anos, e regularmente acompanhados na Clínica de Hipertensão da EPM. Eram todos portadores de HA essencial leve a moderada, caracterizada por níveis da pressão arterial diastólica (PAD) >95 e ≤ 110 mmHg, não obesos, com índices de massa corporal (IMC) >25 e ≤ 30 kg/m², quando homens, e >24 e ≤ 30 kg/m² quando mulheres. Não foram incluídos portadores de diabetes ou intolerância à glicose, de acordo com os critérios do *National Diabetes Data Group* (NDDG), ou seja, pacientes que apresentassem glicemia de jejum ≥ 140 mg/dL, no teste oral de tolerância à glicose (OGTT) valor da glicemia aos 120min ≥ 140 mg/dL ou, entre 0 e 120min do OGTT, mais de um valor de glicemia ≥ 200 mg/dL. Foram também ex-

cluídos pacientes com insuficiência renal, com valores da creatinina sérica acima de 1,5mg/dL, os portadores de HA secundária, pacientes grávidas ou em fase de lactação ou ainda que pudessem engravidar, portadores de doenças endócrinas ou insuficiência cardíaca congestiva. Não foram incluídos pacientes com angina instável ou que tivessem sofrido infarto do miocárdio ou doença vascular cerebral nos seis meses que precederam o início do estudo. Durante o protocolo não foi permitido o uso de qualquer outro anti-hipertensivo que não aqueles em estudo ou ainda o uso de anti-inflamatório não esteróides, por um período superior a sete dias consecutivos.

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital São Paulo e todos os pacientes concordaram em participar, tendo assinado termo de consentimento. Foram então, submetidos a um exame físico completo que incluiu medidas da PA, freqüência cardíaca (FC), peso e altura. Tendo sido preenchidos os critérios de inclusão, os pacientes eram orientados a suspender a medicação anti-hipertensiva em uso e foram seqüencialmente randomizados para serem incluídos em um dos grupos de estudo: grupo CL ou grupo Cp. Durante as 16 semanas que se seguiram, os pacientes do grupo CL receberam placebo de CL uma vez ao dia e, os pacientes do grupo Cp, placebo de Cp, duas vezes ao dia. Após 8 e 16 semanas da administração de placebo, os pacientes retornavam à Clínica de Hipertensão para avaliação dos níveis pressóricos e eram excluídos do estudo caso os níveis da PA se mostrassem acima de 110mmHg ou se apresentassem qualquer intercorrência clínica que justificasse sua exclusão. Após 16 semanas do uso de placebo, os pacientes que continuassem a preencher os critérios de inclusão eram submetidos a exames laboratoriais que incluíam determinações dos níveis séricos do colesterol total (col-total), LDL-colesterol (LDL-col), HDL-colesterol (HDL-col), triglicérides, creatinina, sódio, potássio e dos valores sanguíneos da hemoglobina glicosada (HbA1). Os valores da glicemia e da insulinemia foram determinados no jejum e após 120min da sobrecarga oral de glicose. Em seguida, os pacientes pertencentes ao grupo Cp passavam a receber Cp na dose de 25mg duas vezes ao dia e os do grupo CL, CL na dose de 25mg uma vez ao dia, durante as 4 semanas seguintes. Após este período, caso os níveis da PAD na posição sentada se mantivessem >90 mmHg, as doses de Cp ou CL eram elevadas para 50mg duas vezes ao dia ou 50mg uma vez ao dia, respectivamente. Estas doses eram então mantidas, sendo feitas reavaliações clínicas a cada quatro semanas, até que se completassem 16 semanas de uso de droga ativa. Durante o período de estudo, além da solicitação do próprio paciente, a elevação dos níveis da PAD >119 mmHg ou dos níveis da pressão arterial sistólica (PAS) >199 mmHg, bem como a ocorrência de efeitos adversos importantes, decorrentes do uso das drogas, justificavam a exclusão do paciente do estudo. Ao término das 16 semanas de tratamento ativo, os pacientes eram novamente submetidos aos exames laboratoriais, já anteriormente realizados ao término do período placebo.

A PA e a FC foram medidas três vezes após 10min de repouso na posição sentada e após 5min na posição ortostática. A PAS e a PAD aferidas no braço dominante, corresponderam às fases I e V dos ruídos de Korotkoff, respectivamente. Foram feitas medidas da altura (A) em metros e do peso corporal (P) em quilogramas para cálculo do índice de massa corporal (IMC) segundo a fórmula: $IMC=P/A^2$.

O teste oral de sobrecarga de glicose foi realizado após 10 a 12h de jejum, sempre pela manhã. Coletas de sangue para as determinações das concentrações de glicose foram feitas antes e 30, 60, 90 e 120min após a administração de uma solução de dextrose na dose de 1,5mg/kg peso. Os níveis séricos de insulina foram determinados nas amostras colhidas antes e 120min após a sobrecarga de glicose.

Os níveis plasmáticos de insulina foram determinados através de um ensaio imunoradiométrico¹⁶. A glicemia foi determinada pelo método da glicose oxidase e os níveis de col-total, HDL-col e triglicérides foram determinados utilizando-se um analisador *Abba VP*. Os valores do VLDL-col foram determinados utilizando-se o index de Castelli. Os valores do LDL-col foram calculados utilizando a seguinte fórmula: $LDL-col = col-total - VLDL-col - HDL-col$. Os níveis séricos de creatinina foram determinados pela técnica de Jaffé modificada por Bartels e col. Os valores da HbA1 foram determinados através de método de cromatografia de afinidade¹⁷. Os níveis séricos de sódio e potássio foram determinados através de espectrofotometria de chama.

O índice de sensibilidade à insulina foi calculado através da razão entre o valor 10^4 e o produto do nível sérico de insulina pelo valor da glicemia obtidos após 2h da sobrecarga de glicose. Este valor constitui um índice de sensibilidade à insulina (ISI) simplificado que, de acordo com nossas observações prévias¹⁸, mostra correlação significativa ($r=0,80$; $p<0,0001$) com o índice calculado através da razão entre o valor 10^4 e o produto das áreas sob a curva dos valores da glicemia e da insulinemia, obtidos durante o OGTT, índice que por sua vez guarda relação com a sensibilidade periférica à insulina¹⁹. O índice que chamamos de índice de resposta de secreção de insulina à glicose (RIG) foi calculado através da razão entre os valores da

insulinemia e da glicemia dos 120min da OGTT.

A análise de variância para mesmos indivíduos foi utilizada para se testar significância estatística das reduções da PA durante o tratamento com CL ou Cp. Teste “t” de Student para variáveis dependentes foi utilizado para se testar em cada um dos grupos, diferenças entre os valores de col-total, LDL-col, HDL-col, triglicérides, creatinina, sódio e potássio séricos, glicemia e insulinemia de jejum antes e após sobrecarga de glicose, obtidos após 16 semanas do uso de placebo e após 16 semanas de tratamento com droga ativa. O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparar os valores do IMC, ISI, RIG, área sob a curva da glicemia (AC Gli) e HbA1 antes e após o tratamento com droga ativa. O teste de Fisher foi utilizado para comparação de proporções entre dois grupos. Os resultados nas tabelas foram expressos pelas médias e respectivos desvios padrão ($X\pm DP$) ou, no caso dos índices utilizados, pelas medianas e respectivos intervalos de confiança [Mi(IC)].

Resultados

Dos 24 pacientes incluídos no grupo Cp, quatro abandonaram o estudo por razões pessoais diversas e um deles excluído por apresentar tosse, referida após oito semanas de tratamento com Cp, restando, portanto, 19 pacientes neste grupo. Eram 10 mulheres e nove homens, com idades variando entre 22 e 64 (média de 48 ± 11) anos e com média do IMC de $26,7\pm 3,1$ kg/m². Dos 24 pacientes incluídos no grupo CL, todos chegaram ao final do estudo. Eram 13 mulheres e 11 homens com idades variando entre 23 e 61 (média de 43 ± 13) anos e com IMC de $25,6\pm 2,3$ kg/m².

As respostas pressóricas à CL e ao Cp foram similares, sendo que a proporção de pacientes controladas com as duas drogas não foi estatisticamente diferente. Considerando-se os pacientes que após tratamento atingiram níveis da PAD <90mmHg, embora reduções mais acentuadas da PA tivessem sido observadas no grupo CL nas primeiras semanas de tratamento, os níveis pressóricos dos dois grupos mostraram-se muito semelhantes ao final do estudo.

Como pode ser visto na tabela I, no grupo Cp a média dos valores do potássio sérico elevou-se de $4,2\pm 0,45$ para

Tabela I - Efeitos da clortalidona e do captopril sobre os níveis séricos dos eletrólitos, creatinina, perfil lipídico e do plasma e hemoglobina glicosada (HbA1) em hipertensos essenciais

Grupo	Clortalidona Hipocalêmicos (CL H) n= 9		Clortalidona Normocalêmicos (CL N) n= 15		Captopril (Cp) n= 19	
	Placebo	Clortalidona	Placebo	Clortalidona	Placebo	Captopril
	Potássio (mEq/L)	4,5±0,5	3,5±0,3**	4,4±0,3	4,3±0,3	4,2±0,4
Sódio (mEq/L)	140±2,4	141±2,6	142±3,2	140±2,1	139±2,7	141±1,9
Creatinina (mg/dL)	0,8±0,1	0,9±0,2	1,0±0,9	0,9±0,2	0,9±0,2	0,9±0,2
Colesterol total (mg/dL)	215±48	219±45	209±47	209±51	221±63	212±51
LDL-col (mg/dL)	156±40	158±39	143±36	143±43	151±56	152±46
HDL-col (mg/dL)	40±10	38±7	47±9	45±10	47±10	42±9
Triglicérides (mg/dL)	97±50	120±51	95±63	104±67	119±68	104±41
HbA1 (%)	4,9±1,4	5,7±1,3	5,3±1,5	5,7±1,5	5,4±1,1	5,4±1,4

* p<0,05; ** p<0,01

4,5±0,31 mEq/L ($p<0,05$), embora níveis acima do limite superior da normalidade de 5,0 mEq/L não tenham sido detectados. Já no grupo CL, os valores do potássio sérico reduziram-se de 4,3±0,4 para 4,0±0,5 mEq/L, sendo que em sete pacientes foram observados níveis abaixo do limite inferior da normalidade de 3,8 mEq/L. Considerando-se as variações do potássio sérico, observamos ainda que os pacientes que se encontravam no quintil superior da amostra apresentavam uma redução dos valores desta variável $\geq 0,9$ mEq/L. Assim sendo, os pacientes do grupo CL foram subdivididos em dois grupos: grupo CL H, constituído por nove pacientes, que apresentaram após 16 semanas de tratamento com CL níveis do potássio sérico abaixo de 3,8 mEq/L e/ou reduções destes níveis $\geq 0,9$ mEq/L e o grupo CL N, constituído de 15 pacientes, que se mantiveram normocalêmicos após o tratamento. Ainda na tabela I pode-se observar que os níveis séricos de sódio, creatinina, coltotal, LDL-col, HDL-col e HbA1 não se alteraram nos três grupos avaliados. Os níveis séricos de triglicérides mostraram uma tendência a aumentar no grupo CL H (97±50 vs 120±51 mg/dL; $p=0,06$), enquanto se mantiveram inalterados nos grupos CL N e Cp.

A tabela II mostra que os níveis de glicemia de jejum elevaram-se discretamente com o tratamento nos três grupos estudados, enquanto os valores da insulinemia de jejum não mostraram alterações. Já os níveis da glicemia obtidos aos 120 min do OGTT, bem como a área sob a curva da glicemia mostraram uma elevação significativa apenas no grupo que desenvolveu hipocalcemia com a administração de CL, permanecendo sem alterações nos outros dois grupos (fig. 1). Estas elevações nos níveis glicêmicos não se acompanharam de elevações significativas nos níveis de insulina após 120 min da sobrecarga oral de glicose. Estes valores também não se alteraram nos pacientes em uso de CL, que não desenvolveram hipocalcemia e naqueles em uso de Cp.

Quando analisamos o ISI, observamos uma redução estatisticamente significativa nos dois grupos em uso de CL. No grupo CL H esta redução se deveu principalmente à ele-

vação dos níveis da glicemia, uma vez que os valores da insulinemia aos 120 min da OGTT e do RIG não mostraram elevações estatisticamente significantes. No grupo CL N, o valor do ISI se reduziu sem que pudéssemos observar alterações nos níveis da glicemia. O RIG, entretanto, mostrou uma tendência a se elevar (0,07 vs 0,24; $p=0,054$), sugerindo que neste grupo, elevações embora não estatisticamente significantes na insulinemia aos 120 min da OGTT foram responsáveis pela queda no valor do ISI. No grupo Cp o ISI manteve-se inalterado, enquanto o RIG mostrou elevação estatisticamente significativa. Este resultado sugere aumento na secreção de insulina após a sobrecarga de glicose, que se acompanhou de reduções proporcionais, embora não estatisticamente significantes, nos níveis da glicemia, já que o ISI não se alterou.

Discussão

Nossos dados demonstram que o Cp e a CL são agentes anti-hipertensivos eficientes, com eficácia comparável, quando administrados isoladamente a portadores das formas leve e moderada da HA essencial, respectivamente.

Embora bastante eficiente como agente hipotensor, a CL administrada a hipertensos não obesos e que não apresentavam evidências de intolerância à glicose, provocou reduções significativas nos níveis séricos de potássio em 37,5% dos casos, o que se acompanhou de elevações também significativas nos níveis séricos de glicose durante o OGTT. Alterações nos níveis da glicemia durante terapia com diuréticos são bastante conhecidas²⁰⁻²² e ocorrem logo nas primeiras semanas de terapia. Embora nem todos os estudos mostrem correlação significantes entre hipocalcemia e a piora da tolerância à glicose, alterações nos níveis glicêmicos se desenvolvem principalmente nos pacientes que se apresentam hipocalêmicos^{20,22,23}. A hipótese de que a redução na tolerância à glicose possa, pelo menos em parte, depender da hipocalcemia encontra suporte na demonstração de que a administração de potássio é capaz de reverter os efeitos deletérios do diurético sobre o perfil glicêmico²⁴. Os

Tabela II - Valores séricos de glicose e insulina, antes e após sobrecarga oral de glicose, área sob a curva da glicemia durante o teste oral de tolerância à glicose, relação insulinemia/glicemia e índice de sensibilidade à insulina em hipertensos essenciais, antes e após tratamento com clortalidona ou captopril

Grupo	Clortalidona Hipocalêmicos (CL-H) n= 9		Clortalidona Normocalêmicos (CL-N) n= 15		Captopril (Cp) n= 19	
	Placebo	Clortalidona	Placebo	Clortalidona	Placebo	Captopril
	Glicemia de jejum (mg/dL)	91±11	101±8*	84±9	92±9*	88±7
Glicemia aos 120min (mg/dL)	110±53	130±46*	106±39	105±35	106±31	106±34
Insulina de jejum (µUI/mL)	15±17	13±7,6	8±8	9±17	6±8	7±6
Insulina aos 120min (µUI/ml)	50±60	65±56	30±51	39±32	40±54	55±50
Área sob a curva da glicemia(mg/h/dL)	582	610*	482	507	521	500
Insulina/glicose (RIG)	(0,06-0,65)	(0,18-0,70)	(0,04-0,39)	(0,19-0,52)	(0,15-0,52)	(0,28-0,64)
Índice de sensibilidade à insulina	1,9	1,4*	10,1	4,3*	3,1	2,5
	(-7,6-64,8)	(-0,5-8,7)	(7,6-49,3)	(-2,9-34,6)	(-26,4)	(0,8-23,6)

* $p<0,05$

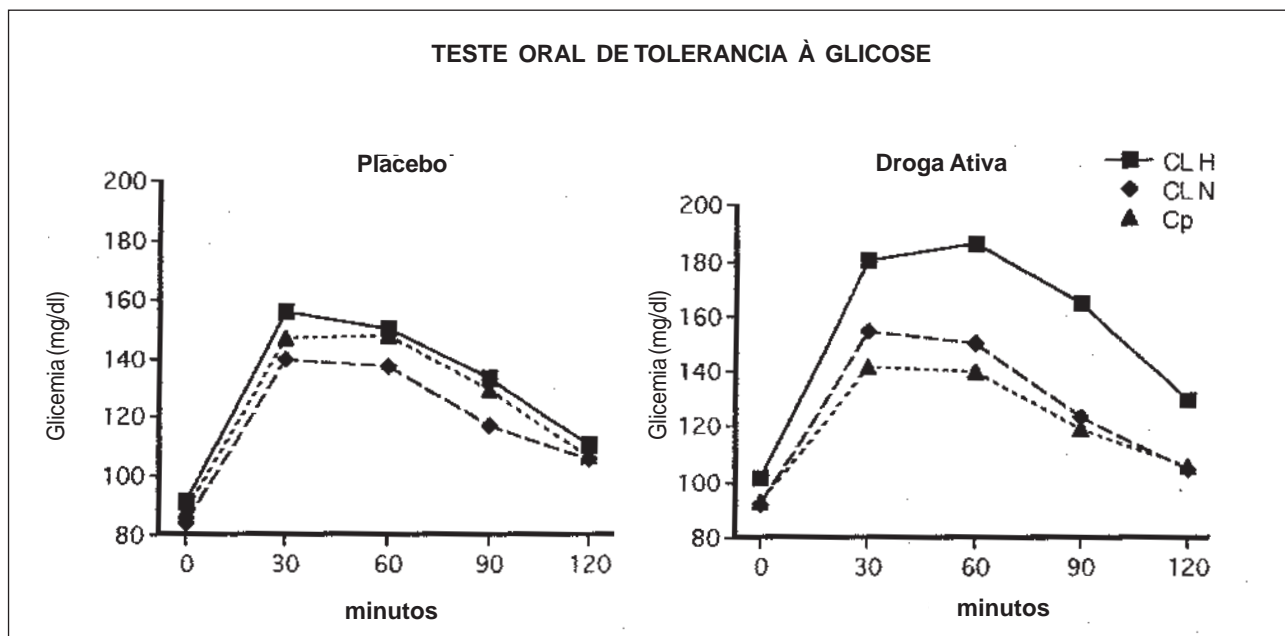


Fig. 1 - Valores de glicemia durante o teste oral de tolerância à glicose antes e após o tratamento com clortalidona ou captopril.

mecanismos pelos quais a hipocalcemia induz intolerância à glicose não estão totalmente esclarecidos. Alguns estudos sugerem que a produção de insulina em resposta a elevações dos níveis glicêmicos se torna deficiente em condições de depleção de potássio^{13,25}. Em estudo prévio, entretanto, observamos níveis mais elevados da insulina sérica associados a níveis mais elevados da glicemia em hipertensos hipocalcêmicos em uso de CL¹¹. Estas elevações da insulinemia, entretanto, podem ser devidas ao fato de termos utilizado anteriormente um radioimunoensaio que detecta, além da insulina, também a pró-insulina. Assim sendo, as elevações nos níveis séricos de insulina poderiam ser decorrentes de elevações nos níveis da pró-insulina, biologicamente inativa, como já tem sido demonstrado em doenças crônicas caracterizadas por hipocalcemia¹². No presente estudo, utilizamos um método imunofluorimétrico para a determinação dos níveis séricos de insulina que não detecta a pró-insulina. Os pacientes que desenvolveram hipocalcemia durante o uso de diuréticos apresentaram um aumento dos níveis glicêmicos que não se acompanharam de alterações significativas nos níveis séricos de insulina, tanto no jejum como após a sobrecarga de glicose. Assim sendo, o índice de sensibilidade à insulina sofreu redução significativa nestes pacientes, redução esta que se deveu, principalmente, à elevação dos níveis da glicemia. Esta elevação dos níveis glicêmicos pareceu, por sua vez, depender de um aumento do grau de resistência à insulina, assim como de uma incapacidade do pâncreas de aumentar a produção de insulina diante de níveis glicêmicos mais elevados, já que não houve redução dos níveis circulantes deste hormônio. Assim é possível que a hipocalcemia nestes pacientes possa estar contribuindo para a piora na tolerância à glicose, tanto por causar aumentos na resistência periférica à insulina como por tornar insuficiente a secreção do hormônio.

Já no grupo CL e que mantiveram os níveis séricos de potássio, os níveis glicêmicos e os níveis séricos de insulina não sofreram alterações, estatisticamente, significantes. Os valores do índice de sensibilidade à insulina, entretanto, reduziram-se de forma significativa neste grupo e o índice utilizado para avaliar a produção de insulina em resposta à sobrecarga de glicose (RIG) tendeu a se elevar. Estes resultados sugerem que neste grupo houve um aumento da resistência periférica à insulina, compensada por aumentos na produção de insulina, ainda que não significantes, do ponto de vista estatístico, e que resultaram na manutenção dos níveis glicêmicos. Desta forma, mesmo quando não ocorre hipocalcemia acentuada, a CL parece favorecer a intolerância à glicose, o que explicaria os resultados obtidos em outros estudos mais prolongados, nos quais elevações nos níveis da glicemia têm sido observados independentes de alterações nos níveis séricos de potássio²⁰.

No grupo Cp, o índice de sensibilidade à insulina não se alterou durante o tratamento, assim como não foram observadas variações estatisticamente significantes nos níveis séricos de insulina e glicose. Os valores do RIG, entretanto, se elevaram com o uso do Cp. Estes dados sugerem que, com o uso desta droga, houve maior liberação de insulina em resposta ao estímulo da glicose, que se acompanhou de reduções proporcionais nos níveis da glicemia, uma vez que o ISI não se alterou. Estes resultados estão de acordo com dados prévios do nosso grupo¹⁴ e com aqueles obtidos por Santoro e col¹⁵ durante o uso de outros inibidores da enzima conversora para tratamento da hipertensão essencial. Nesses estudos um aumento na produção de insulina em resposta à sobrecarga de glicose foi observada sem que se verificassem modificações no grau de sensibilidade periférica à insulina.

O aumento da produção de insulina em resposta à sobrecarga de glicose induzida pelo Cp pode ter importância, do ponto de vista clínico, para aqueles pacientes que apresentam deficiências discretas na produção de insulina. Este mecanismo provavelmente está envolvido na diminuição dos níveis séricos de glicose que tem sido descrita em pacientes diabéticos não dependentes de insulina ou em pacientes hipertensos essenciais, durante o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina²⁶⁻²⁸, muito embora aumentos na sensibilidade periférica à insulina durante o uso de Cp tenha sido demonstrado por Pollare e col⁷. O mecanismo pelo qual o Cp induziu aumentos nos níveis séricos de insulina não ficou claro em nosso estudo. A retenção de potássio pode fazer deste mecanismo, como sugerem os resultados obtidos por Santoro e col¹⁵, muito embora não tenhamos conseguido demonstrar uma correlação significativa entre as elevações ocorridas nos níveis séricos de potássio e as elevações ocorridas no RIG durante o uso de Cp.

Alterações acentuadas no perfil lipídico do plasma não foram observadas durante o uso das duas drogas anti-hipertensivas, muito embora os níveis séricos de

triglicérides tenham mostrado uma tendência a aumentar naqueles pacientes hipertensos que desenvolveram hipocalcemia durante o uso de CL. Nossos dados estão de acordo com aqueles que demonstram que os inibidores da enzima conversora não exercem efeitos deletérios sobre o perfil lipídico do plasma, podendo, algumas vezes, produzir melhoras neste perfil, efeito diverso daquele que tem sido descrito com o uso de diuréticos^{29,30}.

Em resumo, nossos resultados mostram que a administração de CL a hipertensos essenciais favorece alterações no metabolismo da glicose, que decorrem provavelmente do aumento da resistência periférica à ação da insulina. O desenvolvimento de hipocalcemia nestes pacientes se associa a elevações mais evidentes dos níveis glicêmicos durante o teste oral de tolerância à glicose, possivelmente através de um mecanismo que envolve redução da resposta da insulina ao estímulo imposto pela sobrecarga de glicose. O tratamento dos hipertensos essenciais com Cp foi seguido de um aumento da resposta da insulina às elevações nos níveis glicêmicos sem que fossem detectadas alterações na sensibilidade periférica à insulina.

Referências

- Swislocki ALM, Hoffman BB, Reaven GM - Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2: 419-23.
- Ferranini E, Natali A, Cerri M, Santoro D, Palombo C - Hypertension: a metabolic disorder. *Diabete & Metabolisme (Paris)* 1989; 15: 284-91.
- Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al - Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-7.
- Barret-Connor E, Criqui MH, Klauber MR, Holdbrook M - Diabetes and hypertension in a community of older adults. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 276-84.
- Fuller JH - Epidemiology of hypertension associated with diabetes mellitus. *Hypertension* ; 7(suppl II): II3-7.
- Modan M, Halkin H, Almog S, Luski A, Eshkol A, Shefi M - Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose tolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-17.
- Pollare T, Lithell H, Bern 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.
- Pollare T - Insulin sensitivity is reduced during atenolol and metoprolol treatment: a randomised double-blind study of the effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *Br Med J* 1989; 298: 1152-7.
- Helgeand A - Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo Study. *Am J Med* 1980; 69: 725-32.
- Medical Research Council Working Party. MCR trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985; 291: 97-107.
- Plavnik FL, Rodrigues CIS, Zanella MT, Ribeiro AB - Hypokalemia, glucose intolerance and hyperinsulinemia during diuretic therapy. *Hypertension* 1992; 19(suppl II): II26-II9.
- Gorden P, Sherman BM, Simopoulos AP - Glucose intolerance with hypokalemia: an increased proportion of circulating proinsulin-like component. *J Clin Endocr* 1972; 34: 235-40.
- Rowe JW, Tobin JD, Rosa RM, Andres R - Effects of experimental potassium deficiency on glucose and insulin metabolism. *Metabolism* 1980; 29: 498-502.
- Neves FAR, Mezzomo NF, Kohlmann NEB, Kohlmann O Jr, Zanella MT, Ribeiro AB - Tolerância à glicose e secreção de insulina em pacientes com hipertensão arterial essencial. Efeito do enalapril. *Arq Bras Cardiol* 1994; 62: 1-5.
- Santoro D, Natali A, Galven AQ, Masoni A, Gazzetti P, Ferranini E - Glucose tolerance and insulin secretion in essential hypertension after treatment with an angiotensin converting enzyme inhibitor. *J Hypertens* 1991; 9(suppl 6): S406-7.
- Vieira JGH, Nishida SK, Lombardi MT et al - Development of a monoclonal antibody based immunofluorometric assay for insulin and its comparison to a classical radioimmunoassay: implications of different specificities in the interpretation of clinical data. *Bras J Med Biol Res* 1995 (no prelo).
- Russo EMK, Vieira JGH, Castro AMS, Dib SA, Chacra AR - HbA1: metodologia, fatores de erro, padronização de valores normais e níveis encontrados em diabéticos. *Arq Bras Endocr Metab* 1981; 25: 113-20.
- Kohlmann NEB, Lotaf L, Batista MC et al - A simplified index to determine insulin sensitivity. *Hypertension* ; 25: 46.
- Sluiter WJ, Erkelens DW, Terpstra P, Reitsma WD, Doorenbos H - Glucose tolerance and insulin release: a mathematical approach. II Approximation of the peripheral insulin resistance after oral glucose loading. *Diabets* 1976; 25: 245-9.
- Amery A, Bulpitt C, Schaepdryver A - Glucose intolerance during diuretic therapy. Results of the trial by the European Working Party on Hypertension in the Elderly. *Lancet* 1978; 1: 681-3.
- Conn JW - Hypertension, the potassium ion and impaired glucose carbohydrate tolerance. *N Engl J Med* 1965; 273: 1135-43.
- Murphy MB, Lewis PJ, Kohner E, Schumer B, Dollery CT - Glucose intolerance in hypertensive patients treated with diuretic: a fourteen-year follow-up. *Lancet* 1982; 2: 1293-5.
- Rapaport MI, Hurd HF - Thiazide induced glucose intolerance treated with potassium. *Arch Intern Med* 1964; 113: 405-8.
- Anderson OK, Gudbrandsson T, Jarnesson K - Metabolic adverse effects of thiazide diuretics. The importance of normokalemia. *J Intern Med* 1991; 229(suppl): 89-96.
- Helderman JH, Elahi D, Andersen DK - Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* 1983; 32: 106-11.
- Helgeland A, Strommen R, Hagelund CH, Tretli S - Enalapril, atenolol and hydrochlorothiazide in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1986; 1: 872-5.
- Ferriere M, Lachnkar H, Richard JL, Bringer J, Orsetti A, Mirouze J - Captopril and insulin sensitivity. *Ann Intern Med* 1985; 102: 134-5.
- Alkharouf J, Nalinikumari K, Corry D, Tuck M - Long-term effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor captopril in non insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1993; 6: 337-43.
- Weinberger MH - Influence of an angiotensin converting enzyme inhibitor on diuretic-induced metabolic effects in hypertension. *Hypertension* 1983; 5(suppl III): 132-8.
- Andronico G, Piazza G, Mangano MT, Mule G, Carone MB, Cerasola G - Nifedipine vs enalapril in treatment of hypertensive patients with glucose intolerance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18(suppl 10): S52-4.