

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**Contribuição do tratamento com fármacos Anti-
Hipertensores para a Resistência à Insulina na
*Diabetes Mellitus***

Discente: Ana Cláudia do Rosário Monteiro, nº20081505

Orientador Científico: Professora Liliana Mendes

LISBOA 7 DE JANEIRO DE 2015

UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE HUMANIDADES E TECNOLOGIAS

ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS DA SAÚDE

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**CONTRIBUIÇÃO DO TRATAMENTO COM
FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSORES
PARA A RESISTÊNCIA À INSULINA NA
DIABETES *MELLITUS***

Discente: Ana Cláudia do Rosário Monteiro, nº20081505

2015

**CONTRIBUIÇÃO DO TRATAMENTO COM
FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSORES
PARA A RESISTÊNCIA À INSULINA NA
*DIABETES MELLITUS***

**Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada na Universidade Lusófona de Humanidades e
Tecnologias/ Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

Discente: Ana Cláudia do Rosário Monteiro, nº20081505

Orientadora Científica: Professora Liliana Mendes

Lisboa 7 de JANEIRO DE 2015

Índice

Resumo.....	6
Abstract.....	6
Introdução.....	7
1. Hipertensão Arterial	8
2. Resistência à insulina.....	14
3. Relação entre fármacos Anti-Hipertensores e o desenvolvimento da Resistência à insulina	22
3.1. Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina.....	22
3.2. Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II.....	26
3.3. Inibidores da Renina.....	30
3.4. Diuréticos.....	31
3.5. Bloqueadores β	35
3.6. Bloqueadores da entrada de cálcio.....	36
4. Conclusão	37
5. Bibliografia.....	38

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Definição de HTA segundo os valores de PA (mmHg).....	8
Tabela 2 – Fatores de risco CV	9
Tabela 3 - Escolha da terapêutica consoante a condição específica do doente...	10
Tabela 4 - Contra-indicações dos fármacos Anti-Hipertensores.....	12
Tabela 5 – Critérios de definição da Síndrome Metabólica	20
Tabela 6 – PTOG num grupo de pacientes tratados com losartan que alteraram a terapêutica para uma associação ARA e HCTZ.....	32

Índice de Figuras

Figura 1 – Interação da insulina e da Ang II nos fatores de risco CV e metabólicos	18
Figura 2 – Esquema da inibição do SRAA e possíveis mecanismos de Resistência à insulina.....	22
Figura 3 – Efeito da Ang II e dos ARA's na ativação do PPAR- γ e na expressão de PEPCK.	27
Figura 4 – Variação do metabolismo da glicose entre o telmisartan e losartan.	29

Resumo

A *Diabetes Mellitus* tipo 2 está muitas vezes associada a Hipertensão Arterial ou Pressão Arterial normal alta e está frequentemente presente nos doentes com Síndrome Metabólica.

Os fármacos Anti-Hipertensores têm diferentes efeitos a nível metabólico, existindo evidência científica de que o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona é fundamental para os mecanismos de Resistência à insulina.

O objetivo deste trabalho é compreender os mecanismos dos vários Anti-Hipertensores, e de que forma eles contribuem para o aumento da concentração de insulina e para a resistência por parte dos tecidos à hormona.

Palavras-chave: *Diabetes Mellitus* tipo 2; insulina; Anti-Hipertensores; Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

Abstract

Diabetes mellitus type 2 is associated in many times to Hypertension or High-Normal Blood Pressure and occurred frequently in metabolic syndrome patients.

Antihypertensive agents have different effects in metabolism. There is evidence that Renin-Angiotensin-Aldosterone System is important for the mechanism of insulin Resistance.

The purpose of this work is understand the mechanisms of Antihypertensive agents and how they contribute to the insulin increase tissues resistance to the hormone.

Keywords: *Diabetes Mellitus* type 2; insulin; Antihypertensive agents; Renin-Angiotensin-Aldosterone System.

Abreviaturas: ACC, Antagonistas dos Canais de Cálcio; Ang I, Angiotensina I; Ang II, Angiotensina II; ARA, Antagonistas dos recetores da Angiotensina; BB, Bloqueados β ; CV, Cardiovascular; DM, *Diabetes Mellitus*; DM2, *Diabetes Mellitus* tipo 2; ECA, enzima que converte a Angiotensina; HCTZ, hidroclorotiazida; HDL, lipoproteínas de elevada densidade; HTA, Hipertensão Arterial; IECA, Inibidor da enzima que converte a Angiotensina; IMC, índice de massa corporal; MAPK, proteína cinase ativadora do mitogénio; NO, óxido nítrico; OMS, Organização Mundial de Saúde; PA, Pressão Arterial; PAD, Pressão Arterial Diastólica; PAS, Pressão Arterial Sistólica; PEPCK, fosfoenolpiruvato carboxicinase; PI3K, via fosfatidilinositol-3-cinase; PPAR- γ , recetor do proliferador do peroxissoma nuclear; PTOG, prova de tolerância oral à glicose; RI, recetor da insulina; ROS, espécies reativas de oxigénio; SNC, Sistema Nervoso Central; SNS, Sistema Nervoso Simpático; SRAA, Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona; TH, hormonas tiroideias; VLDL, lipoproteínas de muita baixa densidade;

Introdução

A HTA é atualmente um dos principais problemas de Saúde Pública. Desta forma têm sido desenvolvidos esforços pelos Sistemas de Saúde, na detecção precoce desta patologia, principalmente em doentes com elevado risco cardiovascular (CV). Entre 1980 e 2008, o número de hipertensos passou de 600 milhões para aproximadamente 1 bilhão, um aumento explicado, em parte, pelo aumento populacional e da esperança média de vida[1][2].

A intervenção realizada deve ser integrada, multidisciplinar e intersetorial, incidindo em comportamentos de risco, apostando-se na prevenção, através de medidas de rastreio e de sensibilização da população[3][4].

A Hipertensão Arterial (HTA) ou Pressão Arterial (PA) elevada está muitas vezes associada à Síndrome Metabólica, o que suporta os dados que indicam a sua ocorrência em paralelo com o aumento do perímetro abdominal e Resistência à insulina[5][6].

A Resistência à insulina tem uma enorme relevância na patogénese da *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2). Segundo o Observatório Nacional da Diabetes, esta patologia apresenta uma prevalência de 12,7%, entre os 20 e os 79 anos de idade, enquanto a prevalência da hiperglicémia intermédia é de 26,5%. Aproximadamente, 80% dos diabéticos têm pré-obesidade ou são obesos, sendo que mudanças no estilo de vida, prática de exercício físico e alimentação saudável são de extrema relevância[2][5][7][8][9].

A Síndrome de Resistência à insulina relaciona a HTA, com as alterações na homeostase da glicose, obesidade e dislipidémia, com aumento das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e diminuição das lipoproteínas de elevada densidade (HDL). A obesidade, em conjunto com a acumulação de tecido intra-abdominal origina as alterações metabólicas que resultam num maior risco CV[5].

A instituição de terapêutica com vista à redução dos valores de PA em doentes hipertensos, para valores na ordem dos 140/90 mmHg, tem por finalidade diminuir a morbidade e os acidentes CV. Em doentes com outras complicações, como a *Diabetes Mellitus* (DM), deve atingir-se valores inferiores a 130/80 mmHg. A redução da Pressão Arterial Sistólica (PAS) para valores inferiores a 140 mmHg poderá ser difícil, em alguns casos, como por exemplo, nos idosos[1][10][11][12].

Vários estudos foram realizados para mostrar o efeito dos fármacos Anti-Hipertensores a nível metabólico e o seu efeito na Resistência à insulina. Ao longo deste trabalho pretende-se clarificar os mecanismos onde os fármacos atuam de modo a alterar a sensibilidade à insulina, estando relacionados com o aparecimento de novos casos de DM ou com o agravamento da patologia já existente.

1. Hipertensão Arterial

A HTA é classificada pelos valores de PAS e Pressão Arterial Diastólica (PAD), podendo distinguir-se vários graus.(ver tabela 1)[6].

Tabela 1 Definição de HTA segundo os valores de PA (mmHg).

Tabela transcrita de J. R. Giuseppe Mancina, Robert Fagard, Krzysztof Narkiewicz, et. all., Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial, 2014, pág. 9.

Categoria	Sistólica		Diastólica
Ótima	<120	e	<80
Normal	120–129	e/ou	80–84
Normal alta	130–139	e/ou	85–89
Hipertensão de Grau 1	140–159	e/ou	90–99
Hipertensão de Grau 2	160–179	e/ou	100–109
Hipertensão de Grau 3	≥180	e/ou	≥110
Hipertensão sistólica isolada	≥140	e	<90

^{a)} A categoria da pressão arterial (PA) é definida pelo nível mais elevado de PA, sistólica ou diastólica. A hipertensão sistólica isolada deve ser classificada de grau 1, 2 ou 3, de acordo com os valores da PA sistólica nos intervalos indicados.

A avaliação do risco CV global depende de antecedentes de doença CV, história familiar, DM, doença cardíaca coronária, idade, sexo, hábitos tabágicos, colesterol total, sedentarismo e obesidade central. O excesso de peso em indivíduos jovens, tem um maior impacto no risco relativo, do que na população idosa. Em meios mais desfavorecidos, populações pertencentes a minorias étnicas, níveis elevados de glicémia em jejum sem serem suficientes para diagnosticar DM e teste anormal de tolerância oral à glicose, resultam num maior risco. Adicionalmente níveis elevados de triglicéridos, fibrinogénio, apolipoproteína B, lipoproteína e proteína C reativa de alta sensibilidade também aumentam o risco CV(ver tabela 2)[6].

Tabela 2 Fatores de risco CV.

Tabela transcrita de J. R. Giuseppe Mancia, Robert Fagard, Krzysztof Narkiewicz, et. all., Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial, 2014, pág. 11.

Fatores de risco
Sexo masculino
Idade (homens ≥ 55 anos; mulheres ≥ 65 anos)
Tabagismo
Dislipidemia
Colesterol total ≥ 4.9 mmol/L (190 mg/dL), e/ou
Colesterol LDL ≥ 3.0 mmol/L (115 mg/dL), e/ou
Colesterol HDL < 1.0 mmol/L (40 mg/dL), mulheres < 1.2 mmol/L (46 mg/dL), e/ou
Triglicédeos ≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL)
Glicemia plasmática em jejum 5.6–6.9 mmol/L (102–125 mg/dL)
Teste de tolerância à glicose anormal
Obesidade [IMC ≥ 30 kg/m ² (altura ²)]
Obesidade abdominal (circunferência da cintura: homens ≥ 102 cm; Mulheres ≥ 88 cm) (sem Causas locais)
História familiar de DCV prematura (homens com < 55 anos; mulheres com < 65 anos)
Lesões assintomáticas de órgãos
Pressão de pulso (nos idosos) ≥ 60 mmHg
HVE eletrocardiográfica [Índice Sokolow-Lyon ≥ 3.5 mV; RaVL ≥ 1.1 mV; Cornell voltage ≥ 244 mV*ms], ou
HVE ecocardiográfica [Índice MVE: homens ≥ 115 g/m ² ; mulheres ≥ 95 g/m ² (ASC)]*
Espessamento da parede da carótida (EIM ≥ 0.9 mm) ou placa
VOP Carotídeo-femoral ≥ 10 m/s
Índice tornozelo braço < 0.9
DRC com TFGs 30–60 mL/min/1.73 m ² (ASC)
Microalbuminúria (30–300 mg/24 h), ou relação albumina-creatinina (30–300 mg/g; 3.4–34 mg/mmol) (preferencialmente urina de manhã)
Diabetes mellitus
Glicemia em jejum ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL) em duas medições repetidas, e/ou
HbA1c $\geq 7\%$ (53 mmol/mol), e/ou
Glicose no plasma pós-sobrecarga ≥ 11.0 mmol/L (198 mg/dL)
DCV estabelecida ou doença renal
Doença cerebrovascular: acidente vascular cerebral isquêmico; hemorragia cerebral; ataque isquêmico transitório
DCC: enfarte do miocárdio; angina; revascularização do miocárdio com PTCA ou BAC
Insuficiência cardíaca, incluindo com FE preservada
Doença arterial periférica dos membros inferiores, sintomática
DRC com TFGs < 30 mL/min/1.73m ² (ASC); proteinúria (≥ 300 mg/24 h).
Retinopatia avançada: hemorragias ou exsudatos, papiledema

As *guidelines* para o tratamento da HTA dependem não só dos valores de PA, mas do risco CV global. A monoterapia parece ser eficaz num número reduzido de casos. Tendo em conta o risco CV, é escolhida a combinação de fármacos apropriada para cada caso, as suas dosagens e posologias. Devem ser preferidas formulações que utilizem combinações fixas de fármacos, em que a duração de ação permite apenas uma toma diária. Caso seja necessário mudar a terapêutica, podem ser experimentadas outras combinações fixas antes de ser associado o terceiro fármaco. Quando o risco CV é elevado torna-se mais difícil atingir o controlo da PA, podendo ser associados à combinação de Anti-Hipertensores, outros fármacos, como por exemplo, os antidiabéticos. É necessária precaução, principalmente em doentes com disfunção autonómica, DM e idosos, pois estes têm propensão para hipotensão ortostática[1][6][13].

As mudanças no estilo de vida são importantes na prevenção e tratamento da HTA. Estas incluem a restrição de sal, do consumo de álcool, aumento da ingestão de

legumes e frutas, uma dieta com baixo teor de gorduras, redução de peso e exercício físico regular. É também importante a cessação dos hábitos tabágicos, pois são responsáveis por um efeito vasoconstritor agudo, pela ação estimulante da nicotina sobre o Sistema Nervoso Simpático (SNS)[6].

A PA é regulada pelo débito cardíaco e pelas resistências vasculares periféricas. O Sistema Nervoso Central (SNC) regula o sistema barorreceptor, em conjunto com mecanismos neuro-humorais, onde se inclui o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA). Os fármacos Anti-Hipertensores regulam a PA, através do seu efeito, principalmente nos vasos de resistência (arteríolas), vasos de capacitância (veias), coração, SNC e rim. Muitos fármacos interferem com os adrenoreceptores α e β , estruturas ganglionares autónomas, SRAA, canais de cálcio, produção de óxido nítrico (NO) e balanço hidroeletrólítico[14][15].

O início e a manutenção da terapia farmacológica inclui diuréticos (tiazidas, clortalidona e indapamida), β -Bloqueadores (BB), Antagonistas dos Canais de Cálcio (ACC), Inibidores da Enzima que converte a Angiotensina I em Angiotensina II (IECA) e Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARA), em monoterapia ou associação (Ver tabela 3)[6].

Tabela 3 Escolha da terapêutica consoante a condição específica do doente.

Tabela transcrita de J. R. Giuseppe Mancia, Robert Fagard, Krzysztof Narkiewicz, et. al., Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial, 2014, pág. 38.

Condição	Medicamento
Lesões de órgão assintomáticas	
HVE	Inibidor da ECA, antagonista do cálcio, ARA
Aterosclerose assintomática	Antagonista do cálcio, inibidor da ECA
Microalbuminúria	Inibidor da ECA, ARA
Difusão renal	Inibidor da ECA, ARA
Evento clínico CV	
AVC prévio	Qualquer agente que reduza efetivamente a PA
Infarto do miocárdio prévio	BB, inibidor da ECA, ARA
Angina de peito	BB, antagonista do cálcio
Insuficiência cardíaca	Diurético, BB, inibidor da ECA, ARA, antagonista de recetores mineralocorticóides
Aneurisma da aorta	BB
Fibrilhação auricular, prevenção	Considere ARA, inibidor da ECA, BB ou antagonista de recetores mineralocorticóides
Fibrilhação auricular, controlo da frequência ventricular	BB, antagonista do cálcio não-hidropiridínico
DRT/proteinúria	Inibidor da ECA, ARA
Doença arterial periférica	Inibidor da ECA, antagonista do cálcio
Outras	
HSI (idosos)	Diurético, antagonista do cálcio
Síndrome metabólica	Inibidor da ECA, ARA, antagonista do cálcio
<i>Diabetes mellitus</i>	Inibidor da ECA, ARA
Gravidez	Metildopa, BB, antagonista do cálcio
Negros	Diurético, Antagonista do cálcio

ARA, antagonista dos recetores da angiotensina; BB, beta-bloqueadores; CV, cardiovascular; DRT, doença renal terminal; ECA, enzima convertora da angiotensina; PA, pressão arterial; HVE, hipertrofia ventricular esquerda; HSI, hipertensão sistólica isolada.

Os IECA's e ARA's são amplamente usados no tratamento Anti-Hipertensor, estes contribuem para uma melhor persistência e adesão à terapêutica, quando comparados

com os diuréticos e BB's. A associação de dois inibidores do SRAA (IECA, ARA ou Inibidor da Renina) não é aconselhável[13].

O Inibidor da Renina, aliscireno, é utilizado em monoterapia ou em associação com um diurético tiazídico, bloqueador do SRAA ou um ACC, apesar da sua adição ao tratamento da insuficiência cardíaca não ter demonstrado benefício[6].

Os diuréticos fazem parte da terapia de primeira linha. Atualmente não existem ainda evidências suficientes que suportem a substituição dos diuréticos tiazídicos convencionais, como a hidroclorotiazida (HCTZ), pela clortalidona ou indapamida. Deste modo, não existe recomendação para um diurético em particular. A espironolactona pode ser usada como tratamento de terceira ou quarta linha, ou em sua substituição, a eplerenona[6][13].

Todas as classes de fármacos têm as suas mais valias e desvantagens, o benefício principal do tratamento Anti-Hipertensor é a redução da PA per si. Os efeitos adversos devem ser ponderados na altura da escolha do tratamento, pois influenciam a adesão à terapêutica. Na mesma classe de fármacos pode haver diferenças que alterem a sua eficácia e tolerabilidade, sendo por vezes necessário um ajuste da dose ou uma mudança no fármaco para garantir o sucesso do tratamento[6][13].

Se no seguimento farmacoterapêutico se verificar que ao fim de 6 meses, não se atingiu o controle da PA, pode instituir-se uma terapia tripla com um inibidor do SRAA (IECA, ARA ou Inibidor da Renina), ACC e diurético. Na avaliação do doente é importante confirmar a sua adesão à terapêutica, os seus valores de PA fora do consultório e fazer o despiste de HTA secundária[13].

A DM está muitas vezes associada a uma PA elevada. Diabéticos tipo 2 têm um risco aumentado de morbilidade e mortalidade CV, devendo iniciar-se o tratamento com fármacos Anti-Hipertensores nos diabéticos quando a PAS é superior a 140 mmHg, pretendendo-se a redução para valores inferiores a este. O tratamento atrasa ou reduz a microalbuminúria, não apresentando efeito substancial sobre a neuropatia. Estudos que avaliam eventos CV em diabéticos, mostraram que valores de PA inferiores a 130 mmHg não trazem benefícios adicionais. As recomendações estabelecem que o início do tratamento deve ser instituído em todos os doentes com valores de PA superiores a 160 mmHg[6][9].

Em doentes diabéticos, a escolha de uma combinação de fármacos, é muitas vezes considerada, visto a dificuldade no controlo da PA. A combinação normalmente inclui um IECA ou um ARA, pois o bloqueio do SRAA diminui a excreção de proteínas pela urina. Os diuréticos tiazídicos, assim como os ACC, são muitas vezes associados aos bloqueadores do SRAA. Contudo, em doentes com risco de eventos CV e renais elevado, não deve ser utilizado mais do que um bloqueador do SRAA, incluindo o Inibidor da Renina, aliscireno, pois aumenta o risco relativo[6].

Os BB's apesar de poderem diminuir a sensibilidade à insulina, são usados no controlo da PA combinados com outros fármacos, principalmente em casos de doença cardíaca coronária e insuficiência cardíaca. Não devem ser associados a diuréticos porque potenciam o risco de desenvolvimento de DM[6].

A presença de HTA, em conjunto com alterações metabólicas aumenta o risco CV global. Após a instituição de modificações no estilo de vida, que incluem a perda de peso e a prática de atividade física, em doentes com Síndrome Metabólica, geralmente ocorre uma melhoria da PA, da componente metabólica e atraso do aparecimento de DM. Se estas medidas não forem suficientes, verificando-se valores de PA superiores a 140/90 mmHg, deve instituir-se terapêutica medicamentosa[6].

A instituição da terapêutica em doentes com Síndrome Metabólica e PA normal alta, não mostrou benefício sobre os eventos CV. Muitas vezes a Síndrome Metabólica é um estado “pré-diabético”, nestes doentes a terapêutica da HTA pode incluir bloqueadores do SRAA e ACC, que melhoram ou não alteram a sensibilidade à insulina. Os medicamentos que podem ser utilizados em doses baixas incluem os BB's, exceto os BB's vasodilatadores, e os diuréticos. Quando se opta pelos diuréticos, deve ser associado um agente poupador de potássio, pois a hipocaliémia piora a intolerância à glicose[6].

Tabela 4 Contra-indicações dos fármacos Anti-Hipertensores.

Tabela transcrita de J. R. Giuseppe Mancia, Robert Fagard, Krzysztof Narkiewicz, et. all., Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial, 2014, pág. 37.

TABELA 14. Contra-indicações obrigatórias e possíveis para o uso de drogas anti-hipertensivas

Medicamentos	Obrigatórias	Possíveis
Diuréticos (tiazidas)	Gota	Síndrome metabólica Intolerância à glicose Gravidez Hipercalcemia Hipocaliemia
Beta-bloqueadores	Asma Bloqueio A-V (grau 2 ou 3)	Síndrome metabólica Intolerância à glicose Atletas e doentes fisicamente ativos Doença pulmonar obstrutiva crónica (exceto para beta-bloqueadores vasodilatadores)
Antagonistas do cálcio (dihidropiridinas)		Taquiarritmia Insuficiência cardíaca
Antagonistas do cálcio (verapamil, diltiazem)	Bloqueio A-V (grau 2 ou 3, bloqueio trifascicular) Disfunção ventricular esquerda severa Insuficiência cardíaca	
Inibidores da ECA	Gravidez Edema angioneurótico Hipercaliémia Estenose da artéria renal bilateral	Mulheres com potencial para engravidar
Bloqueadores dos recetores da angiotensina	Gravidez Hipercaliémia Estenose bilateral das artérias renais	Mulheres com potencial para engravidar
Antagonistas dos recetores mineralocorticóides	Insuficiência renal aguda ou grave (TFGe <30 mL/min) Hipercaliémia	

A-V, aurículo-ventricular; VE, ventrículo esquerdo; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada.

O tratamento Anti-Hipertensor em diabéticos mostrou trazer apenas benefício em eventos CV secundários. Analisando doentes pré-diabéticos, com Síndrome Metabólica ou com PA basal alta a instituição de ramipril ou valsartan não resultou numa melhoria significativa dos eventos CV[6].

Em doentes com DM, a redução da PAD para 80-85 mmHg foi acompanhada por uma menor ocorrência de eventos CV, independente dos valores de PAS, que não foram abaixo de 130 mmHg. Uma maior redução da PAS não mostrou benefício na redução de eventos CV[6].

2. Resistência à insulina

A insulina é uma hormona sintetizada nas células β dos ilhéus de Langerhans do pâncreas. A secreção para a circulação portal ocorre de forma pulsátil, sendo regulada através das concentrações sanguíneas de hormonas gastrintestinais, estímulos nervosos do hipotálamo, SNC, e vários nutrientes, como a glicose, aminoácidos, ácidos gordos e corpos cetónicos[14][16].

O hipotálamo é responsável pelo controlo das aferências simpáticas e parassimpáticas para os ilhéus pancreáticos, que regula o apetite e a alimentação. A inibição da secreção de insulina dá-se por estimulação dos adrenoreceptores α , enquanto o aumento da secreção ocorre por estimulação parassimpática e estimulação dos adrenoreceptores β_2 [14].

As hormonas gastrintestinais que participam no processo são o glucagon, que estimula a secreção de somatostatina e insulina, que por sua vez inibe a secreção de glucagon. A somatostatina, produzida nas células δ do pâncreas, inibe a secreção de insulina e de glucagon[14].

O principal fator de controlo da síntese de insulina é a quantidade de glicose no líquido intersticial que circunda as células β dos ilhéus de Langerhans, permeáveis à glicose. O nível de glicose é determinado pela alimentação, exercício físico, sensibilidade à insulina e níveis de hormonas de contra-regulação, como as catecolaminas, cortisol e hormona do crescimento[14].

A elevação da glicémia provoca um influxo de glicose superior à que sai do compartimento plasmático. Os valores de hiperglicémia em jejum, estão ligados ao aumento da produção de glicose pelo fígado. O pico pós-prandial resulta da resposta insuficiente na eliminação da glicose e de uma deficiente estimulação do seu aporte, promovida pela insulina nos tecidos alvo, nomeadamente no músculo esquelético[5].

A toma oral de glicose estimula a libertação de hormonas gastrintestinais, nomeadamente do péptido inibidor gastrintestinal, péptido-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), gastrina, secretina, colecistocinina, péptido gastrintestinal vasoativo, péptido libertador de gastrina e enteroglicagina, que leva ao aumento da síntese de insulina[14].

A insulina é um forte agente anabólico fisiológico, a sua secreção basal inibe os processos catabólicos de glicogenólise, neoglicogénese, lipólise e metabolização de proteínas. O aumento da secreção de insulina após as refeições promove o armazenamento de nutrientes[14].

A falta desta hormona provoca um quadro de desequilíbrio metabólico glicídico, lipídico e proteico, com hiperglicémia, hiperlipidémia e cetonémia. Como consequência, ocorre a translocação de vesículas intracelulares de glicose, dependentes de ATP, para o interior das células do músculo, fígado e adipócitos, sendo produzido glicogénio, e gordura, a glicose pode ainda ser oxidada para obtenção de energia[14].

A insulina estimula a captação de aminoácidos pelo músculo esquelético, assim como o seu armazenamento em proteínas. Em situações de falta de insulina, o metabolismo proteico é desviado no sentido do catabolismo, libertando-se aminoácidos pelos tecidos, sendo transformados no fígado em glicose (neoglicogénese), com produção de ureia e amónia[14].

Uma das funções mais potentes da insulina é a ação antineoglicogénica, que inclui a redução do catabolismo proteico, afluxo de aminoácidos ao fígado, inibição da secreção e das ações do glucagon, estimulação da síntese de enzimas glicolíticas e sintetizadoras de glicogénio e inibição da produção de enzimas neoglicogénicas[14].

A insulina possui ainda uma potente ação antilipolítica. Na falta de insulina sobrepõem-se as ações lipolíticas de outras hormonas, como o glucagon e catecolaminas, sendo utilizados os depósitos de gordura, que fornecem ácidos gordos ao sangue. Este excesso de ácidos gordos é o substrato para a produção de corpos cetónicos pelo fígado (acetona, acetoacetato e β -hidroxibutirato), estando na causa da acidose diabética. A eliminação por via urinária destes aniões provoca a depleção de eletrólitos característica da cetoacidose[14].

A insulina estimula a lipase das lipoproteínas presentes no endotélio capilar. Esta enzima hidrolisa os triglicéridos que se encontram nas VLDL, o que em conjunto com o aumento da produção de VLDL, na falta de insulina, pode explicar a Hipertrigliceridémia diabética[14].

Em resposta ao aumento da glicose, as células β têm uma maior concentração de ATP, AMP cíclico, Ca^{2+} , 1,4,5-trifosfato de inositol e, possivelmente de diacilglicerol. Em relação ao Ca^{2+} reconhece-se um papel importante no mecanismo de exocitose, processo pelo qual se dá a libertação de insulina[14][16].

Com o aumento de glicose celular ocorre a diminuição da condutância de K^+ na membrana plasmática, explicada pelo aumento de ATP ou da relação ATP/ADP, conduzindo à despolarização membranar, o que leva à abertura dos canais de Ca^{2+} dependentes da voltagem. A glicose provoca a libertação de insulina com um pico de ação em poucos minutos e outro maior, após 1 hora. Em conjunto com o AMP cíclico, a glicose controla também a transcrição, de forma muito mais rápida, e a tradução de RNA mensageiro de insulina, influenciando a síntese da hormona[14].

O recetor da insulina é uma grande glicoproteína transmembranar formado por duas subunidades α (extracelulares), onde se liga a insulina, e duas subunidades β (transmembranares, tirosina cinase). A sinalização da insulina tem início quando esta se liga ao recetor heterotetramérico, a tirosina cinase. As subunidades β sofrem autofosforilação, após ligação da hormona seguindo-se uma cascata de reações de fosforilação/desfosforilação sendo o complexo insulina-recetor rapidamente internalizado, e transportado até ao núcleo[7][14].

A ação vascular da insulina pode contribuir para a proteção ou lesão dos vasos, pois esta estimula duas grandes cascatas de transdução de sinal, no endotélio vascular, a via fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K) e a proteína cinase ativadora do mitogénio (MAPK). A ativação da via PI3K depende da interação deste com a tirosina cinase fosforilada do recetor da Insulina (IRS-1). Ocorre fosforilação da enzima Akt, que estimula a translocação de GLUT-4 para o sarcolema. A ativação da via PI3K facilita o *uptake* de glicose e a produção de NO no endotélio induzindo vasodilatação e o aumento do fluxo sanguíneo no músculo esquelético. O NO tem propriedades vasoprotetoras, e a sua produção contribui para a manutenção vascular, bem como, para a regulação do metabolismo da glicose[7][14][17].

A Resistência à insulina, que se traduz por uma diminuição da sensibilidade à hormona, reflete-se numa resposta inadequada das células alvo aos níveis de insulina circulante. A diminuição da resposta endógena e exógena não se traduz apenas no metabolismo dos hidratos de carbono, tem também efeitos sobre o metabolismo glicídico, proteico, lipídico, na função vascular endotelial e na expressão genética[5].

Os mecanismos moleculares indutores de resistência são mutações ou modificações de pós translação do recetor da insulina (RI) ou das suas moléculas efetoras. Pode ainda dever-se a defeitos na ligação da insulina ao recetor ou pós recetor, ou à diminuição da atividade da cinase a nível do recetor, com eventuais mutações do gene RI. A nível celular, a causa pode ser o aumento da expressão do TNF- α , a redução da atividade do GLUT4 por translocação deste transportador da glicose e eventuais polimorfismos das moléculas do recetor do proliferador do peroxissoma nuclear ativado (PPAR- γ)[5].

A causa da alteração destes processos celulares pode ter uma componente genética ou ambiental, mediada pela ação dos ácidos gordos livres[5].

As alterações fisiológicas como a puberdade, gravidez ou menopausa, assim como situações patológicas, obesidade, DM2, dislipidémia, HTA e Síndrome Metabólica podem resultar na resistência transitória ou definitiva à insulina[5].

A DM2, grandemente dependente de fatores genéticos e ambientais, está relacionada com hiperfagia, obesidade visceral, HTA, dislipidémia, aterosclerose e sedentarismo, podendo também integrar a Síndrome Metabólica. Na maioria dos casos, principalmente em doentes obesos, verifica-se Resistência à insulina nos tecidos alvo, fígado, músculo, tecido adiposo e miocárdio. A Resistência à insulina caracteriza-se por uma alteração funcional das células β , com diminuição total ou absoluta da secreção de insulina por estas, a secreção inapropriada de glucagon pelas células α , que aumenta a produção hepática de glicose. A incompetência funcional dos ilhéus pancreáticos é o principal responsável pelo estado de hiperglicémia e desenvolve-se ao longo do tempo. Nos estadios primários, a hormona é produzida em valores normais ou um pouco

aumentados em valor absoluto, não sendo suficiente para desencadear a resposta adequada visto a sensibilidade à insulina estar diminuída[5][9].

A disfunção das células pancreáticas pode não ter caráter permanente. Potenciar a ação da insulina alivia a sobrecarga de produção da hormona e melhora a glicémia, assim como a restrição energética e a perda de peso, podem melhorar a função das células β [5].

A obesidade pode estar na origem do desenvolvimento de Resistência à insulina, que origina uma resposta inflamatória crónica sistémica, associada a uma alteração da produção de citocinas pró-inflamatórias e ativação de vias de sinalização no tecido adiposo[7][10][18].

A fosforilação da serina/treonina do recetor IRS-1, induzida pela Angiotensina II (Ang II), inibe a via insulina/PI3K, relacionada com a Resistência à insulina generalizada, aumentando a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS). A Ser⁶¹² fosforilada dissocia a subunidade p85 de PI3K, inibindo o processo de sinalização, enquanto a fosforilação de Ser³⁰⁷ provoca a dissociação do RI[7].

A produção de ROS inibe as moléculas sinalizadoras de insulina, IRS-1 e IRS-2 em adipócitos 3T3-L1 e células do músculo liso vascular, bem como a libertação de insulina mediada pela glicose em células murina[7].

A Ang II e Aldosterona estimulam a libertação de citocinas inflamatórias e a produção de ROS, que provocam a inibição da sinalização de insulina e disfunção endotelial. Mais de metade dos doentes que apresentam hiperaldosteronismo primário, demonstram intolerância à glicose, relacionando os níveis de Aldosterona plasmática, com o desenvolvimento de Resistência à insulina. Como consequência da inibição da sinalização, nos tecidos sensíveis a esta hormona, e a nível CV, ocorre a estimulação intracelular da sinalização de insulina, que melhora a função do endotélio microvascular aumentando o fluxo sanguíneo, entrega da glicose e distribuição no músculo esquelético. Assim, a função das células β pancreáticas é melhorada, o que resulta numa maior secreção de insulina em resposta à glicose, e modulação das respostas hormonais do tecido adiposo (ver Figura 1)[7][19][20].

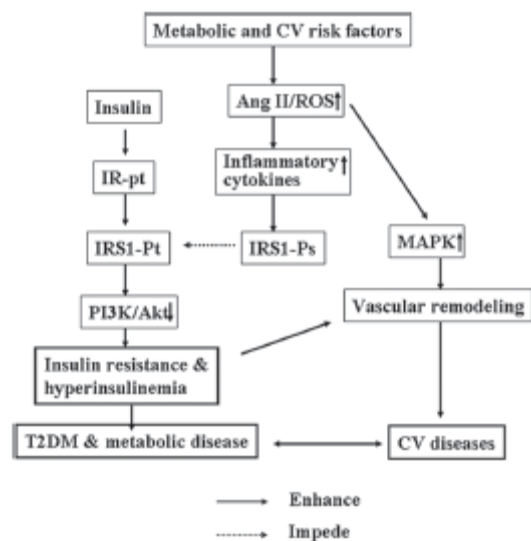


Figura 1 Interação da insulina e da Ang II nos fatores de risco CV e metabólicos. Ilustração transcrita de M.-S. Zhou, I. H. Schulman, and Q. Zeng, Link between the renin-angiotensin system and insulin resistance: implications for cardiovascular disease., Vasc. Med., vol. 17, no. 5, Oct. 2012, pág. 334.

O antioxidante Tempol, melhora a absorção da glicose mediada pela insulina no músculo esquelético, sugerindo que a Ang II reduz a sensibilidade à hormona, em parte, pela formação de ROS[7].

A cascata de sinalização IRS/Akt/FoxO1 e a sua regulação são afetados pela hiperinsulinemia, pró-inflamação e excesso de peso, contribuindo para a DM2 e disfunção CV[7][18].

Os efeitos nefastos a nível vascular resultam da estimulação da ação de fatores de crescimento, pela ativação da via MAPK, conduzindo a vasoconstrição, crescimento, migração celular, e produção de fatores pró-trombóticos e pró-fibróticos. A homeostase hemodinâmica é mantida pela estimulação desta via, que leva à libertação de ET-1, potente vasoconstritor, no endotélio vascular[7].

A AngII promove a ativação da MAPK, a interação funcional ocorre, não apenas, nos tecidos sensíveis à insulina, mas também, a nível CV, relacionando-se assim Resistência à insulina com doença CV. O fluxo sanguíneo para os tecidos sensíveis à insulina pode ser melhorado através do bloqueio da Ang II[7][17].

A ativação do SRAA e a hiperinsulinemia podem em conjunto estimular a MAPK, que leva a disfunção endotelial e promove a aterosclerose, exercendo efeitos deletérios sobre a parede vascular[7].

Em indivíduos normais, sensíveis à insulina, em jejum, os níveis normais de insulina plasmática, são de 50 a 150 pM, ocorrendo a estimulação normal da via PI3K, esta participa na regulação dos efeitos metabólicos e manutenção do tônus vascular. Nos casos

de Resistência à insulina, os valores plasmáticos são da ordem dos nanomolar, sendo frequentemente associadas à ativação do SRAA e ao comprometimento de PI3K[7].

A inativação de Akt e ativação de Foxo1 seguida da supressão de IRS-1 e IRS-2, é um mecanismo fundamental para a Resistência à insulina, que ocorre em tecidos que respondem à hormona. Afetando negativamente o nível sistémico de glicose, a homeostase lipídica e controlo do peso corporal, contribuindo para o desenvolvimento da Síndrome Metabólica[18].

Em doentes obesos ou com DM2, em que existe Resistência à insulina, a produção de NO, induzida pela hormona, está comprometida. Assim ocorre ativação do SNS provocada por hiperinsulinémia crónica, que promove a vasoconstrição, originando HTA e doença CV[7].

A avaliação dos doentes diabéticos pode ser feita pela avaliação da glicémia, que dá uma informação do momento em que se realiza a colheita sanguínea ou pelo doseamento da hemoglobina glicosilada (A_{1c}), cuja taxa de formação é proporcional à glicémia e ao tempo de exposição da proteína à glicose, que permite avaliar o estado glicémico do doente nas últimas 8 a 12 semanas[14].

Na DM, o controlo da glicémia contribui para a prevenção de eventos CV, como os eventos coronários não fatais, enfarte do miocárdio e nefropatia, prevenindo complicações microvasculares, mas não macrovasculares, sendo de referir que não tem influência sobre a ocorrência de acidente vascular cerebral, ou mortalidade CV[6].

A Síndrome Metabólica caracteriza-se pela diminuição da tolerância à glicose e/ou Resistência à insulina. O aumento da insulina e a resistência dos tecidos à hormona são a causa fisiopatológica da síndrome, que resulta num maior risco CV. A definição dos vários critérios e dos seus valores para caracterizar a síndrome depende do modelo escolhido (ver Tabela 5). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a síndrome caracteriza-se pela presença de pelo menos três dos seguintes critérios, HTA, dislipidémia com aumento dos triglicéridos e redução das HDL, perímetro abdominal e/ou índice de massa corporal (IMC), microalbuminúria ou relação albumina/creatinina. Pelo fato de existirem outros modelos que diferem num ou outro critério, em 2005 a Internacional Diabetes Federation, definiu critérios com o objetivo de atingir uma definição universal. Estes critérios incluem a presença de obesidade central, em conjunto com pelo menos um dos seguintes critérios, hipertrigliceridémia, redução das HDL, TA, glicémia em jejum ou DM previamente diagnosticada[5][7][21].

Tabela 5 Critérios de definição da Síndrome Metabólica.

Tabela transcrita de S. Guo, Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. J. Endocrinol., vol. 220, no. 2, Feb. 2014, pág. 2.

Thematic Review	S GUO	Mouse models for metabolic syndrome mechanisms	220:2	T2
-----------------	-------	--	-------	----

Table 1 Clinical criteria for the diagnosis of metabolic syndrome

Metabolic parameters	ATP III	WHO	IDF	Diabetes
Abdominal obesity (cm)				
Men: waist circumference	> 102	> 102	> 94	
Women: waist circumference	> 88	> 88	> 80	
Fasting glucose (mg/dl)	> 110, < 126	> 110	> 100	> 130
Blood pressure (mmHg)	> 130/85	140/90	> 130/85	
Triglycerides (mg/dl)	150	150	150	
HDL cholesterol (mg/dl)				
Men	< 40	< 35	< 40	
Women	< 50	< 39	< 50	
References	National Cholesterol Education Program (NCEP) 2002	2004, <i>Lancet</i>	Alberti & Zimmet (1998)	

ATP III, Adult Treatment Panel III based on the National Cholesterol Education Program (NCEP); WHO, World Health Organization; IDF, International Diabetes Foundation.

Esta síndrome, bem como a DM2, têm aumentado a sua prevalência, sendo de extrema relevância a implementação de medidas preventivas, incentivando mudanças no estilo de vida, incluindo alimentação e exercício físico[18][19].

A Resistência à insulina implicada na patogênese da HTA, obesidade e DM2, é fundamental para a fisiopatologia da Síndrome Metabólica, que se desenvolve nos tecidos normalmente sensíveis à insulina, mas também no tecido CV[2][7][18][21].

A função tiroideia influencia os componentes da Síndrome Metabólica, dando origem a profundas alterações da homeostase energética. Os efeitos mediados pelas hormonas tiroideias (TH) no hipotálamo, regulam o apetite, ajudando no controlo do peso corporal e da PA pelo hipotálamo anterior, atuam a nível periférico sendo importantes na lipogénese, lipólise, gliconeogénese, processamento da glicose e Resistência à insulina[21].

Estas hormonas têm uma ação importante ao nível da secreção e clearance de insulina. Níveis elevados de TH aumentam a glicose em circulação e dos ácidos gordos livres, o que parece ser compensado através de hipertrofia muscular[21].

Existem duas isoformas de recetores TH, THR- α , envolvido na termogénese, e THR- β , no metabolismo lipídico. O bloqueio de THR- α aumenta a sensibilidade à insulina, e a eficácia da sinalização, a nível hepático e periférico, verificando-se uma resistência ao desenvolvimento de obesidade, e otimização da captação de glicose pelo músculo. No fígado, existe uma menor quantidade de intermediários lipídicos, como o diacilglicerol, e ocorre o aumento da sinalização de insulina[21].

Indivíduos hipertensos não tratados têm, regra geral, maior nível de insulina em jejum e pós prandial, quando comparados com indivíduos normotensos,

independentemente da massa corporal. A hiperinsulinemia, em que ocorre secreção aumentada de insulina, pelas células β do pâncreas, contribui para o desenvolvimento de DM2 e disfunção CV[7][17][18].

O excesso de sal na dieta e aporte calórico, relacionam-se com o aumento da PA e um efeito prejudicial na sensibilidade à insulina e homeostase da glicose. Deste modo recomenda-se a redução da ingestão de sódio como uma das medidas dietéticas a aplicar em doentes que apresentam fatores de risco para a Síndrome de Resistência à insulina[3][7].

Na Síndrome Metabólica ocorrem alterações celulares na sinalização de insulina, distúrbios metabólicos e hemodinâmicos. Estes fatores predisponentes incluem desequilíbrio catiónico celular, aumento da atividade do SNS e do SRAA, aumento da inflamação e stress oxidativo[17].

Na resistência metabólica à insulina há um comprometimento do relaxamento endotelial vascular dependente da insulina e da sinalização de insulina através da via PI3K/Akt/NO, associado ao aumento da resposta inflamatória vascular e sistêmica[7].

ativo, pela enzima conversora da Angiotensina (ECA), presente no endotélio vascular, principalmente nos pulmões. A ECA tem efeitos benéficos sobre o metabolismo da glicose, o que diminui a incidência de novos casos de DM[10][17][20][23].

A carboxipeptidase, ECA2, faz a clivagem de um aminoácido da Angiotensina, diminuindo os níveis de Ang II e aumentando a Ang I, que possui propriedades vasodilatadoras. O excesso de Ang II, através da ativação da NADPH ligado à membrana, aumenta a produção de ROS no tecido CV[7][23].

A Ang II ativa atua tanto nos receptores AT₁ como nos AT₂. Os primeiros são responsáveis pela regulação do aumento da resistência vascular sistêmica, contratilidade cardíaca, PA, vasoconstrição e inibição da sinalização de insulina. Esta hormona ativa o SNS central e periférico, regulando a liberação de noradrenalina pelas terminações nervosas simpáticas. A Ang II também aumenta a liberação de Aldosterona, hormona esteroide, pelo córtex adrenal, ao nível do nefrônio distal, que atua aumentando a retenção renal de sódio, de modo a manter o equilíbrio deste ião, via ativação do canal de sódio epitelial apical e da bomba Na⁺, K⁺ ATPase potencia ainda a reabsorção de água e a excreção de potássio[7][10][23].

A Ang II pode ainda ativar a sinalização do recetor mineralocorticóide da Aldosterona e deste modo diminuir a sensibilidade à insulina. A clortalidona induz a Resistência à insulina em hipertensos, efeito que pode ser contrariado pelo bloqueio do receptor mineralocorticóide, nomeadamente pelo diurético, espironolactona, e pelo ARA, irbesartan, que não bloqueia o receptor AT₁. Desta forma, relaciona-se assim a ativação do recetor, com o aumento de Aldosterona e uma maior resistência à insulina[7][20].

O bloqueio do SRAA dependente do recetor da Renina, pelos fármacos, apresentou benefícios em diabéticos, na nefropatia e retinopatia[7].

Os IECA's e ARA's, usados por tempo prolongado, aumentam a atividade da Renina. Por sua vez, a inibição desta melhora a PA e pode alterar o sistema vasoativo[7].

O bloqueio do SRAA tem efeitos benéficos a nível metabólico, nomeadamente na Resistência à insulina, conferindo proteção, evitando o aparecimento de novos casos de DM[7][19].

Em indivíduos com DM2, verificou-se regulação positiva do SRAA, que contribui para a progressão de várias complicações CV, microvasculares e macrovasculares. Existe evidência que a hiperglicémia aumenta a transcrição de Angiotensinogénio e produção de AngII, a partir da ECA[7][17].

A obesidade relaciona-se também, com a regulação positiva do SRAA, no tecido adiposo. Por outro lado o bloqueio deste sistema conduz à diferenciação e recrutamento dos pré-adipócitos, estimulando a formação de pequenos adipócitos sensíveis à insulina[7][20].

Os IECA's, captopril, enalapril e ramipril, e ARA's diminuem o risco de desenvolvimento de DM, em comparação com fármacos BB's e diuréticos[7][19].

A inibição do SRAA, pelos IECA's e ARA's, pode trazer benefício metabólico pelo mecanismo de redução do stress oxidativo e produção de NO, que pode melhorar a sinalização de insulina e a função endotelial. Em casos crônicos, como na HTA, atua na regulação a longo prazo, na manutenção do equilíbrio CV, nomeadamente através da ativação da Angiotensina local e da degradação da bradicinina, que produzem mudanças estruturais contínuas a nível CV[17][19].

Os IECA's constituem a primeira linha de tratamento da HTA em doentes com DM e proteinúria. Estes fármacos atuam no SRAA, por inibição da enzima que converte a Ang I em Ang II, produzindo uma ação vasodilatadora mista. A diminuição da produção de Ang II, diminui o seu efeito de estimulação, a nível sistémico, principalmente nos recetores AT₁[10][14][24].

A diminuição da PA e venosa ocorre por redução da atividade simpática e parassimpática, com diminuição das resistências vasculares periféricas, sem afetar substancialmente o débito cardíaco, a frequência cardíaca, o volume de fluido corporal e a taxa de filtração glomerular, por evitar os efeitos reflexos dos barorreceptores. A nível renal, ocorre preferencialmente, a vasodilatação das arteríolas eferentes, em resultado da diminuição de AngII. Assim ocorre um aumento do fluxo sanguíneo renal, redução da filtração glomerular e um aumento da creatinémia, podendo ocorrer diminuição da pressão intraglomerular e vasodilatação messangial. Não se verifica a ocorrência de efeitos adversos a nível metabólico, no perfil lipídico, glicídico e uricémia. Deste modo, atribui-se a estes fármacos um papel de protecção renoglomerular e de diminuição da proteinúria em doentes diabéticos[10][14].

Os IECA's potenciam a excreção hidrossalina e evitam a espoliação de potássio, pela diminuição da secreção de Aldosterona, dependente da AngII[14].

A ECA é responsável pela inativação da bradicinina. A inibição da ECA e da cininase II resulta na acumulação da bradicinina, ocorrendo a libertação de potentes dilatadores arteriais, como o NO e derivado do fator de crescimento endotelial que participa na manutenção da função e integridade endotelial. Assim o fluxo sanguíneo no músculo esquelético é melhorado, o que contribui para um melhor *uptake* de glicose mediado pela insulina. Os efeitos tróficos e pró-inflamatórios da AngII e do SNS são diminuídos, conduzindo a uma regressão da hipertrofia cardíaca e vascular[10][14][17].

A terapêutica Anti-Hipertensora, em diabéticos obesos, tem de considerar as alterações provocadas a nível do peso corporal, distúrbios metabólicos e as complicações das duas patologias. Não deve ser instituída uma terapêutica que piore os distúrbios metabólicos já existentes. Os IECA's são normalmente preferidos no tratamento da HTA

com alteração do perfil metabólico, disfunção ventricular, insuficiência cardíaca, hipertrofia ventricular e DM, em especial com proteinúria[11][14].

Katragadda S. et al verificou que o tratamento com o captopril deu origem a uma redução significativa das mortes, da necessidade de diálise e de transplante renal. Para além de baixar a PA, este fármaco atrasou a deterioração renal em diabéticos insulino-dependentes. Adicionalmente no mesmo estudo, a utilização do ramipril diminuiu a ocorrência de eventos CV, para além da redução da albuminúria em doentes diabéticos[10].

A terapêutica instituída em casos de HTA primária inclui os IECA's utilizados em monoterapia. A sua ação é potenciada, quando se verifica depleção hidrosalina, e quando se associam diuréticos em dose baixa, como a HCTZ e ACC[14].

Os doentes com insuficiência renal, diabéticos ou não, podem beneficiar da terapia com IECA's. Nas arteríolas aferentes renais dos glomérulos existem elevados níveis de Renina, nas células justa-glomerulares. Os IECA's dilatam seletivamente estes vasos e diminuem a pressão intraglomerular. Estes efeitos hemodinâmicos podem diminuir a perfusão renal e a filtração glomerular, o que leva à redução da proteinúria em doentes diabéticos com doença renal[10].

O IECA, ramipril, também demonstrou reduzir o aparecimento de DM2. Embora este fármaco tenha aumentado significativamente a regressão da normoglicémia em relação a um placebo, o que indica o efeito benéfico do bloqueio do SRAA na homeostase da glicose[7].

3.2 Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II

Os ARA's são bifuncionais, atuando por ativação do PPAR- γ e pelo bloqueio específico dos receptores AT₁, não tendo efeito metabólico e exercendo efeito protetor sobre os órgãos alvo, a nível cardíaco e renal. Estes fármacos atuam no pâncreas, resultando num aumento da secreção de insulina pelas células β [19][25][26].

A ativação de PPAR- γ , fator de transcrição nuclear, faz com que o complexo recetor afete a expressão dos principais genes alvo que medeiam os efeitos benéficos no metabolismo lipídico e da glicose. Este fator de transcrição é um alvo terapêutico no tratamento da Resistência à insulina, DM e Síndrome Metabólica. Em diabéticos tipo 2, a ativação de PPAR- γ pelos fármacos, tiazolidinediona, pioglitazona ou rosiglitazona, aumenta a sensibilidade à insulina, e diminui os ácidos gordos e triglicéridos. Estudos comparativos, mostraram que o telmisartan induz a diferenciação dos pré-adipócitos em pequenas células lipídicas subcutâneas e promove a apoptose dos adipócitos de maior volume na gordura visceral e subcutânea, tendo sido o único ARA que mostrou ativação significativa de PPAR- γ . Este efeito pode levar a uma diminuição da gordura visceral e aumento da subcutânea, o que diminui a Resistência à insulina e melhora o metabolismo da glicose. Este fármaco em baixa concentração aumenta a expressão do gene fosfoenolpiruvato carboxicinase (PEPCK) nos adipócitos, alvo chave que contribui para a ativação de PPAR- γ reduzindo os ácidos gordos (ver Figura 3)[19][26].

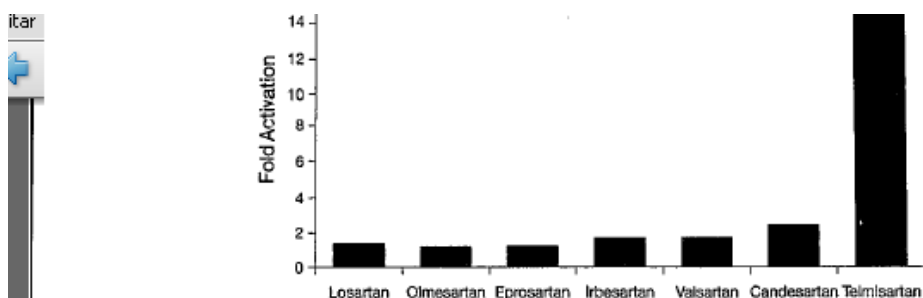


Figure 1 Activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ by angiotensin II receptor blockers (ARBs) in a cell-based transient transfection assay. ARBs were tested at a concentration of 5 $\mu\text{mol/L}$, which is near the highest plasma concentration attained after usual oral dosing. (Adapted from *Hypertension*.²⁴)

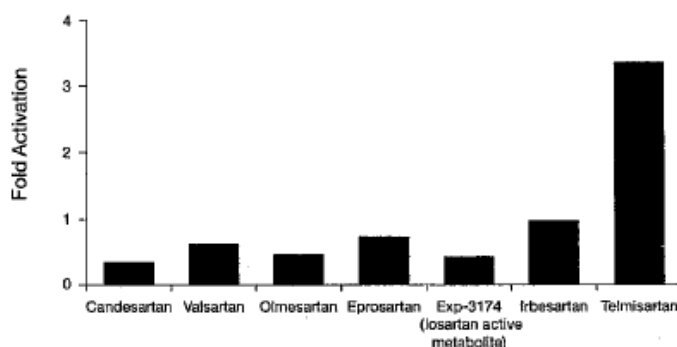


Figure 2 Effects of angiotensin II receptor blockers (ARBs) on the expression of the phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) gene in mature human adipocytes. ARBs were tested at a concentration of 2.5 $\mu\text{mol/L}$. (Adapted from *Hypertension*.²⁴)

Figura 3 Efeito da Ang II e dos ARA's na ativação do PPAR- γ e na expressão de PEPCK.

Ilustração transcrita de M. Theodore W. Kurtz, *New treatment strategies for patients with hypertension and insulin resistance*, the american journal of medicine, p. Vol 119 (5A), 2006, pág. 26S.

As propriedades químicas do telmisartan, nomeadamente o facto de ser lipofílico apresentando um elevado volume de distribuição, explicam a sua capacidade de penetrar nos compartimentos intracelulares e ter um melhor acesso à PPAR- γ . A sua estrutura molecular permite que interaja com resíduos de aminoácidos e domínios de ligação do fator de transcrição. A forma como o telmisartan interage com PPAR- γ é diferente da de outros agonistas totais, como a rosaglitazona ou pioglitazona. Ao contrário das tiazolidinedionas, o telmisartan não é responsável pela ativação total do fator, interage com o recetor de maneira característica, exercendo um efeito de 25 a 30% do efeito máximo, produzido pelos agonistas totais. Sendo agonista parcial exerce efeito limitado na expressão do gene, o que contribui para um melhor perfil de segurança, evitando alguns efeitos adversos, nomeadamente retenção de líquidos, edema e ganho de peso. O irbesartan é um ativador parcial ainda mais fraco, enquanto o olmesartan não tem efeito na ativação de PPAR- γ [19][26].

Num estudo, em que se comparou diretamente a ocorrência de eventos cardíacos major com a utilização do IECA, ramipril, ou com o ARA, telmisartan, foi demonstrado que o telmisartan não é inferior ao primeiro. Este estudo também refutou a hipótese de que a

ativação dos recetores pelo PPAR- γ resulte numa maior eficácia do telmisartan, na prevenção ou atraso no desenvolvimento de novos casos de DM. A incidência de novos casos de DM comparando os dois fármacos, ramipril e telmisartan, não teve diferenças significativas[6].

A retenção de fluídos provocada pelas tiazolidinedionas está relacionada com a vasodilatação e ativação reflexa do SRAA. A capacidade do telmisartan, boquear o recetor da AngII, pode contribuir para a atenuação da retenção salina e de água mediada pelo SRAA[19].

Em doentes com DM, o tratamento com o telmisartan foi associado a uma diminuição da glicose plasmática, colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e triglicéridos comparativamente com o valsartan ou candesartan. Neste mesmo estudo, nos doentes que utilizaram o telmisartan verificou-se ainda uma redução da insulina plasmática e triglicéridos em paralelo com um aumento de adiponectina e redução dos níveis de proteína C reativa, que parece estar associado a proteção contra a DM[19].

A capacidade do telmisartan ativar o PPAR- γ confere benefícios no tratamento da Síndrome Metabólica e prevenção da DM. A ativação de PPAR- γ inibe a expressão do recetor AT₁ da AngII, modificando os efeitos da hormona nas vias de sinalização intracelular. Este efeito pode aumentar ainda mais o bloqueio dos recetores da AngII pelo telmisartan[19].

Os ARA's têm efeitos benéficos sobre o metabolismo da glicose, que provavelmente são independentes de mecanismos mediados pela bradicinina[17].

Analisando doentes com HTA e Resistência à insulina, tolerância à glicose ou DM2, que foram tratados com telmisartan ou losartan, verificou-se que o telmisartan levou a uma redução de 8% na glicose plasmática, 26% de redução na Resistência à insulina e 9% de diminuição da hemoglobina A_{1c}. Verificou-se ainda um decréscimo de 10% na insulina plasmática. O losartan não exerceu qualquer efeito sobre estes parâmetros (Ver Figura 4)[19].

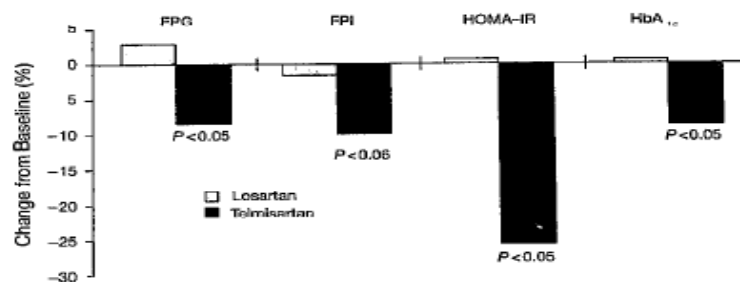


Figure 3 Changes in fasting plasma glucose (FPG), fasting plasma insulin (FPI), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), and glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) in patients with hypertension and insulin resistance, impaired glucose tolerance, or type 2 diabetes, who were treated with telmisartan 80 mg/day (n = 20) or losartan 50 mg/day (n = 20) for 3 months. (Reprinted with permission from *Cardiovasc Diabetol*.²⁶)

Figura 4 Variação do metabolismo da glicose entre o telmisartan e losartan.

Ilustração transcrita de M. Theodore W. Kurtz, New treatment strategies for patients with hypertension and insulin resistance, the american journal of medicine, p. Vol 119 (5A), 2006, pág. 27S.

Comparando o losartan com o atenolol, o primeiro está relacionado com um risco menor de desenvolver DM2 em comparação com o BB, o que resulta do aumento da sensibilidade à insulina do primeiro, e do aumento da resistência provocado pelo atenolol[17].

O tratamento com o candesartan, melhora a sensibilidade à insulina reduzindo a incidência de DM, e a vasodilatação mediada pela hormona, resultante da produção de NO. O candesartan, em comparação com o diurético, HCTZ, reduziu a taxa de incidência de DM, em doentes com diagnóstico recente de HTA, apesar deste estudo ter sido realizado com um número reduzido de doentes[7][17].

Comparando o tratamento da HTA com o valsartan, e o ACC, amlodipina, foi demonstrado que a incidência de DM foi menor nos doentes que receberam o valsartan. A inibição do SRAA, diminui a incidência de casos de DM2, em especial quando associado a mudanças no estilo de vida, em doentes com intolerância à glicose e doença CV[7][17].

Num estudo efetuado, a inibição do SRAA, reduziu em cerca de 27% o risco relativo de aparecimento de novos casos de DM2 em doentes hipertensos[7].

O efeito no índice glicémico, exercido pelos IECA's e ARA's, é ligeiro, mas a ação inibitória, na inflamação e stress oxidativo, é significativa a nível sistémico e local, nomeadamente nos rins, tecido adiposo, CV, e músculo esquelético[7].

O tratamento com ARA's melhora a diferenciação dos adipócitos e inibe a ativação do processo inflamatório no tecido adiposo, acompanhado por um aumento da adiponectinas e diminuição da NFkB, PAI-1 e MCP-1[7].

3.3 Inibidores da Renina

Em doentes diabéticos, a utilização de aliscireno não é aconselhada pois aumenta o risco de eventos CV e renais, com a ocorrência de efeitos adversos, tais como, dano renal, hipercaliémia e hipotensão[6].

Em estudos utilizando ratos, o aliscireno, que inibe diretamente o local de ativação da Renina, provoca uma atenuação da Resistência sistémica à insulina, stress oxidativo, remodelação pancreática e melhora o transporte de glicose no músculo esquelético. O que demonstra a importância da Renina na síndrome, no entanto na prática clínica, o efeito desta inibição contínua sob investigação[7].

3.4 Diuréticos

Os diuréticos são a classe de Anti-Hipertensores mais prescritos. Dos vários fármacos, pertencentes a esta classe, os mais utilizados no tratamento da HTA são as benzotiodiazidas (tiazidas) ou homólogos, diuréticos da ansa e poupadores de potássio[14].

A terapêutica da HTA é normalmente iniciada com diuréticos tiazídicos, HCTZ, ou homólogos, como a clortalidona. A sua ação dá-se ao nível do nefrónio, na bomba transportadora Na^+/K^+ do segmento proximal do túbulo contornado distal, havendo redução da reabsorção de sódio, e aumento da sua excreção urinária juntamente com a água[11][14][27][28].

Baixas doses de diurético produzem uma mudança eficaz no nível de sódio, sendo importantes Anti-Hipertensores, no entanto ocorre aumento da excreção renal de potássio, o que diminui o seu nível sérico, podendo induzir hipocaliémia, e aumento da adiposidade visceral. Como resultado, há um maior risco de desenvolvimento de DM, verificando-se principalmente alteração dos valores de glicémia em jejum, efeito que ocorre logo após o primeiro ano da instituição da terapêutica[11][14][27][28].

Os diuréticos tiazídicos, que despertam preocupação na altura da prescrição pela tolerância à glicose, são normalmente utilizados na dose de 12,5 mg diárias, produzindo um efeito redutor da PA de aproximadamente 8 a 10 mmHg, sendo mais significativo na PAS do que na PAD. Estes fármacos podem ser associados a outros Anti-Hipertensores, utilizando-se as doses referidas.[14][28].

A terapêutica combinada, com IECA's ou com ARA's, parece contrariar alguns dos efeitos adversos dos diuréticos tiazídicos, incluindo a perda de potássio e secreção de Aldosterona. A HCTZ pode ser usada em associação com um ARA, como o losartan, o que potencia a ação anti-hipertensora, minimizando os efeitos colaterais, hipocaliémia, hiperglicémia e dano renal. Os estudos mostram que a associação de ARA com diuréticos tiazídicos, não aumentou os níveis de hemoglobina A1c, nem de glicémia em jejum[17][25][28].

As tiazidas provocam efeitos dose-dependentes a nível metabólico, baixas doses podem ser neutras, enquanto altas doses são responsáveis por efeitos nefastos. O uso de diuréticos tiazídicos administrados em conjunto com bloqueadores do SRAA, não previnem o agravamento do controlo glicémico em pessoas obesas com índices alterados de glicémia em jejum. Altas doses de clortalidona estão associadas a depleção de potássio, e o uso de atenolol foi associado com desenvolvimento de DM. No estudo ALLHAT, o risco de desenvolvimento de DM, no grupo que recebeu o tratamento com clortalidona, é superior, quando comparado com a grupo que recebeu o ACC, amlodipina, ou com o grupo tratado em monoterapia com o IECA, lisinopril[11][17][27][24].

Em modelos animais, as tiazidas em doses elevadas, 10 mg/kg/dia de HCTZ, mostraram ainda reduzir a entrada de glicose, nas células β , mediada pelo cálcio, diminuindo a secreção de insulina[27].

Este grupo de fármacos provoca ainda depleção de magnésio, que pode estar associado à DM. Sendo que, a suplementação alimentar pode ajudar a melhorar os valores de glicemia em jejum[27].

Num estudo que avaliou a prova de tolerância oral à glicose (PTOG) num grupo de pacientes hipertensos não controlados, que utilizavam ARA (losartan 50mg), e que alteraram o regime terapêutico para uma associação, ARA e HCTZ em dose fixa (50mg losartan com HCTZ 12,5mg), antes e depois da alteração, a glicose plasmática após a alteração sofreu uma diminuição e o nível de insulina plasmática, aos 30 minutos e 120 minutos sofreu uma ligeira diminuição. Assim, demonstrou-se melhoria na Resistência e sensibilidade à insulina, associado a uma diminuição da PAS, quando utilizada a terapêutica combinada. O balanço positivo na tolerância oral à glicose deve-se à manutenção do nível de potássio, que poderia originar distúrbios no metabolismo glicídico (Ver Tabela 6)[28].

Tabela 2 PTOG num grupo de pacientes tratados com losartan que alteraram a terapêutica para uma associação, ARA e HCTZ.

Tabela transcrita de M. Yamamuro, K. Yamamoto, H. Kan, S. Takashio, S. Tayama, and K. Kaikita, Effects of a Fixed Combination of Losartan With Hydrochlorothiazide on Glucose Tolerance in Hypertensive Patients Uncontrolled with Angiotensin Receptor Blockers Alone, 2013, pág. 241.

Table 4. Serum glucose and insulin levels on 75 g OGTT (before and after switching)

	Before Switching	After Switching	<i>p</i>
75 g OGTT			
Serum glucose levels (mg/dL)			
0 min	105.3 ± 15.7	102.3 ± 14.2	0.003
30 min	180.5 ± 31.4	177.7 ± 33.4	0.008
60 min	188.5 ± 52.4	170.6 ± 53.5	0.014
120 min	153.0 ± 44.3	151.3 ± 52.4	0.006
Immunoreactive insulin (μ U/mL)			
0 min	6.0 ± 3.3	5.9 ± 3.2	0.3
30 min	55.5 ± 36.4	52.9 ± 39.6	0.001
60 min	59.2 ± 44.1	56.7 ± 40.1	0.2
120 min	55.5 ± 37.6	51.4 ± 29.4	0.0003

Values are the mean \pm SD

Quando a dose de losartan/HCTZ, aumenta de 50/12,5 para o dobro (100/25), o nível de glicose, HbA1c e o nível de insulina aumentam. Este efeito parece estar relacionado com a indução dose-dependente, pelos diuréticos tiazídicos, de hipocaliemia[28].

Baixas doses de HCTZ provocam hipocaliemia e agravamento da tolerância oral à glicose, tendo sido mostrado que os ARA mascaram este efeito quando associados ao diurético[28].

Num estudo em que houve alteração da terapêutica, de um ARA (losartan, 50mg) para uma associação, losartan/HCTZ (50/12,5) não ocorreu diminuição da tolerância oral à glicose na PTOG, mas houve um efeito benéfico no controle da PA e na Resistência à insulina[28].

Em casos mais graves e resistentes de HTA, com presença concomitante de insuficiência cardíaca, retenção salina e insuficiência renal, com níveis de creatinemia superiores a 2,4 mg/dL, pode ser necessário utilizarem-se diuréticos da ansa. Enquanto as tiazidas diminuem a secreção de paratormona e potenciam a incorporação de cálcio no osso, os diuréticos da ansa levam a hipercalcúria[14].

Dentro da classe de diuréticos, os poupadores de potássio, utilizados isoladamente são pouco eficazes no tratamento da HTA. Podem ser associados a diuréticos tiazídicos e da ansa, tendo como finalidade diminuir o efeito espoliador de potássio. Nos casos de HTA com hiperaldosteronismo ou risco elevado de hipocaliemia, é utilizada a espironolactona, Antagonista do Receptor Mineralocorticóide, o amiloride e triantereno[14].

Cerca de 98% da quantidade de potássio corporal encontra-se a nível intracelular, definindo-se hipocaliemia quando a concentração do K^+ é inferior a 3,5 mEq/L. Baixo nível deste ião está relacionado com hiperglicémia, pela diminuição da secreção de insulina. Mesmo perdas moderadas de potássio, não suficientes para se atingir o estado de hipocaliemia, contribuem para um aumento da PA[27].

A cada diminuição sérica de 0,5 mEq/L de potássio, o risco de desenvolvimento de DM aumenta cerca de 45%. Em alguns estudos, mostrou-se que o uso de suplemento de potássio poderia reverter a situação de intolerância à glicose, apesar de esta relação ainda não estar completamente provada[17][27].

A indapamida, derivado metilindólico sulfonamídico, atua por um mecanismo que bloqueia a entrada de cálcio ao nível do músculo liso vascular, apresentando efeito anti-hipertensor numa concentração desprovida de efeito diurético. Este fármaco apresenta menos efeitos metabólicos, tendo uma menor influência, do que os outros da mesma classe, na concentração de lipídios e ácido úrico plasmáticos[14].

Regra geral, os diuréticos são bem tolerados. Os efeitos adversos são normalmente dependentes da dose e do número de administrações. A consequência mais comum, da utilização desta classe de fármacos, é a depleção de potássio e magnésio[14].

O quadro de hipocaliemia é resultado da estimulação da secreção de Renina e AngII, ocorrendo redução da produção de insulina pelo pâncreas. A libertação da hormona pelo pâncreas é regulada por canais de potássio (K^+) sensíveis ao ATP e canais de cálcio

do tipo L, existentes na superfície das células β . Quando se dá um aumento da glicose plasmática, os canais K^+ fecham-se e o pâncreas secreta insulina. As alterações do potássio sérico podem impedir o fecho destes canais e bloquear a secreção. Como resposta a este bloqueio, as células β pancreáticas aumentam a produção da hormona de modo a tentar manter a homeostase[11][27].

3.5 Bloqueadores β

O efeito dos BB's depende se a sua ação ocorre sobre os recetores β_1 ou β_2 . Apesar de nenhum BB ser absolutamente seletivo para um tipo de recetor, a seletividade é dose-dependente, diminuindo com o aumento da dose. A eficácia de fármacos não seletivos, como o propranolol, é explicada pela existência dos dois tipos de recetores β no músculo cardíaco. Os bloqueadores β antagonizam a libertação de Renina condicionada pelo SNS[14].

Estes fármacos provocam a inibição da secreção pancreática de insulina e a utilização periférica de glicose. Para além de agravarem o estado glicémico nos doentes com DM, podem aumentar o risco de desenvolvimento desta patologia, com alteração dos valores de glicémia em jejum[11][17].

Os efeitos adversos destes fármacos incluem ganho de peso, diminuição do fluxo sanguíneo no músculo esquelético e estimulação dos recetores β_2 que medeiam a glicogenólise[17].

Estudos que analisaram diuréticos tiazídicos e BB's mostraram que estes tendem a aumentar as LDL, colesterol e triglicéridos e diminuir a sensibilidade à insulina estando associados ao aparecimento de novos casos de DM[19].

O efeito vasoconstritor dos BB diminui a sensibilidade à insulina. Os fármacos de terceira geração, como o carvedilol e o nebivolol, além da ação vasodilatadora intrínseca, por mecanismos de libertação de NO, possuem efeitos antioxidantes e bloqueio de Ca^{2+} , com efeito neutro sobre o controlo glicémico e aumento da sensibilidade à insulina, em doentes com intolerância à glicose[17][11][4].

Estudos comparativos entre o carvedilol e metoprolol, na presença de bloqueio do SRAA, mostraram que o carvedilol melhorou a sensibilidade à insulina, mantendo os níveis de hemoglobina A_{1c} , prevenindo a progressão para microalbuminúria[17].

Por esta razão, se houver indicação para BB's, deve dar-se preferência aos fármacos antiadrenérgicos de terceira geração[17][4].

Os BB's contribuem para o aumento do peso corporal, e quando associados a diuréticos, potenciam o aparecimento de novos casos de DM. As limitações dos BB's tradicionais não parecem estar presentes nos BB's com efeito vasodilatador como o celiprolol, carvedilol e nebivolol, mais utilizados nos dias de hoje, que são acompanhados por uma diminuição da pressão de pulso central e da rigidez aórtica, com melhor resultado em comparação com o atenolol ou metoprolol. A sua ação na sensibilidade à insulina é menor do que com o metoprolol[6].

Existem dados que mostram que o nebivolol não prejudica a tolerância à glicose, quando comparada com o placebo, e em associação com a HCTZ[6].

3.6 Bloqueadores da entrada de cálcio

Os ACC, nifedipina, verapamilo e diltiazem, impedem a passagem do cálcio extracelular para o interior da célula. A nível CV têm uma ação ionotrópica e cronotrópica negativa relacionada com ações vasodilatadoras e diminuição da condução auriculoventricular[14].

Os ACC são utilizados em terapia adjuvante em diabéticos com HTA. Demonstraram reduzir a Resistência à insulina e o aparecimento de novos casos de DM entre doentes que apresentavam Síndrome Metabólica[17].

A utilização aguda destes fármacos leva a uma maior eliminação urinária de sódio e água, efeito que é atenuado com a ministração prolongada[14].

Deste grupo farmacológico, tanto os dihidropiridínicos, amlodipina, como os não dihidropiridínicos, demonstraram benefícios metabólicos, na sensibilidade e secreção de insulina[17].

A amlodipina é considerada neutra no seu efeito na sensibilidade à insulina e pode ter um papel importante em doentes hipertensos com risco elevado de desenvolver DM[17].

Este grupo farmacológico é metabolicamente inativo, não exercendo ação a nível glicémico nem lipídico. Alguns estudos mostraram uma diminuição do desenvolvimento de DM, em doentes onde foi instituída uma terapêutica com esta classe de fármacos. Este facto pode explicar-se pela vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo periférico, sem estimular a atividade nervosa simpática. O cálcio ou o efeito antioxidante, previne a inibição dos transportadores de glicose e glicogénio sintase, que pode contribuir para uma melhoria da sensibilidade à insulina[17][24].

4 Conclusão

O SRAA é fundamental para o mecanismo de Resistência à insulina. O aumento de AngII e Aldosterona contribuem para esta resposta. Enquanto a ECA confere efeito benéfico no metabolismo da glicose[7][11].

Os fármacos Anti-Hipertensores podem ter diferentes efeitos a nível metabólico. Os diuréticos tiazídicos ou homólogos, como a clortalidona, em doses altas, são responsáveis por alterações bioquímicas e metabólicas. Os BB's que estão associados ao desenvolvimento de novos casos de DM. No entanto os de terceira geração, carvedilol e nebivolol, têm um efeito neutro no controlo glicémico[17][14][19][6].

Na prevenção e tratamento de doenças CV, em doentes com DM2, são utilizados os IECA's e ARA's. O bloqueio do SRAA tem efeitos benéficos a nível metabólico, por redução do stress oxidativo, produção de NO, aumento do fluxo sanguíneo no músculo esquelético que melhora a sinalização de insulina. Os diuréticos dificultam o controlo glicémico, no entanto a associação com um ARA, diminui os seus efeitos adversos e melhora a Resistência à insulina. O telmisartan, agonista parcial do PPAR- γ , inibe a expressão do recetor AT₁ da AngII, protegendo contra o desenvolvimento de DM. Os ACC são metabolicamente inativos, podendo diminuir a Resistência à insulina por um aumento do fluxo sanguíneo periférico[17][7][11][19][4][20].

Desta forma, é necessário avaliar o risco CV e de DM/intolerância à glicose quando se institui uma terapêutica anti-hipertensora para diminuir a incidência de DM2 e de Síndrome Metabólica.

5 Bibliografia

- [1] Direcção Geral de Saúde, Circular normativa, 2004, pp. 1–21.
- [2] World Health Organization, Global status report on noncommunicable diseases, 2010.
- [3] B. Williams, N. R. Poulter, M. J. Brown, M. Davis, G. T. McInnes, J. F. Potter, P. S. Sever, and S. McG Thom, Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV., *J. Hum. Hypertens.*, vol. 18, no. 3, Mar. 2004, pp. 139–85.
- [4] C. Arauz-Pacheco, M. A. Parrott, and P. Raskin, The treatment of hypertension in adult patients with diabetes., *Diabetes Care*, vol. 25, no. 1, Jan. 2002, pp. 134–47.
- [5] E. R. Santos, Ana Paula, Claudia Freitas, Manual sobre insulino-resistência, *Soc. Port. Endocrinol. Diaetes e Metab.*, 2009.
- [6] J. R. Giuseppe Mancina, Robert Fagard, Krzysztof Narkiewicz, Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial, 2014.
- [7] M.-S. Zhou, A. Wang, and H. Yu, Link between insulin resistance and hypertension: What is the evidence from evolutionary biology?, *Diabetol. Metab. Syndr.*, vol. 6, no. 1, Jan. 2014.
- [8] J. Sorof and S. Daniels, Obesity Hypertension in Children: A Problem of Epidemic Proportions, *Hypertension*, vol. 40, no. 4, Aug. 2002, pp. 441–447.
- [9] D. I. Palma, D. Ana, and L. Covinhas, *Revista portuguesa*, vol. 8, 2013.
- [10] S. Katragadda and R. R. Arora, Role of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Vascular Modulation□: Beyond the Hypertensive Effects, vol. 23, 2010, pp. 11–23.
- [11] G. L. Bakris and J. R. Sowers, ASH position paper: treatment of hypertension in patients with diabetes-an update., *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*., vol. 10, no. 9,; discussion 714–5, Sep. 2008, pp. 707–13
- [12] World Health Organization, WHO/International Society of hypertension statement on management of hypertension., 2003.
- [13] E. S. D. E. Hipertens and A. N. O. Consult, Guias de Bolso de HTA da SPH, 2014, pp. 2–5.
- [14] P. S. et al. Guimarães, Serafim, Moura, Daniel, Silva, *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*, 5ª edição. Porto, 2006, pp. 428–442;574–582.
- [15] K. Heusser, J. Tank, F. C. Luft, and J. Jordan, Baroreflex failure., *Hypertension*, vol. 45, no. 5, May 2005, pp. 834–9.
- [16] S. Barg and P. Rorsman, Insulin secretion: a high-affinity Ca²⁺ sensor after all, *J. Gen. Physiol.*, vol. 124, no. 6, Dec. 2004, pp. 623–5.

- [17] C. S. Stump, M. T. Hamilton, and J. R. Sowers, Effect of antihypertensive agents on the development of type 2 diabetes mellitus., *Mayo Clin. Proc.*, vol. 81, no. 6, Jun. 2006, pp. 796–806.
- [18] S. Guo, Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms., *J. Endocrinol.*, vol. 220, no. 2, Feb. 2014. pp. T1–T23.
- [19] M. Theodore W. Kurtz, New treatment strategies for patients with hypertension and insulin resistance. *The american journal of medicine*, p. Vol 119 (5A), 2006, 24S–30S.
- [20] P. C. Underwood and G. K. Adler, The renin angiotensin aldosterone system and insulin resistance in humans., *Curr. Hypertens. Rep.*, vol. 15, no. 1, Feb. 2013, pp. 59–70.
- [21] K. A. Iwen, E. Schröder, and G. Brabant, Thyroid Hormones and the Metabolic Syndrome., *Eur. Thyroid J.*, vol. 2, no. 2, Jun. 2013, pp. 83–92.
- [22] M.-S. Zhou, I. H. Schulman, and Q. Zeng, Link between the renin-angiotensin system and insulin resistance: implications for cardiovascular disease., *Vasc. Med.*, vol. 17, no. 5, Oct. 2012, pp. 330–41.
- [23] L. G. Navar, Counterpoint: Activation of the intrarenal renin-angiotensin system is the dominant contributor to systemic hypertension., *J. Appl. Physiol.*, vol. 109, no. 6,; discussion 2015, Dec. 2010, pp. 1998–2000.
- [24] L. Treatment, Clinical Outcomes in Antihypertensive Treatment of Type 2 Diabetes, Impaired Fasting Glucose Concentration, and Normoglycemia, vol. 165, 2005, pp. 1401–1409.
- [25] V. Shi, A. Hester, D. Ph, J. Gupte, M. Gatlin, and E. J. Velazquez, *New england journal*, 2008, pp. 2417–2428.
- [26] P. Study, C. V Rizo, H. Milionis, M. S. Kostapanos, M. Florentin, C. E. Kostara, M. S. Elisaf, and E. N. Liberopoulos, Effects of Rosuvastatin Combined With Olmesartan , Irbesartan , or Telmisartan on Indices of Glucose Metabolism in Greek Adults With Impaired Fasting Glucose , Hypertension , and Mixed Hyperlipidemia A 24-Week , vol. 32, no. 3, 2010, pp. 492–505.
- [27] M. J. Klag and R. S. Parekh, Changes in serum potassium mediate thiazide-induced diabetes, vol. 52, no. November 2007, pp. 1022–1029, 2009.
- [28] M. Yamamuro, K. Yamamoto, H. Kan, S. Takashio, S. Tayama, and K. Kaikita, Effects of a Fixed Combination of Losartan With Hydrochlorothiazide on Glucose Tolerance in Hypertensive Patients Uncontrolled with Angiotensin II Receptor Blockers Alone, pp. 238–244, 20013.