

Características Relacionadas à Síndrome Metabólica em Indivíduos com Hipertensão Controlada e Hipertensão Resistente

Metabolic Syndrome-Related Features in Controlled and Resistant Hypertensive Subjects

Arthur Santa Catharina,¹ Rodrigo Modolo,¹ Alessandra Mileni Versuti Ritter,¹ Andréa Rodrigues Sabbatini,¹ Heno Ferreira Lopes,² Heitor Moreno Junior,¹ Ana Paula de Faria¹

Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),¹ Campinas, SP – Brasil

Instituto do Coração (InCor) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamentos: A síndrome metabólica (SM) é comum em pacientes hipertensos. As características clínicas e os potenciais biomarcadores da SM na presença de hipertensão e hipertensão resistente (HR) representam uma ampla área de interesse a ser investigada.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de SM e as características clínicas associadas à síndrome em indivíduos com hipertensão resistente e leve a moderada.

Métodos: Este estudo transversal incluiu 236 pacientes, (i) 129 pacientes com hipertensão leve a moderada e (ii) 107 pacientes com HR. Medimos a pressão arterial (PA), parâmetros bioquímicos e os níveis de adipocinas dos pacientes, além de microalbuminúria (MA), hipertrofia cardíaca e rigidez arterial. Foi adotado o nível de significância de alfa 0,05.

Resultados: A SM esteve presente em 73% dos pacientes com HR e 60% daqueles com hipertensão leve a moderada. Na análise de regressão múltipla, a MA (odds ratio = 8,51; $p = 0,01$), a razão leptina/adiponectina (RLA) (odds ratio = 4,13; $p = 0,01$) e a HR (odds ratio = 3,75; $p = 0,03$) foram independentemente associadas com a presença de SM, excluindo-se potenciais fatores de confusão.

Conclusões: Nossos resultados sugerem que tanto hipertensos resistentes como hipertensos controlados apresentam alta prevalência de SM. Além disso, distúrbios metabólicos relacionados à SM podem causar alterações precoces renais e hormonais, e a RLA parece ser útil como biomarcador confiável para identificar indivíduos hipertensos em risco de desenvolverem SM. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(6):514-521)

Palavras-chave: Síndrome Metabólica / diagnóstico; Doenças Cardiovasculares / mortalidade; Colesterol; Circunferência da Cintura; Triglicérides.

Abstract

Background: Metabolic syndrome (MetS) is widespread among hypertensive patients. Clinical features and potential biomarkers of MetS in the presence of hypertension and resistant hypertension (RHTN) represent a great area of interest for investigation.

Objective: The purpose of this study was to evaluate the prevalence of MetS and the clinical features associated with it in resistant and mild to moderate hypertensives.

Methods: This cross-sectional study included 236 patients, (i) 129 mild to moderate hypertensive patients and (ii) 107 patients with RHTN. We measured blood pressure (BP) and adipokines levels, and performed bioelectrical impedance analysis. Microalbuminuria (MA), cardiac hypertrophy and arterial stiffness were also assessed. The significance level of alpha = 0.05 was adopted.

Results: We found a MetS prevalence of 73% in resistant and 60% in mild-to-moderate hypertensive patients. In a multiple regression analysis, MA (odds ratio = 8.51; $p = 0.01$), leptin/adiponectin ratio (LAR) (odds ratio = 4.13; $p = 0.01$) and RHTN (odds ratio = 3.75; $p = 0.03$) were independently associated with the presence of MetS apart from potential confounders.

Conclusions: Our findings suggest that both resistant and controlled hypertensive subjects have a high prevalence of MetS. In addition, MetS-related metabolic derangements may cause early renal and hormonal changes. Finally, LAR may be useful as a reliable biomarker for identifying those hypertensive subjects who are at risk for developing MetS. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(6):514-521)

Keywords: Metabolic Syndrome / diagnosis; Cardiovascular Diseases / mortality; Cholesterol; Waist Circumference; Triglycerides.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Arthur Santa Catharina •

Rua Manoel Avelino, 09. CEP 13450-445, Vila Linópolis, Santa Bárbara d'Oeste, Campinas, SP – Brasil

E-mail: arthurscatharina@gmail.com

Artigo recebido em 03/08/2017, revisado em 15/11/2017, aceito em 01/12/2017

DOI: 10.5935/abc.20180076

Introdução

A Síndrome Metabólica (SM) é um grupo de distúrbios metabólicos que acomete aproximadamente um quarto da população adulta em todo o mundo, o que a torna um sério desafio na saúde pública.¹ A SM foi descrita em 1988² e, desde então, várias organizações científicas tentam formular uma definição geral para a síndrome. A definição do Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol – Painel de Tratamento do Adulto III (*National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII))³ tornou-se a mais utilizada, provavelmente porque ela propõe uma abordagem simples para o diagnóstico de SM a partir de fatores de risco facilmente mensuráveis.

A relação entre a SM e doenças cardiovasculares (DCVs) é notável.⁴ Na maior meta-análise sobre o tema envolvendo quase um milhão de pacientes, a SM associou-se com um risco duas vezes maior para DCV, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, e mortalidade por DCV, e 1,5 vez maior risco de mortalidade por todas as causas.⁴

O impacto prognóstico negativo da SM também foi observado em pacientes com hipertensão.⁵ Estudos demonstraram uma alta prevalência de lesão de órgão-alvo em pacientes com SM assintomáticos, tais como hipertrofia ventricular esquerda (HVE), elevada taxa de excreção de albumina urinária e enrijecimento arterial.⁵ A maioria desses pacientes apresentaram uma produção desregulada de adipocinas.⁶ A adiponectina, uma adipocina com atividade antiaterogênica, de sensibilização à insulina, oxidação lipídica e vasodilatadora⁷ está diminuída em obesos e em indivíduos com hipertensão essencial e resistente.⁸ Contudo, existem poucos dados sobre SM, hipertensão resistente (HR) e hipertensão leve a moderada. Assim, este estudo teve como objetivo avaliar a prevalência de SM e características clínicas associadas com SM em pacientes com HR e hipertensão leve a moderada.

Métodos

População do estudo

Neste estudo transversal, uma amostra de conveniência de 107 pacientes com HR e 129 com hipertensão leve a moderada, acompanhados regularmente no Ambulatório de HR e no Ambulatório de Hipertensão da Universidade Estadual de Campinas (Campinas, SP, Brasil), foram incluídos e classificados em pacientes com SM ($n = 157$) e sem SM ($n = 79$). Indivíduos elegíveis que concordaram em participar do estudo foram rastreados para serem acompanhados por um período de 6 meses a fim de se excluir (i) hipertensão secundária (feocromocitoma, coarctação da aorta, síndrome de Cushing, síndrome de Conn, estenose da artéria renal e apneia obstrutiva do sono) e (ii) hipertensão pseudoresistente, incluindo baixa adesão medicamentosa (verificada por contagem de comprimidos) e hipertensão do jaleco branco (verificada por monitorização ambulatorial da pressão arterial – MAPA).

O diagnóstico de HR foi realizado de acordo com as recomendações mais recentes da Associação Americana do Coração (American Heart Association Scientific Statement),⁹

que definem (1) os níveis da pressão arterial (PA) caracterizados como hipertensão apesar do uso de pelo menos três agentes anti-hipertensivos de diferentes classes ou (2) PA controlada após o uso de quatro ou mais medicamentos. Um dos três medicamentos deve ser um diurético, e todos os medicamentos deveriam ser prescritos em doses ótimas. Hipertensão leve a moderada (estágios 1 e 2) foi definida de acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Hipertensão (2013) (2013 *European Society of Hypertension*, ESH),¹⁰ sua última publicação sobre hipertensão essencial. Os critérios de exclusão foram presença de doença arterial coronariana ou doença cerebrovascular com evidência clínica, disfunção renal ou hepática importante, infarto do miocárdio, e doença vascular periférica.

Diagnóstico de SM

O diagnóstico de SM foi determinado segundo critérios propostos pelo NCEP-ATPIII, revisados em 2005,³ como a presença de pelo menos três dos seguintes critérios: (i) circunferência da cintura ≥ 88 cm para mulheres e ≥ 102 cm para homens, (ii) colesterol HDL < 50 mg/dL para mulheres ou 40 mg/dL para homens, (iii) triglicérides ≥ 150 mg/dL (ou em uso de fibratos), (iv) pontos de corte para PA de $\geq 130/85$ mmHg (em uso de anti-hipertensivos), e (v) glicose de jejum ≥ 100 mg/dL (ou em tratamento para diabetes tipo 2).

Bioimpedância elétrica (BIA)

Medidas de massa magra (MM), massa gorda (MG) água corporal total (ACT) e taxa metabólica basal (TMB) foram determinadas por BIA pelo aparelho Bioimpedance Analyser 450 (Biodynamics Corporation, Seattle, EUA). As medidas foram realizadas após 4 horas de jejum. Ainda, os pacientes foram orientados a evitar atividade física e a não fumarem antes do exame.

Medida da pressão arterial no consultório e no ambulatório

A pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) foram aferidas aproximadamente às 8 horas da manhã no braço direito, utilizando-se um esfigmomanômetro digital validado (HEM-907XL, OMRON Healthcare Inc., Bannockburn, IL, EUA).

A MAPA de 24 horas foi realizada utilizando-se um aparelho automático validado (Spacelabs 90217, Spacelabs Inc, Redmon, WA, EUA), e as medidas foram tomadas a cada 20 minutos. Os pacientes foram orientados a manterem suas atividades diárias habituais e as registrarem em um diário pessoal. Tanto a PA de consultório como a PA ambulatorial foram medidas de acordo com as diretrizes da ESH de 2013.¹⁰

Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais analisados foram: glicose de jejum, insulina, hemoglobina glicada (HbA1c), sódio e potássio séricos, cortisol plasmático, colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicérides, ureia, creatinina e renina. Os valores entre 30 e 300 mg/g para albumina/creatinina urinárias foram usados para classificar os pacientes como

apresentando microalbuminúria (MA) para comparações de dano renal precoce. As concentrações plasmáticas de adiponectina e leptina (R&D Systems, Mineápolis, EUA) foram determinadas por ELISA, e a aldosterona (Immunotech SAS, Marselha, França) por quimioluminescência, de acordo com as instruções do fabricante.

Velocidade de onda de pulso

A rigidez arterial foi determinada por velocidade de onda de pulso (VOP), em metros por segundo (m/s), dividindo-se a distância entre as artérias carótida e femoral direitas pelo tempo de trânsito de pulso nesses dois locais de interesse. Usamos o aparelho Sphygmocor (AtCor Medical, EUA), sincronizado com o eletrocardiograma. Nós usamos a média de dois valores de VOP nas análises, ou a mediana de três leituras consecutivas caso a diferença entre as duas medidas fosse superior a 0,5 m/s. Rigidez arterial foi considerada se $VOP \geq 10$ m/s, para comparações do dano vascular.¹¹

Ecocardiografia

Medidas do ventrículo esquerdo (VE) foram realizadas segundo recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (*American Society of Echocardiography*) por ecocardiografia bidimensional em modo M.¹² Os exames foram realizados por dois profissionais especialistas em ecocardiografia e revisados por dois pesquisadores cegos, seguindo-se técnica padrão e aparelho de ultrassom cardiovascular (Siemens Acuson CV70, Munique, Bavaria, Alemanha) com transdutor setorial de multifrequência (2-4 MHz). O índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) foi calculado, e valores de IMVE > 95 g/m² para mulheres e > 115 g/m² para homens foram considerados como hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Os coeficientes de variação intra-observador e entre observadores foram menores que 9,5% para o IMVE.

Análise estatística

Para as variáveis contínuas, foram calculadas média e desvio padrão ou mediana (primeiro e terceiro quartis), e comparadas pelo teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney, de acordo com a distribuição dos dados cuja normalidade foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas foram apresentadas em números absolutos e/ou porcentagens, e comparadas pelo teste do qui-quadrado. Um modelo de regressão logística foi aplicado para determinar a associação das variáveis clínicas com a presença de SM, excluindo-se os potenciais fatores de confusão. Todos os testes estatísticos foram realizados usando-se o programa SigmaPlot, versão 12,5 (Systat software, Inc.) um nível de significância de $\alpha = 0,05$ foi adotado.

Resultados

As características basais de indivíduos hipertensos com e sem SM estão apresentadas na Tabela 1. Nós encontramos uma prevalência de SM de 66% na população hipertensa. Não foram encontradas diferenças entre os grupos quanto à idade, raça e gênero. Como o esperado, o IMC, a CC, a MG e a ACT foram maiores em pacientes hipertensos com SM.

A frequência cardíaca (FC) de consultório foi significativamente maior em pacientes com SM. Não houve diferença entre os grupos quanto à PA de consultório, à PA ambulatorial ou à proporção de pacientes com PA de consultório não controlada ($\geq 140/90$ mmHg). Os pacientes com SM apresentaram maior prevalência de MA em comparação aos pacientes sem SM. A medicação utilizada pelos pacientes foi similar entre os grupos, com exceção dos bloqueadores de canal de cálcio e hipoglicemiantes, que foi maior no grupo com SM (Tabela 1).

Conforme o esperado, a avaliação dos parâmetros bioquímicos mostrou níveis aumentados de triglicerídeos, glicose de jejum e HbA1c em pacientes com SM (Tabela 2).

Por fim, a regressão múltipla logística revelou que a MA, a RLA e a resistência ao tratamento anti-hipertensivo foram independentemente associadas com a presença de SM (Tabela 3).

Discussão

Nossos principais achados sugerem que a MA e a RLA aumentada estão associadas com a presença de SM na população hipertensa, excluindo-se os potenciais fatores de confusão. Além disso, a resistência ao tratamento anti-hipertensivo está fortemente associada com a SM. A alta prevalência dessas condições coexistentes – hipertensão e SM – pode explicar a prevalência aumentada de lesão de órgão-alvo relacionada com hipertensão, tais como excreção urinária aumentada.⁵ Ainda, a lesão renal precoce pode explicar em parte o risco cardiovascular aumentado ocasionado pela SM em pacientes hipertensos, uma vez que esse marcador de lesão de órgão alvo é um preditor bem conhecido de eventos cardiovasculares.¹³ Nesse sentido, a identificação e o tratamento de fatores de risco para DCVs e doenças renais, bem como a detecção precoce de lesão de órgão-alvo relacionada à hipertensão podem afetar diretamente o prognóstico de pacientes hipertensos com SM.¹⁴

Nosso resultado de MA aumentada em pacientes com SM hipertensos é concordante com o relatado em estudos prévios.¹³ Os mecanismos que explicam uma MA aumentada em pacientes com SM incluem: (i) superativação do sistema renina-angiotensina; (ii) aumento no estresse oxidativo e (iii) inflamação.¹⁵ Além disso, a presença de MA pode ser um reflexo de disfunção endotelial e vascular progressiva.¹⁶ Vale mencionar que nós não encontramos diferença nos níveis de PA entre os grupos. Assim, em nosso estudo transversal, a MA está provavelmente associada com outros componentes que compõem a SM. Outra hipótese é a de que o maior uso de bloqueadores de canal de cálcio pelos pacientes hipertensos com SM possa ter levado ao controle da PA, mas não evitado a lesão renal precoce, o que corroboraria vários estudos.¹⁷ Outro aspecto a ser mencionado é o fato de que, apesar do maior uso de drogas hipoglicemiantes pelos pacientes com SM, a HbA1c permaneceu mais elevada nesse grupo. Por outro lado, alguns estudos¹⁸ mostraram que níveis de HbA1c $< 7\%$ estão associados com um menor risco de manifestações clínicas e estruturais da nefropatia diabética em pacientes com diabetes 1 e 2. Por exemplo, o estudo *U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS)*¹⁸ demonstrou uma redução de quase 30% no risco de se desenvolver MA no grupo que recebeu tratamento mais intensivo contra hiperglicemia (HbA1c de 7%).¹⁸

Tabela 1 – Características gerais de pacientes hipertensos com e sem síndrome metabólica

	Pacientes com SM (n = 157)	Pacientes sem SM (n = 79)	Valor de p
Dados clínicos			
Idade (anos)	63 (56 – 70)	65 (56 – 71)	0,39
Raça branca (%)	122 (77)	52 (65)	0,05
Gênero feminino (%)	106 (67)	47 (59)	0,23
IMC (kg/m ²)	31 (27 – 34)	26 (23 – 28)	< 0,01
CC (cm)	100 ± 13	89 ± 12	< 0,01
MM (Kg)	54 (46 – 62)	52 (44 – 63)	0,13
MG (Kg)	24 (19 – 31)	17 (13 – 23)	< 0,01
ACT (%)	74 (72 – 75)	73 (72 – 75)	0,03
TMB (kcal/dia)	1672 (1436 – 1947)	1616 (1369 – 1954)	0,23
PAS consultório (mmHg)	142 (134 – 150)	146 (132 – 154)	0,39
PAD consultório (mmHg)	82 (75 – 89)	82 (80 – 88)	0,44
FC consultório (bpm)	67 (61 – 76)	64 (58 – 72)	0,01
PAS MAPA 24h (mmHg)	128 (118 – 139)	129 (118 – 136)	0,78
PAD MAPA 24h (mmHg)	77(70 – 81)	78 (70 – 86)	0,28
FC MAPA (bpm)	64 ± 14	64 ± 13	0,94
PA consultório não controlada (%)	96 (61)	48 (60)	0,97
LOAs			
MA ≥ 30 (mg.g ⁻¹), n (%)	31 (20)	3 (4)	< 0,01
VOP ≥ 10 (m.s ⁻¹), n (%)	68 (43)	35 (44)	0,94
HVE, n (%)	83 (53)	44 (55)	0,96
Medicamentos			
Anti-hipertensivos (total)	3 (2 – 4)	3 (2 – 4)	0,27
Diuréticos, n (%)	123 (78)	64 (80)	0,75
BCCs, n (%)	112 (71)	42 (52)	< 0,01
IECAs, n (%)	36 (22)	26 (32)	0,13
ARAs, n (%)	108 (69)	48 (60)	0,27
Betabloqueadores, n (%)	67 (43)	28 (35)	0,39
Espironolactona, n (%)	33 (21)	8 (10)	0,06
α-agonista central, n (%)	24 (15)	8 (10)	0,37
Antidiabéticos orais, n (%)	90 (57)	16 (20)	< 0,01
Estatinas, n (%)	111 (70)	51 (63)	0,41
Drogas antiplaquetárias, n (%)	67 (43)	23 (29)	0,06

Valores expressos em média ± desvio padrão ou mediana (1^o, 3^o quartis), de acordo com a distribuição dos dados. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t de Student não pareado ou o teste de Mann-Whitney, de acordo com a distribuição dos dados. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste de qui-quadrado. IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; MM: massa magra; MG: massa de gordura; ACT: água corporal total; TMB: taxa metabólica basal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; MA: microalbuminúria; LOAs: lesões de órgãos-alvo; VOP: velocidade de onda de pulso; BCCs: bloqueadores de canal de cálcio; IECAs, inibidores de enzima conversora de angiotensina; ARAs, antagonista de receptor de angiotensina II.

A hipodiponectinemia e a hiperleptinemia são comumente encontradas em paciente obesos hipertensos. Estudos prévios encontraram uma associação inversa entre os níveis de adiponectina e albuminúria de baixa gravidade em pacientes com hipertensão essencial¹⁹ e HR.^{20,21} Resultados similares foram encontrados em estudos experimentais. Ratos *knockout* para adiponectina apresentam níveis aumentados de albuminúria

(duas vezes maior que os valores normais) e, após reposição da proteína, a albuminúria retornou aos níveis normais.²² A hiperleptinemia é outro fator de risco independente para doença arterial coronariana²³ e um forte preditor de infarto agudo do miocárdio. Além disso, a leptina tem grande capacidade de ativar o sistema nervoso simpático, associada com aumento na PA e taquicardia, o que contribui para a hipertensão relacionada a

Tabela 2 – Parâmetros bioquímicos de pacientes hipertensos com e sem síndrome metabólica

	Pacientes com SM (n = 157)	Pacientes sem SM (n = 79)	Valor de p
Colesterol (mg.dL ⁻¹)	166 (139 – 192)	179 (150 – 200)	0,06
c-LDL (mg.dL ⁻¹)	88 (70 – 111)	98 (73 – 118)	0,19
c-HDL (mg.dL ⁻¹)	43 (37 – 49)	57 (51 – 65)	< 0,01
Triglicérides (mg.dL ⁻¹)	142 (97 – 199)	81 (68 – 115)	< 0,01
Glicose de jejum (mg.dL ⁻¹)	107 (95 – 130)	91 (86 – 97)	< 0,01
HbA1c (%)	6,30 (6 – 7,40)	5,90 (5,50 – 6)	< 0,01
PCR-us (mg.dL ⁻¹)	0,39 (0,17 – 0,65)	0,25 (0,11 – 0,48)	0,02
Na (mEq.dL ⁻¹)	141 (140 – 143)	142 (138 – 143)	0,61
K (mEq.dL ⁻¹)	4,40 (4,10 – 4,70)	4,30 (4,20 – 4,60)	0,82
Aldosterona (ng.dL ⁻¹)	83 (48 – 162)	65 (41 – 125)	0,10
CC (ml.min ⁻¹ .(1,73 m ²) ⁻¹)	80 (55 – 97)	71 (53 – 94)	0,53
Creatinina (mg.dL ⁻¹)	0,93 (0,80 – 1,12)	0,95 (0,77 – 1,20)	0,97
Renina (pg.ml ⁻¹)	23 (12 – 64)	30 (11 – 80)	0,78
Ureia (mg.mL ⁻¹)	35 (26 – 44)	36 (28 – 44)	0,81
Cortisol (ug.dL ⁻¹)	14 (10 – 20)	14 (10 – 16)	0,44
Leptina (ng.mL ⁻¹)	21,0 (14,40–41,60)	15,70 (6,30–33,20)	< 0,01
Adiponectina (ug.dL ⁻¹)	5,30 (2,60– 7,80)	7,50 (3,80 – 11,90)	< 0,01
RLA	4,81 (2,14 – 10,80)	2,22 (1,10 – 5,20)	< 0,01
RLA > 3,72, n (%)	85 (54)	24 (30)	< 0,01

Valores expressos em média ± desvio padrão ou mediana (1º, 3º quartis), de acordo com a distribuição dos dados. Variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t de Student não pareado ou o teste Mann-Whitney, de acordo com a distribuição dos dados. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado. SM: síndrome metabólica; c-LDL: colesterol associado à lipoproteína de baixa densidade; HDL: colesterol associado à lipoproteína de alta densidade; HbA1C: hemoglobina glicada; PCR-us: proteína C reativa ultrasensível; CC: clearance de creatinina; RLA: razão leptina/adiponectina; RLA: razão leptina/adiponectina >3.7 (o ponto de corte foi determinado a partir da mediana).

obesidade e à lesão renal.²⁴ Ainda, um estudo apontou que a RLA é superior que qualquer um desses componentes isoladamente para o diagnóstico de SM.²⁵ O uso da RLA tem o potencial de avaliar a sensibilidade à insulina e a SM em condições fora do jejum, uma vez que a diferença entre a adiponectina e a leptina tende a ser pequena no jejum versus estado pós-prandial. Nosso estudo mostrou que a RLA esteve independentemente associada com a presença de SM.²⁶ Apesar de vários estudos terem correlacionado a SM a várias citocinas e adiponectinas, não há nenhum biomarcador utilizado atualmente na prática clínica que contribua na predição e no diagnóstico de SM nos indivíduos. Portanto, níveis desregulados de adipocinas (RLA) pode ser uma ferramenta valiosa no diagnóstico, no prognóstico ou mesmo na detecção precoce de SM na população hipertensa em alto risco, apesar de que tais associações devam ainda serem testadas. O uso dessa ferramenta poderia também conduzir a uma abordagem terapêutica racional, uma vez que modificações no estilo de vida e medicamentos podem alterar os níveis de adipocinas.^{27,28}

A prevalência de SM aumentou em todo o mundo,²⁹ e é maior em pacientes hipertensos que na população em geral.⁵ Em nosso estudo, encontramos uma prevalência considerável de SM em indivíduos hipertensos (66%) – 73% em indivíduos com HR e 60% naqueles com hipertensão leve a moderada. Dados similares foram relatados no estudo sobre perfil de risco cardiometabólico em pacientes com hipertensão – *Global*

*Cardiometabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease (GOOD) study*³⁰ – no qual 58% dos pacientes com hipertensão essencial apresentavam SM.³¹ Essa elevada prevalência pode ser explicada pela idade mais avançada das populações estudadas, uma vez que a prevalência da SM é altamente dependente da idade.¹ Em nosso estudo, a HR esteve associada com SM de maneira independente de fatores de confusão potenciais. Apesar de nosso estudo não afirmar uma relação de causa e efeito entre essa associação, parece-nos razoável afirmar que as alterações metabólicas associadas à SM promovem mudanças na vasculatura e no rim que possam levar à HR e à doença renal crônica.³² Além disso, a maior disfunção renal encontrada nos pacientes com SM esteja provavelmente relacionada à hipertensão prévia³³ (Figura 1). Nesse contexto, nossos achados destacaram a importância de se desenvolver melhores estratégias visando a prevenção de eventos cardiovasculares e renais. Ainda, o estudo destaca o fato de que não somente pacientes com HR requerem maior atenção clínica, como também aqueles com hipertensão leve a moderada, nos quais foi encontrada uma alta prevalência de SM, comparável a pacientes com HR.

Por fim, abordagens farmacológicas devem ser conduzidas no tratamento da obesidade, dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão³³ a fim de se prevenir lesão renal. Contudo, a base do tratamento da SM continua sendo a mudança no estilo de vida,³ que envolve uma dieta saudável, exercício aeróbico,

Tabela 3 – Regressão logística múltipla para a presença de síndrome metabólica *

	Odds ratio	IC95%	Valor de p
Razão leptina/adiponectina > 3,7	4,13	1,38 – 12,34	0,01
Frequência cardíaca (bpm)	0,97	0,92 – 1,03	0,39
Microalbuminúria > 30 (mg.g ⁻¹)	8,51	1,53 – 47,14	0,01
PCR-us (mg.dL ⁻¹)	2,92	0,83 – 10,19	0,09
Hipertensão resistente	3,75	1,09 – 12,92	0,03

*As variáveis neste modelo foram ajustadas quanto à idade, gênero e raça. PCR-us: proteína C reativa ultrasensível; RLA: razão leptina/adiponectina >3,7 (o ponto de corte foi determinado a partir da mediana).

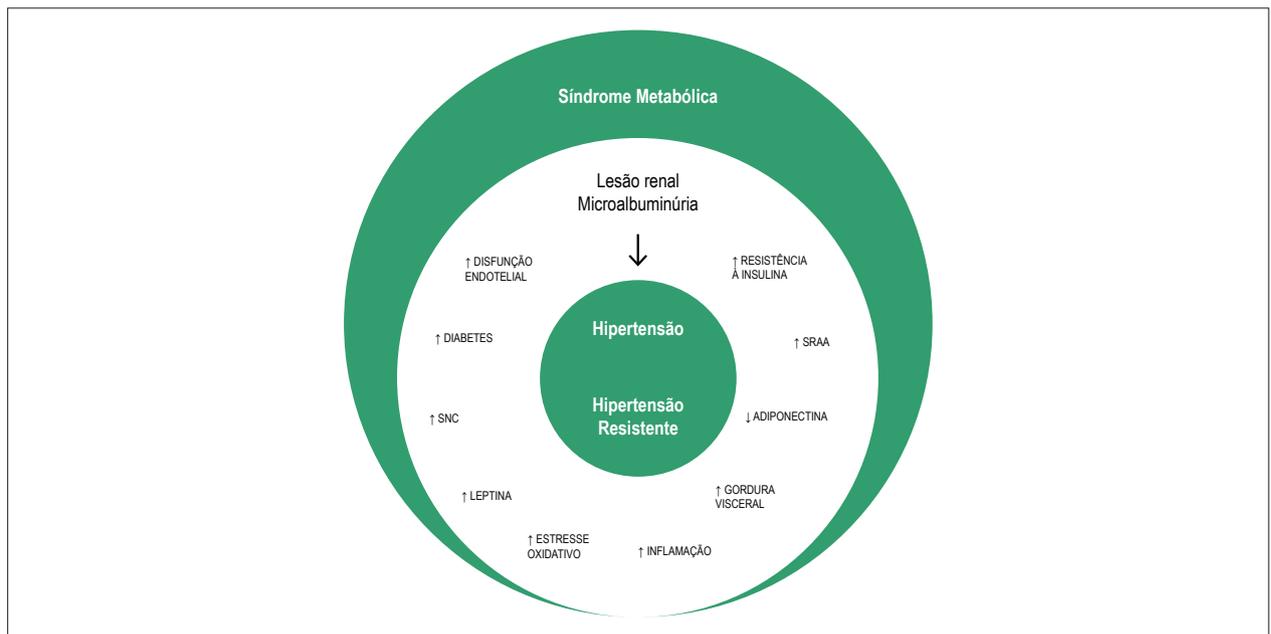


Figura 1 – Representação diagramática dos efeitos da síndrome metabólica sobre a hipertensão e hipertensão resistente. SRAA: sistema renina-angiotensina; SNC: sistema nervoso central.

e aconselhamento comportamental. Até o momento, as diretrizes publicadas não abordam especificamente o tratamento da hipertensão leve a moderada ou da HR em pacientes com SM. No entanto, considerando o maior risco de diabetes nesses pacientes, é plausível que a primeira consideração no tratamento anti-hipertensivo é se focar na inibição do sistema renina-angiotensina com o uso de enzima conversora de angiotensina ou de antagonistas do receptor da angiotensina II.³⁴ Há crescente interesse em estratégias que combinam agentes anti-hipertensivos em pacientes com HR e SM para se reduzir o número de comprimidos. Ainda são necessários estudos para se definir a melhor terapia anti-hipertensiva nesse grupo de pacientes em alto risco.

As limitações para este estudo incluem: (i) o delineamento transversal que não permite a inferência sobre causa e efeito; (ii) o tamanho pequeno da amostra e (iii) inclusão de pacientes provenientes de apenas um ambulatório. Apesar de estudos apresentarem diferenças significativas entre pacientes com hipertensão leve a moderada e HR,^{35,36} nós não separamos

esses pacientes quanto ao tipo de hipertensão porque ambos os grupos apresentaram alta prevalência de SM, com um perfil metabólico semelhante, contribuindo, assim, para o objetivo de se avaliar a influência da SM nesse conjunto de pacientes.

Conclusão

Em resumo, nosso estudo mostrou que a SM está significativamente associada com MA, HR e níveis de adipocinas. Esses achados sugerem que pacientes hipertensos com SM tendem a desenvolver manifestações iniciais de lesões de órgãos-alvo com mudanças metabólicas/hormonais, resultando em risco cardiovascular aumentado e disfunção renal. No entanto, como mencionado anteriormente, este estudo transversal não nos permite inferir a natureza exata da associação entre SM, MA, HR e níveis de adipocinas. É possível que um diagnóstico precoce da SM em pacientes hipertensos permita uma predição mais precisa de eventos cardiovasculares adversos e disfunção renal, e a implementação de estratégias mais eficientes para a prevenção primária.

Ainda, a identificação da síndrome em pacientes com HR permitiria a modificação de fatores de risco que promovessem resistência ao tratamento anti-hipertensivo, bem como o direcionamento do tratamento para cada componente da síndrome. Assim, o tratamento de cada um desses componentes em conjunto com perda de peso e mudanças no estilo de vida podem prevenir a resistência à terapia anti-hipertensiva, e contribuir para uma terapia eficaz em pacientes com HR e SM. Dadas as alterações causadas pela SM sobre a HR, ensaios clínicos futuros poderiam dar início à abordagem nesse tópico. Uma vez que a síndrome é identificada, mudanças no estilo de vida e uma abordagem terapêutica diferente podem melhorar o prognóstico da doença. Outros estudos sobre a RLA em uma população maior de hipertensos com SM são necessários para avaliar se esse marcador é sensível e específico para identificar indivíduos em risco para SM. A RLA poderia ser uma ferramenta relativamente fácil, minimamente invasiva para o diagnóstico precoce de SM, que consequentemente, reduziria a chance de efeitos deletérios causados por essa síndrome.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de financiamento e Redação do manuscrito: Catharina AS, Faria AP; Obtenção de dados: Catharina AS, Ritter AMV, Sabbatini AR, Faria AP; Análise e interpretação dos dados

Referências

1. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(4):629-36.
2. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-607.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-52. Erratum in: *Circulation.* 2005;112(17):e298. *Circulation.* 2005;112(17):e297.
4. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1113-32.
5. Mule G, Cottone S, Nardi E, Andronico G, Cerasola G. Metabolic syndrome in subjects with essential hypertension: relationships with subclinical cardiovascular and renal damage. *Minerva Cardioangi.* 2006;54(2):173-94.
6. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ.* 2004;68(11):975-81.
7. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(1):29-33.
8. Ghantous CM, Azrak Z, Hanache S, Abou-Kheir W, Zeidan A. Differential Role of Leptin and Adiponectin in Cardiovascular System. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:534320.
9. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2008;51(6):1403-19.

e Análise estatística: Catharina AS, Modolo R, Ritter AMV, Faria AP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Catharina AS, Modolo R, Ritter AMV, Sabbatini AR, Lopes HF, Moreno Junior H, Faria AP.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela FAPESP, CNPq e CAPES.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Campinas sob o número de protocolo 188.161 (CAAE: 11189712.8.0000.5404). Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357.
11. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al; Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2012;30(3):445-8.
12. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation.* 1978;58(6):1072-83.
13. Ingelsson E, Sullivan LM, Murabito JM, Fox CS, Benjamin EJ, Polak JF, et al. Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes. *Diabetes.* 2007;56(6):1718-26.
14. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289(19):2560-72. Erratum in: *JAMA.* 2003 Jul 9;290(2):197.
15. Gopal F, Deshmukh A, Shah S, Mehta JL. Triad of metabolic syndrome, chronic kidney disease, and coronary heart disease with a focus on microalbuminuria death by overeating. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(23):2303-8.
16. Ochodnický P, Henning RH, van Dokkum RP, de Zeeuw D. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006;47 Suppl 2:S151-62.

17. Zhao HJ, Li Y, Liu SM, Sun XG, Li M, Hao Y, et al. Effect of calcium channels blockers and inhibitors of the renin-angiotensin system on renal outcomes and mortality in patients suffering from chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2016;38(6):849-56.
18. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):837-53. Erratum in: *Lancet.* 1999;354(9178):602.
19. Tsioufis C, Dimitriadis K, Chatzis D, Vasiliadou C, Tousoulis D, Papademetriou V, et al. Relation of microalbuminuria to adiponectin and augmented C-reactive protein levels in men with essential hypertension. *Am J Cardiol.* 2005;96(7):946-51.
20. de Faria AP, Modolo R, Sabbatini AR, Barbaro NR, Correa NB, Brunelli V, et al. Adiponectin -11377C/G and +276G/T polymorphisms affect adiponectin levels but do not modify responsiveness to therapy in resistant hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;117(1):65-72.
21. Sabbatini AR, Faria AP, Barbaro NR, Gordo WM, Modolo RG, Pinho C, et al. Deregulation of adipokines related to target organ damage on resistant hypertension. *J Hum Hypertens.* 2014;28(6):388-92.
22. Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G, Usui HK, Zhu Y, Dunn SR, et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J Clin Invest.* 2008;118(5):1645-56.
23. Ren J. Leptin and hyperleptinemia - from friend to foe for cardiovascular function. *J Endocrinol.* 2004;181(1):1-10.
24. Adelman RD. Obesity and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002;11(3):331-5.
25. Falahi E, Khalkhali Rad AH, Roosta S. What is the best biomarker for metabolic syndrome diagnosis? *Diabetes Metab Syndr.* 2015;9(4):366-72.
26. Finucane FM, Luan J, Wareham NJ, Sharp SJ, O'Rahilly S, Balkau B, et al. Correlation of the leptin: adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals. *Diabetologia.* 2009;52(11):2345-9.
27. Lee JM, Kim JH, Son HS, Hong EG, Yu JM, Han KA, et al. Valsartan increases circulating adiponectin levels without changing HOMA-IR in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *J Int Med Res.* 2010;38(1):234-41.
28. Kok P, Roelfsema F, Frolich M, van Pelt J, Meinders AE, Pijl H. Activation of dopamine D2 receptors lowers circadian leptin concentrations in obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):3236-40.
29. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.
30. Kjeldsen SE, Naditch-Brule L, Perlino S, Zidek W, Farsang C. Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: the Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease survey. *J Hypertens.* 2008;26(10):2064-70.
31. Chaudhary K, Buddineni JP, Nistala R, Whaley-Connell A. Resistant hypertension in the high-risk metabolic patient. *Curr Diab Rep.* 2011;11(1):41-6.
32. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014 Feb 18;7:75-88.
33. Mule G, Calcaterra I, Nardi E, Cerasola G, Cottone S. Metabolic syndrome in hypertensive patients: an unholy alliance. *World J Cardiol.* 2014;6(9):890-907.
34. Vejakama P, Thakkinian A, Lertrattananon D, Ingsathit A, Ngarmukos C, Attia J. Reno-protective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia.* 2012;55(3):566-78.
35. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Reynolds K, Calhoun DA, Kalantar-Zadeh K, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int.* 2015;88(3):622-32.
36. Figueiredo VN, Yugar-Toledo JC, Martins LC, Martins LB, de Faria AP, de Haro Moraes C, et al. Vascular stiffness and endothelial dysfunction: Correlations at different levels of blood pressure. *Blood Press.* 2012;21(1):31-8.

