

Predictores de hiperinsulinemia en hipertensos esenciales

JORGE H. ALTAMIRANO*, ENRIQUE MARCO†, ALEJANDRO DELUCCHI, RAMIRO SANCHEZ‡

RESUMEN

La hiperinsulinemia (HIN) se vinculó a la hipertensión arterial (HTA) asociada con otras alteraciones metabólicas diversas y se considera un factor de riesgo de enfermedad aterosclerótica.

Objetivo

Analizar en una población de hipertensos qué parámetros clínicos o bioquímicos son predictores de HIN.

Material y métodos

Se estudiaron 75 pacientes hipertensos esenciales en estadio I-II (JNC-VI), sin lesión orgánica, 49 hombres y 26 mujeres posmenopáusicas, edad 54 ± 10 años y libres de todo tipo de tratamiento farmacológico, con índice de masa corporal (IMC) hasta 30 kg/m^2 y un grupo de 33 normotensos (NT), 16 de ellos hombres, 52 ± 10 años. En ellos se determinó colesterol total, HDL-c, triglicéridos (TGC) y ácido úrico en plasma y se practicó prueba de tolerancia oral glucídica con sobrecarga de 1 g/kg , con mediciones de glucemia e insulinemia (IN) basal a los 30', 60' y 120'. Ambas pruebas se analizaron como área bajo la curva (ABC) y se expresaron como $\cdot \text{LUI/ml} \times 2 \text{ horas}$ y $\text{mg/dl} \times 2 \text{ horas}$, respectivamente.

Resultados

Los resultados se evaluaron mediante las pruebas de la t de Student, de Mann-Whitney y de regresión múltiple. El ABC de insulina en HTA fue 7.716 ± 4.847 versus 4.288 ± 2.352 , $p < 0,01$, **en normotensos, y de glucemia 14.646 ± 4.193 versus 12.854 ± 1.601** , $p < 0,05$, respectivamente. El 32% de los HTA ($n = 24$) se consideraron hiperinsulinémicos por presentar valores del ABC de IN que superaron el percentilo 95 del grupo NT ($8.973 \cdot \text{tUI/ml} \times 2 \text{ horas}$). La técnica de regresión múltiple generó dos modelos: insulinemia a los 120 minutos y ABC insulina. Los factores predictivos del primer modelo fueron IMC y triglicéridos plasmáticos ($r 0,48$, $r^2 0,228$, $p < 0,00009$) y del segundo, IMC y edad ($r 0,50$, $r^2 0,25$, $p < 0,000032$).

Conclusión

Las variables edad, IMC y triglicéridos plasmáticos predicen la hiperinsulinemia en hipertensos esenciales, con significancia estadística aceptable. REV ARGENT CARDIOL 1999; 67: 573-578.

Palabras clave Hipertensión arterial - Edad - Hiperinsulinemia - Índice de masa corporal - Trigliceridemia

INTRODUCCION

La frecuente coexistencia de la resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipertensión arterial y dislipidemias (síndrome X metabólico) que incremen-

ta significativamente el riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica está bien establecida. (1-4) El síndrome de insulinoresistencia-hiperinsulinemia ha sido involucrado tanto en

Hospital Instituto de Cardiología Fundación Herrnenegilda Pombo de Rodríguez, Buenos Aires

Este trabajo ha sido subvencionado en parte por la beca María Cristina Storni otorgada por la Academia Nacional de Medicina (BuenosAires) 1990

* Para optar a Miembro Titular SAC

† Miembro Titular SAC

Trabajo recibido para su publicación: 5/99. Aceptado: 7/99

Dirección para separatas: Dr. Jorge Altamirano, Ramón L. Falcón 1464, (1406) Buenos Aires, Argentina

la fisiopatología como en las complicaciones de la hipertensión arterial esencial. (5, 6) En los últimos años, diversos autores describieron la presencia de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia en un número importante de pacientes con hipertensión arterial esencial. (7-9) Sin embargo, aún no se definió el mecanismo por el cual la insulinoresistencia o la hiperinsulinemia podrían aumentar el riesgo de padecer, o bien de desarrollar hipertensión arterial. La hiperinsulinemia en ayunas se relacionó con mayor riesgo de padecer enfermedad aterosclerótica coronaria, (10-13) así como de alteraciones estructurales de la pared arterial. (13, 14)

La resistencia a la insulina se determina por el análisis de la absorción de glucosa en situación de hiperinsulinemia inducida (técnica del clampeo euglicémico, (15) pero este método es de alto costo, insume mucho tiempo y sólo es aplicable a estudios de investigación.

Dada la dificultad en la práctica diaria del consultorio para establecer la presencia de resistencia a la insulina, se diseñó este estudio para detectar parámetros clínicos o de laboratorio usuales que resulten predictores de hiperinsulinemia.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron en el estudio 108 individuos con índice de masa corporal (IMC) hasta 30 kg/m^2 , hombres y mujeres posmenopáusicas, de los cuales 75 eran hipertensos esenciales (HTA) diagnosticados por toma casual de la presión arterial en consultorio, según normas del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial, (16) con edad promedio de 54 ± 10 años, 49 hombres y 26 mujeres, sin medicación antihipertensiva ni concomitante, estadio 1-II (JNC-VI), (17) sin daño de órgano blanco, y un grupo de 33 normotensos (NT) con edad promedio de 52 ± 10

Tabla 1
Características clínicas y bioquímicas en normotensos e hipertensos

Variable	Normotensos (n = 33)	Hipertensos (n = 75)	Valor de p
Edad (años)	51,8±10	54,4±10	NS*
IMC	24,6 ± 2	25,9±2	< 0,01
Colesterol-t	217,5± 34	242,6 ± 47	< 0,01
HDL-c	50,1± 8	46,1±11	< 0,01 ⁰
TGC	137,8 ±58	184,2±90	< 0,01*
Uricemia	5,2±1,16	5,6±1,32	NS*
Glucemia	92 ±11	89±14	NS*
Glucemia 30 min	128,2 ±18	142,8 ±40	NS*
Glucemia 60 min	111,6 ± 20	134,4 ±47	< 0,01
Glucemia 120 min	91,2±12	99,3 ± 37	NS*
Insulinemia	7,8 ± 6	15,9±12	< 0,00005
Insulina 30 min	29,6 ± 24	64,7 ± 48	< 0,000001
Insulina 60 min	52,5 ± 38	82,7 ± 61,5	< 0,018
Insulina 120 min	38 ± 27	63,3 ± 47	< 0,018
ABC-insulina	4.288 ± 2.352	7.716 ± 4.847	< 0,0001
ABC-glucemia	12.854±1.601	14.646 ± 4.193	< 0,05 ¹

Media aritmética ± DS. * Prueba de la t de Student. t Prueba U de Mann-Whitney. NS: No significativo.

años, 16 hombres y 17 mujeres. Se excluyeron las mujeres premenopáusicas por las variaciones cíclicas en los niveles hormonales y su influencia sobre el metabolismo hidrocarbonado y lipoproteico.

Luego de tres días de dieta hiperhidrocarbonada y 14 horas de ayuno se obtuvieron muestras para determinación en plasma de colesterol-t y triglicéridos (TGC) por método enzimático, de HDL-colesterol por el método de Cooper, de ácido úrico (método uricasa), de glucosa (glucosa oxidada) y de insulina por radioinmunoanálisis.

Se realizó la prueba de tolerancia oral glucídica con sobrecarga de 1 g/kg con mediciones de glucemia e insulinemia basal a los 30', 60' y 120'. Se excluyeron

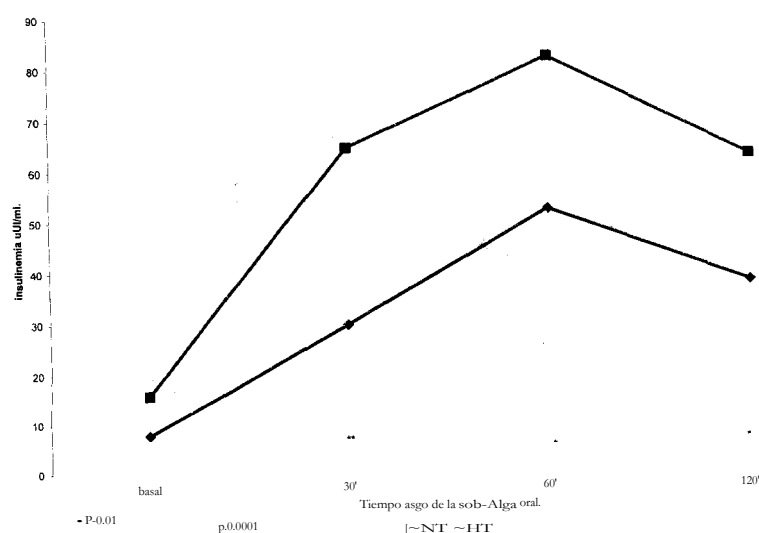


Gráfico 1. Insulinemia posestimulación. Normotensos (NT) e hipertensos (HT).

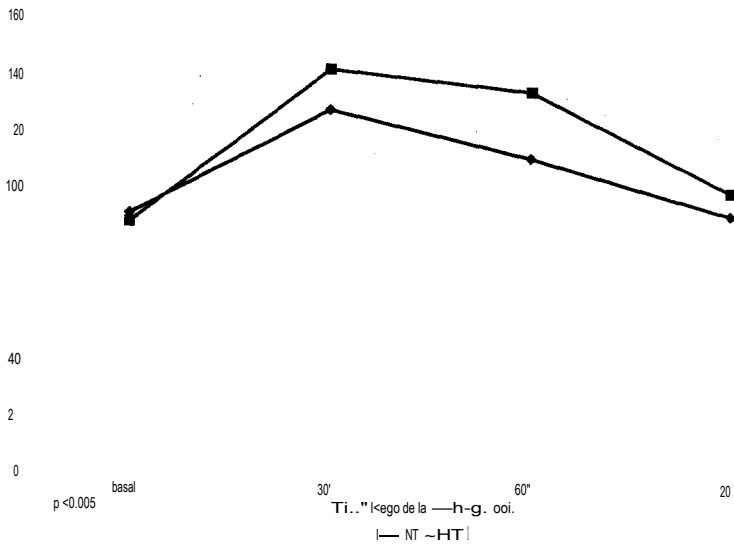


Gráfico 2. Glucemia posestimulación. Normotensos (NT) e hipertensos (HT).

los pacientes que hubieran presentado glucemia basal mayor de 120 mg/dl o superior a 200 mg/dl en algún control posestimulación.

Los datos obtenidos se evaluaron integrando el área bajo la curva (ABC) tanto de insulina ($\mu\text{UI}/\text{ml} \times 2$ horas), como de glucemia ($\text{mg}/\text{dl} \times 2$ horas).

Los resultados se analizaron mediante las pruebas de la t de Student, de Mann Whitney y de regresión múltiple por pasos. Se consideró significativa una $p < 0,05$. La distribución de los datos se expresó como media aritmética \pm desvío estándar. Se realizó la distribución de frecuencia del área bajo la curva de insulina en normotensos para determinar el percentilo 95.

RESULTADOS

Entre normotensos e hipertensos se observaron diferencias significativas en IMC, colesterol-t, HDL-c, TGC, insulinemia basal, ABC de glucosa e insuli-

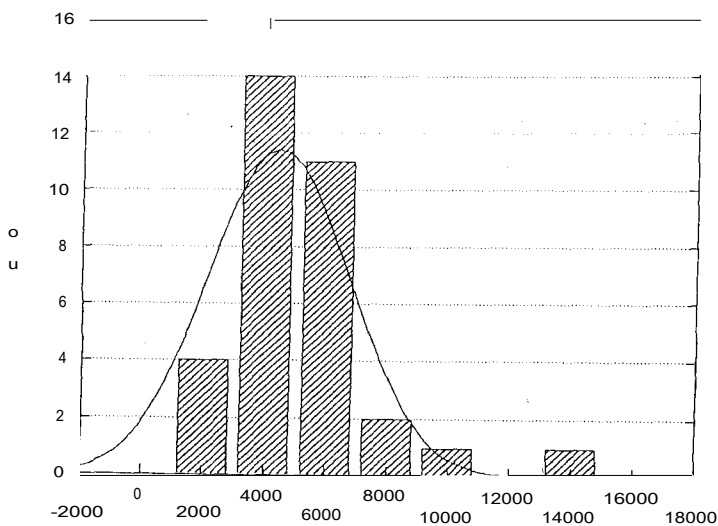
na. No hubo diferencias en la edad, la uricemia y la glucemia basal (Tabla 1).

Como puede verse en el Gráfico 1, tanto la insulinemia basal como la posestimulación (30, 60 y 120 minutos) fueron significativamente más elevadas en los pacientes hipertensos, mientras que en la curva de glucemia sólo se observan diferencias a los 60 minutos (Gráfico 2).

El percentilo 95 del ABC de insulina del grupo de normotensos (Gráfico 3) se consideró como punto de corte para dividir la población de hipertensos en normoinsulinémicos (ABC $5\ 8.973\ \mu\text{UI}/\text{ml} \times 2$ horas, $n = 51, 68\%$) e hipeinsulinémicos ($> 8.973\ \mu\text{UI}/\text{ml} \times 2$ horas, $n = 24,32\%$).

Ambos grupos se diferenciaron significativamente por la edad, el IMC y los TGC, sin que se hallaran diferencias en el colesterol total y el HDL colesterol (Tabla 2).

El análisis de regresión múltiple permitió gene-



Expecte Normal

Gráfico 3. Distribución de frecuencias: área bajo la curva de insulina. Sujetos normotensos ($n = 33$) $p\ 95 = 8.973$.

Tabla 2
Diferencias entre hipertensos según área bajo la curva de insulina

Variable	ABC de insulina S 8.973 (n = 51,68%)	ABC de insulina > 8.973 (n = 24,32%)	Valor de p
Edad	56,5 ± 7	49,9 ± 12	< 0,05
IMC	25,3 ± 2	27,3 ± 3	< 0,02
colesterol-t	248,6 ± 47	230 ± 46	NS
HDL-c	47 ± 11	45 ± 11	NS
TGC	161 ± 82	234 ± 8	< 0,001

IMC: Índice de masa corporal. TGC: Trigliceridemia. NS: No significativo.

rar dos modelos: en el primero (insulina 120'), el IMC y los TGC resultaron ser predictivos, en tanto que en el segundo (ABC de insulina) lo fueron el IMC y la edad (Tabla 3). Este último modelo se representó gráficamente en un nomograma (Gráfico 4), donde se observa una relación directa entre ABC de insulina e índice de masa corporal e inversa con la edad.

DISCUSION

En el estado de resistencia a la insulina con la consecuente hiperinsulinemia se observa elevación de los triglicéridos plasmáticos y reducción de las lipoproteínas de alta densidad como consecuencia de un aumento de la producción hepática de las lipoproteínas de muy baja densidad y una disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa. (18, 19) Sin embargo, en la población estudiada sólo los triglicéridos tuvieron valor predictivo para hiperinsulinemia inducida, no así las lipoproteínas de alta densidad.

Con el aumento de la edad se describió una disminución de la sensibilidad a la insulina por parte de los tejidos, con un incremento paralelo de la prevalencia de hipertensión arterial, diabetes y dislipidemias asociadas; aparentemente, es un rasgo característico del proceso de envejecimiento. No se describió lo mismo con la insulinemia. (20-22) La respuesta es normal a la insulinorresistencia es el au-

mento de la secreción de insulina por las células beta del páncreas; sin embargo, es importante señalar que la hiperinsulinemia no es una característica de los ancianos, ya que se observaron respuestas de insulina plasmática incrementada, normal o disminuida a la sobrecarga oral o intravenosa de glucosa. (23-25) En la población de este estudio, donde una de las variables predictoras fue la edad, la insulinemia tuvo una relación inversa. Parece razonable predecir que la misma relación puede estar ya presente en etapas más tempranas de la vida y de hecho se comunicaron insulinorresistencia e hiperinsulinemia en descendientes normotensos de padres hipertensos. (26) Puesto que el síndrome de resistencia a la insulina-hiperinsulinemia es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular, resulta de gran importancia el poder detectar su presencia en etapas tempranas de la vida, juventud-madurez, a fin de poder iniciar precozmente medidas (ejercicio físico, alimentación, etc.) tendientes a contrarrestar esta situación. (27)

El aumento de peso está vinculado a la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y se le atribuye al sistema nervioso simpático un papel importante en la hipertensión asociada con obesidad, que puede ser el resultado no deseado de mecanismos para restaurar el balance energético y estabilizar el peso corporal mediante la regulación adaptativa de la termogénesis. (1) La relación entre obesidad e insulinorresistencia-hiperinsulinemia está bien documentada en adultos. (24,25) En niños con obesidad, especialmente la troncal, se demostró que se asocia con niveles elevados de insulina tanto en ayunas como luego de la sobrecarga glucídica. (1, 23, 28) En nuestra población, donde fueron excluidos los pacientes obesos, se observó una relación directa significativa entre el índice de masa corporal y el área bajo la curva de insulina.

Cuando analizamos las características metabólicas de los pacientes hipertensos, se utilizó el percentilo 95 del área bajo la curva de insulina de los sujetos normotensos como punto de corte para definir

Tabla 3
Modelos predictores de hiperinsulinemia en hipertensos

Modelo	Variables predictoras	Coefficiente beta de regresión ± ES	Valor de p	Coefficiente de correlación múltiple r ²
Insulina 120'	IMC	4.543 ± 2.168	< 0,039	0,228
	TGC	0,167 ± 0,060	< 0,007	0,00009
	Intercepto	-85,4 ± 52,6	0,109	
ABC insulina	IMC	806,5 ± 109	< 0,00015	0,250
	Edad	-143,4 ± 52	< 0,007	< 0,000032
	Intercepto	-5.416 ± 5.893	0,361	

ABC: Área bajo la curva. IMC: Índice de masa corporal. TGC: Trigliceridemia.

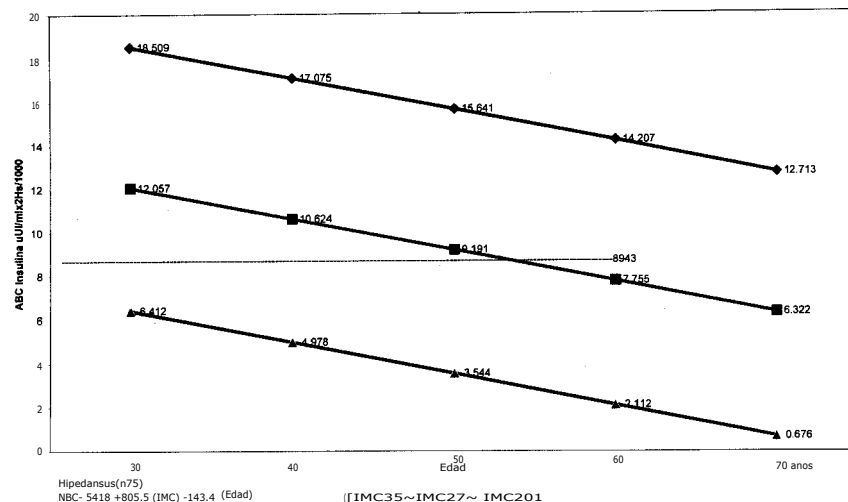


Gráfico 4. Nomograma de la relación área bajo la curva (ABC) de insulina, IMC y edad.

hiperinsulinemia; de esta manera se logró mayor especificidad. El 32% de la población hipertensa presentó hiperinsulinemia inducida (ABC-IN > 8.973 μ UI/ml x 2 horas). Sin embargo, para otros autores, la prevalencia de hiperinsulinemia supera el 50%. (28) Es probable que esta diferencia obedezca a que en este trabajo el punto de corte elegido es elevado y de este modo pierde sensibilidad diagnóstica. En el análisis de regresión múltiple se desarrollaron dos modelos: uno con insulinemia a los 120' postestimulación y otro con área bajo la curva de insulina; en el primero, el índice de masa corporal y los triglicéridos resultaron las variables predictoras y en el segundo lo fueron el índice de masa corporal y la edad. Consideramos que el modelo área bajo la curva de insulina representa de manera más completa la dinámica de la insulinemia que se observa postestimulación. Este último da sustento a un nomograma que puede ser de utilidad en la práctica clínica para orientarnos en la identificación de pacientes hiperinsulinémicos, valiéndonos de datos clínicos.

CONCLUSION

Tanto el índice de masa corporal, la trigliceridemia y la edad, como variable de confusión, pueden predecir hiperinsulinemia en hipertensos esenciales con significancia estadística aceptable.

SUMMARY

HYPERINSULINEMIA PREDICTORS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

Hyperinsulinemia (HIN) has been linked to the arterial hypertension (HTA) associated to diverse metabolic alterations and it is considered to be a risk factor of atherosclerotic illness.

Objective

The aim of the study was to analyze metabolic profile to detect HIN predictors in hypertensive patients.

Material and methods

Seventy five patient HTA were studied: 49 men and 26 postmenopausal women, age 54 ± 10 , without damage organ target without medication, body mass index (BM) until 30 kg/m^2 , and a group of 33 normotensive (NT), 16 men and 17 women, age 52 ± 10 . Plasmatic cholesterol, HDL-c and triglyceride (TGC) were determined. Oral glucose tolerance test, was performed with an overload of 1 g/kg. Glycemia and insulinemia were measured at basal 0', 30', 60' and 120'. These results were expressed as area under the curve (AUC) (LUI/ml x 2 hours and mg/dl x 2 hours, respectively).

Results

Data were analyzed by means of t of Student test, Mann-Whitney and multiple regression. The AUC of insulin in HTA: $7,716 \pm 4,847$ versus NT: $4,288 \pm 2,352$ ($p < 0.001$) and the AUC of glycemia $14,646 \pm 4,193$ versus $12,854 \pm 1,601$ ($p < 0.05$). Thirty two percent of HTA showed AUC of insulin values that overcame the percentile 95 of the control group ($8,973 \mu\text{UI/ml} \times 2 \text{ hours}$), this group HTA was considered HIN. The technique of multiple regression for steps generates two models: a) predictive factors (IN 120) were BMI and TGC $r: 0.48, r^2: 0.228$ ($p < 0.00009$); b) predictive factors (AUC in) were BMI and age $r: 0.50, r^2: 0.25$ ($p < 0.000032$).

Conclusions

The variable age, BMI and TGC, may predict the hyperinsulinemia in HTA with acceptable statistical significance.

Key words Arterial hypertension - Age - Hyperinsulinemia - Body mass index - Triglyceride

BIBLIOGRAFIA

1. Reaven G, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities, the role of insulin resistance and sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-381.
2. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
3. Kaplan N. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hipertrygliceridemia, and hypertension. *Arch Inter Med* 1989; 149: 15141-15152.
4. Pyrola K, Savolainen E, Kaukola S, Haapakoski J. Plasma insulin as a coronary heart disease risk factor: relationship to other risk factors and predictive value during 9 1/2 year follow-up of the Helsinki Policeman Study Population. *Acta Med Scand* 1995; 701 (Suppl): 38-52.
5. Palatini P, Julius S. Heart rate and cardiovascular risk. *J Hypertens* 1997; 15: 3-17.
6. Kamide K, Rakugi H, Nakano N y col. Insulin resistance is related to silent cerebral infarction in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1245-1249.
7. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R y col. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-357.
8. Swislocki AL, Hoffman BB, Reaven GM. Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2: 419-423.
9. Berglund G, Larsson B, Andersson O, Svardsudd K, Bjorntorp P, Wilhelmsen L. Body composition and glucose metabolism in hypertensive middle-aged men. *Acta Med Scand* 1976; 200: 163-169.
10. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M y col. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989; 320: 702-706.
11. Welbon TA, Weanne K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentration. *Diabetes Care* 1979; 2: 154-160.
12. Ducirnetiere P, Eschwege R, Papoz L, Richard JL, Claude JR, Rosselin G. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in middle-aged population. *Diabetologia* 1980; 19: 205-210.
13. Pyorala K, Uusitupa M, Laakso M, Siitonen O, Niskanen L, Ronnema T. Macrovascular complications in relation to hyperinsulinemia in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 1987; 13: 345-349.
14. Brahim M, Raison J, Billaud, Atger V y col. Plasma insulin and ankle brachial systolic blood pressure ratio in overweight men with hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: S39-S44.
15. De Fronzo R, Tobin J, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion. *Am J Physiol* 1979; 237: E214-223.
16. Ramos F. Métodos de medición de la presión arterial: uso, indicaciones y clasificación de la hipertensión arterial. *Rev Argent Cardiol* 1998; 66: 13-14.
17. The sixth report of the joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC VI). *Arch Inter Med* 1997; 157: 2414-2446.
18. Despre J, Marette A. Relation of components of insulin resistance coronary disease risk. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 274-289.
19. Lakso M. The possible pathophysiology of insulin resistance syndrome. *Cardiovasc Risk Factors* 1993; 1: 55-66.
20. De Fronzo R. Glucose intolerance and aging. *Diabetes Care* 1981; 4: 483-501.
21. De Fronzo R. Glucose intolerance and aging: evidence for tissue insensitivity to insulin. *Diabetes* 1979; 28:1095-1101.
22. Mitchell BD, Haffner SM, Hazuda HP, Valdez R, Stern MP. The relation between serum insulin levels and 8-year changes in lipid, lipoprotein, and blood pressure levels. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 12-22.
23. O'Sullivan J, Mahan C, Freendlender, Williams R. Effect age on carbohydrate metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 3: 619-623.
24. Chlouverakis C, Jarret R, Keen H. Glucose tolerance, age and circulating insulin. *Lancet* 1967; 1: 806-809.
25. Crockford P, Harbeck R, Williams R. Influence of age on intravenous glucose tolerance and serum immunoreactive insulin. *Lancet* 1966; 1: 465-467.
26. Ferrari P, Weidmann P, Shaw S y col. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med* 1991; 91: 589-596.
27. Bao W, Srinivasan S, Berenson G. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults. *Circulation* 1996; 93: 54-59.
28. Swislocki A, Hoffman B, Reaven G. Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2: 419-423.