

Artigo
Original

Associação de Marcadores Inflamatórios e Níveis Tensionais em Indivíduos Hipertensos com Diabetes Mellitus Tipo 2

3

Inflammatory Markers and Blood Pressure Levels
in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes

*Camillo de Lellis Carneiro Junqueira, Paulo Roberto Pereira de Sant'Anna,
Adriana Silva Monteiro Junqueira, José Mário Franco de Oliveira, Luiz José Martins Romêo Filho*

Universidade Federal Fluminense

Fundamentos: A hipertensão arterial e o diabetes mellitus são fatores de risco que predis põem à aterosclerose. A capacidade funcional do endotélio vascular é exercida basicamente pelas células endoteliais, que são sensíveis às mudanças das forças hemodinâmicas, liberando diversas substâncias, entre elas a Interleucina 6 (IL-6) e a Proteína C Reativa (PCR). Essa última é sintetizada pelo fígado e liberada pela estimulação pró-inflamatória da IL-6.

Objetivo: Verificar associação entre níveis elevados de pressão arterial e marcadores inflamatórios.

Métodos: Estudo transversal, incluindo 87 pacientes hipertensos-diabéticos tipo 2, com idade entre 26 e 85 anos (média de 62,2 anos), sendo 24,1% do sexo masculino e 75,9% do sexo feminino. Todos os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais, entre eles, dosagens de PCR-AS e IL-6. A pressão arterial foi avaliada através de realização da monitorização ambulatorial por um período de 24 horas.

Resultados: Observou-se que 78,2% dos indivíduos apresentavam IL-6 normal (até 5pg/ml) e que 50,6% apresentavam valores normais de PCR-AS (até 0,3mg/dl). A PAM de 24 horas foi de 94,59mmHg, sendo a média sistólica de 131,08mmHg e a diastólica de 74,5 mmHg. Nos indivíduos que mostraram níveis tensionais sistólicos maiores que 135mmHg(24h), observamos uma incidência de 63,6% dos resultados com PCR-AS elevados (>0,3mg/dl), apresentando significância estatística (p=0,038).

Conclusões: A PCR-AS demonstrou estar associada aos os níveis tensionais sistólicos (24h), sendo o período de vigília aquele que mais influenciou nestes resultados. A Interleucina-6 não demonstrou sofrer influência de qualquer variável medida.

Background: Hypertension and diabetes mellitus are the key risk factors for atherosclerosis. Endothelial dysfunction in hypertension and diabetes includes excessive production of Interleukin-6 (IL-6). C-reactive Protein (CRP) is synthesized by the liver and released by inflammatory stimulation of interleukin-6 (IL-6).

Objective: To verify the relationship between high blood pressure levels and inflammatory markers .

Methods: This is a cross-sectional study of 87 patients with hypertension and type 2 diabetes. Mean age was 62 years-old, 24% male and 76% female. All patients were submitted to laboratory exams - dosages of High-sensitivity C-reactive protein (HS-CRP) and IL-6. At the moment of lab sampling, a 24h blood pressure monitor was installed.

Results: 78% presented a normal level of IL-6 (up to 5pg/ml) and 51% presented normal values of HS-CRP (up to 0.3mg/dl). The 24h arterial blood pressure average was 95mmHg, systolic average was 131mmHg and diastolic average was 75mmHg. The night average systolic drop was 7% and night diastolic drop was 12%. About 36% of the patients had 24h systolic blood pressure average over 135mmHg and normal C-reactive protein. High levels of HS-CRP were observed in 63.3% of the studied individuals (p=0,038).

Conclusions: CRP seems to have a better association to blood pressure levels than IL-6. Systolic blood pressure was the most important variable to influence laboratory results, especially during the day-time period.

Palavras-chave: Hipertensão arterial, Diabetes tipo 2, Proteína C reativa

Key words: Hypertension, Type 2 diabetes, C-reactive protein

Estudos epidemiológicos e fisiopatológicos demonstram que a hipertensão faz parte de uma síndrome metabólica e cardiovascular bastante complexa, caracterizada não apenas pelos níveis pressóricos iguais ou maiores do que 140/90mmHg, mas também por resistência insulínica, dislipidemia mista, sobrepeso ou obesidade, disfunção endotelial, microalbuminúria, hipertrofia ventricular esquerda e uma tendência pró-trombótica, entre outros achados fisiopatológicos diretamente relacionados ao incremento do risco cardiovascular¹. Indivíduos normotensos com pais hipertensos tendem a apresentar as alterações fisiopatológicas supracitadas, demonstrando portanto o provável caráter genético da hipertensão, além dos fatores ambientais²⁻⁵.

A capacidade funcional do endotélio é exercida basicamente pelas células endoteliais, que são sensíveis às mudanças das forças hemodinâmicas por meio de mecanismos receptores em suas membranas, respondendo a estímulos físicos e químicos através da liberação de várias moléculas vasoativas, trombo-regulatórias e da produção de fatores de crescimento^{6,7}.

Os marcadores da inflamação são considerados fatores de risco emergentes e podem ser potencialmente utilizados na estratificação clínica das doenças cardiovasculares. A proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-AS) foi proposta como um marcador inflamatório que pode ser utilizado para a detecção inicial de doenças ateroscleróticas^{8,9}. O papel que a PCR-AS desempenha como um marcador de risco cardíaco foi inicialmente estabelecido em estudos epidemiológicos de grande escala, mostrando um valor prognóstico superior quando comparado a outros marcadores de risco tais como: homocisteína e lipoproteína(a)¹⁰⁻¹³.

A Interleucina-6 (IL-6) é uma importante citocina pró-inflamatória, produzida em vários tecidos e elementos celulares, incluindo os leucócitos e as células endoteliais. Níveis elevados de IL-6 e PCR-AS foram medidos e determinados como sendo significativamente aumentados entre os pacientes que desenvolveram subseqüentemente o diabetes, em comparação ao grupo-controle. A PCR-AS permaneceu como mais um marcador de risco independente para o desenvolvimento do diabetes, mesmo após o ajuste para a obesidade, fatores de risco clássicos e níveis de insulina em jejum^{14,15}.

Pacientes hipertensos e diabéticos estão sujeitos às influências aterogênicas e apresentam uma atividade inflamatória subclínica, acelerando o processo de alterações endoteliais.

Metodologia

Realizou-se um estudo observacional (transversal), focado principalmente na avaliação do grau de inflamação (PCR-AS e IL-6) e níveis pressóricos avaliados pela Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA), com objetivo de verificar se níveis mais elevados da pressão arterial influenciam na inflamação dos pacientes estudados. Foram avaliados pacientes ambulatoriais hipertensos-diabéticos tipo 2, de hospital terciário, comprovados por medidas casuais (PA>140/90mmHg em pelo menos duas ocasiões diferentes) e glicemia de jejum maior que 126mg%, em duas medidas distintas. Todos os participantes concordaram em realizar os exames através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e aprovado pela Comissão de Ética.

Foram excluídos desse estudo indivíduos sem diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo 2, os que não concordaram na realização dos exames complementares, pacientes em uso de anti-inflamatórios hormonais e não-hormonais, trauma recente, processos infecciosos em atividade e presença de neoplasia. Os pacientes em uso de aspirina em dose antiagregante plaquetária permaneceram na casuística. Alguns dos critérios de exclusão foram adotados para evitar interferência na dosagem dos marcadores inflamatórios.

A população amostral é constituída de 87 pacientes, com idade entre 26 e 85 anos (média de 62,2 anos), sendo 24,1% do sexo masculino e 75,9% do sexo feminino. Utilizou-se para a avaliação da pressão arterial ambulatorial, um equipamento de marca Space-Labs, modelo 90207, com método de aferição oscilométrico. Foram consideradas variáveis alteradas da MAPA: cargas pressóricas acima de 50% (sistólica e diastólica), tanto na vigília quanto no sono; ausência de descenso noturno (queda <10% para pressão sistólica e diastólica, em relação às medidas da vigília); pressão arterial sistólica (PAS) >140mmHg, pressão arterial diastólica (PAD) >90mmHg para a vigília; e, no período noturno PAS >120mmHg e PAD >80mmHg. Nas 24 horas foram considerados como valores alterados, PAS >135mmHg e PAD >85mmHg.

Nos pacientes com atividades laborativas durante o período noturno, o cálculo do descenso noturno foi considerado sendo o período de sono em relação ao período de vigília.

Para a dosagem da IL-6, foi utilizado o Kit Immulite IL-6 (DPC), com medida quantitativa no soro. O valor de referência normal considerado foi até 5,0pg/ml.

A proteína C reativa quantitativa foi dosada pelo método Nefelometria (Ultra-sensível) em amostras isoladas de sangue. O valor de referência foi considerado normal até 0,3mg/dl.

A análise estatística foi realizada com auxílio de softwares como: Microsoft Excel, Epi-Info 6.04 D-Centers for Disease Control & Prevention (CDC) – USA Jan. 2001 e SPSS 11.0 for Windows. As variáveis contínuas foram analisadas pelo teste t de Student, ANOVA, correlação de Spearman e Pearson. O nível de significância considerado foi o valor de $p < 5\%$ ou 0,05.

Resultados

A idade da população amostral ($n=87$) variou entre 26 e 85 anos, com média de 62,2 anos, sendo 24,1% do sexo masculino e 75,9% do sexo feminino. Na Tabela 1 estão apresentados os resultados de Proteína C Reativa, Interleucina-6 e sua distribuição na amostra estudada.

Tabela 1

Características da população estudada

Características	n	%
Sexo Feminino	66	75,9
Sexo Masculino	21	24,1
Idade		
≤ 55 anos	22	25,2
> 55 anos	65	74,8
Proteína C reativa		
Normal (até 0,3mg/dl)	44	50,6
Alterada (>0,3mg/dl)	43	49,4
Interleucina-6		
Normal (até 5pg/ml)	68	78,2
Alterada (>5pg/ml)	19	21,8

No presente trabalho encontrou-se PCR-AS normal (até 0,3mg/dl) com pressão arterial sistólica (média) de 24 horas $< 135\text{mmHg}$ em 32 pacientes (36,8%), e pressão sistólica (média) $> 135\text{mmHg}$ em 12 pacientes (13,8%). Foram observados níveis de PCR-AS alterados ($> 0,3\text{mg/dl}$) com pressão sistólica (média) $< 135\text{mmHg}$ em 22 pacientes (25,3%), e pressão arterial sistólica (média) $> 135\text{mmHg}$ em 21 pacientes (24,1%). Foi aplicado para essas variáveis descritas o teste qui-quadrado, com valor de $p=0,038$ (Figura 1).

No período de vigília evidenciou-se uma associação semelhante à ocorrida durante o período de 24 horas analisado, onde a PCR-AS mostrou uma relação significativa com os níveis sistólicos aumentados, conforme Figura 2.

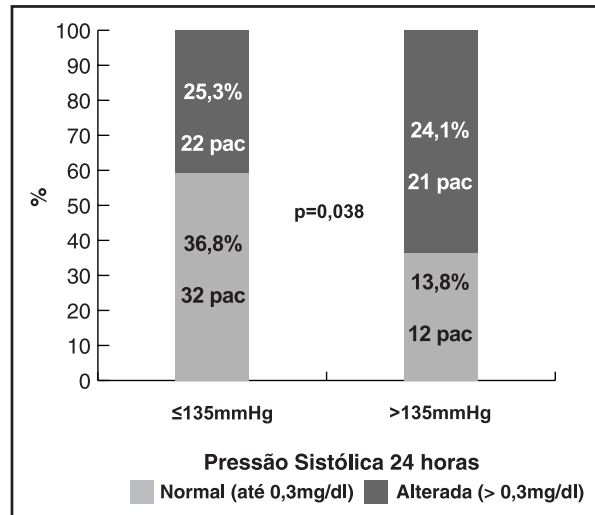


Figura 1
PCR x Pressão Sistólica 24 horas

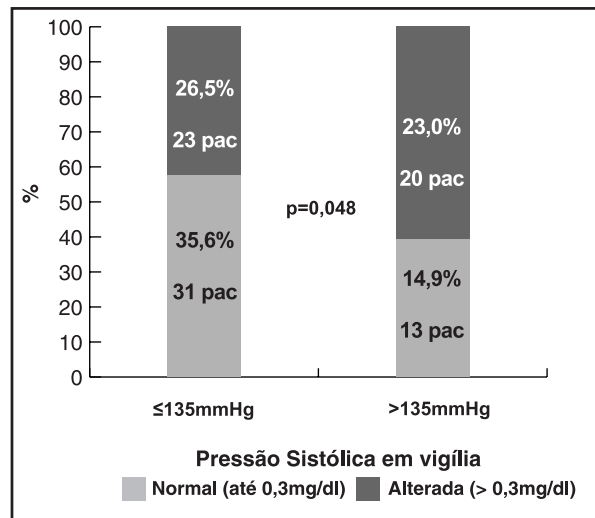


Figura 2
PCR x Pressão Sistólica Vigília

No restante da análise de PCR-AS em relação à pressão diastólica e outras variáveis da MAPA estudadas, não se evidenciou nenhuma associação significativa, conforme pode ser observado na Tabela 2.

Foram considerados valores normais de Interleucina-6 $\leq 5\text{pg/ml}$ e alterados $> 5\text{pg/ml}$. As associações da Interleucina-6 com as variáveis da MAPA não mostraram qualquer dado estatístico significativo, conforme se observa na Tabela 3.

Tabela 2
PCR x Pressão Diastólica (24 h)

Proteína C reativa	Pressão Diastólica 24 horas					
	≤85mmHg		>85mmHg		Total	
	n	%	n	%	n	%
Normal (≤0,3mg/dl)	39	44,8	5	5,8	44	50,6
Alterada (>0,3mg/dl)	37	42,5	6	6,9	43	49,4
Total	76	87,3	11	12,7	87	100,0

Teste qui-quadrado: p-valor = 0.716

Tabela 3
Interleucina-6 segundo pressão sistólica 24 horas

Interleucina-6	Pressão Sistólica 24 horas					
	≤135mmHg		>135mmHg		Total	
	n	%	n	%	n	%
Normal (≤5pg/ml)	43	49,4	25	28,8	68	78,2
Alterada (>5pg/ml)	11	12,6	8	9,2	19	21,8
Total	54	62,0	33	38,0	87	100,0

Teste qui-quadrado: p-valor = 0.671

Discussão

Grandes inquéritos epidemiológicos e ensaios terapêuticos mudaram o conceito em relação à avaliação dos pacientes hipertensos. A determinação do risco ao qual o paciente está submetido tornou-se obrigatória, para que se tenha um prognóstico possível da doença cardiovascular. Isto quer dizer que a associação de outros fatores de risco com a hipertensão arterial agrava sobremodo as complicações cardiovasculares, tornando-se necessária a análise de novos marcadores^{16,17}.

Imai et al. concluíram que valores pressóricos aumentam com a idade, principalmente nos homens, e que valores das medidas casuais geralmente encontram-se mais elevados que as medidas da MAPA, podendo assim superestimar a prevalência da HAS¹⁸⁻²⁰. A medida casual da pressão arterial não permite uma avaliação da variação circadiana. Desse modo, a análise dos níveis tensionais através da MAPA de 24 horas torna-se uma ferramenta valiosa quanto ao diagnóstico e prognóstico desses pacientes. Este método permite estratificar o risco cardiovascular em hipertensão primária, independente dos níveis basais²¹⁻²⁴.

A pressão sistólica média de 24 horas mostrou ser a variável mais significativa a apresentar associação com marcador inflamatório, sendo a proteína C reativa o melhor marcador para tal fato. Pacientes com níveis mais elevados de pressão arterial sistólica apresentam aumento das dosagens de PCR-AS (>0,3mg/dl).

A interleucina-6 apresentou resultado normal em 78,2% da amostra e não se relacionou de forma significativa com qualquer outra variável estudada. Provavelmente em amostras maiores, a interleucina-6 poderia apresentar associações mais significativas com os níveis tensionais, assim como um incremento da sensibilidade dos testes estatísticos.

As variáveis da MAPA, no período de vigília, obtiveram melhores resultados estatísticos quando comparados com os resultados do período noturno, porém vários trabalhos publicados mostraram ser o período noturno também de grande importância quanto ao comprometimento e lesão de órgãos-alvo²⁵.

Frente aos conhecimentos atuais, torna-se necessário uma abordagem mais ampla, visando condições associadas à hipertensão arterial e diabetes, para que se possa otimizar a eficácia do tratamento e estabelecer um melhor prognóstico. Mais ainda, acredita-se que qualquer intervenção possa determinar impacto importante na redução da morbimortalidade desses pacientes.

Com base nos dados obtidos, nas análises estatísticas efetuadas e na discussão dos resultados, pode-se concluir que:

- A PCR-AS foi o marcador inflamatório de melhor associação com os níveis tensionais;
- A pressão arterial sistólica mostrou-se superior à pressão arterial diastólica, em relação aos marcadores inflamatórios;
- O período de vigília foi o que mais influenciou no grau de inflamação;

d) A IL-6 não mostrou sofrer influência da hipertensão arterial sobre seus resultados, quando comparados com as variáveis da MAPA.

Referências

1. Sociedade Brasileira de Diabetes. Consenso Brasileiro sobre Diabetes. Diagnóstico e Classificação do Diabetes Mellitus e Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2. Recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes; 2001.
2. HOPE Investigators. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of Ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000;355:253-59.
3. GISEN Group (Group Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet*. 1997;349:1857-863.
4. [VI JOINT]. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 1997;157(21):2413-446.
5. [VII Joint]. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003;289(19):2560-572.
6. Heagerty AM, Aalkjaer C, Bund SJ, et al. Small artery structure in hypertension. Dual process of remodeling and growth. *Hypertension*. 1993;21:391-97.
7. Khder Y, Briancon S, Petermann R, et al. Shear stress abnormalities contribute to endothelial dysfunction in hypertension but not in type II diabetes. *J Hypertension*. 1998;16:1619-625.
8. Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med*. 2004;351(25):2599-610.
9. Leinonen ES, Hiukka A, Hurt-Camejo E, et al. Low grade inflammation, endothelial activation and carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *J Intern Med*. 2004;256(2):119-27.
10. Ridker PM, Rifai N. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chemistry*. 2001;47(3):444-50.
11. Ridker PM. High sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;103:1813-818.
12. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001;344:1959-965.
13. Wang RJ. Association of C-Reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: The Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*; 2002.
14. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, Interleukin-6 and the risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286:327-34.
15. Pradhan AD, Manson JE, Ridker PM. Plasma concentration of interleukin-6 and C-reactive protein and risk of developing type 2 diabetes mellitus among healthy middle-aged women. *Circulation*. 2001;103:1351-56.
16. World Health Organization. Arterial Hypertension, Technical Report Series 628. Geneve, 1978.
17. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82(supl 4):1-40.
18. Imai Y, Nagai K, Sakuma M, et al. Ambulatory blood pressure of adults in Ohasama, Japan. *J Hypertension*. 1993;22:900-12.
19. Sociedade Brasileira de Hipertensão. III Diretrizes para o Uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial. *Rev Bras Hipertensão*. 2001;8:143-55.
20. Staessen JA, O'Brien ET, Amery AK, et al. Ambulatory blood pressure in normotensive and hypertension subjects: results from an international database. *J Hypertension*. 1994;12(suppl 7):S1-S12.
21. Verdecchia AP, Porcellati C, Schillaci C, et al. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *J Hypertension*. 1994;24:793-801.
22. Verdecchia P, Silvestrini OR. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *J Hypertension*. 2000;35(3):844-51.
23. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Predicting cardiovascular risk using ambulatory blood pressure. *JAMA*. 2000;283(4):475-76.
24. Stephenson JM, Kenny S, Stevens LK, et al. Proteinuria and mortality in diabetes: the WHO multinational of vascular disease in diabetes. *Diabetic Med*. 1995;12:149-55.
25. Pickering TG. Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Current Hypertension Reports Brasil*. 2001;1:45-52.