

Hiperinsulinemia y Alteraciones Lipídicas en etapas tempranas de la Hipertensión Arterial Esencial.

*Gilberto Campos **, *José Colina Chourio***, *Elena Ryder**,
*Edgar Fuentes***, *Luz Marina Morales**, *Iralina Wilhelm**.

* Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina,
Universidad del Zulia, Apartado 1151, Maracaibo 4001-A,

** Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela.

Palabras claves: insulino-resistencia, dislipidemias, hipertensión arterial.

Resumen. El propósito de este estudio fue evaluar la presencia de insulino-resistencia en pacientes no diabéticos y no obesos con hipertensión arterial esencial (HAE), de leve a moderada, de diagnóstico reciente y sin estar recibiendo tratamiento farmacológico. Asimismo, establecer posibles relaciones entre ese estado de insulino-resistencia y alteraciones en el metabolismo lipídico. Se estudiaron 21 controles (9 hombres y 12 mujeres) y 29 pacientes con HAE (19 hombres y 10 mujeres). El grupo control tuvo las siguientes características: edad promedio = $29,0 \pm 1,5$ años; IMC = $23,9 \pm 0,46$ kg/m²; presión sistólica = $112,6 \pm 2,9$ y diastólica = $68,0 \pm 2,9$ mmHg, y los pacientes hipertensos: edad promedio = $35 \pm 1,4$ años; IMC = $27,3 \pm 0,45$ kg/m², presión sistólica = $140 \pm 2,6$ y diastólica = $95,1 \pm 1,4$ mmHg. A cada individuo se le practicó un análisis clínico y de laboratorio (perfil hipertensivo) para confirmar el diagnóstico de HAE y descartar hipertensión secundaria. Los individuos fueron sometidos a una prueba de tolerancia glucosada oral (PTGO) con determinación de glucosa e insulina determinándosele además su perfil lipídico. La PTGO reveló en los pacientes con HAE un aumento significativo ($p < 0,05$) en la concentración de glucosa basal así como durante toda la sobrecarga (30, 60 y 120 min) cuando se comparó con el grupo control, acompañado también por concentraciones de insulina significativamente más elevadas ($p < 0,005$) a nivel basal y a los 120 min después del inicio de la sobrecarga. La relación G/I resultó significativamente menor ($p < 0,05$) en HAE tanto a nivel basal como a los 120 min, indicando una respuesta insulínica más pronunciada y a su vez no compensatoria pues la glicemia se mantuvo elevada. La principal alteración lipídica de los sujetos con HAE fue un incremento significativo en las concentraciones de colesterol, VLDL-colesterol y LDL-colesterol. Estas alteraciones fueron especialmente manifiestas en el sexo masculino y en aquellos individuos que aunque no obesos, presentaban sobrepeso (IMC = 27-29). Además se encontró en estos pacientes una asociación positiva y significativa entre la concentración de insulina basal y los valores de triglicéridos, VLDL-colesterol y la presión diastólica.

INTRODUCCION

Evidencias epidemiológicas han demostrado que la hipertensión en general y en particular la Hipertensión Arterial Esencial (HAE), es uno de los factores primarios para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, especialmente enfermedad arterio coronaria (CAD). Estas evidencias apoyan a su vez, la existencia de una relación entre presión sanguínea e hiperinsulinemia. Diversos estudios (9, 15, 22) han reportado que un alto porcentaje de individuos con HAE muestran niveles elevados de insulina en plasma. Esta hiperinsulinemia puede ser causa o efecto de la hipertensión per se (22) o estar asociada a otras alteraciones metabólicas como obesidad (15) o intolerancia a la glucosa (23), estados que con frecuencia cursan con hipertensión. Factores ambientales, genéticos y fisiológicos han sido reportados como contribuyentes en la relación HAE-hiperinsulinemia, pero los mecanismos que determinan esta relación no son aún bien conocidos y continúan siendo objeto de constante estudio. En dos estudios recientes (5, 16) no se encontró relación entre los niveles de insulina en plasma y la presión sanguínea en individuos de raza blanca. Por otra parte, en un estudio realizado en indios Pima (18), los cuales muestran como característica, insulino-resistencia e hiperinsulinemia, se encontró en ellos una menor prevalencia de hipertensión que en la población de los Estados Unidos. Además, se ha encontrado en otros estudios en estos individuos, que sus concentraciones de insulina en plasma, tanto en ayunas como después

de una sobrecarga de carbohidratos, no se relacionan significativamente con la presión sanguínea (15). Otros autores, tratando de determinar el efecto de las diferencias raciales en la relación presión sanguínea-insulino-resistencia, han encontrado que las concentraciones de insulina en plasma y la insulino-resistencia están relacionadas con la presión sanguínea en los individuos de raza blanca pero no en los indios Pima ni entre los sujetos negros estudiados (26). Por consiguiente, se puede observar que existen grandes divergencias en los hallazgos entre las poblaciones estudiadas que no han permitido aun establecer criterios concretos en la relación hipertensión-hiperinsulinemia. Por otro lado, aun no ha sido posible determinar con exactitud los mecanismos celulares y las bases moleculares del defecto de la acción de la insulina en los pacientes hipertensos. Pero es razonable concluir que la insulino-resistencia y la hiperinsulinemia estan presentes en una elevada proporción de los individuos con hipertensión arterial.

Tanto la HAE como la hiperinsulinemia y la insulino-resistencia se han encontrado significativamente asociadas con alteraciones en el metabolismo lipídico, principalmente, con un incremento en las concentraciones de triglicéridos (TG) y una disminución en las concentraciones de las HDL-C (3, 21, 29). En un estudio en sujetos normales, sometidos a una prueba de tolerancia glucosada oral, se encontró una relación directa y significativa entre los niveles de insulina y la concentración de HDL-C (15). Similar rela-

ción se encontró en los individuos hipertensos, tratados o no (11). Por otra parte, se ha demostrado que el tratamiento farmacológico para mejorar la presión arterial no induce una disminución en los niveles de lípidos sanguíneos, encontrándose que por el contrario, algunos fármacos antihipertensivos aumentan significativamente la concentración de algunos lípidos plasmáticos (18). Aunado a la HAE, el incremento en los niveles de insulina y de TG y la disminución de las HDL-C constituyen factores de riesgo primario para el desarrollo de la enfermedad arterio coronaria (14). Basados en estos hechos iniciamos este estudio cuyo propósito fundamental fue determinar si los individuos con HAE de nuestra población presentaban hiperinsulinemia e insulino-resistencia, y si la hiperinsulinemia se acompañaba de alteraciones lipídicas y cuán precoz es la aparición de este fenómeno en el transcurso de la enfermedad.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 29 pacientes hipertensos que asistían a la Consulta de Hipertensión Arterial del Hospital Universitario de Maracaibo, en Venezuela. Como criterio de inclusión se estableció que los pacientes no fueran diabéticos, ni obesos (índice de masa corporal $< 30 \text{ kg/m}^2$) y que su hipertensión fuera clasificada como leve a moderada, de diagnóstico reciente (menos de 5 años) y que no hubiesen recibido tratamiento farmacológico. Al mismo tiempo se estudiaron 21 controles considerando los mismos criterios de inclusión

que para los hipertensos, con la excepción de presentar presión arterial normal (menor de 140 mmHg para la sistólica y 90 mmHg para la diastólica).

Para el diagnóstico de HAE se les practicó, tanto a los pacientes hipertensos como a los controles, un estudio de perfil hipertensivo a través de una historia clínica completa que incluyó fondo de ojo, medidas antropométricas, exámenes hematológicos, de orina, úrea, creatinina, electrocardiograma de reposo, electrolitos plasmáticos (Na y K) y estudios hormonales y de función renal: actividad plasmática de renina, aldosterona, depuración de creatinina y excreción de electrolitos (Na y K).

Para los estudios metabólicos, a cada paciente con diagnóstico de HAE y a los controles se les tomó una muestra de 10 ml de sangre venosa después de un ayuno de al menos 12 horas. Pasados 5 min se les practicó una prueba de tolerancia glucosada oral, suministrándoles 75 g de glucosa (GLICOLAB, Relab, Venezuela) tomando muestras de sangre a los 30, 60 y 120 min después de la ingestión de la glucosa. En el suero obtenido de las diferentes muestras de sangre se hicieron determinaciones enzimáticas de glucosa (Glucinet, Sclavo), triglicéridos (Triglicinet, Sclavo), colesterol y HDL-colesterol (Cholescinet, Sclavo), determinación de insulina inmunoreactiva por radioinmunoensayo (RIA-Kit, Diagnostic Products, USA) y electroforesis de lipoproteínas en gel de agarosa según el método de Camejo y col. (6).

Para el análisis estadístico, se aplicó el test t de Student para com-

TABLA I
CARACTERISTICAS DE LOS INDIVIDUOS CON HIPERTENSION ARTERIAL

Sujetos	Sexo (H/M)	Edad (años)	IMC (kg/m ²)	Presión arterial (mm Hg)	
				Sistólica	Diastólica
Controles (n = 21)	9/12	29,0 ± 1,5	24,0 ± 0,5	112,6 ± 2,5	69,0 ± 2,5
Hipertensos (n = 29)	19/10	35,1 ± 1,4	27,4 ± 0,5	140,0 ± 2,8	95,1 ± 1,5
p*		<0,005	<0,0001	<0,0001	<0,0001
IMC<27 (n = 10)	6/4	34,7 ± 1,5	24,9 ± 0,8	136,6 ± 4,0	94,3 ± 1,9
p**		<0,02	ns	<0,0001	<0,0001
IMC> 27 (n = 19)	13/6	35,1 ± 2,1	28,7 ± 0,2	140,1 ± 3,9	95,5 ± 2,2
p*		<0,01	<0,0001	<0,0001	<0,0001
p**		ns	<0,0001	ns	ns

Los valores representan el promedio ± E.S.

* en relación al grupo control; ** en relación al grupo con IMC<27.

parar los resultados de las dos poblaciones considerando significativa una p < de 0,05. La relación entre

variables se evaluó usando análisis de regresión simple.

TABLA II
PERFIL HIPERTENSIVO DE LOS PACIENTES CON HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL (HAE) Y CONTROLES

Examen	HAE (n = 29)	CONTROLES (n = 21)
Creatinina plasmática (mg/dl)	0,91 ± 0,05	0,93 ± 0,02
Sodio plasmático (mEq/l)	141,1 ± 0,55	140,8 ± 0,68
Potasio plasmático (mEq/l)	4,06 ± 0,05	4,02 ± 0,06
Renina (ng/ml/h)	4,97 ± 1,01	5,86 ± 1,16
Aldosterona (pg/ml)	295,6 ± 38,7	198,7 ± 15,7
Excreción de sodio (mEq/24h)	153,9 ± 23,9	119,0 ± 13,7
Excreción de potasio (mEq/24h)	51,9 ± 8,4	49,7 ± 11,3
ECCG	normal	normal
Fondo de ojo	normal	normal
Hematología	normal	normal

Los valores representan la media ± E.S.

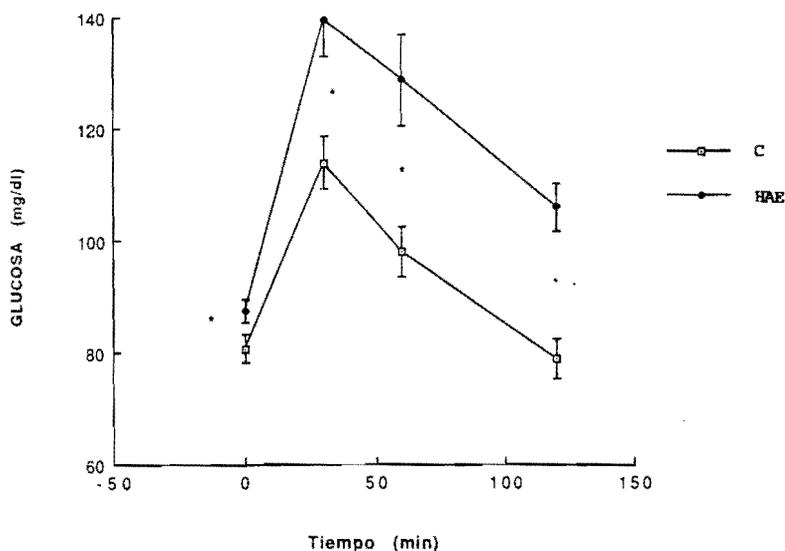


Fig. 1. Respuesta de la glicemia a la administración oral de 75 g de glucosa en los controles (C) y en el total de los individuos con hipertensión arterial esencial (HAE). Cada punto representa el promedio \pm E.S. Los asteriscos indican los valores que difieren significativamente a una $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la Tabla I se muestran las características de los pacientes hipertensos esenciales (HAE) y los controles estudiados. Todos los individuos pudieran catalogarse como de raza mezclada o "criolla". Como el promedio del IMC del grupo de los HAE resultara significativamente superior al del grupo control, a pesar de tener todos un IMC menor de 30, tal como lo establecía el protocolo como criterio de obesidad, el grupo HAE se subdividió para el análisis, en dos grupos, usando como punto de división un IMC de 27. Se tomó esta cifra por considerarse que sería el límite para establecer sobrepeso. Así, los dos grupos de HAE difirieron entre ellos sólo en su IMC.

Según se observa en la Tabla II, el estudio del perfil hipertensivo no reveló diferencias significativas entre los controles e hipertensos, lo que permitió establecer que no existían factores que pudieran determinar un estado de hipertensión secundaria.

Cuando se analizó la respuesta a la sobrecarga glucosada se encontró que, tomando en cuenta a todos los pacientes con HAE estos presentaron concentraciones significativamente más elevadas, tanto de la glicemia basal ($p < 0,05$), como durante toda la prueba de sobrecarga ($p < 0,005$) (Fig. 1). Esto fue evidente tanto cuando se separaron por sexo, así como cuando se tomó en cuenta el IMC (Figs. 2 y 3). Por otro lado, como se observa en la Fig. 4, los HAE

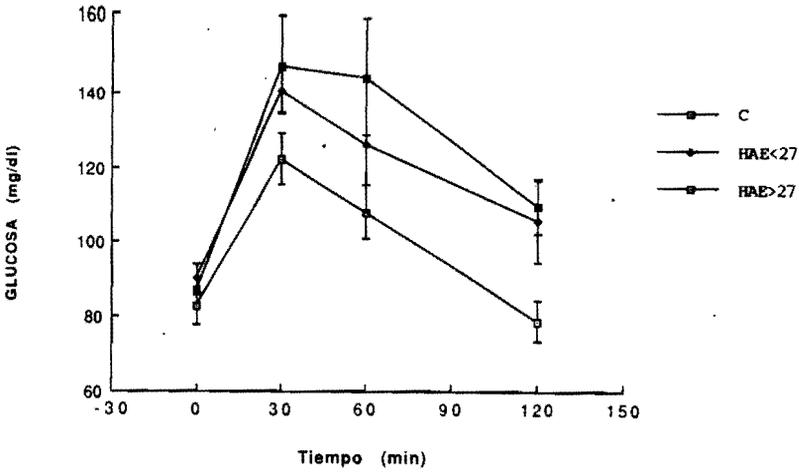


Fig. 2. Respuesta de la glicemia a la administración oral de 75 g de glucosa en los individuos hipertensos del sexo *masculino* clasificados según su IMC fuera menor o mayor de 27 (<27, >27) y en el grupo control respectivo (C). Los puntos representan el promedio \pm E.S.

tomados en su totalidad mostraron concentraciones más elevadas de insulina a lo largo de toda la prueba,

observándose diferencias altamente significativas ($p < 0,005$) a nivel basal y a las 2 horas después de inicia-

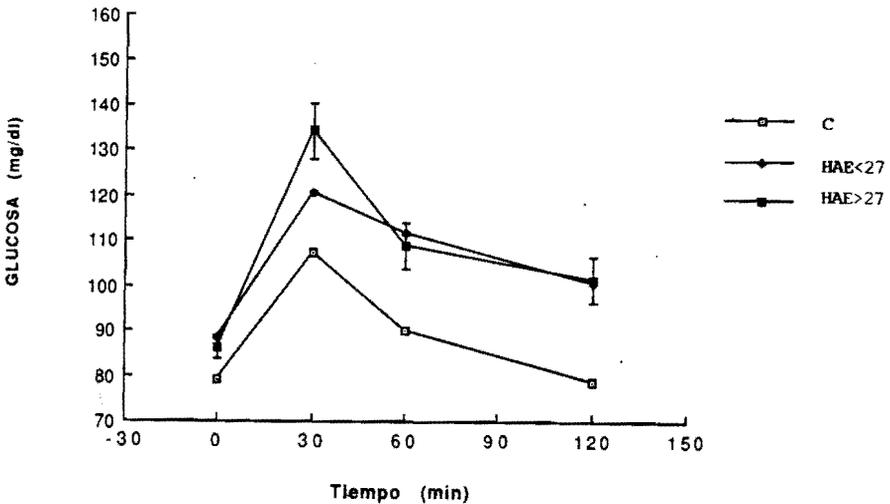


Fig. 3. Respuesta de la glicemia a la administración oral de 75 g de glucosa en los individuos hipertensos del sexo *femenino* clasificados según su IMC fuera menor o mayor de 27 (<27, >27) y en el grupo control respectivo (C). Los puntos representan el promedio \pm E.S.

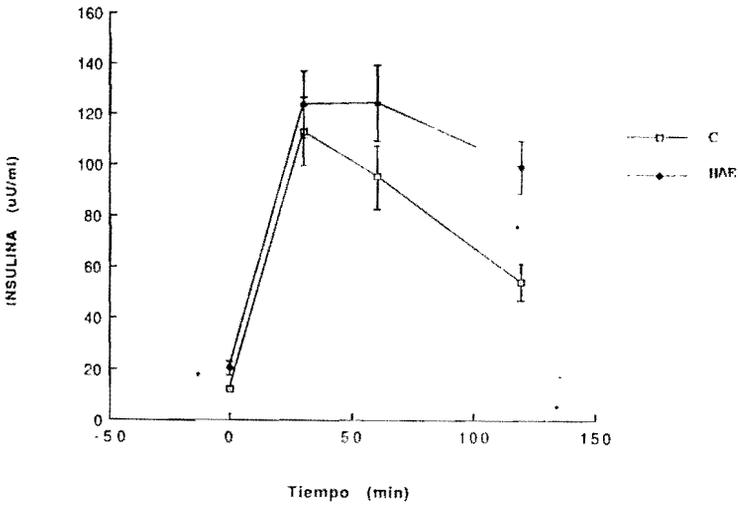


Fig. 4. Respuesta de la insulinemia a la administración oral de 75 g de glucosa en los controles (C) y en el total de los individuos con hipertensión arterial esencial (HAE). Cada punto representa el promedio \pm E.S. Los asteriscos indican los valores que difieren significativamente a una $p < 0,05$.

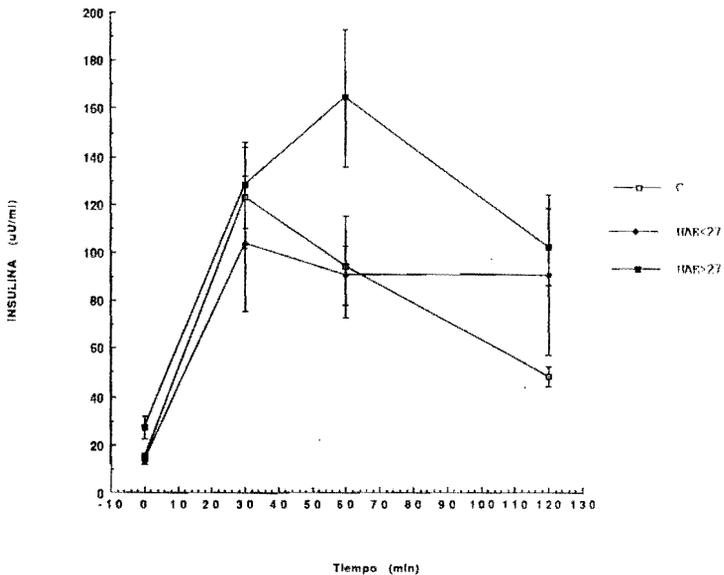


Fig. 5. Respuesta de la insulinemia a la administración oral de 75 g de glucosa en los individuos hipertensos del sexo masculino clasificados según su IMC fuera menor o mayor de 27 (<27; >27) y en el grupo control respectivo (C). Los puntos representan el promedio \pm E.S.

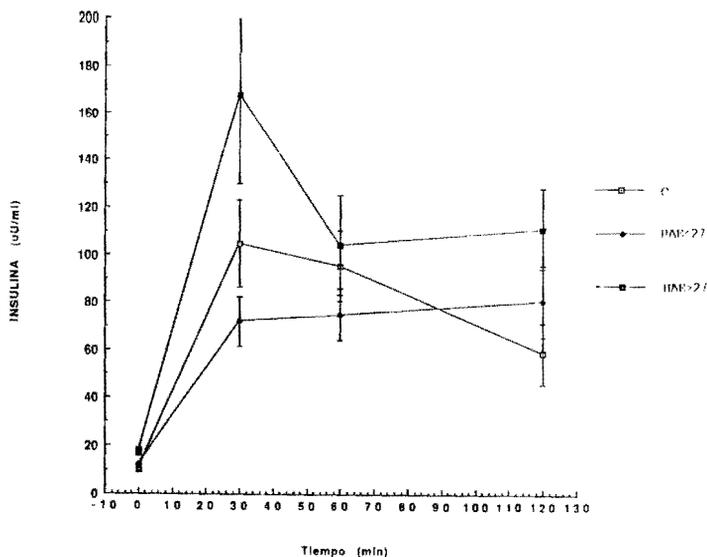


Fig. 6. Respuesta de la insulinemia a la administración oral de 75 g de glucosa en los individuos hipertensos del sexo *femenino* clasificados según su IMC fuera menor o mayor de 27 (<27; >27) y en el grupo control respectivo (C). Los puntos representan el promedio \pm E.S.

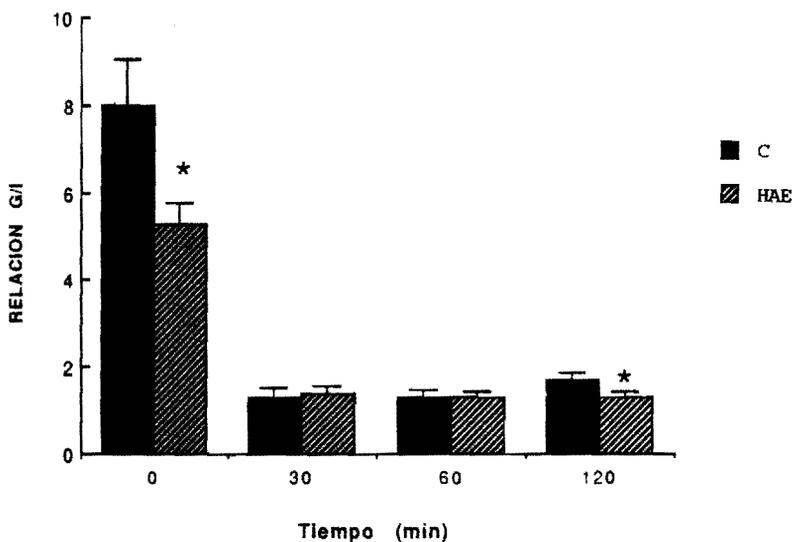


Fig. 7. Relación glucosa/insulina (G/I) durante la prueba de sobrecarga glucosada en los controles y en el total de los individuos con hipertensión arterial esencial. Las barras representan el promedio \pm E.S. Los asteriscos indican los valores que difieren significativamente a una $p < 0,05$.

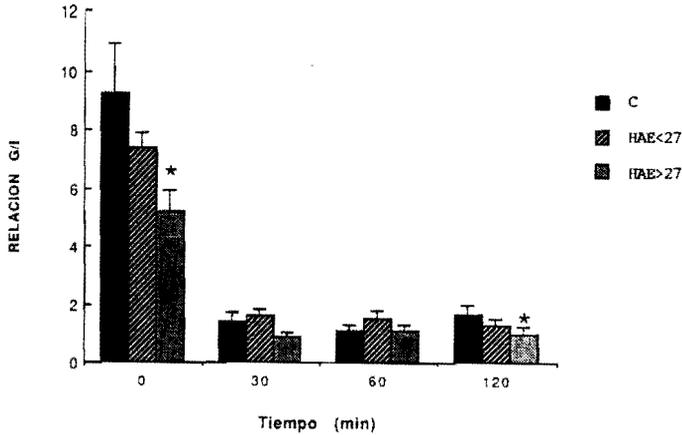


Fig. 8. Relación glucosa/insulina (G/I) durante la prueba de sobrecarga glucosada en los individuos hipertensos del sexo *femenino*, clasificados según su IMC y en el grupo control respectivo. Las barras representan el promedio \pm E.S. Los asteriscos indican los valores que difieren significativamente a una $p < 0,05$.

da la prueba de sobrecarga glucosada. Al clasificarlos por sexo e IMC se observó un incremento progresivo

en relación al IMC en ambos sexos (Fig. 5 y 6).

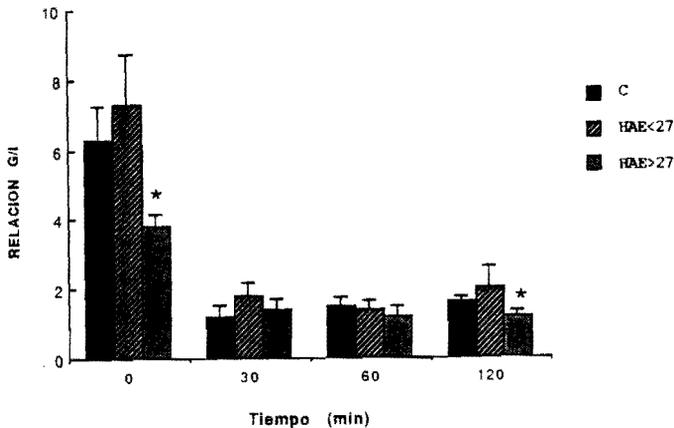


Fig. 9. Relación glucosa/insulina (G/I) durante la prueba de sobrecarga glucosada en los individuos hipertensos del sexo *masculino*, clasificados según su IMC y en el grupo control respectivo. Las barras representan el promedio \pm E.S. Los asteriscos indican los valores que difieren significativamente a una $p < 0,05$.

TABLA III
CONCENTRACIONES DE LOS LIPIDOS SERICOS
EN LOS INDIVIDUOS CONTROLES E HIPERTENSOS
CLASIFICADOS SEGUN SU INDICE DE MASA CORPORAL

Sujetos	TG	COL-total	HDL-C	VLDL-C	LDL-C
Controles (n = 21)	82,7 ± 10,6	155,9 ± 9,1	40,5 ± 1,6	26,0 ± 2,2	92,5 ± 5,7
Hipertensos (n = 29)	163 ± 19	196,5 ± 9,9	40,3 ± 1,9	39,5 ± 3,0	120,4 ± 7,0
p*	<0,001	<0,005	ns	<0,001	<0,005
IMC<27 (n = 10)	108,7 ± 16,2	167,3 ± 17,0	36,8 ± 2,4	28,0 ± 3,8	104,8 ± 13,5
p*	ns	ns	ns	ns	ns
IMC>27 (n = 19)	192,9 ± 25,9	212,0 ± 11,2	42,3 ± 2,7	45,7 ± 3,6	128,6 ± 8,0
p*	<0,0001	<0,0001	ns	<0,00001	<0,0002

* Con respecto al grupo control
 Los resultados representan el promedio ± E.S. y están expresados en mg/dl.

La relación G/I resultó significativamente menor ($p < 0,05$) en los HAE tanto a nivel basal como a los

120 min (Fig. 7) indicando una respuesta insulínica mas pronunciada

TABLA IV
CONCENTRACIONES DE LIPIDOS SERICOS EN LOS INDIVIDUOS
CONTROLES E HIPERTENSOS CLASIFICADOS POR SEXO

Sujetos	TG	Col-T	HDL-C	VLDL-C	LDL-C
HOMBRES					
Controles (n = 21)	90,2 ± 17,9	136,9 ± 15,1	38,2 ± 2,2	24,2 ± 4,3	83,1 ± 9,3
HAE (n = 29)	195,4 ± 25,3	198,4 ± 12,3	37,2 ± 1,9	44,5 ± 3,7	121,6 ± 9,0
p	<0,001	<0,005	ns	<0,001	<0,005
MUJERES					
Controles (n = 12)	77,1 ± 13,3	170,0 ± 9,7	42,2 ± 2,3	27,3 ± 2,5	99,5 ± 6,8
HAE (n = 10)	67,7 ± 4,6	193,1 ± 52,9	46,4 ± 4,0	30,3 ± 4,1	118,2 ± 11,7
p	ns	ns	ns	ns	ns

Los valores representan el promedio ± E.S. y están expresados en mg/dl.

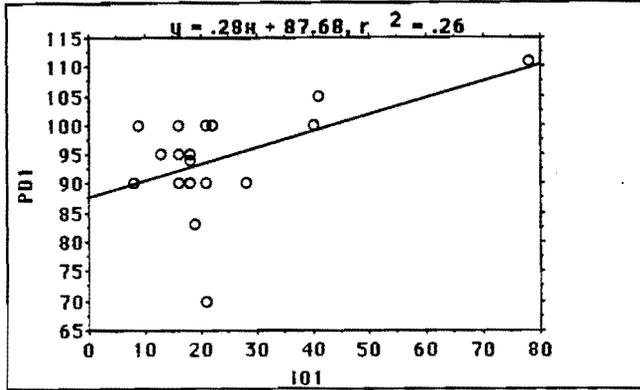


Fig. 10. Relación entre la insulinemia basal (en uU/ml) y los valores de presión diastólica (en mmHg) en el grupo de hipertensos del sexo masculino ($r = 0,51$; $p < 0,05$).

y a su vez no compensatoria pues la glicemia se mantuvo elevada.

Cuando se estudió esta relación G/I clasificando por sexo e IMC se observó que mientras en las mujeres la relación fué disminuyendo en forma significativa con el IMC, en los hombres con $IMC < 27$ la relación G/I (Fig. 8) fué algo superior tanto a nivel basal como a los 120 min, disminuyendo en aquellos con $IMC > 27$ (Fig. 9).

En relación al comportamiento del patrón lipídico en estos pacientes la Tabla III presenta las concentraciones séricas de los lípidos en los sujetos estudiados, clasificados a su vez según su IMC. Se observa un incremento en todas las fracciones, con excepción del HDL-C el cual no sufrió modificaciones. Este incremento se obtuvo a expensas principalmente de aquellos individuos con sobrepeso ya que los que tenían un

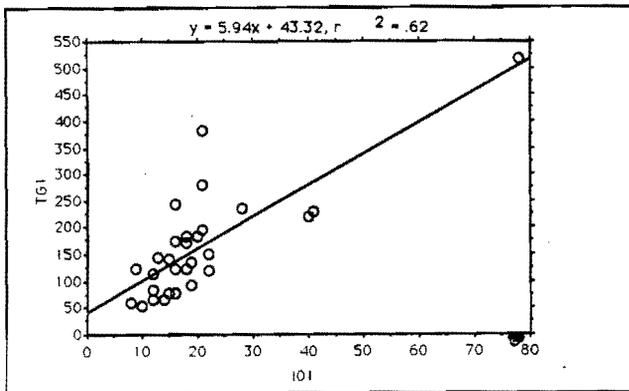


Fig. 11. Relación entre insulinemia basal (en uU/ml) y la concentración de TG (en mg/dl) en el grupo de hipertensos tomados en su conjunto ($r = 0,79$; $p = 0,0001$).

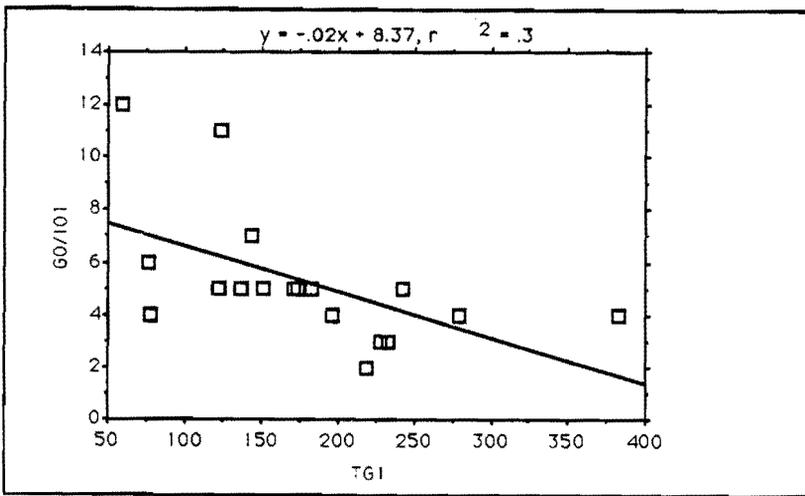


Fig. 12. Relación entre la concentración de TG (en mg/dl) y la relación Go/Io en el grupo de hipertensos tomados en su conjunto ($r = 0,55$; $p < 0,02$).

IMC < 27 , si bien sus cifras resultaron mas elevadas que en el grupo control, no llegaron a ser significativamente diferentes.

Cuando se clasificaron por sexo (Tabla IV) se observó que la alteración lipídica fue significativa solo en el grupo de los hombres.

En el análisis de regresión lineal se encontró que la Insulina basal (Io) estuvo positiva y significativamente asociada con la presión diastólica en el grupo de HAE tomados en total ($r = 0,41$; $P < 0,05$). Esta asociación se mantuvo cuando se separaron por IMC, sin embargo cuando se separaron por sexo, solo fué significativa entre el grupo de hombres ($r = 0,51$; $p < 0,05$) (Fig. 10).

No se obtuvo asociación de la insulina basal con la presión sistólica ni tampoco de la relación G/I con la presión arterial sistólica o diastólica.

La Io también se encontró asociada positiva y significativamente con las cifras de TG (Fig. 11) en el grupo de hipertensos tomados en total ($r = 0,79$; $p < 0,0001$), asociación que se mantuvo cuando se separaron por IMC y estuvo presente tanto entre los hombres como entre las mujeres. Esto trajo como consecuencia que se encontrara una asociación negativa y significativa entre los TG y la relación Go/Io ($r = -0,55$; $p < 0,02$) (Fig. 12).

Otras asociaciones importantes que se encontraron fueron entre los TG y las VLDL ($r = 0,47$; $p < 0,05$); VLDL y Go/Io ($r = -0,53$; $P < 0,05$) y entre la presión sistólica y la LDL-C ($r = 0,45$; $p < 0,02$).

DISCUSION

La disminución de la sensibilidad al efecto de la insulina sobre la utilización de la glucosa por las cé-

lulas ha sido ampliamente demostrada en individuos obesos, diabéticos no insulino dependientes y en hipertensos esenciales (2, 9, 12, 13, 17, 22, 27). Esta insensibilidad al efecto de la insulina se ha considerado como un estado de "Insulino-resistencia" (IR) en estos individuos. Ese estado de IR contribuye a la hiperinsulinemia observada en estos sujetos, debido a que provoca un incremento en la secreción de insulina por el páncreas para mantener el estado de euglicemia (9).

El "clamp" insulínico, desarrollado por de Fronzo y col. (7), ha sido la técnica más comúnmente usada para determinar el estado de IR en estos sujetos. Pero, ha sido también generalmente aceptado, que los estudios de "clamp" insulínico no siempre son posibles en la práctica diaria, aunque ellos hacen un aporte valioso a la investigación. Un test mucho más sencillo y que también permite identificar el estado de IR, especialmente en sujetos no diabéticos, es la prueba de tolerancia glucosada oral, fundamentalmente si los niveles de insulina son medidos también (4).

En nuestro estudio, utilizando la técnica de la Prueba de Tolerancia Glucosada Oral para determinar el posible estado de IR en los sujetos estudiados, encontramos que individuos con Hipertensión Arterial Esencial (HAE) de reciente data y sin tratamiento, presentaban niveles significativamente mayores de glicemia en ayunas y durante toda la prueba glucosada (2 h), cuando se compararon con un grupo control. Además, estos mantenían también concentraciones significativamente

elevadas de insulina en ayunas y a las 2 h después de la sobrecarga.

Esta hiperinsulinemia en el grupo de sujetos con HAE y asociada con niveles elevados de glucosa, sugiere una alteración del metabolismo de la glucosa estimulada por insulina, en relación al grupo control. Esta evidencia es aún más notable cuando comparamos la relación G/I en ayunas y durante la prueba de tolerancia glucosada con la del grupo control (Fig. 7). Encontramos que en los sujetos con HAE la relación G/I en ayunas es menor, lo que indica que ellos mantienen una mayor concentración de insulina en plasma y a pesar de ello sus niveles de glucosa son también mayores. Además, llama la atención que los sujetos hipertensos muestran una relación G/I similar durante toda la prueba y que esta relación es similar a la que muestran los controles (Fig. 7). Esto indica que ambos grupos de individuos, hipertensos y controles, responden de manera similar al estímulo para la producción de insulina por la sobrecarga de glucosa, pero pudiera especularse que la insulina en los sujetos hipertensos muestra cierto grado de insensibilidad en la estimulación del metabolismo de la glucosa. Esta insensibilidad pudiera ser entonces un indicio de la presencia de IR en los individuos con HAE de este estudio.

Nuestros resultados son consistentes con lo reportado por otros autores. Ferrannini y col. (9) han encontrado en individuos de ambos sexos, con HAE, no diabéticos y no obesos, niveles mayores de insulina en ayunas así como insensibilidad

de la insulina para la utilización de la glucosa, comparados con un grupo control. Shamiss y col. (27) han encontrado también, en un estudio realizado en sujetos de ambos sexos con HAE y no obesos, niveles significativamente incrementados de insulina en ayunas y una significativa insensibilidad de su insulina para estimular el metabolismo de la glucosa por las células.

Ya en 1990, Fragachán y col. estudiando un grupo de individuos con hipertensión arterial manifiesta, pero sin clínica de diabetes, en otra zona de Venezuela, demostraron entre ellos la presencia de tolerancia glucosada anormal en un 77,3% (10).

Tratando de eliminar algunas posibles influencias demográficas en nuestros resultados, separamos los individuos estudiados hipertensos y controles, en relación al sexo y al IMC, pero no encontramos grandes diferencias en relación al grupo en general. Así, observamos que los hombres con HAE (Fig. 2) mostraron niveles mayores de insulina y glucosa en ayunas y durante toda la prueba de tolerancia glucosada. También los hombres de este grupo mostraron una relación G/I mayor tanto en ayunas como durante todo el test (Fig. 8). Es de hacer notar que, cuando separamos los hombres en relación a su IMC, los que tenían un $IMC > 27$ mostraban una relación G/I menor que los hombres con $IMC < 27$ y que sus respectivos controles (Fig. 9). Cuando separamos las mujeres del grupo total, encontramos, al igual que en los hombres, un patrón bastante similar al grupo en general, sin embargo en ellas aún

en las de $IMC < 27$, se observa la disminución en la relación G/I (Fig. 8).

Pero es difícil en este estudio sacar conclusiones sobre las diferencias encontradas en los grupos particulares de hombres o de mujeres en relación al grupo en general, puesto que el número total de individuos es relativamente pequeño. Sin embargo, pudiera especularse que existe una tendencia hacia una mayor insensibilidad de la insulina para estimular el metabolismo de la glucosa, que se hace más notable a medida que se incrementa el peso corporal de estos individuos. Esto se corresponde con numerosos hallazgos (12, 13, 17), que han demostrado que la obesidad es un estado de IR per se. Por lo que pudieramos decir, que los hombres con sobrepeso de la población de individuos con HAE por nosotros estudiada, mostraron IR y que esta pudiera intensificarse con el incremento del peso corporal. En el grupo de las mujeres, aún cuando muestran niveles mayores de insulina y glucosa en ayunas y durante el test glucosado, y el efecto parece ser más evidente, el número de ellas es menor que el de los hombres, por lo que se hace aún más difícil, establecer criterios definitivos en este estudio.

Sin embargo, el análisis de regresión de nuestros resultados muestra una asociación positiva y significativa entre las concentraciones de Insulina basal y la presión diastólica en el grupo total, que se mantuvo aún en los individuos con peso normal, pero fue más evidente entre el grupo de hombres.

Existen diferentes trabajos en los cuales se ha tratado de determi-

nar la implicación de la hiperinsulinemia en la patogénesis de la hipertensión (8, 24) y se ha logrado demostrar, a través de estudios epidemiológicos y experimentales que existe correlación positiva entre las concentraciones de insulina y la presión arterial (15, 19). Sin embargo, existe controversia en cuanto a la influencia de factores raciales en la relación insulina-presión sanguínea. Así en un estudio realizado con indios Pima, blancos y negros, se encontró que la concentración de insulina en ayunas estaba positiva y significativamente correlacionada con el incremento de la presión arterial en los individuos blancos, pero no hubo correlación en los indios Pima ni en los negros (26). Habiendo encontrado nosotros correlación entre los niveles de insulina basal y la presión diastólica en nuestro grupo de pacientes pudieramos concluir que nuestra raza "criolla" se comportaría como el grupo de blancos americanos.

La razón para tal efecto de la insulina sobre la presión arterial de diferentes razas no está clara aún. Es posible que la sensibilidad de la insulina varíe entre grupos raciales. Además, el efecto de la insulina sobre la presión sanguínea puede depender de su interacción con otros factores humorales, neurales, celulares, miocárdicos y hemodinámicos, que están envueltos en la regulación de la presión sanguínea (26).

Es conocido que los niveles elevados de insulina conducen a alteraciones del metabolismo lipídico; así se ha descrito que los estados de IR cursan con un aumento de los TG y una disminución del HDL-C (3, 21,

29). También, que individuos con HAE no tratada poseen niveles significativamente elevados de colesterol total y de TG, así como de la relación Col/HDL-C (11). Nuestros resultados demuestran que en individuos con HAE incipiente, en los cuales ya podríamos hablar de IR presente, las alteraciones lipídicas se manifiestan precozmente, observándose elevación del nivel de los TG y del colesterol; inclusive, hay elevación de este último en las lipoproteínas, tanto en las LDL como en las VLDL, no observándose sin embargo, modificaciones de las HDL. Este hallazgo, sin embargo, fué significativo solo entre el grupo de hipertensos con sobrepeso y del sexo masculino (Tablas II y IV).

El análisis de regresión mostró que los niveles de insulina basal también estuvieron significativamente asociados a los TG en el total de los individuos hipertensos ($r = 0,79$; $p < 0,0001$), asociación que se mantuvo significativa al separarse por IMC o por sexo.

La asociación entre insulina y TG ha sido interpretada en varios análisis. Reaven (22) menciona que la hipertrigliceridemia parece ser secundaria a la IR e hiperinsulinemia y menciona que importantes correlaciones han sido reportadas entre IR y captación de glucosa estimulada por insulina, hiperinsulinemia, aumento de la secreción de VLDL e hipertrigliceridemia en humanos normales y en pacientes con hipertrigliceridemia (20, 21, 28, 29). En estos estudios se observa una correlación negativa con los niveles de HDL-C, hallazgo que no fué observado en nuestro estudio.

De la misma forma, Abbott y col. (1) en un estudio realizado en población obesa hiperinsulinémica, encuentra que varios índices de acción de la insulina estuvieron correlacionados de manera similar con la concentración de TG, pero no con HDL-C, concluyendo que es posible que las lipoproteínas plasmáticas ricas en TG pueden influir en las primeras etapas de la acción de la insulina, conduciendo a IR. Por otro lado, es posible que la IR sea la causante del incremento de los TG, ya que la principal lipoproteína transportadora de los TG, la VLDL se produce en el hígado y es metabolizada en el plasma en una cascada de delipidización catalizada por la lipoproteína lipasa (LPL). La interacción de la IR con el metabolismo de los TG puede estar a nivel de la secreción de VLDL o con la actuación de la LPL. En ese estudio, Abbott y col. (1) encontraron que la HDL-C estuvo relacionada con la acción de la insulina en forma independiente a TG, sugiriendo la posibilidad de que HDL-C y TG tienen diferentes sitios de interacción con la concentración de insulina y con su acción.

En conclusión, demostramos que nuestra población hipertensa presenta hiperglicemia acompañada de hiperinsulinemia manifiesta sobre todo a las 2 h post-carga aún en el grupo con peso normal, la cual se hace significativa también a nivel basal en el grupo con sobrepeso.

Esta alteración metabólica, manifiesta en etapas precoces de la enfermedad, se acompaña de modificaciones lipídicas, principalmente a nivel de los TG y de las VLDL, sobre

todo en aquellos individuos del sexo masculino y en presencia de sobrepeso. También que las cifras de insulina basal se asocian positiva y significativamente con la presión diastólica y la concentración de TG.

AGRADECIMIENTOS

A los Dres. Elisa Rincón y Humberto Valbuena, por su excelente apoyo profesional, al igual que a los Dres. N. Godoy y M. Oliveros por la evaluación clínica de los pacientes; y a Aníbal Bermúdez y Alberto Gómez por su ayuda técnica.

Al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad del Zulia y a CONICIT, Venezuela por la ayuda financiera.

ABSTRACT

Hyperinsulinemia and lipid alterations in the first stages of essential arterial hypertension.

Campos, G. (Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado Postal 1151, Maracaibo 4001-A, Venezuela), Colina-Chourio, J., Ryder, E., Fuentes, E., Morales, L.M., Wilhelm, I. *Invest Clin* 34(2):55-73, 1993.

The purpose of this study was to evaluate the presence of insulin-resistance in non-obese, non-diabetic patients with mild to moderate essential arterial hypertension of recent diagnosis and without prior pharmacological treatment and its relationship with the lipid alteration found in those patients. Twenty-one controls (9 M/12F) and twenty-nine patients (19 M/10 F) were studied. The control group presented mean

age: 29 ± 1.5 years, BMI: 23.9 ± 0.46 Kg/m², SBP: 112.6 ± 2.9 mm Hg, DBP: 68.0 ± 2.9 mm Hg. The patient group presented mean age: 35 ± 1.4 years, BMI: 27.3 ± 0.45 Kg/m², SBP: 140 ± 26 mm Hg, DBP: 95.1 ± 1.4 mm Hg. The fasting levels of glucose, insulin and lipids were measured in each individual. Both controls and patients were subjected to an oral glucose tolerance test (OGTT) with determination of glucose and insulin at 30, 60, and 120 minutes. The patients had significantly ($p < 0.05$) increased plasma glucose at 0, 30, 60 and 120 min. and increased ($p < 0.05$) plasma insulin levels at 0 and 120 min compared to controls. The G/I ratio was significantly lower ($p < 0.005$) in the hypertensive group, at 0 h and 120 min. Abnormalities in fasting lipid profile were also observed in the patients including a significant increase in TG, Cholesterol, VLDL-C and LDL-C. These increases were especially evident in men and those with higher BMI. There was a positive and significant association between basal-insulin and TG, VLDL-C and DBP in hypertensive patients. We conclude that hyperinsulinemia is present in the majority of hypertensive patients and that hyperinsulinemia is associated with lipid abnormalities specially in men and the most individuals with higher BMI.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1- ABBOTT, W.G.H., LILLIOJA, S., YOUNG, A.A., ZAWADZKI, J.K., KI-JARVINEN, H., CHRISTIN, L., HOWARD, B.V.: Relationship between plasma lipoprotein concentrations and insulin action in

an obese hyperinsulinemic population. *Diabetes* 36:897-904, 1987.

- 2- ANDERSON, E.A., BALON, T.W., HOFFMAN, R.P., SINKEY, C.A., MARK, A.L.: Insulin increases sympathetic activity but not blood pressure in borderline hypertensive humans. *Hypertension* 19:621-627, 1992.
- 3- BAGDADE, J.D., EDWIN, L., BIERMAN, E.L., PORTE Jr., D.: Influence of obesity on the relationship between insulin and triglyceride levels in endogenous hypertriglyceridemia. *Diabetes* 20:644-647, 1971.
- 4- BUHLER, F.R., JULIUS, S., REAVEN, G.M.: A new dimension in hypertension: role of insulin resistance. *J Cardiovasc Pharmacol* 15(5): S1-S3, 1990.
- 5- CAMBIEN, F., WARNET, J.M., ESCHWEGE, E., JACQUESON, A., RICHARD, J.L., ROSSSELIN, G.: Body mass, blood pressure, glucose and lipids: does plasma insulin explain their relationships?. *Arteriosclerosis* 7:197-202, 1987.
- 6- CAMEJO, G., CORTEZ, M.M., LOPEZ, C., MOSQUERA, B.: Photometric measurement of lipoprotein-cholesterol after agarose electrophoresis: comparison with simple-spin ultracentrifugal analysis. *Clin Chim Acta* 111:239-245, 1981.
- 7- DE FRONZO, R.A., TOBIN, J.D., ANDRES, R.: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237:E214-E223, 1979.
- 8- DE FRONZO, R.A.: The effect of insulin on renal sodium metabolism. *Diabetologia* 21:165-171, 1981.

- 9- FERRANNINI, E., BUZZIGOLI, G., BONADONNA, R., GIORICO, M.A., OLEGGINI, M., GRAZIADEI, L., PEDRINELLI, R., BRANDI, L., BEVILACQUA, S.: Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 137:350-357, 1987.
- 10- FRAGACHAN, F., PEREZ-ACUÑA, F., MONSALVE, P., SANABRIA, A.: Impaired glucose metabolism in hypertensive patients. *Clin Physiol Biochem* 8:188-203, 1990.
- 11- FUH, M., SHIEH, S.M., WU, D.A., CHEN, Y-O.I., REAVEN, G.M.: Abnormalities of carbohydrate and lipid metabolism in patients with hypertension. *Arch Intern Med* 147:1035-1038, 1987.
- 12- HALL, J.E., BRANDS, M.W., HILDEBRANDT, D.A., MIZELLE, H.L.: Obesity-associated hypertension. Hyperinsulinemia and renal mechanisms. *Hypertension* 19 (Supp 1): I-45-I-55, 1992.
- 13- ISTFAN, N.W., PLAISTED, C.S., BISTRIAN, B.R., BLACKBURN, G.L.: Insulin resistance versus insulin secretion in hypertension of obesity. *Hypertension* 19:385-392, 1992.
- 14- KANNEL, W.B.: Hypertension and other risk factors in coronary heart disease. *Am Heart J* 114:918-924, 1987.
- 15- LUCAS, C.P., ESTIGARRIBIA, J.A., DARGA, L.L., REAVEN, G.M.: Insulin and blood pressure in obesity. *Hypertension* 7:702-706, 1985.
- 16- MBANYA, J.C.N., THOMAS, T.H., WILKINSON, R., ALBERTI, K.G.M.M., TAYLOR, R.: Hypertension and hyperinsulinemia: a relation in diabetes but not essential hypertension. *Lancet* 1:733-734, 1988.
- 17- MODAN, M., HALKIN, H., ALMOG, S., LUSKY, A., ESHKOL, A., SHEFI, M., SHITRIT, A., FUCHS, Z.: Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 75:809-817, 1985.
- 18- NAGULESPARAN, M., SAVAGE, P.J., KNOWLER, W.C., JOHNSON, G.C., BENNETT, P.H.: Increased in vivo insulin resistance in non diabetic Pima indians compared with caucasians. *Diabetes* 31:952-956, 1982.
- 19- NATALI, A., SANTORO, D., PALOMBO, C., GHIONE, S., FERRANNINI, E.: Diabetes and high blood pressure. *Diab Nutr Metab* 3:67-84, 1990.
- 20- OLEFSKY, J.M., FARQUHAR, J.W., REAVEN, G.M.: Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia. *Am J Med* 57:551-560, 1974.
- 21- REAVEN, G.M., LERNER, R.L., STERN, M.P., FARQUHAR, J.W.: Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 46:1756-1767, 1967.
- 22- REAVEN, G.M.: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988.
- 23- REAVEN, G.M., HOLLENBECK, C.B., CHEN, Y.D.I.: Relationship between glucose intolerance, insulin secretion and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 32:52-55, 1989.
- 24- ROWE, J.M., YOUNG, J.B., MINAKER, K.L., STEVENS, A.L., PALLOTTA, J., LANDSBERG, L.: Effect of insulin and glucose infusion on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 30:219-225, 1981.
- 25- SAAD, M.F., KNOWLER, W.C., PETTIT, D.J., NELSON, R.G., MOTT, D.M., BENNETT, P.H.: In-

- sulin and hypertension: relationship to obesity and glucose intolerance in Pima Indians. *Diabetes* 39:1430-1435, 1990.
- 26- SAAD, M.F., LILLIOJA, S., NYOMBA, B.L., CASTILLO, C.H., FERRANO, R., DE GREGORIO, M., RAVUSSIN, E., KNOWLER, W.C., BENNETT, P.H., HOWARD, B.V., BOGARDUS, C.: Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *New Engl J Med* 324:733-739, 1991.
- 27- SHAMISS, A., CARROLL, J., ROSENTHAL, T.: Insulin resistance in secondary hypertension. *Am J Hypertens* 5:26-28, 1992.
- 28- TOBEY, T.A., GREENFIELD, M., KRAMER, F., REAVEN, G.M.: Relationship between insulin resistance, insulin secretion, very low density lipoprotein kinetics and plasma triglyceride levels in normotriglyceridemic man. *Metabolism* 30:165-171, 1980.
- 29- ZAVARONI, I., DALL'AGLIO, E., AIPI, O., BRUSCHI, F., BONORA, E., PEZZAROSSA, A., BUTTURINI, U.: Evidence for an independent relationship between plasma insulin and concentration of cholesterol and triglyceride. *Atherosclerosis* 55:259-266, 1985.