

PARTICULARITĂȚI HEMODINAMICE, ANTROPOMETRICE ȘI METABOLICE LA PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ÎN FUNCȚIE DE OBEZITATE ȘI INFLUENȚA AGONISTULUI RECEPTORILOR IMIDAZOLINICI I₁ – MOXONIDINE ASUPRA UNOR INDICI AI HEMODINAMICII ȘI INSULINOREZISTENȚEI

Valeriu Revenco, dr. hab. în medicină, prof. univ., Viorica Ochișor, dr. în medicină, conf. univ., Georgeta Mihalache, asist. univ., Liviu Grib, dr. în medicină, conf. univ.,
Romeo Grăjdieru, dr. în medicină, conf. univ.
USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Cardiologie,
Facultatea Rezidențiat și Secundariat Clinic

Introducere. Prevalența hipertensiunii arteriale (HTA) este în creștere; în țările economic dezvoltate maladia afectează 15-37 % din populația adultă și 50% din populația de peste 60 de ani [9]. În Republica Moldova (studiul CINDI) prevalența HTA la persoanele cu vârsta cuprinsă între 25 și 64 de ani constituie cca 30% [15]. Obezitatea este recunoscută ca unul dintre cei mai importanți factori de risc în dezvoltarea HTA. În ultimii zece ani prevalența supraponderii și a obezității este într-o creștere dramatică, 65% din adulții SUA fiind supraponderali și 31% – obezi [16]. În Europa, prevalența obezității oscilează între 15% și 20% și, dacă tendința actuală continuă, aproape jumătate din populația adultă europeană va fi obeză în următorii 30 de ani [11]. Actualmente, problema asocierii HTA cu obezitatea se află în atenția medicinei contemporane, cauză fiind invalidizarea precoce, majorarea riscului de dezvoltare a complicațiilor cardiovasculare, mortalitatea precoce. Agoniștii receptorilor imidazolinici I₁ (simpatolitice de generația a III-a) reduc activitatea simpatică periferică, micșorând astfel rezistența vasculară periferică. O particularitate de bază a agoniștilor receptorilor imidazolinici I₁, în special a moxonidine, este diminuarea insulinoresistenței (IR), ca urmare a creșterii sensibilității țesuturilor periferice la insulină [17, 5].

Material și metode. A fost efectuat un studiu clinic comparativ; fără lot martor (subiectul–propriul său martor). În studiu au fost incluși 121 de pacienți cu HTA esențială, diagnosticată conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie (2007). Criteriul de includere în studiu – HTA gr. I-II. Criterii de excludere: HTA gr. III, insuficiența cardiacă cronică (III-IV NYHA), angina pectorală, infarctul miocardic acut, aritmiile severe, boala cerebrovasculară de tip ischemic sau hemoragic și diabet zaharat (DZ) tip 2, tratat cu insulină. Astfel, 80 de pacienți au corespuns criteriilor respective, care ulterior au fost evaluați conform unor metode selective. *Antropometria* a constat în aprecierea indicelui masei corporale (IMC-kg/m²), astfel hipertensivii cu IMC ≥18,5 și <30,0 au constituit lotul pacienților nonobezi, pacienții cu IMC ≥30,0 – obezi. *Monitorizarea hemodinamică* a valorilor TA a fost efectuată de 8 ori/zi, cu interval de 1 oră (8⁰⁰-16⁰⁰). DZ tip 2 a fost diagnosticat prin *glicemia bazală* (GB) ≥7,0 mmol/l. Pacienților cu GB <7,0 mmol/l li s-a efectuat testul de toleranță la glucoza orală (TTGO). În funcție de rezultatele TTGO, pacienții au fost divizați în trei grupuri: 1) DZ tip 2; 2) toleranță alterată la glucoză (TAG); 3) glicemie bazală modificată (GBM). *Hemoglobina glicozilată* (HbA_{1c}) a fost evaluată pacienților cu DZ tip 2, valoarea de referință fiind ≤6,5% (Ghid diabet, pre-diabet, maladii cardiovasculare, 2007). *Insulina ultrasensitivă* s-a evaluat prin metoda chemiluminiscentă sistem ACCESS. Ulterior s-a calculat *indicele HOMA_{IR}* (Homeostasis Model Assesment for Insulinoreistence). Pacienții s-au considerat insulinoresistenți la o valoare a insulinei bazale >12,2 μIU/ml sau a indicelui HOMA_{IR} >2,5. În etapa de tratament a studiului pacienții au administrat moxonidine (0,4 mg/24 ore), fiind evaluați inițial și la 8 săptămâni prin aprecierea eficacității tratamentului administrat, precum și influența acestuia asupra indicilor IR.

Rezultatele studiului. Lotul pacienților nonobezi l-au constituit 34 (42,5%) de hipertensivi, iar lotul pacienților obezi l-au constituit 46 (57,5%) de hipertensivi. În lotul pacienților nonobezi – 25 (73,5%) au manifestat HTA gr. I vs 21 (45,6%) de pacienți din lotul celor obezi (p<0,05) și 9 (26,5%) pacienți nonobezi vs 25 (54,4%) de pacienți obezi au manifestat HTA gr. II (p<0,05). Estimând

indicii metabolismului glucidic: 50 (62,4%) de pacienți hipertensivi au manifestat reglare normală a glucozei, la 30 (37,5%) de pacienți hipertensivi s-a constatat un grad diferit de modificări ale spectrului glucidic: astfel 15 pacienți (18,8%) au prezentat DZ tip 2, 13 (16,3%) pacienți au manifestat TAG, 2 (2,5%) pacienți-GBM. Analizând pe loturi rezultatele modificărilor spectrului glucidic, s-a constatat la 4 (11,8%) pacienți DZ tip 2 în lotul I vs 11 (23,9%) pacienți în lotul II ($p < 0,05$). Prezența TAG s-a atestat la 5 (14,7%) pacienți nonobezi vs 8 (17,4%) pacienți obezi ($p > 0,05$). Analizând indicii IR, valoarea medie a insulinei ultrasenzitive bazale pentru pacienții nonobezi a constituit $7,43 \pm 0,66$ $\mu\text{IU/ml}$ vs $10,55 \pm 0,80$ $\mu\text{IU/ml}$ obezi ($p < 0,01$). În lotul pacienților obezi vs nonobezi mai frecvent s-a atestat valoarea insulinei ultrasenzitive $\geq 12,2$ $\mu\text{IU/ml}$: 13 (37,1%) vs 4 (13,3%) ($p < 0,05$). Calculând indicele IR-HOMA_{IR}, s-a constatat pentru pacienții nonobezi valoarea medie a acestuia de $1,55 \pm 0,15$ vs $2,26 \pm 0,18$ pentru pacienții obezi ($p < 0,01$). Mai frecvent s-a atestat depășirea valorii 2,5 în lotul pacienților obezi vs pacienții nonobezi: 14 (40,0%) vs 5 (16,7%) ($p < 0,05$).

Monitorizarea valorilor medii ale tensiunii arteriale sistolice (TAS), ca urmare a administrării tratamentului cu moxonidine (0,4 mg/24 ore) pe parcursul unei perioade de 2 luni la pacienții lotului general, a demonstrat reducerea valorilor medii ale TAS de la $152,8 \pm 1,0$ mmHg la $133,7 \pm 1,4$ mmHg, diferența fiind de $18,3 \pm 1,1$ mmHg ($p < 0,001$). Monitorizarea valorilor medii ale tensiunii arteriale diastolice (TAD), ca urmare a administrării tratamentului cu moxonidine pe parcursul unei perioade de 2 luni la pacienții lotului general, a demonstrat reducerea valorilor medii ale TAD de la $91,5 \pm 0,4$ mmHg la $84,5 \pm 0,6$ mmHg, diferența constituind $6,6 \pm 0,5$ mmHg ($p < 0,001$). Monitorizarea FCC după două luni de tratament cu moxonidine, administrat pacienților hipertensivi, a constatat pentru pacienții lotului general diminuarea valorii medii a FCC de la $76,7 \pm 0,8$ c/min. la $75,1 \pm 0,9$ c/min., diferența fiind de $-2,0 \pm 0,5$ c/min ($p > 0,05$). În urma administrării tratamentului cu moxonidine pe o perioadă de 2 luni pacienților hipertensivi, s-a studiat dinamica valorii medii a insulinei ultrasenzitive în lotul general de pacienți la etapa inițială de tratament vs etapa finală: $9,16 \pm 0,56$ $\mu\text{IU/ml}$ vs $8,09 \pm 0,56$ $\mu\text{IU/ml}$, ($p < 0,05$). Comparând valoarea medie a HOMA_{IR} pentru pacienții lotului general la etapa inițială vs etapa finală, s-a constatat o diminuare a indicelui IR: $1,94 \pm 0,13$ vs $1,69 \pm 0,13$ ($p < 0,05$). Valoarea medie a glucozei bazale pentru pacienții lotului general s-a modificat nesemnificativ: $5,29 \pm 0,18$ mmol/l (etapa inițială) vs $5,03 \pm 0,13$ mmol/l (etapa finală) ($p > 0,05$). Valoarea medie a Hb A_{1c} pentru pacienții lotului general s-a modificat nesemnificativ la aceste etape de tratament: $7,35 \pm 0,34\%$ (etapa inițială) vs $7,26 \pm 0,36\%$ (etapa finală) ($p > 0,05$).

Discuții. Relevanța HTA în cadrul obezității este o importantă provocare în contextul sănătății publice. HTA se întâlnește aproape de 6 ori mai frecvent la obezi vs nonobezi. Adăugarea în masa corporală este aproape invariabil asociată cu majorarea TA și constituie un factor de risc pentru o ulterioară dezvoltare a HTA [13]. Datele studiului NHANES au constatat că odată cu majorarea IMC crește și prevalența HTA, indicând o remarcabilă relație liniară între majorarea IMC și TAS, TAD [1]. Faptul că HTA crește odată cu adăugarea în pondere a fost raportat și de către studiul Framingham: majorarea cu 10% a ponderii la bărbați induce creșterea TAS cu 6,5 mmHg [13, 14]. Studii populaționale au constatat că prevalența HTA la normoponderali este de circa 20%, iar la obezi – de cca 50% [3]. Reieșind din datele studiului actual, aproximativ fiecare al treilea pacient a prezentat alterarea homeostazei glucozei, manifestată fie prin DZ tip 2, TAG sau GBM. HTA se asociază frecvent cu DZ tip 2, pacienții hipertensivi diabetici prezentând o creștere marcantă a riscului cardiovascular total. Mai mult, HTA în sine se asociază cu un risc dublu de dezvoltare a DZ tip 2, la pacienții diabetici prevalența HTA fiind de 70-80% [3]. Factorii ce participă la dezvoltarea HTA la persoanele cu țesut adipos excesiv, se prezintă prin majorarea debitului cardiac precum și prin majorarea rezistenței vasculare periferice sistemice. Obezitatea influențează direct hemodinamica la nivel central și periferic, inducând disfuncția endotelială, intensificarea activității sistemului nervos simpatic, apariția IR, sindromului de sleep apnoe, intensificarea elaborării adipocitokinelor. Asocierea IR și hiperinsulinemiei (HI) cu HTA rămâne a fi controversată. Feranninni și al. au raportat că o cohortă de hipertensivi nonobezi a prezentat IR mai frecvent decât participanții nonhipertensivi [10]. Și alte studii prospective au constatat că HI (utilizată în calitate de marker surogat pentru IR) indică IR/HI compensatorie drept verigă cauzală în dezvoltarea HTA [7]. A fost înaintată ipoteza că HI și/ sau IR poate juca un rol important în etiologia HTA, prin stimularea sistemului nervos simpatic și

eliberarea sporită a noradrenalinei, majorarea retenției renale de sodiu, prin stimularea reabsorbției la nivel distal al nefronului, modularea transportului de cationi, inducerea hipertrofiei celulelor musculare netede ale vaselor, crescând expresia angiotenzinogenului de către țesutul adipos și tonusul vascular, prin reducerea biovalabilității NO, ca urmare a stresului oxidativ majorat [2]. Evaluarea indirectă a IR prin utilizarea markerilor-surogat, a fost de o necesitate imperativă. M. Laakso și al., precum și R.L. Hanson și al. au raportat că insulina bazală corelează semnificativ cu IR, sugerând utilizarea acesteia drept marker-surogat al IR. Astfel, insulina bazală se prezintă drept un marker-surogat calitativ, simplu, ieftin și de încredere al insulinorezistenței [7]. În această ordine de idei, a fost cercetat și un alt indice indirect al IR, calculat printr-o formulă simplificată sau printr-un program pe calculator $-HOMA_{IR}$ [12]. Lansang și al. au demonstrat o corelare semnificativă între „glucose clamp” și $HOMA_{IR}$ la pacienții hipertensivi și a sugerat utilizarea indexului $HOMA_{IR}$ în calitate de marker-surogat al IR.

În contextul administrării tratamentului antihipertensiv cu moxonidine sunt de remarcat unele studii clinice, efectuate pe parcursul anilor. În studiul CAMUS, efectuat pe un lot de 4005 pacienți hipertensivi obezi și/sau cu SM, s-a studiat eficacitatea moxonidine 0,4-0,6 mg/24 ore, administrată pe o perioadă de 8 săptămâni. TAS a diminuat cu 26 mmHg, iar TAD cu 13 mmHg [18]. Un studiu clinic, placebo controlat, orb, în care moxonidine a fost administrat în doză unică de 0,25 mg, arată că valorile medii ale TAS și TAD s-au redus cu 23,1 mmHg și 17,5 mmHg respectiv [17]. În studiul CAMUS, studiind eficacitatea antihipertensivă a moxonidine la pacienții hipertensivi obezi și/sau cu SM, s-a constatat o reducere modestă a FCC, în medie cu $-5,2+8,2$ c/min [18]. Într-un alt studiu larg, dublu-orb, placebo controlat, moxonidine a fost administrat în doză $0,2mg \times 2ori/24$ ore vs $0,4mg$ o dată/24 ore vs placebo la 49 de pacienți, timp de 6 săptămâni. Ca urmare, s-a redus semnificativ TAS și TAD pentru 24 de ore, și ambele regimuri de dozaj au fost efective identic. Nu s-au evidențiat modificări semnificative ale FCC [6]. Pacienților hipertensivi în asociere cu modificări metabolice (DZ tip 2, dislipidemie), e importantă administrarea tratamentului care ar îmbunătăți sau, cel puțin, n-ar influența statutul metabolic. Capacitatea moxonidine de a crește sensibilitatea la insulină a fost demonstrată în numeroase studii clinice [4, 17]. Astfel, studiul clinic, efectuat pe 77 de pacienți hipertensivi obezi, indică majorarea semnificativă a sensibilității la insulină cu 11% (clamp-testul euglicemic), cu 21 % la pacienții din subgrupul glucozo-rezistent, precum și a glicemiei bazale. Rezultatele unui alt studiu, cu durata de 6 luni (moxonidine vs amlodipină), efectuat pe pacienți hipertensivi obezi, indică 23% reducerea nivelului plasmatic al insulinei bazale, precum și ameliorarea indicelui $HOMA_{IR}$ cu 18 %, aceste dovezi demonstrând că moxonidine majorează sensibilitatea la insulină [18, 8]. Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb a inclus 200 de pacienți hipertensivi cu DZ tip 2, tratați cu moxonidine 0,2-0,6 mg/24ore vs metoprolol 50-150 mg/24ore, pe parcursul a 12 săptămâni. Rezultatele studiului au indicat în grupul pacienților care au administrat moxonidine diminuarea nivelului glicemiei bazale, diminuarea indicelui $HOMA_{IR}$, iar modificarea nivelului Hb glicozilate a fost neesențială [8].

Concluzii

1. În lotul pacienților hipertensivi obezi mai frecvent s-a constatat HTA gr. II, diabetul zaharat tip 2 și valori sporite ale indicilor insulinorezistenței.
2. Moxonidine (0,4 mg/24 ore), administrat pacienților cu HTA gr. I-II, a redus TAS cu $18,3 \pm 1,1$ mmHg, TAD cu $6,6 \pm 0,5$ mmHg și nu a influențat semnificativ FCC.
3. La pacienții cu HTA gr. I-II moxonidine în tratament de durată (8 săptămâni) a îmbunătățit indicii insulinorezistenței, manifestată prin reducerea insulinei ultrasensitive bazale și diminuarea indicelui $HOMA_{IR}$.

Referințe bibliografice

1. Aneja A., *Hypertension and obesity*. Recent Progress in Hormone Research., 2004; 59: 169-205.
2. Årnlöv J., *Relations of insulin sensitivity to longitudinal blood pressure tracking: variations with baseline age, body mass index, and blood pressure*. Circulation., 2005; 112: 1719-1727.

3. Bo S., *High-normal blood pressure is associated with a cluster of cardiovascular and metabolic risk factors: a population-based study.* Journal of Hypertension., 2009; 27: 102-108.
4. Chazova I., Almazov V., Shlyakhto E., *Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin.* Diabetes, Obesity & Metabolism., 2006; 8 (4): 456-465.
5. Derosa G., *Metabolic and antihypertensive effects of moxonidine and moxonidine plus irbesartan in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: A sequential, randomized, double-blind clinical trial.* Clinical Therapeutics., 2007; 29 (4): 602-610.
6. Doggrell S., *Moxonidine: some controversy.* Expert Opinion on Pharmacotherapy., 2001; 2 (2): 337-350.
7. Hwu C., *Measurements of insulin resistance in hypertension: where are we now?* Journal of Human Hypertension., 2007; 21: 693-696.
8. Jacob S., *Effects of Moxonidine vs. Metoprolol on Blood Pressure and Metabolic Control in Hypertensive Subjects with Type 2 Diabetes.* Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes., 2004; 112: 315-322.
9. Kearney P., *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data.* The Lancet., 2005; 365: 217-223.
10. Korhonen P., *Glucose homeostasis in hypertensive subjects.* Hypertension., 2008; 51: 945-949.
11. Mc Tighe K., *Obesity in Older Adults: A Systematic Review of the Evidence for Diagnosis and Treatment.* Obesity., 2006; 14 (9): 1485-1497.
12. McAuley K., *Diagnosing Insulin Resistance in the General Population.* Diabetes Care., 2001; 24 (3): 460-464.
13. Narkiewicz K., *Obesity and hypertension – the issue is more complex than we thought.* Nephrology Dialysis Transplantation., 2006; 21 (2): 264-267.
14. Pi-Sunyer F., *Obesity and hypertension.* Obesity Management., 2009; 5 (2): 57-61.
15. Popovici M., *Incidența hipertensiunii arteriale și a factorilor de risc care o determină în populația rurală a Republicii Moldova.* Curierul medical., 2005; 4: 5-10.
16. Ruhm C., *Current and Future Prevalence of Obesity and Severe Obesity in the United States.* Forum for Health Economics & Policy, Berkeley Electronic Press., 2007; 10 (2): 1086-1086.
17. Sanjuliani A., De Abreu V., Francischetti E., *Selective imidazoline agonist moxonidine in obese hypertensive patients.* The International Journal of Clinical Practice., 2006; 60 (5): 621-629.
18. Sharma A., Wagner T., Marsalek P., *Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study.* Journal of Human Hypertension., 2004; 18: 669-675.

Rezumat

Au fost evaluați 121 de pacienți cu HTA gr. I-II, în funcție de obezitate. Studiul a demonstrat că la pacienții hipertensivi obezi mai frecvent a fost constatată HTA gr. II, diabetul zaharat tip 2 și valori sporite ale indicilor insulinorezistenței. Moxonidine a redus TAS cu $18,3 \pm 1,1$ mmHg, TAD cu $6,6 \pm 0,5$ mmHg și nu a influențat semnificativ FCC. La pacienții cu HTA gr. I-II moxonidine (0,4 mg/24 ore), administrat în tratament de durată timp de 8 săptămâni, a îmbunătățit indicii insulinorezistenței prin reducerea insulinei ultrasensibile bazale și diminuarea indicelui $HOMA_{IR}$.

Summary

During the study 121 patients were evaluated with hypertension I-II degree in relation with obesity. The study showed that patients with hypertension and obesity have more frequently II degree hypertension, diabetes mellitus type 2, and increased values of insulin resistance indexes. Moxonidine decreased systolic blood pressure with $18,3 \pm 1,1$ mmHg, diastolic blood pressure with $6,6 \pm 0,5$ mmHg and did not influence significantly heart rate. For the patients with I-II degree hypertension, moxonidine (0,4 mg/24 hours), administered for 8 weeks, improved the insulin resistance indexes by decreasing the ultrasensitive basal insulin and decreasing the $HOMA_{IR}$ index.

Резюме

Были исследованы 121 пациентов с гипертонической болезнью I-II ст., в зависимости от ожирения. У пациентов с гипертонической болезнью с ожирением чаще была выявлена ГБ II-й ст., чаще был выявлен сахарный диабет 2-го типа, повышенные показатели инсулинорезистентности. Моксонидин снизил САД на $18,3 \pm 1,1$ mmHg, ДАД на $6,6 \pm 0,5$ mmHg, незначительно повлиял на ЧСС. У пациентов с ГБ I-II ст. в зависимости ожирения, моксонидин (0,4 мг/день - 8 недель) улучшил некоторые показатели инсулинорезистентности (базальный инсулин, индекс $HOMA_{IR}$).