

Hiperinsulinemia/resistencia a la insulina, monitoreo ambulatorio de la presión arterial y perfil lipídico en hipertensos normoponderales y obesos

CARLOS A. FELDSTEIN, AURORA RENAULD, MAIA AKOPIAN, SALVADOR CAUTERUCCI, ANTONIO O. OLIVIERI, Lic. DELIA GARRIDO

Programa Hipertensión Arterial del Hospital de Clínicas José de San Martín, Instituto de Fisiología, Facultad de Medicina, y Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA
Trabajo recibido para su publicación: 1/97 Aceptado 7/97
Dirección para separatas: Programa Hipertensión Arterial, Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA, Avda. Córdoba 2351, 7° Piso, Buenos Aires, Argentina

Objetivos

Con el propósito de dilucidar el papel de la hipertensión como parte de un estado de resistencia a la insulina, se examinó la relación entre la hipertensión y el sobrepeso con la hiperinsulinemia, la tolerancia a la glucosa y el monitoreo ambulatorio de presión arterial de 24 horas en varones hipertensos, normoponderales y obesos.

Material y método

Se estudiaron 31 varones hipertensos (presión arterial sistólica/presión arterial diastólica $\geq 140/90$ mmHg) no tratados o después de un período de cuatro semanas sin medicación. Para valorar si el grado de sobrepeso afecta la relación insulinemia/presión arterial, la población fue dividida en tres grupos de acuerdo con el índice de masa corporal: ≥ 28 ($n = 10$), > 26 a < 28 ($n = 9$) y ≤ 26 ($n = 12$). Se midió la circunferencia de cadera y cintura y se calculó la relación cintura/cadera. Se determinó la presión arterial casual en triplicado y luego se asignó a los pacientes al monitoreo ambulatorio de presión arterial de 24 horas. Se determinó la glucosa y la insulinemia durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (75 g). En los análisis se utilizaron los logaritmos decimales del nivel de insulinemia en ayunas y del área bajo la curva. En la población estudiada se analizó el comportamiento de las variables en los hipertensos *dippers* ($n = 18$) y *non-dippers* ($n = 13$).

Resultados

Los niveles de glucemia durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa fueron más elevados en los pacientes con índice de masa corporal alto que en los de índice de masa corporal bajo: a los 60 minutos ($192,8 \pm 64,74$ mg/dl *versus* $135 \pm 32,59$ mg/dl; $P < 0,05$) y los 120 minutos ($141 \pm 59,23$ mg/dl *versus* $86,6 \pm 22,72$ mg/dl; $P < 0,05$). Los niveles de insulinemia en los pacientes con índice de masa corporal alto y mediano fueron más elevados que en los de índice de masa corporal bajo: a los 60 minutos de la prueba de tolerancia oral a la glucosa ($105,1 \pm 62,41$ μ U/ml y $117 \pm 82,4$ μ U/ml *versus* $57,92 \pm 47,06$ μ U/ml; para ambos $P > 0,05$) y a los 120 minutos ($81,7 \pm 81,96$ μ U/ml y $90,22 \pm 73,9$ μ U/ml *versus* $36,83 \pm 32,05$ μ U/ml; para ambos $P < 0,05$). No hubo correlaciones significativas entre la presión arterial y los niveles de insulinemia. Los pacientes *dippers* tuvieron menor peso corporal, índice de masa corporal, presión arterial sistólica casual, presión arterial sistólica y presión arterial diastólica promedios de 24 horas, presión arterial sistólica 7-23 horas y doble producto frecuencia cardíaca-presión arterial sistólica promedio de 24 horas que los *non-dippers*.

Conclusiones

Los resultados del estudio sugieren que la hipertensión arterial y el sobrepeso tienen efectos

aditivos sobre la resistencia a la insulina/insulinemia y que el sobrepeso se asocia con una caída nocturna de la presión arterial significativamente menor que la observada en los hipertensos normoponderales. REV ARGENT CARDIOL 1997; 65 (6): 673-681.

Palabras clave Insulinemia - Resistencia a la insulina - Monitoreo ambulatorio de presión arterial
Dippers - Non-Dippers

Una serie de observaciones efectuadas por Reaven y colaboradores (1-5) sugirió que la resistencia a la insulina constituye un vínculo importante entre la obesidad y la hipertensión. Aunque inicialmente se ha sostenido que la coexistencia de obesidad, hipertensión y resistencia a la insulina eran meras asociaciones y no implicaban un carácter causal, (6) estudios posteriores indicaron que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia tienen un papel en la etiología de la hipertensión arterial, en especial cuando se asocian con la obesidad. (3, 7, 8). Esta hipótesis ha sido ratificada por las observaciones de Ferrannini y colaboradores (7) y de Rocchini y colaboradores, (8) quienes demostraron correlaciones entre la hiperinsulinemia en ayunas, la resistencia a la insulina y la presión arterial en hipertensos obesos y normoponderales. La resistencia a la insulina en la hipertensión arterial esencial es selectiva para el músculo esquelético y el tejido adiposo, mientras que otros tejidos, como el renal y el simpático, conservan su sensibilidad a la hormona. (9-12) Los mecanismos por los que la hiperinsulinemia podría elevar la presión arterial son: el incremento de la reabsorción renal de Na^+ , que aumenta la volemia, y, a través de mecanismos cardiovasculares compensatorios, eleva la presión arterial; (13) una mayor actividad del sistema nervioso simpático; (14) el efecto de la insulina *per-se* o del factor-1 de crecimiento tipo insulina sobre las células del músculo liso arteriolar, que conduce a la hipertrofia de la pared del vaso (15, 16) y a las alteraciones en el transporte iónico a través de la membrana celular. Estas últimas consisten en un aumento del intercambio Na^+/H^+ , con mayor ingreso de Na^+ al citosol, lo que da como resultado una elevación del Ca^{2+} citosólico e incremento de la resistencia a la insulina. Recientemente, Djurhuus y colaboradores (17) señalaron que la concentración fisiológica de insulina induce un aumento específico en la excreción renal de magnesio.

Estudios clínicos han demostrado correlaciones positivas entre la presión arterial, la resistencia a la insulina y la concentración plasmática de insulina, tanto en hipertensos normoponderales como en obesos. (18-27) Los hipertensos esenciales en quienes se comprobó resistencia a la insulina e hiperinsulinemia también tuvieron más alta prevalencia de hipertrigliceridemia. (2)

Los objetivos del presente estudio fueron valorar en varones con hipertensión esencial normoponde-

rales y con sobrepeso: 1) si la hipertensión *per se* es capaz de inducir a la hiperinsulinemia/resistencia a la insulina; 2) si existe un efecto aditivo de la hipertensión, con el sobrepeso, en el desarrollo de esa alteración metabólica; 3) si hay correlaciones de los niveles de insulinemia en ayunas, y durante la prueba oral de sobrecarga de glucosa, con las determinaciones de la presión arterial casual y las variaciones observadas por monitoreo ambulatorio de 24 horas, y, finalmente, 4) si hay relación entre los comportamientos *dippers* y *non-dippers* con la hiperinsulinemia resistencia a la insulina.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 31 varones, con un rango de edades entre 22 y 73 años ($51,9 \pm \text{DS } 12,49$ años), con hipertensión arterial esencial, sin tratamiento previo o luego de un período de cuatro semanas de sustitución del tratamiento activo por placebo. Fueron seguidos ambulatoriamente en el Programa Hipertensión Arterial del Hospital de Clínicas José de San Martín, de la Universidad de Buenos Aires. Se efectuaron determinaciones imprevistas de la presión arterial, después de excluir a aquellos que contaban con otras patologías aparte de la obesidad y la hipertensión.

Todos los pacientes tuvieron una glucemia en ayunas normal y no tenían historia familiar de diabetes ni recibían tratamiento farmacológico para dislipidemia. La presión arterial fue medida en triplicado, con un esfigmomanómetro de mercurio, en tres visitas previas al estudio y con los pacientes en posición sentada. Se emplearon manguitos de tamaño apropiado, en cada paciente, para medir la presión arterial. La hipertensión arterial se definió por presiones arteriales promedio > 140 mmHg de sistólica y/o > 90 mmHg de diastólica en las tres consultas clínicas y/o una historia de hipertensión arterial.

La altura y el peso se midieron estando los pacientes descalzos y vistiendo ropa liviana. El índice de masa corporal (IMC) fue calculado según la fórmula: peso (kg)/altura (m) y computado como índice de obesidad. La circunferencia de cintura y cadera fueron medidas por un observador, en posición de pie y con un centímetro de acero. La relación cintura/cadera fue considerada como índice de distribución de grasa corporal.

Se efectuó la prueba oral de tolerancia a la glucosa

(PTOG) de acuerdo con las recomendaciones del National Diabetes Data Group, (28) administrando 75 g de glucosa diluida en 350 ml de agua, en 5 minutos. Durante la semana anterior a la prueba se prescribió una dieta isocalórica, con 200 mEq de ClNa/día. No se les permitió a los pacientes que ingiriesen alimentos ni que fumasen después de las 20 horas del día anterior y se les indicó no desarrollar actividad física significativa antes de la prueba, que se efectuó entre las 7:30 y 8:30 horas. Los pacientes permanecieron acostados o semirreclinados en la camilla durante la PTOG. Se obtuvieron muestras de sangre por medio de una aguja o de cánula introducida en una vena de la flexura del codo, en ayunas, y a los 5, 10, 60 y 120 minutos de la ingestión de la glucosa. La determinación de la glucosa plasmática se efectuó con el método de la glucosa-oxidasa. La insulina sérica se midió en duplicado, empleando el método del inmunorreactivo (Linco Lab, USA). (29) No tiene reacción cruzada con la proinsulina humana. El límite de sensibilidad para el ensayo es de 2 μ U/ml y el de linealidad de 200 μ U/ml, siendo los valores normales de insulinemia en ayunas 5-15 μ U/ml. El DS_{80} es 26 ± 1 μ U/ml; DS_{50} 26 ± 1 μ U/ml y DS_{20} 103 ± 6 μ U/ml.

Se determinaron el colesterol total, por método enzimático, el colesterol-HDL, después de la precipitación del colesterol no-HDL con dextrosa sulfato magnésico y los triglicéridos, por el método enzimático-colorimétrico.

Para valorar si el grado de obesidad afecta la relación insulina-presión arterial se dividió a la población en tres grupos de IMC, de acuerdo con los criterios del NHANES III. (30) Los grupos fueron: con bajo IMC (≤ 26 ; 12 pacientes); con IMC mediano (> 26 a < 28 ; 9 pacientes) y aquellos con IMC alto (más del 120% del peso deseable) (≥ 28 ; 10 pacientes).

Dentro de las 48 horas siguientes, siempre en un día laborable y con las recomendaciones de continuar con sus dietas y actividades habituales, se efectuó el monitoreo ambulatorio de presión arterial de 24 horas. Se empleó un equipo TM 2421 (AND CA, Osaka, Japón) provisto de manguito de tamaño adecuado a la circunferencia del brazo, efectuando las lecturas cada 15 minutos durante el período de 7-23 horas y cada 30 minutos en el período 23-7 horas. Se obtuvieron los promedios de la presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y frecuencia de pulso (FC) para tres intervalos: 7-13, 7-23 y 23-7 horas. El monitor ha sido extensamente validado en estudios previos. (31) Se calibró de acuerdo con un esfigmomanómetro de mercurio antes de cada registro. Al completar el monitoreo los datos fueron analizados mediante un programa computarizado. Además de los criterios de edición automatizada se borraron las lecturas individuales cuya presión de pulso fuere < 12

mmHg o un aumento o disminución inconsistente en la PAS o la PAD > 30 mmHg con respecto a las lecturas previas o posteriores. Todos los registros obtenidos en este estudio tuvieron como mínimo un 80% de las lecturas que superaron los criterios de supresión. Los pacientes redactaron un diario de sus actividades y emociones para ayudarnos en el proceso de edición. Se les dio instrucciones a todos los pacientes para que se despertasen a las 7 horas, empleando reloj despertador. Aquellos que tuvieron un descenso de más del 10% de la PAS y la PAD (correspondientes al percentilo 95 de una población normotensa) durante el intervalo 23-7 horas respecto de los promedios de 7-23 horas se clasificaron como *dippers*, considerándose *non-dippers* a aquellos que no cumplieron con esas condiciones. Para cada uno de los pacientes se obtuvo el doble producto FC-PAS.

Análisis estadístico

Para establecer la diferencia entre las medias de las variables de los tres grupos se aplicó un análisis de varianza de un criterio (ANOVA). En los casos en que hubo diferencias significativas entre los tres grupos, para las comparaciones *a posteriori* se utilizó la prueba de Student-Newman-Keuls.

Para el estudio de las curvas de insulinemia, glucemia y de relación insulinemia/glucemia se aplicó un análisis de varianza (ANOVA) de dos criterios (grupo y tiempo) con medidas repetidas en el tiempo. Para comprobar la validez de la hipótesis de igualdad de las varianzas se utilizó la prueba Fmax. Como en las tres variables resultó significativa, se aplicó la transformación logarítmica a los datos y luego se realizó el ANOVA. Cuando hubo un efecto significativo del tiempo, para comparar la medias de cada tiempo con el basal, se utilizó la prueba de Dunnett de una cola. Para analizar los efectos simples del grupo en cada tiempo se utilizó la prueba de Tukey.

Las relaciones entre las variables se analizaron por el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson.

Para cada una de las variables estudiadas se analizó si había diferencias significativas entre la media correspondiente a los *dippers* y la de los *non-dippers*. Cuando las varianzas eran iguales se utilizó una prueba de Student de una cola para muestras independientes. Si las varianzas eran distintas se empleó el procedimiento de Smith Satterthwaite para determinar los grados de libertad aproximados. Se determinaron las áreas de glucosa, insulina y de la relación insulinemia/glucemia debajo de la curva de tolerancia oral a la glucosa, empleando la integración trapezoidal. El valor medio de insulina se utilizó como determinación de la respuesta insulínica a la prueba de tolerancia a la glucosa y es igual al área de insulina en dos horas (determinada por la regla del trapecio) dividida por 120 minutos. (32) La

Tabla 1
Características clínicas y perfil lipídico de los pacientes hipertensos de acuerdo con su índice de masa corporal

	IMC alto (n = 10)	IMC mediano (n = 9)	IMC bajo (n = 12)
Edad (años)	52,9 ± 12,82	49,67 ± 12,45	52,75 ± 13,58
Peso (kg)	90,60 ± 7,89**vw	81,11 ± 8,12*	71,67 ± 6,97
Altura (cm)	176 ± 6,99	174,33 ± 7,89	171,58 ± 6,44
Cintura (cm)	103,7 ± 3,9**vw	93,11 ± 6,95	90,67 ± 7,73
Cadera (cm)	110,7 ± 4,4**vw	101,22 ± 5,78	99,83 ± 3,64
Cintura/Cadera	0,94 ± 0,03	0,92 ± 0,08	0,90 ± 0,07
PAS casual (mmHg)	162,25 ± 15,26	165,5 ± 29,21	158,33 ± 23,15
PAD casual (mmHg)	95,25 ± 10,57	106 ± 17,91	99,5 ± 18
Colesterol total (mg/dl)	212,5 ± 63,12	200,67 ± 31,79	223,55 ± 39,17
Colesterol-HDL (mg/dl)	42,86 ± 15,52	47 ± 12,3	51,45 ± 19,67*
Triglicéridos séricos (mg/dl)	184,86 ± 54,05*	153,83 ± 25,28	152,55 ± 60,55
Colesterol total/Colesterol-HDL	5,8 ± 2,49v	4,45 ± 1,02	5 ± 1,64

* P < 0,05 IMC alto *versus* IMC bajo. ** P < 0,001 IMC alto *versus* IMC bajo. v P < 0,05 IMC alto *versus* IMC mediano. w P < 0,001 IMC alto *versus* IMC mediano. * P < 0,001 IMC mediano *versus* IMC bajo.

insulinemia en ayunas y los valores medios de la insulina plasmática fueron transformados a \log_{10} para normalizar sus distribuciones en estos análisis. Los resultados se expresan como media ± DS. Los valores de P < 0,05 fueron aceptados como estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Las características clínicas de los pacientes hipertensos, con alto, mediano y bajo IMC, se encuentran en la Tabla 1. La edad no difirió entre los tres grupos. El grupo con IMC alto tuvo menores niveles de colesterol-HDL y más elevados de trigliceridemia que el de IMC bajo; en el grupo con IMC alto el índice colesterol total/colecsterol-HDL fue significativamente más elevado que en el de IMC mediano. No hubo diferencias significativas en los niveles de colesterol total entre los tres grupos. En la Tabla 2 se encuentran los datos de presión ambulatoria en los tres grupos de IMC.

La glucemia media de los hipertensos con IMC alto fue más elevada que la observada en los hiper-

tensos con IMC bajo, a los 60 minutos (192,8 ± 64,74 mg/dl *versus* 135 ± 32,59 mg/dl; P < 0,05) y 120 minutos (141 ± 59,23 mg/dl *versus* 86,67 ± 22,72 mg/dl; P < 0,05) (Figura 1). No hubo diferencias en los valores de glucemia ni insulinemia en ayunas entre los tres grupos. Después de una carga oral de glucosa la insulinemia media de los hipertensos con IMC alto y de los hipertensos con IMC mediano difieren de la de los hipertensos con bajo IMC a los 60 minutos (105,1 ± 62,41 μ U/ml y 117 ± 82,4 μ U/ml, respectivamente, *versus* 57,92 ± 47,06 μ U/ml; en ambos P < 0,05) y a los 120 minutos (81,7 ± 81,96 μ U/ml y 90,22 ± 73,9 μ U/ml, respectivamente, *versus* 36,83 ± 32,05 μ U/ml; en ambos, P < 0,05) (Figura 2). En la relación insulinemia/glucemia no hubo diferencias entre los tres grupos ni en ayunas ni durante la sobrecarga oral de glucosa (Figura 3).

No hubo correlaciones significativas entre los valores de insulinemia en ayunas, los valores medios de insulina determinados por el área debajo de la curva ni en la relación media insulina/glucemia, con las presiones arteriales casuales, las presiones am-

Tabla 2
Presión ambulatoria, frecuencia cardíaca y producto presión arterial sistólica/frecuencia cardíaca

	IMC alto (n = 10)	IMC mediano (n = 9)	IMC bajo (n = 12)
Día:			
PAS (mmHg)	161,6 ± 16,77	158,33 ± 13,82	167,33 ± 26,44
PAD (mmHg)	90,6 ± 9,7	86,33 ± 8,25	92,83 ± 15,91
Noche:			
PAS (mmHg)	132,9 ± 35,32	138,22 ± 13,92	146,08 ± 38,23
PAD (mmHg)	77,2 ± 12,12	80,44 ± 7,21	83,83 ± 23,03
PAS promedio de 24 horas (mmHg)	155,8 ± 17,2	153,11 ± 12,3	160,08 ± 26,25
PAD promedio de 24 horas (mmHg)	86,9 ± 9,97	85 ± 6,24	88 ± 18,47
FC (lat/min)	81,1 ± 9,57	73,89 ± 10,69	80,92 ± 7,13
PAS x FC promedio de 24 horas	12.610 ± 1.865	11.331 ± 1.995	12.974 ± 2.554

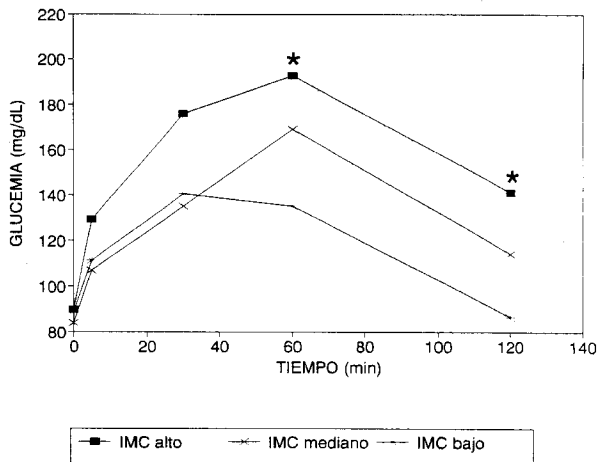


Fig. 1. El gráfico lineal muestra la respuesta de la glucemia durante la PTOG. * P < 0,05 IMC alto versus IMC bajo.

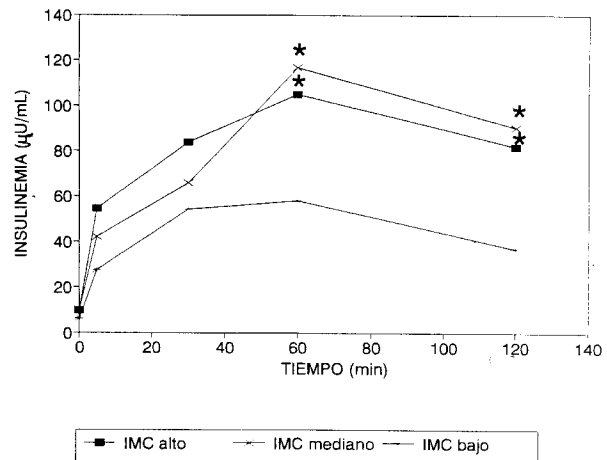


Fig. 2. Gráfico lineal que muestra la respuesta de la insulinemia durante la PTOG. * P < 0,05 IMC alto y medio versus IMC bajo.

bulatorias ni con los índices antropométricos considerados (IMC, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera y relación cintura/cadera). No hubo diferencias significativas entre los tres grupos en la frecuencia cardíaca y el doble producto FC-PAS promedios de 24 horas.

Cuando se analizaron las variaciones observadas en el monitoreo ambulatorio de presión arterial de 24 horas hubo 18 *dippers* y 13 *non-dippers*. La Tabla 3 muestra las mediciones antropométricas, metabólicas y las de presión arterial de 24 horas correspondientes. Las medias de edad no fueron significativamente diferentes. El peso, el IMC, la PAS casual, la PAS y la PAD promedios de 24 horas, la PAS promedio de 7 a 23 horas y el doble producto FC-PAS promedio de 24 horas de los *dippers* fueron significativamente menores que los valores correspondientes de los *non-dippers* (P < 0,05). No hubo diferencias significativas entre los niveles de insulinemia ni de glucemia, tanto en ayunas como en el área debajo de la curva, entre los *non-dippers* y los *dippers*.

DISCUSION

El presente estudio demuestra que en los hipertensos con IMC mediano y alto hay mayores niveles de insulinemia/resistencia a la insulina que en los hipertensos con IMC bajo. Las evidencias epidemiológicas sugieren que la asociación observada entre los niveles de insulinemia en ayunas y la presión arterial se debe en realidad a los efectos distorsionadores que introducen la distribución de la grasa corporal y la edad. (33, 34) En nuestro estudio, sin embargo, no puede adjudicarse el aumento de la insulinemia únicamente al sobrepeso, pues no sólo se observó en los que tienen más de un 120% del peso deseable sino que también en el grupo con IMC mediano. Nuestros resultados sugieren que en varones con hi-

pertensión arterial esencial, cuando se asocia un sobrepeso, aun de grado moderado, existe una mayor resistencia a la insulina que en los hipertensos delgados. La ausencia de diferencias significativas en los niveles de glucemia durante la PTOG entre los hipertensos con IMC mediano y los de IMC bajo indicaría que, de no existir un marcado sobrepeso, la utilización tisular de la glucosa es aun aceptable. Nuestras observaciones hablarían en favor de que la hipertensión *per-se* está asociada a un estado de resistencia a la insulina/hiperinsulinemia. Asimismo, la hipertensión arterial y el sobrepeso tendrían un efecto aditivo sobre la resistencia a la insulina/hiperinsulinemia. Esto estaría en concordancia con los resultados de estudios epidemiológicos, que han mostrado que la prevalencia de hipertensión y de resistencia a la insulina están elevadas en los pacientes obesos. (35, 36) También estaría de acuerdo con

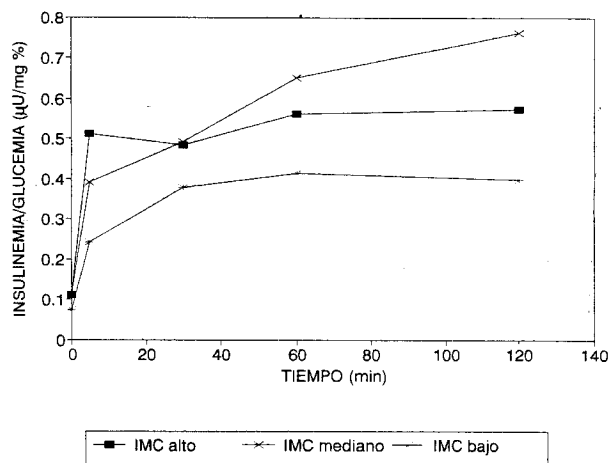


Fig. 3. Gráfico lineal que muestra la relación insulinemia/glucemia durante la PTOG.

Tabla 3
Diferencias entre los pacientes *dippers* y *non-dippers* en edad, índices antropométricos, glucemia e insulinemia en ayunas y durante la POTG, presión ambulatoria y producto presión arterial sistólica/frecuencia cardíaca

	<i>Dippers</i> (n = 18)	P	<i>Non-dippers</i> (n = 13)
Edad (años)	55,85 ± 11,89	NS	49,06 ± 16,72
Peso (kg)	76,23 ± 11,55	< 0,05	83,61 ± 9,61
Altura (cm)	172,15 ± 7,2	NS	175 ± 6,95
IMC (kg/m ²)	25,64 ± 2,74	< 0,05	27,23 ± 1,8
Cintura (cm)	93,46 ± 10,33	NS	96,71 ± 6,8
Cadera (cm)	102,31 ± 6,6	NS	104,41 ± 6,53
Cintura/Cadera	0,91 ± 0,06	NS	0,93 ± 0,06
Glucemia (mg/dl):			
En ayunas	92,46 ± 22,58	NS	84,33 ± 17,33
5 minutos	125,15 ± 39,3	NS	108,83 ± 19,57
30 minutos	158,38 ± 36,36	NS	144,61 ± 34,40
60 minutos	161,85 ± 42,73	NS	164,78 ± 61,42
120 minutos	116,77 ± 46,52	NS	108,78 ± 43,51
Area bajo la curva (Pmol/l)	143,75 ± 32	NS	137,49 ± 38,52
Insulinemia (μU/ml):			
En ayunas	8,77 ± 5,56	NS	8,17 ± 2,64
5 minutos	33,31 ± 26,03	NS	45,61 ± 57,66
30 minutos	62,92 ± 55,12	NS	70,11 ± 62,41
60 minutos	80,54 ± 57,3	NS	97,33 ± 74,12
120 minutos	67,69 ± 64,45	NS	66,17 ± 70,10
Area bajo la curva (Pmol/l)	342,72 ± 246,78	NS	400,86 ± 331,08
Insulinemia/glucemia en ayunas	0,46 ± 0,28	NS	0,52 ± 0,35
Presión ambulatoria día:			
PAS (mmHg)	155 ± 16,29	< 0,05	168,56 ± 21,17
PAD (mmHg)	88,08 ± 10,04	NS	91,78 ± 13,46
Presión ambulatoria noche:			
PAS (mmHg)	122,54 ± 9,02	< 0,002	151,83 ± 36,28
PAD (mmHg)	68,69 ± 10,06	< 0,001	89,39 ± 17,12
Pres. ambulat. promedio 24 hs. (mmHg):			
PAS (mmHg)	145 ± 10,81	< 0,001	165,11 ± 20,66
PAD (mmHg)	81,77 ± 10,94	< 0,05	90,39 ± 13,31
Producto PAS-FC promedio	11.618 ± 1.463	< 0,05	12.930 ± 2.553

las observaciones de que los hipertensos tienden a tener más alto peso corporal y a exhibir mayor resistencia a la insulina que los normotensos (2, 7) y, con la comprobación en pacientes seleccionados por su resistencia a la insulina, que la presión arterial es más elevada en éstos que en las personas que no presentan ese trastorno metabólico. (7, 10)

Por otra parte, en investigaciones efectuadas con el empleo del *clamp* euglucémico hiperinsulinémico, se observó que la utilización corporal total de glucosa está disminuida en un 30-40% en hipertensos delgados en comparación con controles normotensos. (7) Basados en esos resultados se postuló la existencia de una asociación entre resistencia a la insulina e hipertensión arterial, inclusive en personas normoponderales. (7, 22)

Sin embargo, el papel etiopatogénico de la hiperinsulinemia en la hipertensión arterial no está universalmente aceptado. No en todos los pacientes hipertensos se comprueba la resistencia a la insulina y, por otra parte, muchas personas con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina no sufren hiperten-

sión arterial. Han surgido controversias sobre la posible relación causal entre la resistencia a la insulina y la hipertensión arterial, al comprobarse experimentalmente en perros que la inducción de una hiperinsulinemia prolongada por medio de la infusión de insulina, mientras se mantuvo la euglucemia, no produjo hipertensión arterial. (37-39) Se ha demostrado que la insulina tiene efectos vasodilatadores periféricos, tanto en perros como en seres humanos, por lo que su administración tendería a disminuir y no a aumentar la presión arterial. (37-39) Aun más, recientes investigaciones mostraron que la insulina produce, tanto en normotensos como en hipertensos, una potenciación significativa de la vasodilatación inducida por acetilcolina (endotelio-dependiente), que se relaciona con la producción de óxido nítrico y no es acompañada por las alteraciones de la respuesta vasodilatadora del nitroprusiato de sodio. (40)

La edad de la población estudiada puede producir confusión al estudiar la relación entre la presión arterial y la resistencia a la insulina. Se ha compro-

bado que aun en normotensos normoponderales el envejecimiento se asocia con disminuci3n de la sensibilidad a la insulina, lo que de no ser tenido en cuenta podr3a introducir un factor de distorsi3n al evaluar las relaciones entre la hipertensi3n arterial y el trastorno metab3lico. (41) En nuestro estudio, sin embargo, las diferencias observadas entre los hipertensos con IMC alto, mediano y bajo no podr3an adjudicarse a la edad, pues los pacientes pertenecieron a grupos etarios similares.

Algunos estudios mostraron una directa correlaci3n entre los niveles de insulinemia y la presi3n arterial. (7-18, 42) Otros no hallaron correlaciones de la presi3n arterial con los niveles de insulina ajustados para la edad, grasa corporal y tipo de distribuci3n. (32, 43) En el presente estudio no hallamos ninguna correlaci3n entre esas variables. Esto podr3a adjudicarse al m3todo que utilizamos para evaluar la resistencia a la insulina. Es bien conocido que, aunque la PTOG es una t3cnica pr3ctica y simple para prop3sitos cl3nicos, (44) no tiene la sensibilidad de otras m3s complejas, como el *clamp* eugluc3mico, para evaluar la resistencia a la insulina. Sin embargo, se acepta que el 3rea debajo de la curva de insulina en una PTOG es un 3ndice de la funci3n de las c3lulas β del p3ncreas y se correlaciona significativamente con la resistencia a la insulina en los individuos no diab3ticos. (45)

Como se sabe, el comportamiento *non-dipper* de la presi3n arterial se asocia con un riesgo m3s elevado de complicaciones cardiovasculares. (46-49) Aunque algunos autores sostienen que la definici3n del reposo nocturno por intervalos r3gidos, que ha sido utilizada durante m3s de una d3cada para identificar *dippers* y *non-dippers*, puede no corresponder a los patrones reales de sue1o y conducir a posibles errores de interpretaci3n, (50, 51) al no considerar los h3bitos de cada individuo; otros (52, 53) afirman que puede no ser necesario ajustar para los intervalos de sue1o cuando se relaciona la presi3n ambulatoria de 24 horas, y la variabilidad d3a/noche, con da1o de los 3rganos blanco. En nuestro estudio, aun cuando se siguieron intervalos r3gidos para determinar el tiempo nocturno, el h3bito de sue1o fue respetado en la totalidad de los pacientes. Los *non-dippers* tuvieron mayor peso corporal e IMC pero no mostraron niveles m3s elevados de insulinemia en ayunas que los *dippers*, ni hubo, entre ambos tipos de comportamiento circadiano de la presi3n arterial, diferencias en el 3rea debajo de las curvas de insulina, glucosa y de la relaci3n insulina/glucosa. Esto hablar3a en contra de una posible relaci3n entre el comportamiento del perfil circadiano de la presi3n arterial y la resistencia a la insulina.

En conclusi3n, los resultados del presente estudio sugieren que la hipertensi3n arterial *per-se* se

asocia con hiperinsulinemia/resistencia a la insulina; que la hipertensi3n arterial y el sobrepeso tienen efectos aditivos sobre el estado de resistencia a la insulina; que el sobrepeso se asocia con un descenso nocturno significativamente menor de la presi3n arterial, y que la asociaci3n del comportamiento *non-dipper* con los trastornos en el perfil lip3dico observados en los hipertensos con IMC alto contribuye a aumentar en ese grupo el riesgo cardiovascular.

SUMMARY

HYPERINSULINEMIA/INSULIN RESISTANCE, AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING AND LIPID PROFILE IN LEAN AND OVERWEIGHT HYPERTENSIVES

Background

To elucidate the role of hypertension as part of a state of insulin resistance, the relationships of hypertension and overweight with hyperinsulinemia, glucose tolerance and 24-hours ambulatory blood pressure monitoring were examined in lean and obese male hypertensives.

Material and method

We studied 31 hypertensive males (systolic/diastolic $\geq 140/90$ mmHg) without hypertensive treatment of after a four-week washout period. To test whether the overweight degree affected the insulin-blood pressure relationship, the population was divided into three groups of body mass index in ≥ 28 ($n = 10$), > 26 to < 28 ($n = 9$), and ≤ 26 ($n = 12$). Hip and waist circumferences were measured and waist/hip ratios were calculated. Casual blood pressure in sitting position was measured in triplicate; patients were then assigned to 24-hours ambulatory blood pressure monitoring. Plasma glucose and insulin levels were measured during an 2-hours oral glucose (75 g) tolerance test. The logarithms of the fasting insulin level and insulin area were used in the analyses. In the population as a whole behaviour of studied variables in *dippers* ($n = 18$) and *non-dippers* ($n = 13$) was determined.

Results

During oral glucose tolerance test blood glucose levels at 60 minutes were different (192.8 ± 64.74 mg/dl versus 135 ± 32.59 mg/dl; $P < 0.05$) and 120 minutes (141 ± 59.23 mg/dl versus 86.67 ± 22.72 mg/dl; $P < 0.05$) between high body mass index and low body mass index groups. Insulin levels of high and middle body mass index groups were higher when compared with low body mass index group at 60 minutes (105.1 ± 62.41 μ U/ml and 117 ± 82.4 μ U/ml versus 57.92 ± 47.06 μ U/ml; both of them, $P < 0.05$) and at 120 minutes (81.7 ± 81.96 μ U/ml and

90.22 ± 73.9 μU/ml versus 36.83 ± 32.05 μU/ml; both of them, P < 0.05). correlation of blood pressure and insulin levels were nonsignificant. Weight body mass index, casual systolic blood pressure, 24-hours average systolic blood pressure and diastolic blood pressure, 7:00 AM-11:00 PM systolic blood pressure, and 24-hours average HR x systolic blood pressure in dippers were significantly lower than in non-dippers.

Conclusions

These results suggest that hypertension and overweight have additive increasing effects on insulinemia, and that overweight is associated with a significant lower nocturnal fall in blood pressure.

Key words Insulinemia - Insulin resistance - Ambulatory blood pressure monitoring - Dippers - Non-dippers

BIBLIOGRAFIA

- Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension* 1987; 10: 512-516.
- Shen DC, Sheih SM, Fuh M, Chen YDI, Reaven GM. Resistance to insulin-stimulated glucose uptake in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 580-583.
- Reaven GM, Ho H, Hoffman BB. Attenuation of fructose-induced hypertension in rats by exercise training. *Hypertension* 1988; 12: 129-132.
- Reaven GM, Chang H, Hoffman BB, Azhar S. Resistance to insulin-stimulated glucose uptake in adipocytes isolated from spontaneously hypertensive rats. *Diabetes* 1989; 38: 1155-1160.
- Swislocki ALM, Hoffman BB, Reaven GM. Insulin resistance, glucose intolerance, and hyperinsulinemia in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2: 419-423.
- Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH. Serum insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* 1996; 1: 1336-1337.
- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-357.
- Rocchini AP, Katch V, Kveselis D. Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. *Hypertension* 1989; 14: 367-374.
- Bell DS. Insulin resistance. An often unrecognized problem accompanying chronic medical disorders. *Postgrad Med* 1993; 91: 99-103.
- Pollare T, Lithell JH, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990; 39: 167-174.
- Baron AD, Bechtel-Hook G, Johnson A, Hardin D. Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993; 21 (2): 129-135.
- Sowers JR, Standley PR, Ram JL, Jacober S, Simpson L, Rose K. Hyperinsulinemia insulin resistance and hyperglucemia contributing factors in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. *Am J Hypertens* 1993; 6: 260S-270S.
- De Fronzo R. The effects of insulin on renal sodium metabolism. *Diabetologia* 1981; 21: 165-171.
- Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produced both sympathetic neural activation in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 2246-2252.
- Stout RW. Insulin as a mitogenic factor: role in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Med* 1991; 90: 62-65.
- Pfieller J, Ditschuneit H. Receptors for insulin and IGF's in cultured arterial smooth muscle cells depends on their growth state. *Endocrinology* 1983; 96: 251-257.
- Djurhuus MS, Skott P, Hother-Nielsen O, Klitgaard NA, Beck-Nielsen H. Insulin increases renal magnesium excretion: a possible cause of magnesium depletion in hyperinsulinaemic states. *Diabet Med* 1995; 12 (8): 664-669.
- Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 3: 416-422.
- De Fronzo RA. Insulin resistance, hyperinsulinemia and coronary artery disease: a complex metabolic web. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl 11): 1-16.
- De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194.
- Muller-Wieland D, Streicer R, Siemeister G, Krone W. Molecular biology of insulin resistance. *Ex Clin Endocrinol* 1993; 101: 17-29.
- Prichard BN, Smith CC, Sen S, Betteridge DJ. Hypertension and insulin resistance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl 11): 77-84.
- Passa P. Hyperinsulin resistance and essential hypertension. *Horm Res* 1992; 38: 33-38.
- Rocchini AP. Insulin resistance and blood pressure regulation in obese and non obese subjects. *Hypertension* 1992; 17: 837-842.
- Istfan, Plaisted CS, Bistrian BR. Insulin resistance versus insulin secretion in hypertension and obesity. *Hypertension* 1992; 19: 385-392.
- Ferrannini E, De Fronzo RA. The association of hypertension, diabetes, and obesity: A review. *J Nephrol* 1989; 1: 3-15.
- Haffner SM, Fong D, Hazuda HP, Pugh JA, Patterson JK. Hyperinsulinemia, upper body adiposity, and cardiovascular risk factors in non-diabetics. *Metabolism* 1988; 37: 338-345.
- National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1976; 25: 245-249.
- Soeldner JS, Slone D. Critical variables in the radioimmunoassay of serum insulin using the double antibody technique. *Diabetes* 1976; 14: 771-779.
- Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults. *JAMA* 1994; 272: 205-211.
- O'Brien E, Atkins N, Staessen J. State of the market. A review of ambulatory blood pressure monitoring devices. *Hypertension* 1995; 26: 835-842.
- Muller DC, Elahi D, Pratley RE, Tobin JD, Andres R. An epidemiological test of the hyperinsulinemia-hypertension hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 544-548.
- Winsler RL, Norris DJ, Birch R. Serum insulin and blood pressure in obese population. *Int J Obesity* 1985; 10: 11-17.
- Asch S, Wingrad DL, Barret-Connor EL. Are insulin and hypertension independently related? *Ann Epidemiol* 1991; 1: 231-244.
- Berglund GS, Ljungman S, Hartford M. Type of obesity and blood pressure. *Hypertension* 1982; 4: 692-696.
- Modan M, Or J, Karasik A. Hyperinsulinemia, sex and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 1991; 84: 116-117.
- Hall JE, Coleman TG, Mizelle HL. Does chronic hyperinsulinemia cause hypertension? *Am J Hypertens* 1989; 2: 171-173.
- Hall JE, Summers RL, Brands MW, Keen H, Alonso-Galicia M. Resistance to metabolic actions of insulin and its role in hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7: 772-788.
- Hall JE, Brands MW, Kivlighn SD. Chronic hyperinsuline-

- mia and blood pressure: interaction with catecholamines? *Hypertension* 1990; 15: 519-527.
40. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Natali A, Ferrannini E, Salvetti A. Effect of insulin on acetylcholine-induced vasodilatation in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation* 1995; 92: 2911-2918.
 41. Biston P, Degaute JP, Leproult R, Lindowski P, Van Cauter E. Diurnal variations of blood pressure, heart rate and glucose regulation in man: the effect of aging. *Amer J Hypertens* 1996; 9: 130 A.
 42. Denker PS, Pollock VE. Fasting serum insulin levels in essential hypertension: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1649-1651.
 43. Costa C HRM, Batista MC, Moises VA, Kohlman NV, Ribeiro AB, Zanella MT. Serum insulin levels, 24-hour blood pressure profile, and left ventricular mass in nonobese hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 26 (part 2): 1085-1088.
 44. Phillips DIW, Clark PM, Hales CN, Osmond C. Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements of insulin resistance and insulin secretion. *Diabet Med* 1994; 11: 286-292.
 45. Hollenbeck CB, Chen N, Chen Y-DI, Reaven GM. Relationship between the plasma insulin response to oral glucose and insulin-stimulated glucose utilization in normal subjects. *Diabetes* 1984; 33: 460-463.
 46. Verdecchia P, Schillaci G, Gateschi C, Zampi Y, Battistelli M, Bartoccini C y col. Blunted nocturnal fall in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events. *Circulation* 1993; 88: 986-992.
 47. Pickering TG, Devereaux RB. Ambulatory monitoring of blood pressure as a predictor of cardiovascular risk. *Am Heart J* 1987; 114: 925-928.
 48. Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and non-dippers. *Circulation* 1990; 120: 160-166.
 49. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793-801.
 50. Gosse P, Ansoborlo P, Lemetayer P, Clementy J. Daytime and nighttime ambulatory blood pressures should be calculated over the true sleep/waking cycle and not over arbitrary periods. *Am J Hypertens* 1996; 9: 269-272.
 51. Gatzka CD, Schmieder RE. Improved classification of dippers by individualized analysis of ambulatory blood pressure profiles. *Am J Hypertens* 1995; 8: 666-671.
 52. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7: 23-29.
 53. Rosansky SJ, Menachery SJ, Wagner CM, Jackson K. The effect of sleep intervals of analysis of 24-h ambulatory blood pressure data. *Am J Hypertens* 1995; 8: 672-675.