

**RESISTENCIA INSULINICA EN LA HIPERTENSION
ARTERIAL ESENCIAL**

(PROYECTO DE TESIS)

Presentada por: MARTA L. BERMEJO BERMEJO

Director: Dr. JOAQUIN ORTUÑO MIRETE

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

Dr. D. JOAQUIN ORTUÑO MIRETE, Profesor Titular de Medicina y Jefe de Servicio de Nefrología del Hospital Ramón y Cajal de Madrid,

CERTIFICO:

Que la Tesis titulada RESISTENCIA INSULINICA EN LA HIPERTENSION ARTERIAL, realizada bajo mi dirección por D^a MARTA L: BERMEJO BERMEJO en el Servicio de Nefrología del Hospital Ramón y Cajal, reúne a mi juicio, méritos suficientes y originalidad para que su autora pueda obtener con ella el Grado de Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid. Y para que así conste expido el presente certificado en Madrid a veinticuatro de Junio de Mil novecientos noventa y cuatro.

V.º B.º

EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo.: Prof. D. M. Luque Otero.

(fecha y firma)

24/6/1994.

D.N.I.: 27786261

Fdo.: Prof. D. J. Ortuño Mirete.

(fecha y firma)

20/6/1994.

D.N.I.: 22.309.459.

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

Prof. Dr. Carlos Perezagua Clamagirand, Director del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la BCM

Informa: que una vez examinado el trabajo presentado por Dña. Marta Luisa Bermejo Bermejo, titulado: "Resistencia Insulínica en la Hipertensión Arterial Esencial", dirigido por el Prof. Dr. Joaquín Ortuño Mirete y tutelado por el Prof. Dr. Manuel Luque Otero, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

21-6-1994

El Director del Departamento



Prof. D. Carlos Perezagua C.

Fdo.:

(fecha y firma)

6-7-1994

INDICE.

I. ANTECEDENTES:

1. TRASTORNO DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO E HIPERTENSION..	1
1.1. Intolerancia Hidrocarbonada.....	1
1.2. Diabetes.....	5
1.3. Obesidad.....	6
2. RESISTENCIA INSULINICA E HIPERINSULINEMIA (RI e HI):	
2.1. Concepto. Criterios HI.....	8
2.2. Asociación con Hipertensión Arterial.....	10
2.3. Características bioquímicas en la HTA.....	12
2.4. Hipótesis Hemodinámica.....	15
3. RI/HI COMO FACTOR HIPERTENSIVO:.....	17
3.1. Efectos agudos de la Insulina.....	18
3.1.1. Retención renal de Sodio.....	18
3.1.2. Estimulación simpática.....	20
3.2. Alteración de los intercambiadores iónicas....	22
3.3. Acción sobre el músculo liso vascular.....	23
3.4. Influencia de la obesidad.....	25
3.5. Influencia del envejecimiento.....	28
3.6. Resumen: papel de la RI/HI en la génesis de Hipertensión.....	29
4. SINDROME DE INSULINORESISTENCIA ("SINDROME X"):	
4.1. Concepto y etiopatogenia.....	32
4.2. Dislipemia.....	33
4.3. Riesgo cardiovascular.....	37
4.4. Efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la RI/HI.....	39

4.4.1. Tratamiento no farmacológico.....	40
4.4.2. Tratamiento farmacológico.....	41
5. CUANTIFICACION DE LA RI:	
5.1. Métodos de circuito abierto.....	46
5.2. Métodos de circuito cerrado.....	48
II.OBJETIVOS.....	51
III. MATERIAL Y METODO:	
1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	51
1.1. Población estudiada.....	51
1.2. Protocolo de estudio.....	52
1.2.1. Datos clínicos.....	53
1.2.2. Datos antropométricos.....	53
1.2.3. Exploración clínica.....	53
1.2.4. Datos analíticos.....	54
* Respuesta a una sobrecarga oral de Glucosa.....	55
2. CRITERIOS PARA LA CLASIFICACION DE PACIENTES Y CONTROLES:	
2.1. Hipertensión Arterial.....	56
2.2. Respuesta a una sobrecarga oral de Glucosa....	57
* Criterios de Hiperinsulinismo.....	58
2.3. Obesidad/Indice de Masa Corporal (IMC).....	58
3. METODOLOGIA ANALITICA:	
3.1. Glucosa.....	59
3.2. Insulina inmunoreactiva.....	59
4. ANALISIS ESTADISTICO.....	62

IV. RESULTADOS:

1. POBLACION GLOBAL:

1.1. Distribución.....	65
1.2. Metabolismo Hidrocarbonado (HC):.....	68
* Normotensos vs Hipertensos;	
Grupos IMC y TTOG.....	68
* Correlaciones con TA e IMC.....	71
1.3. Influencia del tratamiento farmacológico.....	76
1.4. Lípidos e Insulinemia.....	81

2. POBLACION NO OBESA:

2.1. Metabolismo HC: Normotensos vs Hipertensos....	83
* Correlación entre Insulina, TA e IMC.....	83
2.2. Influencia del tratamiento farmacológico.....	87
2.3. Lípidos e Insulinemia.....	91

3. POBLACION HIPERINSULINEMICA:

3.1. Metabolismo HC: Normotensos vs Hipertensos....	94
3.2. Subgrupos según IMC; correlación entre	
Insulina, TA e IMC.....	94
3.3. Tipo de respuesta al TTOG e IMC.....	97
3.4. Influencia del tratamiento farmacológico.....	102
3.5. Lipidemia y respuesta Insulinica.....	102
3.6. HIPERINSULINISMO EN EL ADULTO JOVEN.....	106

4. POBLACION NO HIPERINSULINEMICA:

4.1. Metabolismo HC: Normotensos vs Hipertensos...	110
* Subgrupos según IMC y clasificación TTOG..	114
* Correlación entre Insulina, TA e IMC.....	116
4.2. Influencia del tratamiento farmacológico.....	119
4.3. Lipidemia e Insulinemia.....	121
4.4. ADULTOS JOVENES NO HIPERINSULINEMICOS.....	123

V. DISCUSION.....	128
VI. CONCLUSIONES.....	146
VII. BIBLIOGRAFIA.....	149

ABREVIATURAS.

ANT.CA = Antagonistas del Calcio.

Ag-II = Angiotensina II.

B. ó Bas. = Basal.

BB ó BETA BLOQ. = Beta Bloqueantes.

c.c. = centímetros cúbicos.

C.S. ó Casi S. = Casi Significativo.

120' = 120 minutos

Clasif. = Clasificación.

CT = Colesterol Total.

CV = Coeficiente Variabilidad.

dl. = decilitro.

DMNID = Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente.

D. ó DIAST. = Diastólica.

DIUR = Diuréticos.

DS = Desviación típica.

ECG = Electrocardiograma.

EEM = Error Estándar de la Media.

G. ó GLUC = Glucosa, Glucemia.

gr = gramo

°C = Grados Centígrados.

HC = Hidrocarbonado.

HDL = HDL Colesterol.

HI = Hiperinsulinismo, Hiperinsulinemia.

HTA = Hipertensión Arterial.

HTAE = Hipertensión Arterial Esencial.

HVI = Hipertrofia del Ventrículo Izquierdo.

I. ó INS. = Insulina, Insulinemia.

IGF-1 = Factor de Crecimiento Similar a Insulina.
IMC = Índice de Masa Corporal.
IECA = Inhibidor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina.
IgG = Inmunoglobulina G.
ISA = Actividad Simpáticomimética Intrínseca.
Kg. = Kilogramos.
K+ = Potasio.
LDL = LDL-Colesterol.
Li+ = Litio.
nm = nanómetros.
NDDG = National Diabetes Data Group (USA).
m. = metros.
M. = Molar.
 μ l. = micro litros.
 μ U = micro unidades.
min. = minuto.
mg = miligramo.
ml = mililitro.
mmHg = milímetros de Mercurio.
mmol. = milimol.
n = número de casos.
N = Normal.
Na+ = Sodio.
NT = Normotensos.
N.S. = No Significativo.
Ob. = Obesos.
OMS = Organización Mundial de la Salud.
PA = Presión Arterial.
PAT. = Patológica.

PN = Percentil.

R, r = Coeficiente de correlación.

RI = Resistencia Insulínica.

S. ó SIST. = Sistólica.

s = desviación típica.

SNS = Sistema Nervioso Simpático.

TA ó T.A. = Tensión Arterial.

TTOG = Test de Tolerancia Oral a la Glucosa.

T° = Tratamiento farmacológico.

TRG = Triglicéridos.

VI = Ventrículo Izquierdo.

x = media aritmética.

I. ANTECEDENTES:

I. HIPERTENSION Y TRASTORNOS DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO.

Hipertensión Arterial (HTA), intolerancia a la Glucosa o Diabetes Mellitus no Insulindependiente (DMNID) y obesidad son entidades extremadamente frecuentes en las sociedades industrializadas (192). Numerosos estudios epidemiológicos han confirmado la impresión clínica de la gran frecuencia con que se asocian estas tres condiciones patológicas en el mismo individuo, compartiendo como característica común la presencia de un defecto del metabolismo hidrocarbonado (HC) con Resistencia Insulínica y/o Hiperinsulinemia (89, 103, 119, 148, 192). Además, todas estas entidades clínicas suelen coexistir con diversos tipos de dislipemias, preferentemente hipertrigliceridemia y descenso del HDL-Colesterol. La situación clínica en la que todo confluye, dado el alto riesgo cardiovascular que conlleva, fue denominada "Cuarteto mortal" por Kaplan y cols. en 1989.

I.1. INTOLERANCIA HIDROCARBONADA:

En los últimos años, se ha destacado la frecuencia con que en la población hipertensa aparecen DMNID o Intolerancia Hidrocarbonada e Hiperinsulinismo, trastornos metabólicos que podrían atribuirse simplemente a una mayor incidencia de obesidad (96, 157, 160, 164). Sin embargo, existen estudios bien controlados que demuestran que la relación entre HTA e Intolerancia Hidrocarbonada es independiente de la obesidad o terapéutica utilizada (129, 140, 150, 168, 184).

En 1985, Modan y cols. concluyeron que existe una clara

relación entre Intolerancia HC e HTA sistólica y diastólica, siendo especialmente significativa la relación de estas con la respuesta Hiperinsulinémica (129); ello les llevó a pensar en la existencia de una resistencia periférica a la acción de la Insulina en la HTA, hallazgo comprobado con posterioridad por numerosos trabajos y autores. El estudio epidemiológico lo efectuaron sobre 2475 habitantes de Israel, no diabéticos conocidos. El 44% de los individuos fue diagnosticado de HTA (394 tratados y 711 no tratados), y además el 50% de la población fue clasificada como obesa ($BMI > 25$). Todos ellos fueron sometidos a una Prueba Oral de Tolerancia a la Glucosa a lo largo de la cual se midieron Glucemia e Insulinemia. Conforme a los Criterios del National Diabetes Data Group, el 39% de las personas estudiadas tenían alteraciones del metabolismo HC (25% Intolerancia a la Glucosa, 14% Diabetes).

Existía una fuerte asociación entre Hipertensión, Intolerancia HC y obesidad, encontrándose que el 61% de los individuos con Intolerancia HC oral a la Glucosa era hipertenso, y el 53% de los hipertensos presentaba Intolerancia a la Glucosa; un 69% de los hipertensos era, además, obeso. Los trastornos de Intolerancia HC y Diabetes fueron hallados en el 28% de los normotensos, 49% de los hipertensos no tratados y el 62% de los hipertensos tratados. Además, el porcentaje de diabéticos entre los individuos con Intolerancia HC era también mayor en los hipertensos no tratados (42%) y tratados (44%) que en los normotensos (26%) (129).

Algo más tarde, en 1987, Ferranini estudió la Tolerancia Hidrocarbonada en un grupo de 13 pacientes hipertensos esenciales sin tratar y sin obesidad y 11 controles sin HTA. Utilizando un

Test de Sobrecarga Oral de Glucosa encontró que los niveles de Glucemia e Insulinemia en el momento Basal eran similares en los dos grupos; sin embargo en el control de las dos horas, ambas variables, Glucosa e Insulina séricas, eran más elevadas en los hipertensos de forma significativa; todos los valores de Glucemia e Insulinemia durante la prueba fueron superiores, aún los considerados dentro de los límites normales, en los pacientes con HTA. Estos hallazgos sugerían que los hipertensos necesitan producir y liberar más cantidad de Insulina para mantener niveles de Glucemia iguales o superiores a los no hipertensos, lo que traduciría una menor capacidad de captación de Glucosa por los tejidos periféricos, probablemente por la existencia de Resistencia Insulínica en la HTA (48). Este mecanismo de "Hiperinsulinismo compensador" también ha sido demostrado en la obesidad.

Ferranini midió además la sensibilidad a la Insulina utilizando la técnica del "Clamp" de Insulina en Euglucemia (48, 49) y demostró que en el hipertenso esencial existe un defecto selectivo del metabolismo insulínico, que se traduce en un retraso en la utilización muscular de la Glucosa, así como en la dificultad de la Insulina para estimular la síntesis del Glucógeno en el músculo esquelético (49).

En 1989, Swislocki y cols. confirman las conclusiones de trabajos preliminares en el sentido de que los pacientes hipertensos, como grupo, son intolerantes a la Glucosa e Hiperinsulinémicos (184). Estudió la Tolerancia HC en 16 normotensos, y 31 hipertensos (14 no tratados, 9 tratados sólo con Diuréticos y 8 con Diuréticos y Betabloqueantes); todos ellos eran homogéneos en cuanto a edad e IMC. Midieron las respuestas

de Glucosa e Insulina en plasma frente a una carga oral de Glucosa, así como la captación de Glucosa estimulada por la Insulina. La respuesta Glucémica en la HTA era superior a la de los normotensos, y los hipertensos tratados mostraban unos niveles de Glucemia también más elevados, de forma significativa, que los hipertensos no tratados; aquellos pacientes que recibieron la terapia combinada de dos fármacos fueron los que mostraron los niveles de Glucosa sérica más elevados. Paralelamente, los grupos de hipertensos presentaban Insulinemias significativamente más elevadas que las de los controles sanos, y dentro de los hipertensos se alcanzaban valores de Insulinemia significativamente más altos en los tratados con Diuréticos y Betabloqueantes en relación a los hipertensos no tratados.

Estos resultados demostraron que los cambios en la respuesta de la Glucosa y la Insulina que suceden en pacientes hipertensos, se deben principalmente a un trastorno de la capacidad de la Insulina para estimular la captación de Glucosa en estos pacientes, y confirmaron lo que Shen y cols. ya habían referido en 1988: que el grado de Resistencia Insulínica, Intolerancia a la Glucosa e Hiperinsulinismo observado en hipertensos sin tratar, es comparable al que presentan los pacientes que reciben terapia antihipertensiva, y que la reducción de la presión arterial no conduce necesariamente a una mejoría de esas anomalías metabólicas pudiendo incluso empeorarlas (178).

En definitiva, los hipertensos son individuos con tendencia a deteriorar su metabolismo Hidrocarbonado, existiendo pruebas demostrativas de que, como grupo, son pacientes resistentes a la Insulina, intolerantes a la Glucosa e Hiperinsulinémicos en comparación con individuos normotensos, y ello independientemente

de la obesidad, Diabetes o tratamiento (49, 113, 184) (Figura I).

De este modo, surge el concepto de "ESTADO DE RESISTENCIA INSULINICA" de la HTA Esencial (HTAE) que engloba las anomalías del metabolismo Hidrocarbonado, y también su repercusión fisiológica y etiopatogénica sobre otros parámetros bioquímicos y vías metabólicas asimismo alteradas en dicha entidad (49).

I.2. DIABETES:

Los primeros trabajos, bien controlados, que confirmaban las observaciones previas de una mayor prevalencia de HTA entre los diabéticos datan de los años 60. Pells y cols. en 1967, objetivaron una frecuencia 54% superior de HTA en un grupo de 662 diabéticos, respecto de otro grupo no diabético de similar edad, sexo, peso y condición laboral (144). Muchos otros autores, entre ellos Jarret y cols. en 1978, también comprobaron que los pacientes diabéticos o con Intolerancia HC presentaban cifras de presión arterial significativamente superiores a los normoglucémicos (80, 103, 131, 144).

Actualmente, el estudio Framingham ha corroborado que la HTA sistólica es 50% más frecuente en los diabéticos que en los controles, siendo dicha asociación superior en mujeres, y sin diferencias por razón de grupo étnico o raza (86, 87).

En la DMNID la HTA suele estar ya presente en el momento del diagnóstico de la diabetes, se correlaciona directamente con la obesidad y la edad, y se atribuye fundamentalmente a la macroangiopatía y no al deterioro renal.

Está bien establecido que la DMNID, al igual que la obesidad y la HTA, constituye una situación de Insulino Resistencia (32, 141) o menor respuesta de los tejidos a la acción de la Insulina.

RESISTENCIA INSULINICA Y PRESION ARTERIAL

RELACIONES ESTABLECIDAS Y TEORICAS

Genética
Obesidad
Edad
Inactividad
Intolerancia HC

Anticonceptivos orales
Glucocorticoides
Embarazo
GH
Alcohol(?)

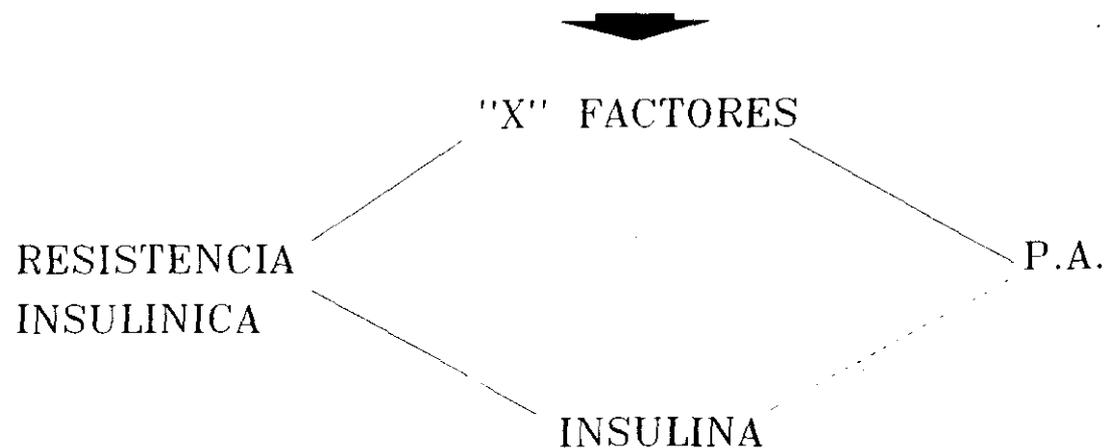


Fig 1.

Adaptado de O'Hare, 1988

De Fronzo y cols., examinaron la sensibilidad a la Insulina en pacientes diabéticos a través de la combinación de un Test Tolerancia Oral a la Glucosa (TTOG) y de la prueba de Intolerancia intravenosa a la Insulina. Establecieron que en la DMNID el defecto primario se inicia como un trastorno en la sensibilidad de los tejidos a la acción de la Insulina en el músculo, asociado a un defecto de Glucógeno sintetasa en la fase de incorporación de la Glucosa al músculo, defecto en la oxidación y almacenamiento de la Glucosa, conjuntamente con una producción irrefrenable de Glucosa en el hígado, y/o un defecto de secreción de Insulina inducida por la Glucosa (defecto primario de la célula Beta pancreática) (32, 34, 34'). Así, en la DMNID el defecto de secreción de Insulina unido a la Insulinorresistencia provocan una característica hiperglucemia postprandial.

Además, este grupo indicó que en la DMNID los individuos con Resistencia Insulínica estaban representados por los obesos diabéticos, y quedaba establecido firmemente que la insensibilidad tisular a la Insulina contribuía fuertemente a las anomalías metabólicas de la DMNID. Estos resultados confirmaban los ya obtenidos con la misma técnica por Himsworth y Kerr en 1942.

Finalmente, Ferranini y cols. afirmaron que la DMNID es un estado de Insulino Resistencia e Hiperinsulinismo directamente correlacionado con la severidad de la HTA (48, 49).

I.3. OBESIDAD.

La asociación entre obesidad e hipertensión constituye una observación clínica clásica. Aproximadamente un 50% de los obesos

son hipertensos (192) y, por otra parte, los estudios epidemiológicos realizados en poblaciones de hipertensos demuestran una alta prevalencia de obesidad (48, 86, 87, 179).

La obesidad es también el factor riesgo de DMNID más importante, de forma que más del 80% de estos diabéticos son obesos (192).

Experimentalmente, Rochinni y cols. demostraron en 1987 que la obesidad induce HTA en el perro. La ganancia de un 20% de peso en 9 perros sometidos a una dieta hipercalórica durante 5 semanas, conllevó un ascenso de la tensión arterial media de 90 a 112 mm Hg., asociándose con un incremento en el volumen plasmático, gasto cardíaco y resistencia periférica.

(167). La elevación tensional fue también correlacionada con los niveles de Insulinemia, y se observó que todos los parámetros alterados retornaban a sus valores normales cuando, tras detenerse la dieta hipercalórica, recuperaban su peso normal -a las seis semanas-.

Similarmente, se ha comprobado que en los hipertensos obesos la pérdida de peso se acompaña de un descenso en la presión arterial (157, 164, 167, 193).

Existe controversia sobre la relación entre obesidad y riesgo arterioesclerótico y, dado que la obesidad conlleva la aparición de otros factores de riesgo (HTA, dislipemia...) está en discusión su comportamiento como factor independiente en el riesgo cardiovascular (17, 25, 86, 192).

Sin embargo, en el individuo normotenso la obesidad puede asociarse con Hiperinsulinemia y/o Insulino Resistencia, independientemente de los trastornos en la tolerancia a la Glucosa y diabetes (17, 121, 129).

EN RESUMEN, algunos autores han propuesto que la HTAE, Diabetes tipo II, obesidad y aterosclerosis, podrían formar parte de un mismo síndrome, con una predisposición genética, cuyo denominador común sería la resistencia a la acción de la Insulina y/o Hiperinsulinemia.

I.2. RESISTENCIA INSULINICA E HIPERINSULINISMO (RI e HI).

I.2.1. CONCEPTO . CRITERIOS HI:

La Resistencia a la acción tisular de la Insulina se define como la situación existente cuando cantidades conocidas de Insulina producen un efecto biológico menor del esperado (Olefsky y cols., 1982).

Genéricamente se denomina Insulino Resistencia a la situación metabólica en la que se encuentra reducida la sensibilidad de las principales células periféricas diana (músculo, tejido graso e hígado) a la acción de la Insulina (113). Este estado de Resistencia Insulínica ha sido bien descrito asociado a determinadas enfermedades (Lupus -LES-, cirrosis hepática, poliquistosis ovárica, acromegalia, uremia, Síndrome de Cushing), además de en la obesidad, Intolerancia HC, DMNID, hijos no diabéticos cuyos progenitores son DMNID, embarazo, alcoholismo y terapéutica con esteroides. Sin embargo, en todas estas entidades se considera un fenómeno secundario, y teóricamente la Insulinoresistencia desaparecería o se atenuaría al corregir la patología de base. El carácter primario en la Resistencia Insulínica de la HTAE es el rasgo clave diferenciador respecto de las otras entidades (60, 160).

En la HTA Esencial, la asociación de trastorno en la

tolerancia metabólica a la Glucosa y elevados niveles de Insulina periférica constituye un estado de Resistencia Insulínica, situación en la que está disminuida la sensibilidad de las células diana.

El Hiperinsulinismo es una consecuencia inmediata de la resistencia periférica a la Insulina. En presencia de ésta, la secreción de Insulina en respuesta al estímulo glucémico es mayor, es decir, la célula Beta pancreática produce una hipersecreción de Insulina para intentar mantener una adecuada Tolerancia Hidrocarbonada con normoglucemias (113, 199, 200).

Reaven demostró que la captación de Glucosa inducida por la Insulina varía mucho entre individuos con Tolerancia HC Normal, encontrándose que de 100 Hipertensos No Obesos y con tolerancia normal a la Glucosa, el 25% presentaba Resistencia Insulínica; la homeostasis de la Glucosa en esta población se logra mantener dentro de la normalidad a expensas de la hiperproducción Insulínica e Hiperinsulinismo, lo cual exige la integridad de la célula Beta pancreática. Su disfunción supondría el desencadenamiento de Intolerancia HC/Diabetes por ausencia del Hiperinsulinismo necesario para compensar la Resistencia periférica (159, 160, 162).

*** CRITERIOS HI:**

Se define como Hiperinsulinemia los niveles de Insulina en ayunas, o la suma de los niveles de Insulina a los 60 y 120 minutos después de la ingestión de una sobrecarga oral de Glucosa, iguales o superiores al 75 percentil de la distribución de Insulina en el grupo de referencia (controles normotensos, No Obesos y con Tolerancia HC Normal), (PN 75) (Modan y cols. 1985).

Asimismo, un individuo se considera Hiperinsulinémico cuando

sus valores séricos de Insulina distan > 2 DS respecto de la media de la distribución de Insulina del grupo control (individuos no obesos ($IMC < 26$), sin HTA y con Normal Tolerancia HC en el TTOG (Grupo de Reaven: Zavaroni y cols., 1989).

I.2.2. CORRELACIONES ENTRE INSULINORESISTENCIA,

HIPERINSULINISMO E HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL:

La existencia de Hiperinsulinismo e Insulinoresistencia en el hipertenso esencial es un fenómeno corroborado por numerosos autores tanto en el hombre (17, 22, 48, 49, 97, 160) como en el animal de experimentación (23, 124, 131). Numerosos trabajos han demostrado una correlación positiva entre presión arterial e Insulinemia no sólo en hipertensos con obesidad (62, 76, 108, 121, 129) sino también en aquellos sin ella (48, 97, 168); no obstante, son pocos los autores que han considerado simultáneamente las diferencias por edad y peso corporal (61).

En 1986, Manicardi y cols., compararon la respuesta metabólica ante un TTOG en dos grupos de individuos obesos, con y sin HTA, de similar peso y edad; encontraron que la Insulinemia se correlacionaba significativamente con la presión arterial en el grupo con hipertensión y, además, éste presentaba un mayor grado de Resistencia Insulínica (121).

Las correlaciones entre concentraciones plasmáticas de Insulina e HTA, después de una sobrecarga oral de Glucosa, pueden ser independientes de la obesidad, Intolerancia a la Glucosa y edad (61, 77). Ferranini y cols. detectaron que la captación de Glucosa mediada por Insulina se reducía en un 30 ó 40% en hipertensos delgados frente a controles normotensos, lo que

sugiería una asociación entre Resistencia Insulínica y presión arterial incluso en sujetos sin obesidad (48, 49, 51).

Este y otros estudios detectaron, además, que la severidad de la hipertensión se hallaba directamente correlacionada con el grado de Resistencia Insulínica, y que existía una asociación positiva entre Hiperinsulinismo, Resistencia Insulínica e HTA.

Sin embargo, no todos los pacientes hipertensos son Insulinoresistentes, y existen individuos con Insulinoresistencia y/o Hiperinsulinismo cuya tensión arterial es absolutamente normal (27, 61, 116, 171,). de hecho, existe gran controversia en cuanto a la posible correlación existente entre Resistencia Insulínica, Hiperinsulinemia e HTA.

El grupo de Mbanya, en 1988, no encontró una correlación entre HTA e Hiperinsulinismo, ni siquiera en los hipertensos obesos con Intolerancia Hidrocarbonada y elevados niveles de Insulinemia, e incluso observaron cierta tendencia a una correlación inversa entre Insulina y tensión arterial (TA) (116). En 1990, Grugni y cols. tampoco consiguen encontrar ninguna correlación entre Insulinemia y TA en un estudio de 100 pacientes hipertensos con obesidad (59); otros autores lo que detectan es una correlación débil o inexistente (27, 79, 128). En algunos estudios de grandes poblaciones tampoco se ha podido objetivar asociación alguna entre HTA e Hiperinsulinismo; así sucede en los efectuados sobre los Indios Pima y Mejicanos Americanos en Norteamérica, poblaciones ambas donde es muy común la Hiperinsulinemia y la Resistencia Insulínica, pero muy infrecuente la hipertensión (27, 61).

Persiste con ello la incógnita acerca de la posible correlación entre HTA e Hiperinsulinemia, para la que se barajan

las siguientes premisas: a) si la HTA e Hiperinsulinismo y/o Insulinorresistencia están relacionados, dicha correlación no es única ni lineal; b) puesto que la HTA tiene repercusión sobre múltiples órganos, sistemas y funciones celulares, podrían ser afectados -o no- aquellos implicados en la elevación de la TA y, así, es posible que la Hiperinsulinemia y/o Insulinorresistencia ocurran a través de los múltiples cambios que aparecen secundariamente a la HTA; c) La sola presencia o ausencia de una correlación entre HTA e Hiperinsulinismo no confirma ni descarta su nexo de causalidad sobre la HTA (61, 148).

I.2.3. CARACTERISTICAS BIOQUIMICAS DE LA RESISTENCIA INSULINICA EN LA HTA ESENCIAL. LOCALIZACION.

Es de referencia obligada para analizar dichas características el trabajo publicado por Ferranini y cols. en 1987; en él investigaron un grupo de 13 hipertensos sin obesidad, Diabetes ni tratamiento antihipertensivo, y con resultado normal en el TTOG. La Resistencia Insulínica se cuantificó mediante la técnica del "Clamp Euglucémico". La utilización de la Glucosa fue significativamente inferior en los hipertensos respecto al grupo control (cociente entre captación total de Glucosa y las concentraciones de Insulina: 36% menor en hipertensos). El consumo de Oxígeno y la producción de CO₂ fue similar en ambos grupos durante el período Basal, y a las dos horas de la infusión de Insulina, el CO₂ se incrementó gradualmente también en los dos grupos. Además, se comprobó que las concentraciones de lactato y piruvato en sangre, equiparables en el momento Basal en ambos, sufrieron un incremento mayor en los controles que en

los hipertensos a lo largo del clamp.

Estos resultados demostraban que si bien la vía oxidativa de la Glucosa se incrementaba durante la prueba, la vía no oxidativa estaba claramente disminuida en los hipertensos. Es decir, se dedujo que en los pacientes con HTA esencial la Glucosa se utiliza o consume fundamentalmente a través de la vía oxidativa, existiendo un defecto metabólico intracelular de la Glucosa a nivel de la vía no oxidativa (defecto de síntesis de glucógeno o de la glucólisis (49, 113). Por otro lado, durante el periodo de equilibrio euglucémico Hiperinsulinémico del Clamp, la producción hepática de Glucosa así como la lipólisis fueron eficazmente suprimidos, y tanto la oxidación de la Glucosa como el metabolismo del potasio se estimularon normalmente (49, 113).

En definitiva, el tipo de patrón de secreción de Insulina en la HTA -una respuesta exagerada y retrasada en el tiempo podría superponerse al patrón de la DMNID en la que ocurre una respuesta al TTOG similar; no obstante, existen mecanismos diferenciales, a nivel bioquímico, entre la Resistencia Insulínica de la HTAE frente a la existente en otras patologías, como la obesidad y la DMNID, que hemos esquematizado comparativamente en la Figura II.

* LOCALIZACION DE LA RESISTENCIA:

Si la producción hepática era similar en ambos grupos, normo e hipertensos, se podía pensar que la Resistencia Insulínica no se establece en el hígado sino en los tejidos periféricos, estableciéndose la hipótesis de que un defecto en la síntesis de Glucógeno o en la glucólisis a nivel, probablemente, del músculo esquelético constituiría el mecanismo clave de la Resistencia periférica a la acción Insulínica del hipertenso esencial (49, 113). Dicha hipótesis era coherente con los trabajos que,

RESISTENCIA INSULINICA

MECANISMOS DIFERENCIALES

	HTA	Obesidad	DMNID
Captación Glucosa	↓	↓	↓
Vía no oxidativa G.	↓	↓	↓
Oxidación lípidos	<i>N</i>	↑	↓
Captación K+	<i>N/</i> ↑	↓	<i>N/</i> ↑
Sensibilidad a insulina	↓	↓	↓
Vía oxidativa	<i>N</i>	↓	↓
Supres.producc.hepát. G.			
	+++	+	+++

FIG. II

previamente, habían demostrado los lugares principales donde se verifica la captación de Glucosa en normotensos. Bjorntorp y Sjostrom, en 1978, establecieron que el músculo es el responsable fundamental para la captación de la Glucosa, contribuyendo el tejido adiposo en una utilización inferior al 1%. (16).

Asimismo, las investigaciones de De Fronzo y cols. (1981, evidenciaron, mediante el clamp euglucémico, que el músculo capta (mediante la acción de la Insulina), el 80-85% de la Glucosa infundida, siendo el 15-20% restante utilizado a nivel de territorios esplácnico y encefálico (34).

Trabajos posteriores han confirmado al músculo esquelético como la principal localización de la Resistencia Insulínica en la HTA Esencial (23, 124, 133).

Por otro lado, el grupo de Reaven también demostró que los hipertensos tratados farmacológicamente presentaban un grado de Resistencia Insulínica similar a los no tratados, manteniendo ambos cifras de TA bien controladas y estabilizadas en cifras normales (84, 161); este hecho confirmaba que la normalización de las cifras tensionales, por sí sola, no era suficiente para corregir el déficit en la sensibilidad a la Insulina presente en el hipertenso esencial.

RESUMIENDO, la Hiperinsulinemia se presenta en la mayoría, si bien no en la totalidad, de los hipertensos esenciales, probablemente debido a la heterogeneidad genética existente en la HTA. Es una resistencia, aparentemente, primaria (independiente de la obesidad y la Diabetes); selectiva (compromete primordialmente al metabolismo de la Glucosa y menos al metabolismo de los lípidos y del potasio; de tejido específico, el músculo esquelético juega el papel principal en

la resistencia periférica; de efecto específico, en cuanto que el defecto básico está en la síntesis de Glucógeno, deficiencia de la vía metabólica no oxidativa de la Glucosa; e irreversible, tanto los hipertensos no tratados como los que reciben terapia antihipertensiva y están controlados, poseen grados equiparables de Insulinorresistencia (48, 49, 133, 178).

La relación de HTA-E e Hiperinsulinemia se ha descrito en ambos sexos en adultos, niños y ancianos y en diferentes países y grupos étnicos (USA, Alemania, Holanda, Taipei, Israel) (53).

Finalmente, el origen íntimo de la Resistencia Insulínica y el o los mecanismos celulares primarios del defecto en la acción de la Insulina son fenómenos aún no identificados. Asimismo, sus bases moleculares, siguen siendo hoy un enigma.

I.2.4. HIPOTESIS HEMODINAMICA DE LA INSULINORRESISTENCIA/

HIPERINSULINISMO:

Actualmente se ha postulado que la Resistencia Insulínica y/o Hiperinsulinismo compensador pueden ser debidos a rarefacción vascular (básicamente microvascular) e incremento de la resistencia vascular periférica, los cuales podrían disminuir la liberación de Glucosa e Insulina y deteriorar así la captación de Glucosa a nivel del músculo esquelético (61, 83). La HTA se asocia de modo prácticamente constante a un aumento de la resistencia vascular periférica, y la rarefacción vascular es común en los procesos hipertensivos de larga evolución. También se considera probado que la alteración del flujo sanguíneo y liberación de sustratos determinan de modo importante la captación de Glucosa, bajo condiciones de estimulación aguda como

las existentes durante un TTOG. No obstante, dada la naturaleza crónica de la hipertensión y la Insulinorresistencia, para que la hipótesis inicial fuera válida deberían cumplirse al menos dos condiciones: a) que el flujo sanguíneo a los tejidos se reduzca crónicamente en el lugar principal donde ocurre Resistencia Insulínica (músculo esquelético), y b) que el descenso del flujo sanguíneo en el músculo esquelético deteriore la captación de Glucosa (61).

Sin embargo, aunque la resistencia vascular está generalmente elevada en la HTA, no siempre existe una reducción del flujo sanguíneo tisular, siendo éste un tema de gran controversia. De hecho, la rarefacción vascular y otras alteraciones que aumentan la resistencia vascular periférica podrían ser respuestas compensadoras para prevenir la sobreperfusión de los tejidos en la hipertensión. De acuerdo con este concepto, la elevación de la resistencia vascular periférica mantendría el suministro de sustratos a los tejidos según la demanda metabólica, incluso en presencia de un incremento de la presión arterial, el cual tiende a elevar el flujo sanguíneo tisular (59, 61).

La segunda suposición de la Hipótesis Hemodinámica de la Resistencia Insulínica es que la reducción del flujo sanguíneo en los tejidos deteriora la acción de la Insulina sobre la captación de Glucosa. Sin embargo, se ha evidenciado que los cambios en el flujo sanguíneo periférico no constituyen el mecanismo primario de la Resistencia Insulínica crónica. Moller y cols. han demostrado recientemente que, en hipertensos Obesos, la Insulinorresistencia se produce fundamentalmente por anomalías a nivel post receptor (130). Aunque los receptores de Insulina pueden ser alterados bajo ciertas condiciones fisiopatológicas,

la disminución en su número o en su afinidad para la Insulina probablemente no juegan un papel importante en la mayoría de las situaciones Hiperinsulinémicas; y ello debido a que sólo se requiere una pequeña fracción del total de receptores normalmente disponibles, para un efecto adecuado de la Insulina sobre el transporte de Glucosa (61, 130).

Puesto que el deterioro de la sensibilidad a la Insulina asociada a HTA y DMNID está causada, probablemente, por alteraciones en mediadores intracelulares a nivel postreceptor, los cambios en el flujo sanguíneo tisular o la hipertensión per sé difícilmente podrían explicar dichas alteraciones. En 1992, Bursztyń y cols. objetivaron experimentalmente la presencia de resistencia Insulínica en la HTA primaria, pero no en la HTA secundaria (vasculorenal, mineralocorticoide) de la rata (23).

Todo ello sugiere que, en la mayoría de los casos, la Resistencia Insulínica e Hiperinsulinismo no son una consecuencia de la hipertensión, y que su asociación produce un incremento de la resistencia vascular periférica total y rarefacción vascular; esta afirmación es coherente con otros trabajos cuyos autores han detectado Insulinorresistencia a nivel del músculo esquelético de los hipertensos esenciales, incluso cuando el flujo sanguíneo no estaba reducido (61).

I.3. INSULINORRESISTENCIA/HIPERINSULINISMO COMO FACTOR

HIPERTENSIVO:

Puesto que las correlaciones entre Resistencia Insulínica, HTA e Hiperinsulinemia no parecen ser explicadas por la hipótesis de que la HTA induzca Insulinorresistencia, se ha planteado la

posibilidad de que la Insulinorresistencia e Hiperinsulinismo compensador sean, no consecuencia, sino causa de HTA.

Se ha estimado que los mecanismos por medio de los cuales la Resistencia Insulínica e Hiperinsulinemia podrían inducir hipertensión incluyen: reabsorción renal de Sodio, estimulación Simpática, alteración directa del tono vascular, alteración de los transportadores iónicos, incremento del Calcio intracelular, y su propia acción como factor activo de crecimiento vascular (61, 113, 139) (Fig. III).

I.3.1. EFECTOS AGUDOS DE LA INSULINA.

El Hiperinsulinismo ocurre fundamentalmente como una compensación de la Insulinorresistencia periférica existente, básicamente, a nivel del músculo esquelético. Sin embargo, puede existir sensibilidad normal a la acción insulínica en ciertos tejidos, como el riñón y el Sistema Nervioso Simpático (SNS), en los que los efectos de dicho Hiperinsulinismo podrían incrementar la TA, a través de dos mecanismos: causando directamente retención renal de Sodio e incrementando la actividad del SNS.

I.3.1.1. RETENCION RENAL DE SODIO:

La administración de Insulina estimula la reabsorción de Sodio en el túbulo renal. Su efecto antinatriurético sobre el Riñón está bien establecido y, aunque el mecanismo y lugar de acción exacto no está del todo claro, se produce por acción directa sobre el túbulo sin que se haya descrito afectación de la hemodinámica renal (17, 33, 139, 187).

El grupo de Trovati y cols., en 1989, estudió la influencia

POSIBLES MECANISMOS DE INDUCCION DE HTA RESISTENCIA INSULINICA

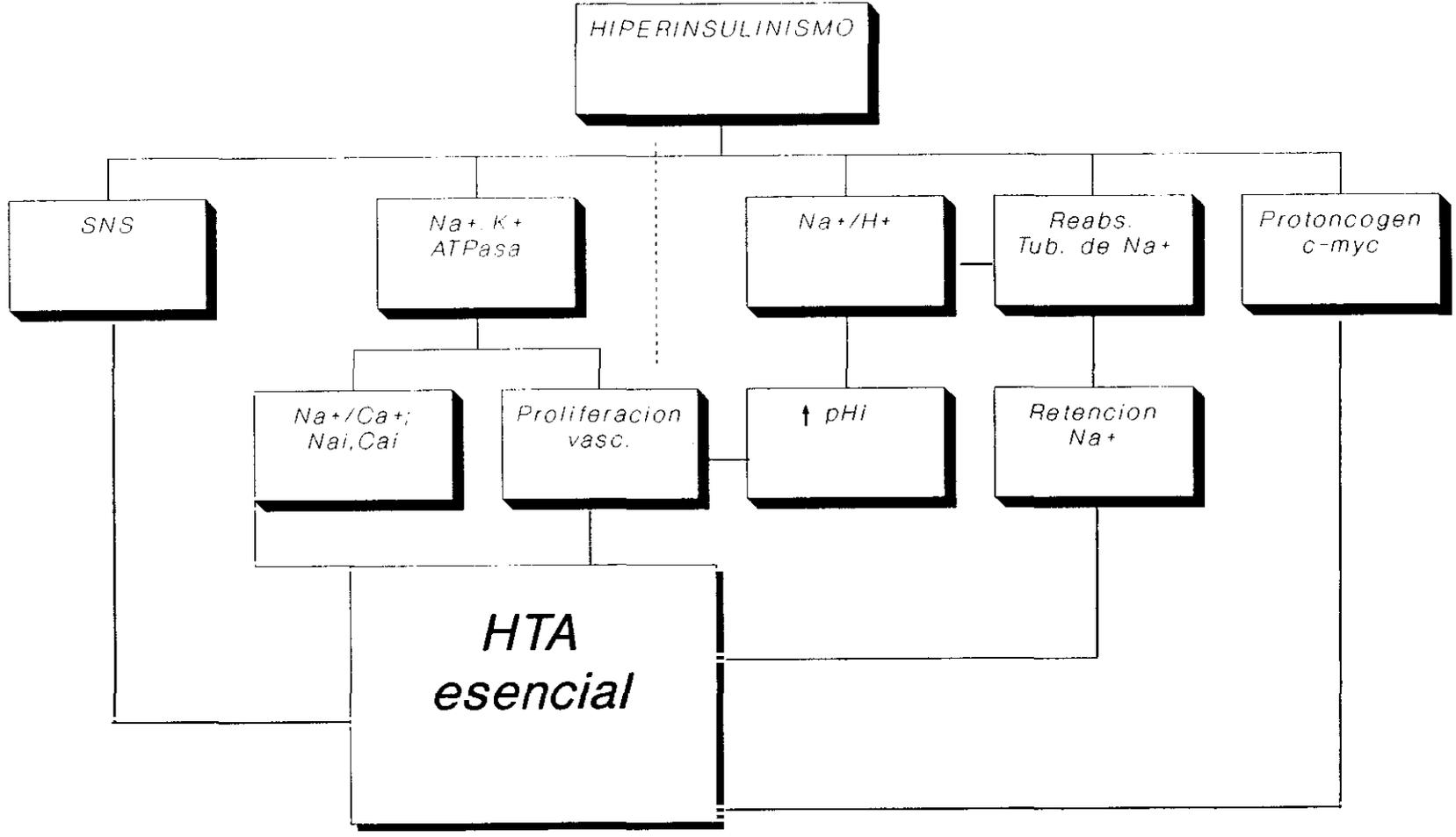


FIG. III.

Mod. de Reaven y Luque Otero.

de la Insulina, independientemente de su efecto sobre la presión arterial, respecto a la Angiotensina II (Ag-II) en un pequeño grupo de 6 hombres sanos. (Es conocido el efecto hipertensivo de la Ag-II por diferentes vías: es un potente agente vasoconstrictor, estimula la síntesis de Aldosterona, ejerce un efecto directo sobre la célula tubular renal elevando la reabsorción de sodio, incrementa el tono simpático, y facilita la neurotransmisión noradrenérgica). Mediante el Clamp Euglucémico de Insulina evidenció que en normotensos la Hiperinsulinemia aguda aumenta la actividad de Renina plasmática y eleva la Ag-II detectándose, sin embargo, un descenso de la Aldosterona. El fenómeno podría ser atribuido a la reducción del Potasio sérico extracelular inducida por la Insulina (187, 188) que a su vez contribuiría secundariamente a regular la secreción de Renina plasmática (siendo ésta estimulada por su descenso e inhibida por su incremento) (187). Este descenso del K⁺ sérico facilitado por la Insulina ha sido objetivado tanto en sujetos delgados como en obesos (140). El ascenso de la Ag-II observada en este estudio es imputable sólo al aumento de la actividad Reninémica, pues la ECA permanece estable y sin cambios.

Por otra parte, el descenso de la Aldosterona en presencia de una Ag-II incrementada puede ser explicado por la mayor influencia en la producción de aquella, del efecto hipopotasémico inducido por la Insulina, pues el descenso del K⁺ inhibe la producción de Aldosterona a través de un efecto directo sobre las células glomerulares adrenales (187).

Si el efecto antinatriurético de la Insulina se mantuviera crónicamente, la TA podría elevarse a causa de la retención renal de Sodio y la expansión del volumen extracelular.

Sin embargo, no debemos olvidar que estos resultados han sido obtenidos en condiciones experimentales agudas, y quizás no puedan extrapolarse al estado de Hiperinsulinismo crónico (113); estudios recientes de Hall y cols. sugieren, además, que el efecto antinatriurético de la Insulina sobre el riñón no es suficiente para elevar la TA crónicamente (61).

I.3.1.2. ESTIMULACION SIMPATICA:

La infusión aguda de Insulina produce una activación del SNS, facilita la neurotransmisión noradrenérgica y es capaz de incrementar el tono Simpático. Como consecuencia de ello se elevan las Catecolaminas circulantes, lo que en el estado Hiperinsulinémico del hipertenso podría favorecer el ascenso de la TA. El mecanismo por el cual la Insulina estimula el SNS no es bien conocido, pero posiblemente esté mediado por un mecanismo de acción central, probablemente a través de áreas sensibles a la acción de la Insulina situadas en el hipotálamo (82, 113, 169).

Julius y Jonhson describieron, en 1985, la existencia de una situación de hiperactividad simpática relacionada con el stress, en la fase precoz (límitrofe, hiperquinética) de la HTAE (84). Posteriormente, el mismo grupo de trabajo observó que la HTA está mediada en muchos pacientes por una función anómala del sistema nervioso autónomo y varía desde un grado de actividad aumentado, claramente evidente en los primeros estadios, hasta una etapa casi normal en casos avanzados (probablemente debido a una variación en la respuesta cardiovascular al aumento del tono simpático: regulación "hacia abajo" de los receptores Beta adrenérgicos); (82, 113). Los pacientes con HTA límitrofe

neurogénica presentan volúmen plasmático bajo, volúmen minuto elevado, renina alta y taquicardia; asimismo, se asocia incremento del tono venoso junto con otras alteraciones fisiopatológicas aparentemente no tan relacionadas con la hiperactividad simpática, como el aumento de peso y los altos niveles de Insulina circulantes, que favorecen las dislipemias y la aparición de enfermedad coronaria. Ello sugiere que todas estas alteraciones están vinculadas con el aumento del tono simpático y, por lo tanto, interrelacionadas.

Se ha descrito que la activación del SNS induce Insulino Resistencia. En 1992, Brandt y Gudbrandsson usaron la perfusión de Insulina en el antebrazo de 12 hombres sanos, para investigar el efecto de la activación del SNS sobre la utilización periférica de Glucosa en el músculo; encontraron que la activación fisiológica simpática causa un descenso local del flujo sanguíneo, así como un ascenso del consumo de oxígeno; además también provoca un descenso en la utilización de la Glucosa en el músculo, que podría deberse tanto al descenso del flujo sanguíneo, como a una Resistencia Insulínica mediada por receptores adrenérgicos (20).

Por otro lado, durante el Clamp de Insulina se produce un incremento de Norepinefrina (NE) plasmática en el perro y en el hombre existiendo discrepancia respecto a su significado (17, 106, 169); además, la Insulina estimula la NE plasmática tanto en sujetos obesos como en delgados (106).

En los estudios anteriores se observó un incremento del gasto cardíaco así como un ascenso de la presión arterial sistólica, sin embargo no se obtuvo una clara elevación de la diastólica (106, 140, 169).

Paradójicamente, en ancianos la infusión de Insulina no produce estimulación de la NE plasmática, y en realidad lo que induce es una tendencia a descender la presión arterial (169); este efecto podría ser explicado por un efecto vasodilatador directo de la Insulina que predomina en ancianos, mientras que en los jóvenes la acción activadora del SNS por la Insulina supera al efecto vasodilatador de dicha hormona.

Tampoco está claro si los obesos y otros individuos insulinoresistentes tienen un estado de mayor actividad del SNS.

Asimismo, se desconoce si la Hiperinsulinemia crónica produce estimulación de la actividad simpática, puesto que todos los resultados de los estudios mencionados se han obtenido en condiciones experimentales agudas. Los estudios actuales de Hall y cols. no han encontrado ningún incremento de las concentraciones plasmáticas de Epinefrina o Norepinefrina al investigar el efecto del Hiperinsulinismo crónico en perros (61), requiriéndose, por tanto, más estudios para clarificar el papel de la Insulina sobre el SNS.

I.3.2. ALTERACION DE LOS INTERCAMBIADORES IONICOS:

Diversos estudios han comprobado que el Hiperinsulinismo altera la acción de la Ca^{++} ATPasa de membrana, enzima que favorece la salida del Calcio intracelular al espacio intersticial -intercambiándolo por H^{+} -, y que, de hecho, la Resistencia Insulínica incrementa el Calcio intracelular (6, 7, 29).

Además, la Insulina modifica la bomba Na^{+}/H^{+} intensificando la salida de H^{+} así como la entrada de Na^{+} al interior de la

célula (113).

Estos dos fenómenos, actuando conjuntamente, inducen un aumento del Calcio y del Sodio intracelular, movimientos iónicos que favorecerían la elevación tensional.

A consecuencia de las referidas alteraciones en los intercambiadores iónicos, se produce una salida excesiva de protones fuera de la célula con lo que se eleva el pH intracelular (174). Esta alcalinización favorece el crecimiento de la célula muscular lisa, probablemente, porque incrementa la respuesta celular a muchos estímulos hipertróficos o hiperplásicos. La hipertrofia vascular induciría aumento de la resistencia vascular periférica e hipertensión.

Por último, recientemente se han publicado varios estudios acerca de posibles alteraciones de la bomba Na^+/Li^+ favorecidas por la Insulina, y relacionadas a su vez con la frecuente dislipemia que padecen estos pacientes (113).

I.3.3. ACCION SOBRE EL MUSCULO LISO VASCULAR:

Experimentalmente se ha observado que la Insulina puede actuar directamente como un factor de crecimiento promoviendo la proliferación de las células musculares lisas (89, 146). Este hallazgo confirma el hecho, ya descrito por Stour y cols. en 1975, de que la Insulina se comporta claramente "in vitro" como un potente estímulo para el crecimiento del endotelio vascular y las células musculares lisas, y que, además, existen receptores para la Insulina y el IGF-1 (Factor de Crecimiento Similar a la Insulina) a nivel del vaso sanguíneo (181).

Se ha sugerido también que el incremento de presión

arterial y los factores de crecimiento de origen diverso (macrófagos, Ag-II, Catecolaminas etc) actúan directamente sobre los vasos produciendo hipertrofia, postulándose la hipótesis de que todos ellos podrían actuar indirectamente vía IGF-1 (polipéptido estructuralmente relacionado con la Insulina, sintetizado en el hígado y bajo el control de la GH). A favor de dicha teoría está el hecho de que la Insulina, GH, ACTH, Ag-II e incremento de la presión arterial favorecen, todos ellos, la producción de IGF-1 local, y todos podrían inducir hipertrofia vascular mediados por la vía final común del IGF-1 (104, 146, 154, 181).

Desde el punto de vista clínico, se desconoce si la Insulina, a concentraciones similares a las encontradas en hipertensos obesos (Hiperinsulinismo crónico), puede estimular el crecimiento "in vivo" de los vasos sanguíneos (61); por otro lado, para que la Insulina estimule el crecimiento del músculo liso vascular en sujetos insulinoresistentes, los vasos sanguíneos tendrían que ser sensibles a la acción de la Insulina sobre el crecimiento o proliferación celular.

Sin embargo, la estimulación de la proliferación celular vascular en el tejido periférico probablemente no es, por sí misma, una causa importante de la HTA crónica, ya que el incremento de la resistencia periférica total no parece ser un estímulo suficiente para producirla (61).

Numerosos estudios clínicos y de experimentación animal sugieren que la HTA crónica puede ocurrir sólo si la función renal es anormal, y existe alteración en la presión de natriuresis (59, 61). También se ha postulado que la estimulación del crecimiento del músculo liso podría causar hipertensión sólo

si, además, existe incremento en la resistencia vascular renal con elevación de la presión de natriuresis. Un argumento en contra de esta posibilidad es la observación de que el flujo sanguíneo renal está más incrementado que reducido en sujetos obesos con Insulinorresistencia (61).

EN RESUMEN, a pesar de que los efectos de la Hiperinsulinemia crónica sobre la proliferación celular aún no son bien conocidos, no parece probable que esta acción sea una causa importante de hipertensión.

I.3.4. INFLUENCIA DE LA OBESIDAD:

Se ha demostrado que con la obesidad aumenta la Resistencia a la Insulina en las células periféricas, con lo que para mantener las cifras de Glucosa y su homeostasis dentro de la normalidad, el páncreas debe aumentar la secreción de Insulina. Tanto en ensayos clínicos como en experimentación animal (19, 30, 56, 70, 98, 164), se ha demostrado que la ganancia de peso se acompaña de un incremento en las cifras de Insulinemia y en la tensión arterial y que, análogamente, la pérdida de peso se acompaña

-tanto en el hombre como en los animales- de un descenso en las cifras de Insulinemia con paralela disminución en los valores de TA.

De este modo, en los obesos existe una clara relación entre metabolismo basal, área de superficie corporal y Resistencia a la acción Insulínica (Serrano Ríos, 1992), postulándose que la Hiperinsulinemia constituye, muy probablemente, uno de los factores clave en el desarrollo de hipertensión del individuo

obeso (121, 192).

El grupo de Ferranini, Manicardi y cols., en 1986, seleccionó a 18 hipertensos de edad media, obesidad moderada y TTOG Normal. La Insulina a las dos horas era significativamente más alta en los hipertensos obesos que en los normotensos obesos; además, la Glucemia -Basal y a las dos horas-, aunque se mantenía en cifras normales, era tres veces más elevada en los primeros, lo que indicaba una Insulinorresistencia más severa. En los hipertensos obesos, la TA Sistólica se correlacionaba directamente con la Insulina plasmática a las dos horas ($r=0.75$; $p<0.001$) y, tanto la insulinemia a los 120' como el grado de sobrepeso, se correlacionaron fuertemente con la TA sistólica en un análisis de regresión múltiple ($r=0.81$; $p<0.001$). Ni la presión arterial sistólica ni la diastólica se relacionaron con la insulina plasmática durante la primera hora.

Estos resultados indicaban que en la obesidad, la HTA marca la presencia de una Hiperinsulinemia adicional, independientemente de cualquier trastorno de Tolerancia a la Glucosa (121). Otros investigadores, sin embargo, han encontrado una correlación más fuerte entre los niveles de Insulinemia y presión arterial sistólica y diastólica, al estudiar comparativamente hipertensos no obesos respecto de los obesos (19).

El grupo de Hall y cols. ha analizado recientemente el efecto de una infusión continua de Insulina, mantenida durante 7 días, sobre perros obesos Insulinorresistentes. Observaron que, a diferencia de lo que sucede en perros normales, en los obesos existe resistencia a las acciones metabólica y vasodilatadora periférica de la Insulina; sin embargo no encontraron en ellos

incremento significativo de la TA. Se ha postulado que la Resistencia Insulínica juega un papel importante en la HTA no solo a través de la Hiperinsulinemia compensadora, sino también por otros mecanismos, todavía no bien identificados, que incrementan la resistencia vascular periférica. Por ejemplo, la Insulinoresistencia puede elevar la concentración de Calcio intracelular en el músculo liso vascular, lo que causaría vasoconstricción periférica e incremento de la TA (61). No obstante, en contra de la hipótesis de que el aumento en la resistencia vascular periférica total -iniciado por la Resistencia Insulínica- sea causa de la HTA del obeso, está el hallazgo de que en los Hipertensos obesos el gasto cardíaco es elevado y, en muchos tejidos, el flujo sanguíneo está más elevado que reducido (167, 168). Además, numerosos trabajos han sugerido la improbabilidad de que el incremento de la resistencia vascular periférica induzca hipertensión, a menos que la vasoconstricción ocurra también en los vasos renales y se produzcan alteración de la presión de natriuresis (59', 61). Sin embargo, los trabajos más recientes no han encontrado que la obesidad y la Insulinoresistencia se asocien con vasoconstricción renal (61). Esas observaciones sugieren que el aumento de la resistencia vascular periférica mediada por la Resistencia Insulínica probablemente no es la causa primaria de HTA en los sujetos obesos (61).

EN RESUMEN, se requieren más estudios para examinar otros posibles mecanismos que alteren la función renal y la TA en obesos; en particular aquellos que ocasionan un incremento crónico de la reabsorción tubular de Sodio y elevación de la presión de natriuresis.

I.3.5. INFLUENCIA DEL ENVEJECIMIENTO:

Los trabajos de Verza y cols. establecieron, en 1989, que los ancianos hipertensos tienen una sensibilidad a la Insulina reducida, independientemente de la obesidad y la Intolerancia HC.

Recientemente, el grupo de Giugliano ha investigado la secreción, acción y aclaramiento de la Insulina en el anciano. Utilizando técnicas de TTOG y Clamp Euglucémico, compararon los resultados obtenidos en un grupo de 30 hipertensos ancianos con los de otro grupo de 28 normotensos tras ajustar edad, sexo e IMC. En comparación con los normotensos, los hipertensos ancianos se caracterizaron por (55):

- 1) Una respuesta exagerada de la célula Beta a la Glucosa oral y a las comidas mixtas convencionales.
- 2) Una disminución de la captación de Glucosa mediada por la Insulina, con producción hepática normal de Glucosa, que se suprimía normalmente por la Insulina.
- 3) Aclaramiento reducido de la Insulina exógena

Otros autores, por el contrario, han descrito descenso en la respuesta pancreática, relacionado con la edad, y cuyo mecanismo parece ser multifactorial. Sin embargo, todos coinciden en que, en los ancianos normotensos la Insulinemia, después de la ingesta de Glucosa, no se reduce adecuadamente y excede claramente a la encontrada en sujetos jóvenes (78), posiblemente debido a una Resistencia Insulínica ligada a la edad y al Hiperinsulinismo consiguiente que intenta superar dicho defecto metabólico.

Ni el número de receptores para la Insulina, ni su afinidad, ni la actividad tirosin-kinasa asociada se modifican por la edad, por tanto, probable se trata de un defecto post-receptor (117).

En ancianos hipertensos el lugar de la resistencia parece ser el músculo esquelético, al igual que sucedía con los hipertensos no ancianos. Por otro lado, el Hiperinsulinismo encontrado en aquellos en relación a los controles, indica que la hipersecreción no solo se presenta después de la sobrecarga aguda del TTOG, sino también después de una comida mixta habitual. Este Hiperinsulinismo activado de modo crónico ocurre en hipertensos ancianos no obesos y con TTOG normal, y puede representar un mecanismo compensatorio de una Insulinoreistencia más pronunciada que la reportada en ancianos normotensos de la misma edad.

Finalmente, tanto en los ancianos hipertensos como en los normotensos existe un descenso considerable del aclaramiento metabólico de la Insulina, aclaramiento que está aún más disminuido si el anciano padece HTA (41).

El grupo de Giugliano ha detectado también un incremento de Péptido C plasmático paralelo al de Insulina (55), lo que indicaría que existe ciertamente una hipersecreción pancreática de Insulina, y que las cifras elevadas no son debidas sólo al menor aclaramiento.

EN RESUMEN, en los hipertensos ancianos la resistencia periférica a la Insulina es consecuencia de una alteración múltiple en la secreción, acción y aclaramiento metabólico de dicha hormona. Esta alteración, progresiva con la edad, reforzaría la hipótesis de que la Insulina es uno más de los posibles determinantes del aumento de la TA en el tiempo.

I.3.6. RESUMEN: PAPEL DE LA RESISTENCIA INSULINICA E

HIPERINSULINISMO EN LA GENESIS DE HIPERTENSION:

Actualmente, apenas existen trabajos que hayan analizado los posibles efectos crónicos de la Insulina sobre la TA, desconociéndose su importancia cuantitativa y cualitativa real, puesto que los efectos de la Hiperinsulinemia obtenida en condiciones experimentales agudas podría no ser extrapolable al estado de Hiperinsulinemia crónica.

* HIPERINSULINISMO CRONICO Y HTA:

Recientemente, Hall y cols. han investigado, mediante "Clamp Euglucémico", los efectos -sobre el perro normotenso- de una infusión continua de Insulina mantenida durante un período de 7 días. Durante esta situación de Hiperinsulinemia sostenida, se observó retención de Sodio y descenso de la presión arterial media (de aproximadamente 10 mm de Hg.). La retención de Sodio asociada a la Hiperinsulinemia podría ser debida, al menos en parte, a la caída de la TA causada por la vasodilatación periférica (61).

De este modo, el incremento mantenido de las concentraciones plasmáticas de Insulina, puede producir una marcada vasodilatación periférica posiblemente debida a una estimulación de la captación de Glucosa en los tejidos y subsiguiente activación de los mecanismos vasodilatadores locales (61).

A pesar de los resultados obtenidos en el trabajo anterior, persiste la incógnita de si la Hiperinsulinemia crónica puede causar elevación también crónica de la TA, pues se desconoce si los resultados obtenidos en experimentación animal son extrapolables al hombre; además, el estudio de una situación Hiperinsulinémica mantenida sólo durante breves periodos de tiempo (una semana) tampoco es comparable a la Hiperinsulinemia de larga evolución (años) de la hipertensión crónica.

* POSIBLE PAPEL DE LA RI EN LA HTA:

Se ha postulado que la Insulinorresistencia podría elevar la TA bien facilitando una posible acción hipertensiva de la propia Insulina, o bien por otros mecanismos independientes de la Hiperinsulinemia (61).

En 1991, Brands y cols. observaron que la Hiperinsulinemia mantenida a lo largo de una semana, en el perro normotenso con sensibilidad normal a la Insulina, produce una reducción marcada de la resistencia vascular periférica total e incremento del gasto cardiaco (19'). En el hombre normotenso o con cifras límite de TA, la infusión de Insulina reduce la resistencia vascular e incrementa el flujo sanguíneo a nivel del antebrazo. Estos hallazgos se explican por el incremento en la captación de Glucosa y estímulo metabólico de la Insulina sobre un tejido con sensibilidad normal a su acción, que a su vez causaría vasodilatación periférica a través de mecanismos reguladores del flujo sanguíneo local. Asimismo, se ha observado que esta respuesta está sustancialmente atenuada en sujetos obesos Insulinorresistentes (19', 61).

De esta manera, algunos investigadores han sugerido que la elevación de la presión sanguínea inducida por la Hiperinsulinemia crónica podría ser debida al fracaso del equilibrio entre el efecto de vasodilatación periférica, que tiende a disminuir la TA, y otras acciones de la Insulina que, para intentar compensar esa vasodilatación, tenderían a elevar la TA (antinatriuresis, activación simpática) (61). Si la Insulinorresistencia fuera un factor importante para permitir la expresión de la supuesta acción hipertensiva de la Insulina, podría pensarse, que la Hiperinsulinemia causaría hipertensión

en aquellas circunstancias donde la acción vasodilatadora periférica de la Insulina estuviera ausente (61). Sin embargo, en experimentación animal, los pocos trabajos existentes no han podido demostrar que la infusión directa de Insulina dentro de la arteria renal (mantenida durante 7 días), en ausencia de vasodilatación periférica, cause hipertensión (19', 61).

EN RESUMEN, son aún muy escasos los trabajos experimentales que han estudiado los efectos a largo plazo de la Insulina sobre la regulación de la TA, requiriéndose también estudios de larga duración en humanos sobre la importancia cuantitativa de la Resistencia Insulínica e Hiperinsulinemia en la regulación de la TA .

I.4. SINDROME DE INSULINORESISTENCIA ("SINDROME X").

I.4.1. CONCEPTO. BASE ETIOPATOGENICA:

En 1987 Reaven describió el complejo sindrómico caracterizado por la asociación de HTAE, Intolerancia a la Glucosa, Hiperinsulinemia, aumento de Triglicéridos, reducción del HDL-Colesterol y vasculopatía/coronariopatía (160).

Numerosas publicaciones afirman que la HTAE es un estado de Resistencia periférica a la Insulina con un Hiperinsulinismo que intenta compensar ese estado. En este proceso la Resistencia a la Insulina no se contempla como un fenómeno secundario, sino que aparece de forma primaria en personas sin una manifiesta Intolerancia a la Glucosa ni Diabetes, y sin obesidad ni exceso patológico de Andrógenos (60, 160, 161, 162) (Figura IV).

* BASE ETIOPATOGENICA COMUN:

**Sd. de INSULINO RESISTENCIA
("SINDROME X")**

- * HIPERTENSION ARTERIAL**
- * INTOLERANCIA A LA GLUCOSA**
 - * HIPERINSULINISMO**
 - * HIPERTRIGLICERIDEMIA**
 - * DESCENSO DEL COL-HDL**
- * VASCULOPATIA/CORONARIOPATIA**

CON/SIN OBESIDAD

Fig. IV

Mod. de Reaven Ferranini y Haffner

Se postula que la Resistencia Insulínica es la base etiopatogénica subyacente en todos los componentes clínico-analíticos del "Síndrome X" que, por ello, ha sido renombrado recientemente por el grupo de Haffner y cols. como "Síndrome de Insulinorresistencia" (60).

Probablemente, la Resistencia Insulínica es una situación controlada genéticamente por una serie de genes independientes que actuarían, según se postula en la Figura V, de forma que cada uno de los componentes del Síndrome puede ocurrir de forma independiente ó combinada según sea la expresión del sistema multigénico (49). La obesidad es el factor ambiental que más influye sobre la sensibilidad a la Insulina. Sin embargo, la Insulinorresistencia puede predecir e incluso inducir a la obesidad (49).

Según esta teoría, el estilo de vida sería el factor ambiental común que activaría esos hipotéticos genes, y daría base científica a la prevención de estas anomalías mediante cambios en dicha forma de vida (el ejercicio físico y la dieta adecuada mejoran la Insulinorresistencia; el stress la empeora) (Serrano Ríos, 1992).

I.4.2. DISLIPEMIA:

Se ha demostrado que los hipertensos -tratados y no tratados- tienen una mayor prevalencia de hiperlipoproteinemia con cifras significativamente más altas de Colesterol Total (CT), relación Colesterol Total/HDL Colesterol(CT/HDL), y Triglicéridos plasmáticos (TRG), así como menores cifras de HDL Colesterol (HDL), que los normotensos de similar edad e IMC; ello sucede

RESISTENCIA INSULINICA TEORIA MULTIGENICA.

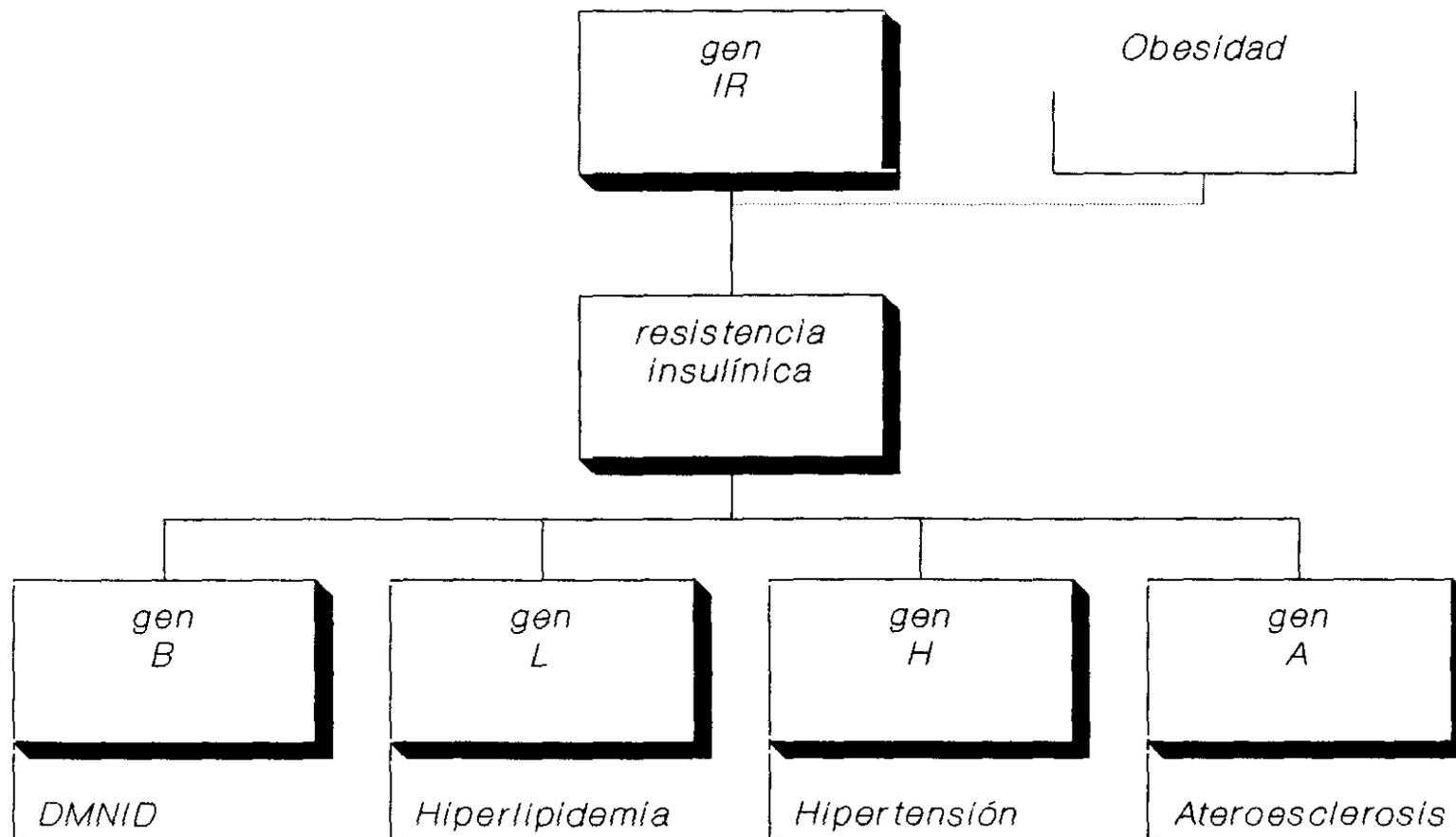


FIG. V

Modificado de Reaven.

para cualquier grupo de edad (17, 53, 132). Otros autores han encontrado que entre individuos con hiperlipemia (fenotipos IIB ó IV) la HTA es dos veces más frecuente que en normotensos comparables; además, en normotensos, el HDL y la TA sistólica y diastólica estaban inversamente correlacionadas, y cuando los TRG plasmáticos eran superiores al percentil 95 las presiones arteriales eran superiores con respecto a los que representaban TRG por debajo del percentil 5 (29, 111). También se ha objetivado una correlación positiva entre Colesterolemia y cifras de TA (111, 172, 180).

El grupo de Reaven, Fuh y cols. comparó 20 hipertensos con 20 normotensos de similar edad e IMC, a los que sometió al TTOG. En ellos, el HDL estaba inversamente relacionado con el grado de Hiperglucemia ($r=-0.42$; $p< 0.005$) e Hiperinsulinemia ($r=-0.31$; $p< 0.005$), y directamente relacionado con los TRG plasmáticos y el cociente LDL Colesterol/HDL Colesterol (LDL/HDL) (53). De modo similar, numerosos ensayos clínicos han encontrado una correlación fuertemente significativa entre el Hiperinsulinismo y/o Resistencia Insulínica del hipertenso esencial y la frecuente dislipemia que este presenta; además, la experimentación animal demuestra que las dietas que causan Insulinoreistencia elevan la TA y los TRG plasmáticos (148, 155, 159, 161, 162, 182).

Diversos estudios clínicos y epidemiológicos apoyan el papel de un sustrato genético común a la hiperlipidemia y a la HTA. El estudio de Williams y cols., efectuado en Utah en 1988, describió la existencia de una forma de "Hipertensión Familiar Dislipémica" con una prevalencia de 2% en la población general y 15% en los hipertensos esenciales. Otros autores también apoyan un sustrato genético compartido, lo cual puede ser muy probable si tenemos

en cuenta el carácter poligénico de la HTAE y de la dislipemia (4, 44, 122, 160, 161, 196). (Fig V).

Para diagnosticar este Síndrome de Hipertensión Dislipémica Familiar, además de la HTA antes de los 60 años en dos o más familiares, es necesario que estos presenten uno o más de estos tres trastornos: niveles de LDL y/o TRG superior al percentil 90 ó descenso del HDL por debajo del percentil 10 (111).

Etiopatogénicamente esta asociación de factores de riesgo cardiovascular -hiperlipidemia e HTA- se podría explicar por las siguientes alteraciones comunes, que a su vez pueden verse desencadenadas o potenciadas por la Resistencia Insulínica e Hiperinsulinismo:

* MECANISMOS POR LOS QUE LA INSULINA PUEDE FAVORECER LA
DISLIPEMIA:

1) Alteraciones del intercambio iónico transmembrana:

La hiperactividad del contratransporte Na^+/Li^+ es una anomalía del Sodio en la membrana, asociada a un gen recesivo cuyos portadores homocigóticos tienen una prevalencia superior de HTA, Hipertrigliceridemia y predisposición a la obesidad (196). Diversos autores han demostrado que la concentración de TRG plasmáticos se correlaciona significativamente con la actividad de la Bomba Na^+/Li^+ . Recientemente, Sánchez y cols. ha demostrado que los hipertensos esenciales caracterizados por anomalías del contratransportador Na^+/H^+ o Na^+/Li^+ presentan concentraciones más elevadas de Colesterol Total, LDL y TRG (172).

Por otro lado, se han implicado anomalías en el transporte del Sodio, Bombas Na^+/H^+ y Na^+/Li^+ , relacionadas con el Hiperinsulinismo y la Resistencia Insulínica en la patogenia de la HTAE, y se ha postulado que la concentración sérica de TRG

podría variar las cifras de presión arterial a través de cambios inducidos a nivel del intercambiador Na^+/Li^+ . (7, 111, 113, 172, 196).

2) Algunos autores han indicado que cifras elevadas de Colesterol membranario inducen importantes incrementos del Calcio intracelular y disminución de la actividad de los transportadores de Calcio que lo excluyen del citosol (172) El contenido intracelular de Calcio podría controlar el número de receptores de LDL Colesterol; de este modo, el Hiperinsulinismo, frecuentemente relacionado con las alteraciones de la Calcio-ATPasa y de la Bomba Ca^+/H^+ , podría jugar un papel importante en la dislipemia (6, 7, 29, 172).

3) El Sistema adrenérgico, cuya actividad es facilitada por la Insulina, interviene en el control del metabolismo de los lípidos actuando sobre la Lipoproteinlipasa a nivel de la célula endotelial; de esta forma se regula la síntesis de las lipoproteínas VLDL en el hígado, y su aclaramiento. La hiperactividad simpática, situación relativamente frecuente en el hipertenso -principalmente en el joven- y en la HTA limitrofe, podría inducir Hipertrigliceridemia, descenso en el metabolismo de las LDL e inducción de la síntesis hepática de VLDL (20, 82, 113, 172).

4) El propio estado de Insulinorresistencia e Hiperinsulinemia, frecuente en un elevado número de hipertensos esenciales, se ha correlacionado de modo significativo con Hipertrigliceridemia, elevación del Colesterol Total y descenso del HDL Colesterol (149, 172, 200)

EN RESUMEN, todos los datos anteriores sugieren que la alta prevalencia de dislipemia en la HTAE se debe, muy probablemente,

a la actuación de mecanismos comunes, postulándose la Resistencia Insulínica y/o Hiperinsulinismo como la base, o una de las bases, fisiopatogénicas subyacentes.

I.4.3. INFLUENCIA EN EL RIESGO CARDIOVASCULAR:

El estudio Framingham puso de manifiesto que la HTA y la Intolerancia HC son dos de los factores claves de riesgo para la aparición de enfermedades cardiovasculares, y demostró que la asociación de ambas no supone una suma de factores de riesgo, sino su multiplicación exponencial (87, 88).

Ambas situaciones se asocian frecuentemente a otros factores implicados en el riesgo coronario, como son la dislipemia y la obesidad.

Reaven postuló que en el hipertenso, tratado y sin tratar, todos estos factores de riesgo (HTA, Intolerancia a la Glucosa, Hipertrigliceridemia y descenso del HDL-Colesterol) podrían considerarse secundarios a la Resistencia Insulínica. En el hipertenso puede no existir Intolerancia HC debido al Hiperinsulinismo compensador, pero los trabajos de Pyorala han apuntado que la Hiperinsulinemia es un factor importante de riesgo cardiovascular "per sé". Observó que la Insulinemia tiene una capacidad predictiva de cardiopatía isquémica mucho más elevada que la Glucemia, de forma que tanto la Insulina plasmática Basal como la obtenida a los 120' (mediante TTOG) demostraron ser predictores muy sensibles de la incidencia de cardiopatía isquémica durante un tiempo de seguimiento de hasta 10 años (155).

Por otro lado, en los hipertensos, tratados y sin tratar, la

prevalencia de dislipemia (Hipertrigliceridemia, Hipercolesterolemia y descenso del HDL) es mayor que en normotensos, siendo muy frecuentes estos tipos de dislipemia en las situaciones de Resistencia Insulínica y/o Hiperinsulinismo (161). Ello sugiere que el estado de Insulinorresistencia que aparece en la HTAE puede ser responsable, parcial o totalmente, no sólo de las anomalías del metabolismo HC, sino también de los trastornos del metabolismo lipídico del hipertenso esencial.

De esta manera, la Resistencia Insulínica y la Hiperinsulinemia se configuran como la base causal del Síndrome X (ó Síndrome de Insulinorresistencia), postulándose que también la hipertensión sería consecuencia de las anomalías del metabolismo HC (Hiperinsulinismo y Resistencia Insulínica) (200).

Por otro lado, la Resistencia Insulínica y la consiguiente Hiperinsulinemia podría ser uno de los mecanismos no hemodinámicos implicados en la patogenia de la Hipertrofia ventricular izquierda (HVI), que aparece en algunas formas de HTAE. Numerosos grupos han encontrado que en los hipertensos esenciales sin sobrepeso, ni Intolerancia HC manifiesta, existe un cierto Hiperinsulinismo y un aumento de la masa del VI, medida con criterios electrocardiográficos y ecocardiografía módulo M (153). Asimismo, la masa del VI se ha relacionado con los niveles circulantes de IGF-1 independientemente de otros procesos hemodinámicos (36). Wayne y cols., en 1991, estudiaron 18 hipertensos con ECG normal comparándolos con 17 hipertensos y ECG anormal, aplicando el "Minnesota Code Criteria". Los que presentaban ECG anómalo fueron significativamente más Insulinorresistentes que los que no lo presentaban; además, aquellos tenían mayor respuesta Glucémica e Insulinémica al TTOG,

y superiores cifras de TRG, CT y HDL (18, 194).

De esos resultados se deduce que la magnitud de estas anomalías metabólicas es significativamente mayor en los hipertensos con evidencia electrocardiográfica de trastornos coronarios, pudiendo esas diferencias cuantitativas jugar un papel en la aparición de la patología cardiovascular del hipertenso.

Por último, el Hiperinsulinismo ha sido asociado con una alta frecuencia de aterosclerosis; en estudios clínicos y experimentación animal se han conseguido inducir lesiones similares a las de la arteriosclerosis inyectando Insulina en la pared arterial de ratas (192).

EN RESUMEN, la coronariopatía y la patología cardiovascular en general tienen un carácter marcadamente multifactorial (niveles séricos de lípidos, presión arterial, alteraciones ECG y otros factores que se potencian e interactúan entre ellos), siendo la Resistencia periférica a la Insulina y el Hiperinsulinismo un probable nexo causal subyacente que favorecería su asociación y las potenciales complicaciones cardiovasculares.

I.4.4. EFECTO DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO SOBRE LA RESISTENCIA INSULINICA E HIPERINSULINISMO:

El tratamiento de la HTA permite un control razonable de las cifras tensionales en la mayoría de los casos, que conlleva una disminución significativa de la morbi-mortalidad cardiovascular general (no tanto en el caso particular de las coronopatías).

Este último hecho nos advierte que, si bien el descenso de la presión arterial es el principal objetivo del tratamiento, no

es menos importante el control simultáneo de otros factores conocidos de riesgo cardiovascular. Factores presentes ya en la situación basal del hipertenso, o que incluso puedan ser inducidos por el mismo tratamiento.

En este sentido, la asunción de la Intolerancia HC y de la Resistencia a la Insulina como factores reconocidos de riesgo cardiovascular, obliga a su valoración en la situación basal, a un seguimiento de los mismos en la evolución a largo plazo y, en todo caso, a un conocimiento de la influencia -positiva o negativa- de los diferentes tratamientos sobre estos factores.

I.4.4.1. TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO:

La combinación de pérdida de peso y ejercicio físico constituye el modo más eficaz para reducir la presión arterial sin el uso de fármacos. El mecanismo que mejor explica el efecto hipotensor de ambos es la mejoría en la sensibilidad a la Insulina cuando se optimiza la condición física y se reduce el grado de adiposidad. Esta mejoría, con la disminución del peso corporal y el ejercicio físico adecuado, ha sido demostrado no sólo en el hombre, sino también en numerosos modelos animales. (2, 45, 98, 108, 113, 124).

Se ha sugerido que la reducción en la actividad del SNS podría explicar la disminución de presión arterial que acompaña al descenso del peso corporal. Puesto que la Insulina puede estimular el SNS, el adelgazamiento conllevaría una disminución del reflejo Simpático al mejorar la Sensibilidad a la Insulina o disminuir la Resistencia periférica a su acción (96, 140, 148).

Además, -tanto en el hombre como en el animal de

experimentación- los cambios favorables que se producen respecto a otros factores de riesgo cardiovascular (Colesterolemia, Triglicéridos séricos, HDL Colesterol y Glucemia) cuando se combinan la reducción del peso corporal y el ejercicio, también sugieren que ambos inducen una mejoría en la Sensibilidad Insulínica.

La Hiperinsulinemia y Resistencia Insulínica están presentes en muchos hipertensos -obesos y no obesos-, y parece existir una justificación real para aconsejar decididamente a muchos de ellos la pérdida de peso (incluso pequeños grados de pérdida podrían ser válidos) (110) así como la realización de un ejercicio físico razonable.

EN RESUMEN, se ha comprobado que la reducción del peso corporal, incluso la de pequeño grado, favorece la sensibilidad a la acción de la Insulina y la normalización de las cifras tensionales en los pacientes hipertensos, principalmente en los obesos, aún cuando no se logre alcanzar el peso ideal.

I.4.4.2. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO:

La interrelación tratamiento antihipertensivo, Intolerancia Hidrocarbonada e Insulinorresistencia es un hecho ampliamente constatado, y que debe ser tenido en consideración al elegir el primero de un modo individualizado.

En el momento actual, la amplia disponibilidad de fármacos utilizables en el control de la HTA permite que, al tratar hipertensos que a su vez tengan alteración basal del metabolismo HC, se puedan prescribir aquellos que posibiliten incrementar la sensibilidad a la Insulina; todo ello en un intento de interrumpir la asociación entre presión arterial elevada e

Hiperinsulinemia por un lado, y la aparición de lesiones ateroscleróticas que favorecen dichos factores de riesgo por otro (175).

*** INHIBIDORES ALFA:**

Pollare y cols. fueron los primeros en demostrar que los Inhibidores alfa 1 postsinápticos son capaces de aumentar la sensibilidad periférica a la Insulina. Comprobaron que la captación de Glucosa en los hipertensos tratados con Prazosin aumentaba después de 12 semanas de terapia, y que simultáneamente se experimentaba una mejoría en el perfil lipídico, probablemente inducida por el descenso de la Resistencia Insulínica (113, 151).

*** DIURETICOS (DIUR):**

Es una observación clásica que los Diuréticos alteran la tolerancia a la Glucosa (107, 114, 151, 156, 172, 174). El mecanismo no se ha definido claramente y se han propuesto diversas hipótesis:

- 1) Aumento de Proinsulina inducido por la hipopotasemia. Como la actividad biológica de la Proinsulina es inferior a la de la Insulina se produciría un defecto de la acción insulínica y consiguiente Hiperinsulinismo. En este sentido se ha demostrado una excelente correlación entre el descenso del Potasio sérico y la alteración de la secreción de Insulina (113).
- 2) Inhibición directa de la secreción de Insulina (67).
- 3) Disminución de la sensibilidad celular a la captación de Glucosa (174).
- 4) Utilización defectuosa de la Glucosa por bloqueo de la fosforilización y/o alteración del metabolismo HC hepático (67).

Finalmente, la mayoría de los autores no encuentran alteraciones del metabolismo HC cuando se utilizan Diuréticos ahorradores de Potasio (Amiloride, Espironolactona) y otros no Tiazídicos (Xipamida, Indapamida) (67, 72, 114).

*** BETA BLOQUEANTES (BB):**

En 1989 el grupo de Pollare (150') encontró un descenso de 21% en la sensibilidad insulínica en hipertensos tratados con Atenolol, sin que existiera correlación entre los niveles de Insulinemia y los niveles de Atenolol; aunque la Insulina plasmática en ayunas resultó sólo ligeramente incrementada, a lo largo de un Test de tolerancia intravenosa a la Glucosa las cifras de Glucemia e Insulinemia fueron significativamente más altas en los tratados con BB que en el grupo placebo (150', 151).

De modo similar, se han descrito estos mismos hallazgos con Metoprolol, con el que se ha referido un descenso de Sensibilidad Insulínica de, aproximadamente, el 27%. Además, los BB también empeoran el perfil lipídico (disminuyendo el HDL en un 9%, e incrementando los TRG un 15%) (72, 113, 120, 149, 174).

Está bien documentada, por tanto, la capacidad de los BB para producir alteraciones en el metabolismo HC, tanto en hipertensos como en normotensos. Sin embargo, los mecanismos implicados no están claros, y se han postulado diversas teorías (78, 113):

- 1) Bloqueo de la secreción de Insulina.
- 2) Incremento de glucogenólisis hepática secundaria a la menor secreción de Insulina y al predominio del tono alfa durante el Beta-bloqueo.
- 3) Aumento de la Resistencia a la Insulina con el consiguiente descenso en la captación periférica de

Glucosa.

4) Ascenso de la GH circulante.

Por otro lado, se ha comprobado que los BB con actividad simpaticomimética intrínseca (Acebutolol, Pindolol) tienen menores efectos sobre la tolerancia HC que los que no poseen dicha actividad.

*** ANTAGONISTAS DEL CALCIO (ANT.CA):**

Si los Bloqueantes de los canales del Calcio son antihipertensivos que pueden modificar el metabolismo HC ó no, es motivo de controversia.

Algunos autores han descrito una elevación pasajera de la Glucosa plasmática con las Dihidropiridinas (tipo Nifedipina), probablemente secundaria al aumento del reflejo Simpático, inducida en la primera semana de administración. Estudios experimentales "in vitro" describen una inhibición de la secreción de Insulina cuando se añaden ANT.CA en células pancreáticas aisladas (quizás por bloquear la entrada del Calcio en la célula Beta); este fenómeno es dosis dependiente y también ha sido observado "in vitro" en animales (72, 114, 120, 174).

Algunos autores afirman que el Diltiazem no altera la sensibilidad a la Insulina, ni produce cambios en los valores de Glucemia durante el tratamiento; con el Test de tolerancia intravenosa a la Glucosa, se ha observado una ligera supresión de la secreción de Insulina sin cambios significativos en la Glucemia (atribuida, probablemente, a la acción negativa de los ANT.CA sobre la liberación de Insulina de las células Beta. Cambios similares han sido descritos también con Nicardipina (91, 113).

No obstante, la opinión mayoritaria es que los ANT.CA no parecen incrementar la Resistencia a la Insulina característica del hipertenso, ni tampoco afectan al metabolismo lipídico. Para algunos autores, incluso podría mejorar el perfil glucémico.

*** INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSION DE LA ANGIOTENSINA
(IECA):**

Los IECA son los únicos fármacos en los que se ha podido demostrar una mejoría de la sensibilidad insulínica con su administración, tanto en no diabéticos como en diabéticos (tipos I y II) (95, 107, 114, 143, 149, 156).

En 1989, algunos autores objetivaron un incremento del 18% en la sensibilidad insulínica al administrar Captopril en pacientes hipertensos, junto con una disminución -no significativa- en la Insulinemia y Glucemia Basales, pero con un descenso significativo del pico de Insulina plasmática durante el TTOG (151).

Las causas por las que Captopril puede elevar la captación de Glucosa y mejorar la Insulinoresistencia no están claras. Se ha postulado un posible efecto sobre el sistema Kinina-Kallicreína periférico, que incrementaría la biodisponibilidad de la Bradikinina en el músculo esquelético (174, 195). Otras teorías indican que quizás su efecto vasodilatador facilitaría el acceso de la Insulina a la célula muscular esquelética y mejoraría la captación de Glucosa (95).

EN RESUMEN, los BB (principalmente los no ISA, y sobre todo el Metopropol) y los Diuréticos (fundamentalmente las Tiazidas) inducen alteraciones en el metabolismo HC y favorecen la Insulinoresistencia en la HTAE; los ANT.CA (básicamente

Dihidropiridinas) no parecen afectarlo, si bien aún existe controversia sobre ello; los IECA (Captopril...), y algunos Inhibidores Alfa (Prazosin, Clonidina) han demostrado un efecto beneficioso sobre el perfil Glucémico y la Sensibilidad Insulínica.

I.5. CUANTIFICACION DE LA INSULINORESISTENCIA/HIPERINSULINISMO

I.5.1. METODOS DE CIRCUITO ABIERTO :

*** TEST DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA (TTOG) :**

El primer método elaborado para evaluar el grado de Resistencia a la Insulina o Sensibilidad Insulínica "in vivo" fue introducido por Himsworth en 1939, al efectuar en un grupo de enfermos diabéticos dos pruebas de Tolerancia Oral de Glucosa, una con administración simultánea endovenosa de Insulina y otra sin ella. La Sensibilidad Insulínica se expresó como el cociente entre las áreas bajo las dos curvas de Glucosa obtenidas, demostrando que el paciente diabético juvenil (DMNID, tipo I) no obeso y con tendencia a la cetosis era más sensible a la Insulina exógena que el diabético adulto, obeso, y sin tendencia a la cetoacidosis (DMNID, tipo II) (71).

Actualmente, el TTOG más habitualmente utilizado se efectúa mediante la administración de 1.75 gr. de glucosa por kg. de peso ideal hasta un máximo de 75 grs. extrayéndose las muestras en los momentos: Basal 30, 60, 90 y 120 minutos. Los valores elevados de Insulinemia asociados a niveles elevados o normales de Glucemia, después de una Sobrecarga Oral de Glucosa, indican un estado de Resistencia Insulínica en el que la respuesta

pancreática hipersecretora de la célula Beta intenta compensar la resistencia y mantener un correcto equilibrio del metabolismo HC con normoglucemias.

Esta técnica ha sido aceptada de forma universal por la ventaja innegable de ser un método fácilmente aplicable en la práctica clínica diaria para cuantificar, globalmente, la Resistencia Insulínica o reducción de la sensibilidad a la Insulina en las células diana. Son muy numerosos los autores que han empleado este modelo en los últimos años (60, 129, 173, 184, 194, 200).

Sin embargo, conlleva una serie de limitaciones. Durante la realización de la prueba, existe una estrecha relación entre el tejido Beta-pancreático productor de Insulina y el tejido periférico sensible a la acción de esta hormona, de manera que a medida que se utiliza la Glucosa en la periferia se estimula la secreción de Insulina en el páncreas y, análogamente, la variación en la secreción de Insulina provocará cambios en la Glucemia. Este feed-back entre Glucosa e Insulina dificulta valorar la participación en los trastornos del metabolismo HC de cada uno de los siguientes fenómenos:

- a) La Resistencia a la Insulina en la célula periférica.
- b) Deficiente efectividad de la Glucosa.
- c) Defecto en la sensibilidad de la célula Beta-pancreática.

*** PRUEBA DE TOLERANCIA INTRAVENOSA A INSULINA:**

Proporciona información sobre la disminución de la respuesta hipoglucémica a la infusión intravenosa de Insulina, habiéndose

utilizado en estudios de hepatopatías crónicas (5, 28). Como limitación mayor hay que señalar que la misma hipoglucemia desencadena una contrarrespuesta neuroendocrina que puede inducir a valoraciones inexactas de los datos.

*** TEST DE TOLERANCIA INTRAVENOSA A LA GLUCOSA:**

Se administran 0.5 gr/kg, de forma intravenosa y en una sola dosis, durante un corto periodo de tiempo (dos minutos). Como consecuencia de ello se produce un rápido aumento de la glucemia, seguido posteriormente de un descenso exponencial. Los niveles de glucosa sérica que se consiguen tienen una gran variación individual, hecho que dificulta y limita la interpretación de los resultados.

B) METODO DE CIRCUITO CERRADO ("CLAMP" EUGLUCEMICO):

Es la técnica de mayor precisión, pues con ella se consigue evitar la contraregulación entre las células Beta del páncreas y las células tisulares periféricas.

La denominación "Clamp" alude a un circuito de "bloqueo" o de "pinzamiento", ya que está basado en mantener estable el estado de Euglucemia (cifras basales) durante la infusión de Insulina.

Destaca entre diferentes métodos el usado por Reaven y cols, en 1976, consistente en la administración de Somatostatina en una solución de seroalbúmina, para inhibir farmacológicamente la secreción de la Insulina endógena (87). Simultáneamente, se efectúa una infusión continua de Glucosa e Insulina. Inicialmente se realizan extracciones de sangre cada media hora hasta un

tiempo máximo de 2 horas y 50 minutos. seguidamente se llevan a cabo extracciones cada 10 minutos durante 3 horas. El valor promediado de las Glucemias e Insulinemias durante la situación de equilibrio estable (cuatro valores entre los 150 y 180 minutos) se considera como el valor medio de la Glucemia y de la Insulinemia en el curso del Clamp, y ha sido admitido como parámetro para cuantificar la Resistencia Insulínica.

- Limitaciones:

- a) La administración exógena de fármacos (Somatostatina), por su propio efecto farmacodinámico, hacen variar la sensibilidad a la insulina del tejido periférico.
- b) La anulación de la secreción hepática puede no conseguirse o ser sólomente parcial.
- c) Eventualmente, el momento del equilibrio puede ser difícil de obtener o de mantener.
- d) Si el grado de sensibilidad a la insulina estudiado está en un valor límite al de la normalidad, la eficacia de la prueba puede verse mermada.

(5, 26, 34, 113, 178).

Otra modalidad de "Clamp" euglucémico es el diseñado por De Fronzo en 1979, (basado en el ya ensayado en 1966 por Andres y cols): Se infunde Insulina de forma fija y constante a lo largo de 120 minutos, y mediante la infusión de Glucosa exógena, a una tasa variable, se mantiene constante y en cifras Basales la Glucemia (Euglucemia).

Esta técnica difiere de la descrita anteriormente en que la secreción endógena de Insulina es suprimida sin necesidad de

utilizar fármacos (Somatostatina).

El fundamento del Clamp está basado en que si la Glucemia se mantiene constante, la tasa a la que la Glucosa es producida en el organismo equivale a la tasa de utilización. Puesto que en el Clamp de De Fronzo la secreción endógena de Glucosa está suprimida por la infusión continua de Insulina, la cantidad de Glucosa exógena requerida para el mantenimiento del estado Eugluémico será igual a la cantidad utilizada por las células. La tasa de infusión de Glucosa es un parámetro indicativo de la acción de la Insulina puesto que, cuanto menor sea la utilización de la Insulina o exista una mayor resistencia a dicha hormona, menor será la Glucosa requerida para el mantenimiento de la Eugluemia.

La principal ventaja de este método es que permite calcular el Índice de sensibilidad a la Insulina mediante una fórmula que divide la tasa de utilización de la Glucosa por la media de la concentración de Insulina a lo largo de la prueba. Cuenta sin embargo, con algunas limitaciones:

1. Mayor complejidad técnica y menor facilidad de aplicación en estudios epidemiológicos de grandes poblaciones.

2. Los resultados de la prueba deben ser interpretados asumiendo que, en el organismo, determinados niveles de Insulinemia y Glucemia inducen determinadas tasas de producción y consumo de Glucosa. Para ello debe cumplirse, entre otras premisas, que una vez alcanzado un nivel constante de Insulinemia se llegue a un periodo de equilibrio estable en la velocidad a la que se metaboliza la Glucosa, y este equilibrio, como ya hemos mencionado, ocasionalmente puede ser difícil de obtener.

(3, 5, 26, 31, 113).

II. OBJETIVOS.

- * ESTABLECER LA PREVALENCIA DE INTOLERANCIA HIDROCARBONADA, HIPERINSULINISMO Y/O RESISTENCIA INSULINICA EN UNA POBLACION NO SELECCIONADA DE HIPERTENSOS ESENCIALES, NO DIABETICOS, MEDIANTE EL ESTUDIO DE SU RESPUESTA A UNA SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA.

- * ANALIZAR SU RELACION CON OTROS FACTORES DE RIESGO VASCULAR, ASOCIADOS A LA HIPERTENSION ARTERIAL.

- * VALORAR EL EFECTO DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO SOBRE ESTAS ALTERACIONES.

III. MATERIAL Y METODO.

III.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio prospectivo de la situación del metabolismo Hidrocarbonado en una población no seleccionada de enfermos diagnosticados de Hipertensión Arterial Esencial, en los que se ha analizado la prevalencia de Hiperinsulinismo y/o Resistencia celular periférica a la Insulina e Intolerancia Hidrocarbonada, y su interrelación con obesidad, repercusión visceral de la HTA, otros factores bioquímicos de riesgo cardiovascular y tratamiento antihipertensivo.

III.1.1. POBLACION ESTUDIADA:

*** PACIENTES:**

La población estudiada se ha seleccionado entre los enfermos diagnosticados de HTA esencial atendidos consecutivamente en nuestra Policlínica de Hipertensión. Se han incluido 203 hipertensos, tratados o no, de edad superior a 16 años, ambos sexos y raza blanca. Fueron excluidos para el estudio aquellos hipertensos con Diabetes Mellitus tipo I o II asociada, hiperglucemia basal, embarazo o insuficiencia renal.

Los hipertensos se han subclasificado en dos grupos atendiendo a su situación, en el momento del estudio, con respecto al tratamiento:

- GRUPO I: HIPERTENSION NO TRATADA: se incluyen todos los pacientes hipertensos que no hubieran recibido terapia antihipertensiva en los tres meses anteriores al estudio.

- GRUPO II: HIPERTENSION TRATADA: enfermos que estuvieran recibiendo cualquier variedad de tratamiento antihipertensivo durante al menos tres meses antes del estudio.

La edad media global es de 52 años, (rango: 17-78). La distribución por edades es similar a la de la Población General, para el total y cada uno de los grupos estudiados.

*** CONTROLES :**

Se han incluido 63 sujetos normotensos sanos y sin antecedentes de enfermedad conocidos, de diversa procedencia; edad también superior a 16 años (edad media: 40 años; rango: 19-67) y ambos sexos.

En todos los casos el individuo control es sometido a idéntico protocolo de estudio clínico y analítico que el hipertenso.

III.1.2. PROTOCOLO DE ESTUDIO:

En la población estudiada se recogieron los siguientes datos:

III.1.2.1. DATOS CLINICOS:

- Edad y sexo.
- Tiempo de evolución conocido de la HTA.
- Grado de control previo de la HTA.
- Medicación antihipertensiva previa y actual
- Antecedentes personales de:

Tabaquismo.

Ingesta alcohólica.

Gota.

Accidentes vasculares cerebrales,
cardíacos y periféricos.

Insuficiencia cardíaca.

- Antecedentes familiares de:

HTA.

Gota.

Diabetes Mellitus tipo I o II.

Accidentes vasculares

Nefropatía

III.1.2.2. DATOS ANTROPOMETRICOS:

- Talla.

- Peso actual.

- Peso habitual.

- Peso ideal/Desviación del peso ideal: (Tablas de peso ideal según Criterios de la "Fogarty Conference" (USA, 1979) y las Recomendaciones del "Royal College of Physicians" (Gran Bretaña, 1983)).

Las medidas antropométricas del peso y talla se efectuaron sobre sujetos previamente descalzos, utilizando los mismos aparatos de medición, adecuadamente calibrados, en cada caso.

- Índice de Masa Corporal (IMC), (Ver pág).

III.1.2.3. EXPLORACION CLINICA:

* Tensión Arterial (TA):

La presión arterial, sistólica (Fase I de Korotkoff) y diastólica (Fase V de Korotkoff), se determinó con esfigmomanómetro de mercurio, calibrado.

El tamaño de los manguitos utilizados se adecuó a la circunferencia del brazo, según el siguiente esquema:

Adultos	Anchura manguito (cm)	Longitud goma (cm)
NO Obesos	12-13	23
Obesos	15-16	33

Previamente a la medición, el sujeto permaneció tumbado al menos cinco minutos bajo condiciones medioambientales idóneas. Se efectuaron tres lecturas consecutivas con intervalos de al menos tres minutos, estando el individuo en posición decúbito, y se registró como TA la media de las presiones detectadas. A continuación se repitió el mismo procedimiento con el sujeto en bipedestación.

- * Frecuencia Cardíaca: tomada en reposo y expresada en latidos/minuto.
- * Fondo de Ojo: Clasificado en grados I-IV según Keith-Wagener.
- * Auscultación Cardiopulmonar: en la que se especificaba cualitativamente presencia o ausencia de patología.
- * Presencia o ausencia de Soplos Abdominales y situación de Pulsos periféricos.

III.1.2.4. DATOS ANALITICOS:

Después de un periodo de ayuno (excepto agua) de 12 horas, se extrajo sangre para la determinación de:

- Hematocrito y Hemoglobina.
- Urea.

- Creatinina.
- Ionograma.
- Acido úrico, Calcio y Fosforo.
- Hemoglobina Glicosilada.
- Actividad Renina Plasmática y Aldosterona.
- Triglicéridos, Colesterol Total, HDL-Colesterol y LDL-Colesterol. A partir de ellos se calcularon los índices: CT/HDL, LDL/HDL y CT/TRG.
- Glucosa.
- Insulina.

Asimismo, se efectuó recogida de orina de 24 horas para su procesamiento analítico.

*** RESPUESTA A UNA SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA:**

(Esquema seguido con pacientes y controles)

Previa información y consentimiento oral para la realización de la prueba, se les recomendó consumir una dieta rica en Hidratos de Carbono los tres días previos al Test. Después de 12 horas de ayuno (excepto agua) se efectuó la extracción analítica Basal e, inmediatamente después, el Test de Sobrecarga Oral de Glucosa, mediante la administración de 75 gramos de Glucosa Anhidra disuelta en 450 c.c. de agua, tanto a pacientes como a controles.

Con posterioridad, se obtuvieron muestras de sangre a los 30, 60, 90 y 120 minutos para determinación de Glucosa e Insulina.

La sangre de las muestras obtenidas fue anticoagulada con

EDTA para determinación de Insulina y Hemoglobina Glicosilada, y con Heparina de Litio para la determinación de Glucosa y el resto de parámetros bioquímicos.

La Insulina fue procesada en lotes a partir de alícuotas de plasma obtenidas después de centrifugación inmediata de la muestra, congelación y conservación a -80 °C.. Todas las demás determinaciones analíticas se realizaron inmediatamente después de la obtención de la sangre, en situación Basal.

III.2. CRITERIOS PARA LA CLASIFICACION DE PACIENTES Y CONTROLES:

III.2.1. HIPERTENSION ARTERIAL:

La HTA se definió de acuerdo con los Criterios del Comité Norteamericano para la Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial ("Hypertension Detection and Follow-up Program", Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure"; USA, 1993) y las Recomendaciones del Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud, que clasifica la HTA de acuerdo con la afectación de los órganos diana (OMS, 1978).

TA Diastólica

- HTA Leve.....90-104 mm. Hg.
- HTA Moderada.....105-114 " " .
- HTA Severa.....>115 " " .

* HTA Límite: Cifras diastólicas entre 80-90 mm. Hg.

Cuando la TA diastólica detectada fue normal, se tuvieron en consideración:

- HTA sistólica aislada Límite: TA sistólica: 140-160 mm. Hg.
- HTA sistólica Aislada: " " : >160 " " .

III.2.2. RESPUESTA A UNA SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA:

Para evaluar el grado de tolerancia metabólica a los Hidratos de Carbono en respuesta a una Sobrecarga Oral de Glucosa, se han seguido las Recomendaciones del Grupo para la Diabetes del Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos, (National Diabetes Data Group, 1979), y del Comité de Expertos en Diabetes Mellitus de la Organización Mundial de la Salud, 1984), tanto en la técnica ensayada como en la interpretación de los resultados del ensayo (66', 135).

Los criterios para clasificar, a pacientes y controles, según los resultados de la Curva de Glucosa obtenida, se especifican a continuación:

CRITERIOS DE CLASIFICACION SEGUN LOS NIVELES DE GLUCOSA (mg/dl) ALCANZADOS TRAS UNA SOBRECARGA ORAL (Clasificación del NDDG, 1979):

	Tiempo tras la Sobrecarga (minutos)			
	Basal	30'	60'	90'
NORMAL	<115	200		<140
INTOLERANCIA	<140	>200		140-200
DIABETES	>140	>200		>200

*** CRITERIOS DE HIPERINSULINISMO:**

Para definir la situación de Hiperinsulinismo (Basal y 120´) en nuestro estudio hemos utilizado como criterio el valor medio de un subgrupo control (37 sujetos normotensos, No obesos y con TTOG Normal) más dos desviaciones standard ($x+2DS$), considerando como Hiperinsulinemia en situación Basal a los valores de Insulina superiores a $14.05 \mu U/ml$ e Hiperinsulinemia 120´ a las cifras de Insulina mayores de $69.0 \mu U/ml$.

III.2.3. OBESIDAD/INDICE MASA CORPORAL (IMC):

El Índice de Masa Corporal (IMC) fue calculado como el peso (en Kilogramos) dividido por la talla (en metros), elevada ésta al cuadrado, según la fórmula:

$$\text{Índice de Masa Corporal (IMC)} = \text{peso (Kg)}/\text{Talla (m)}$$

Siguiendo los Criterios de Garrow, 1988, la población estudiada fue posteriormente clasificada según su IMC en:

IMC	
<23.....	Peso ideal
23 - 25.....	Sobrepeso
26 - 30.....	Obesidad grado I
31 - 40.....	Obesidad grado II
>40.....	Obesidad grado III

III.3. METODOLOGIA ANALITICA:

III.3.1. GLUCOSA:

- **Método:** Detección polarográfica del Oxígeno consumido al ser oxidada la Glucosa por la enzima Glucosa oxidasa.

* PARAMETROS ESTADISTICOS DE FIABILIDAD DEL PROCEDIMIENTO

ANALITICO:

- **Mínimo detectable:** 0.5 mmol/l

- **Linearidad:** Valores leídos frente a concentraciones teóricas.

La reacción es lineal hasta 25 mmol/l en medios acuoso y plasmático.

0, 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 15, 20, 25 mmol/l

n= 40; R= 0.9998;

p< 0.001

y = 0.03 + 1.002 x

- **Recuperación:** 99 - 101 %

- **Imprecisión:**

Interensayo: n = 195; \bar{x} = 4.25 mmol/l; CV = 3.3 %

n = 188; \bar{x} = 14.0 " ; CV = 2.5 %

Intraensayo: n = 20; \bar{x} = 4.28 mmol/l ; CV = 1.2 %

n = 20; \bar{x} = 13.9 " ; CV = 1.1 %

- **Valores de referencia en individuos sanos:**

* Hombres: \bar{x} ($\bar{x} \pm 2s$): 4.72 (3.82-5.62) mmol/l; n = 50

* Mujeres: \bar{x} ($\bar{x} \pm 2s$): 4.55 (3.55-5.55) mmol/l ; n = 50

III.3.2. INSULINA INMUNOREACTIVA:

- **Método:** Radioinmunoanálisis.

Basado en la competición, entre la Insulina marcada con Iodo 125 (I-125) y la Insulina contenida en muestras y patrones,

por la unión a una cantidad fija y limitada de anticuerpo antiinsulina. Después de una incubación de dos horas, la cantidad de Insulina marcada radiactivamente que se ha unido al anticuerpo es inversamente proporcional a la cantidad de Insulina presente en la muestra.

- **Tipo de análisis:** Procedimiento manual. Kit comercial "Sorin Biomédica".

* PARAMETROS ESTADISTICOS DE FIABILIDAD DEL PROCEDIMIENTO

ANALITICO:

- **Sensibilidad:** La sensibilidad la especificamos como límite de detección, y definimos éste como la concentración correspondiente al 95% del límite de confianza del standard 0;

St0: $n = 7$, $\bar{x} = 6219.8$, $s = 118.2$;

95% de confianza: $St0 + 2s = 6456$; $B/B0 = 71.34 \%$

Este porcentaje de unión corresponde a una concentración de 9.2. Así, el límite de detección se encuentra entre 9 y 10 $\mu U/ml$.

- **Inexactitud:** Para definirla, se han efectuado Test de Paralelismo y de Recuperación.

En el test dilucional se obtienen los siguientes valores:

Dilución	Valor teórico	Valor obtenido	% Recuperación
1:2	100	110	110
1:4	50	61	122
1:8	25	27	108
1:16	12.5	11.5	92

Añadiendo a un suero cantidades conocidas de Insulina se obtienen los resultados reflejados en el cuadro siguiente:

Valor teórico	Valor obtenido	% Recuperación
150	127.4	84.9
76	79	104
32	39.5	123
37	34	92
30.5	29	95
14.5	22.8	157
23.5	21.7	92
19.5	20.6	106

- Imprecisión:

a) Intraensayo: La imprecisión intraensayo se ha valorado a dos niveles diferentes: 10 y 100 $\mu\text{U/ml}$.

$\mu\text{U/ml}$: $n = 20$

$\bar{x} = 4529$ dpm.

$s = 134.3$

$\text{CV} = 2.97 \%$

100 $\mu\text{U/ml}$: $n = 20$

$\bar{x} = 1646$ dpm.

$s = 99.6$

$\text{CV} = 6.05 \%$

b) Interensayo: La imprecisión interensayo se efectuó en 12 ensayos en diferentes días con un suero control, obteniéndose los siguientes resultados:

$n = 17$

$\bar{x} = 52.26$ dpm.

$s = 4.36$

$\text{CV} = 8.34 \%$

- Valores de referencia:

Mujeres: 3.09 - 15.4;

$n = 35$

$$\bar{x} = 9.24$$

$$s = 3.08$$

Hombres: 0.1 - 24.82;

$$n = 32$$

$$\bar{x} = 12.38$$

$$s = 6.22$$

Estos datos corresponden a individuos sanos, sin antecedentes conocidos de enfermedad, de 31.3 ± 8.7 (mujeres) y 30.8 ± 7.6 (hombres) años de edad.

III.4. ANALISIS ESTADISTICO:

El proceso estadístico de los datos ha sido realizado en un ordenador personal (INVES, P 3806), utilizando la base de datos bioestadística SIGMA de Horus Hardware S.A..

La sistemática seguida para los parámetros analizados de todos los grupos de pacientes o controles ha sido:

* ESTADISTICA BASICA:

- Realización del Test de Komogorov-Smirnov, para comprobar el ajuste aproximado a una distribución normal. En todos los casos se han obtenido distribuciones compatibles con la normal.

-Obtención de estadísticos descriptivos:

Estadístico	Abreviatura	Fórmula
-Media	\bar{x}	$\sum x/n$
-Desviación típica	s	$\sqrt{((x_i - \bar{x})^2 / n - 1)}$
-Error estándar	EEM	$\sqrt{(s^2 / n)}$
-Valor mínimo	mín	
-Valor máximo	máx	
-Tamaño de la muestra	n	

Todos los valores se expresan como media aritmética \pm Error

standar de la media ($x \pm EEM$).

- Depuración de los valores anómalos: En ningún caso se han encontrado valores fuera de los límites $\pm 3 s$.

* CONTRASTE ENTRE GRUPOS:

-Comparación de frecuencias: utilizando la comparación de porcentajes con la Prueba exacta de Fisher cuando n es pequeña, o mediante el Test del CHI-CUADRADO (χ^2) con la corrección de Yates de continuidad cuando n es pequeña.

- Comparación de dos medias: utilizando análisis de contraste bilateral, mediante el test de Student con n_1+n_2-2 grados de libertad en el caso de que las varianzas sean homogéneas y utilizando el Test aproximado de Welch cuando no lo son.

El nivel de significación aparece reflejado en todas las figuras, y en las tablas cuando ha sido necesario, mediante los símbolos: *** : $p < 0.001$

** : $p < 0.01$

* : $p < 0.05$

C.S.: $p < 0.1$ (Casi Significativo)

Se han representado gráficamente todos los EEM mayores o iguales a 3 unidades.

* ESTIMACION DE LA RELACION ENTRE VARIABLES:

- Análisis de correlación lineal entre dos variables:

En las tablas se indican:

Tamaño de la muestra (n)

Coefficiente de correlación (r)

Límites de confianza (95%)

Nivel de significación ($p <$). el límite de significación de la correlación se ha establecido para $p < 0.05$.

IV. RESULTADOS

IV.1. POBLACION GLOBAL:

IV.1.1.DISTRIBUCION:

Efectuamos el estudio de 266 pacientes y controles (203 hipertensos y 63 normotensos), sin diferencias por razón de sexo pero sí respecto a la edad media, superior en los primeros (52.7 ± 0.9 años vs 39.9 ± 1.6 años, $p < 0.001$).

Tanto la tensión arterial Sistólica como la Diastólica era significativamente superior en la población con HTA (153.1 ± 1.4 vs 116.7 ± 2 ; 97.1 ± 0.9 vs 73.9 ± 1.3 , $p < 0.001$ en ambas).

De acuerdo con el IMC, existía Obesidad en el 41% de los normotensos y en el 71% de los hipertensos ($p < 0.001$) (Tabla 1 y Figura 1).

Tabla 1:

CLASIFICACION POR IMC: NORMOTENSOS vs HIPERTENSOS:

I.M.C.	NORMOTENSOS Global (n=63)		HIPERTENSOS Global (n=203)		p
	n	%	n	%	
NO OBESOS	37	59	60	29	<0.001
OBESIDAD:					
Grados:					
I	12	19	89	44	<0.001
II	11	17	49	24	N.S.
III	3	5	5	3	N.S.
Total Obesos:	26	41	143	71	<0.001

NT

HTA

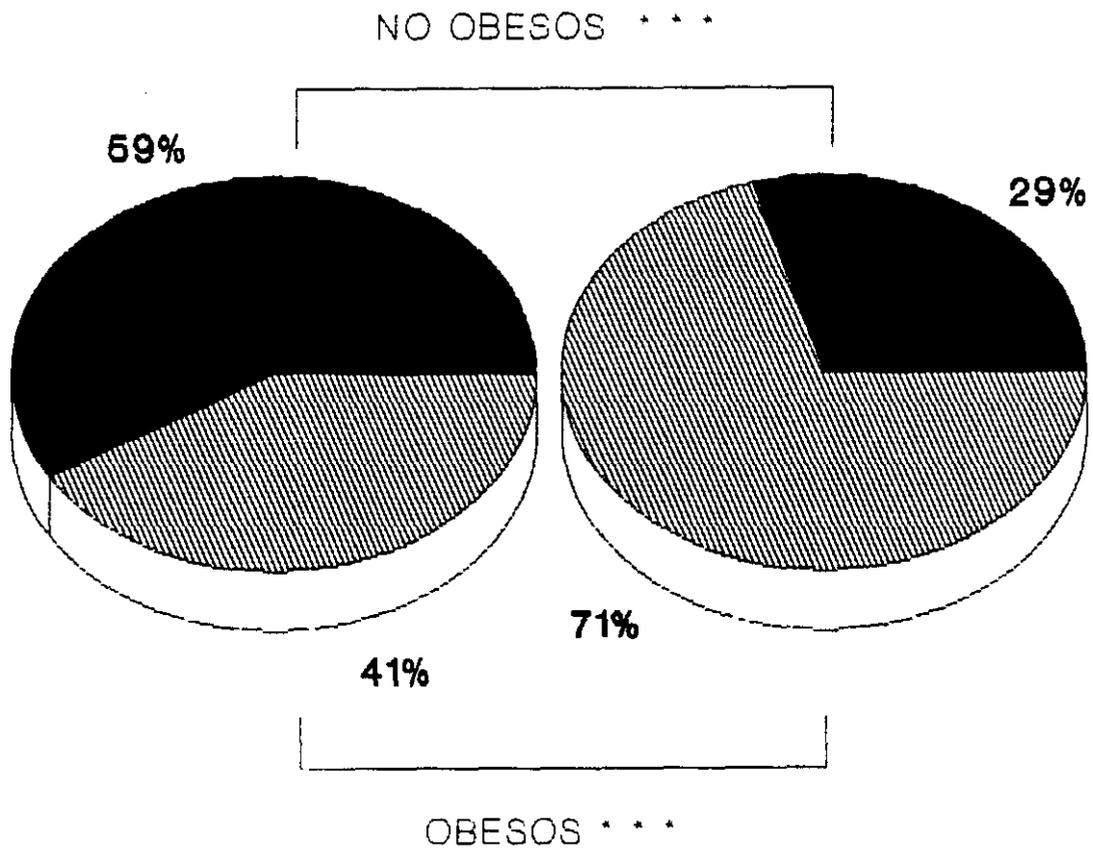


Figura 1. Distribución porcentual de obesidad en la población global, según clasificación por IMC.

La distribución porcentual de la población analizada según sexo y tensión arterial se refleja en la Figura 2, mostrándose en la Tabla 2 que las diferencias obtenidas en la medición de TA fueron significativas ($p < 0.001$) entre normotensos vs hipertensos No Obesos (HTA No Ob) y también vs hipertensos Obesos (HTA Ob), no así entre los HTA No Ob y los HTA Ob.

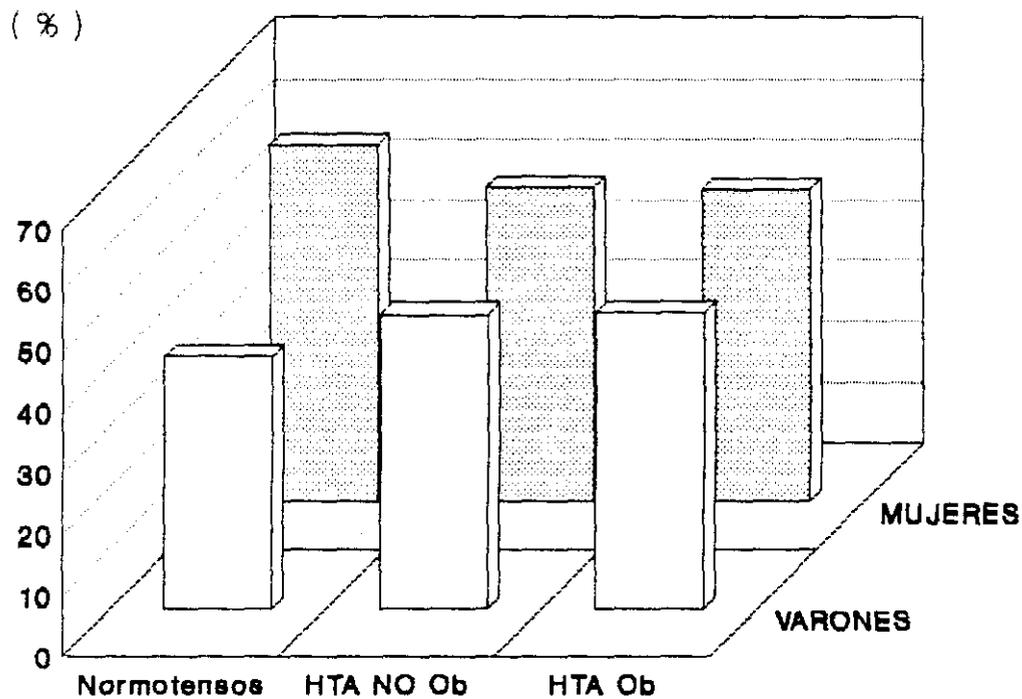


Figura 2. Distribución porcentual de la población estudiada según sexo y tensión arterial. En el grupo hipertenso se ha subdividido a su vez según IMC.

Tabla 2:

DATOS GENERALES: EDAD, SEXO Y TA.

COMPARACION ENTRE NORMOTENSOS E HIPERTENSOS CON Y SIN OBESIDAD.

	NORMOTENSOS -Global- (n=63)	HIPERTENSOS NO OBESOS (n=58)	HIPERTENSOS OBESOS (n=140)
EDAD (años)	40±2	49±2	54±1
	***		*

SEXO (n , %)	n %	n %	n %
Varones	26 41	28 48	68 49
Mujeres	37 59	30 52	72 51
TA (mmHg)			
Sistólica	117±2	153±3	153±2

	***		***
Diastólica	74±1	96±2	98±1

IV.1.2. METABOLISMO HIDROCARBONADO:

Tras el TTOG, los valores Basales y a los 120 minutos de Glucemia e Insulinemia fueron mayores en los hipertensos que en los normotensos (Tabla 3 y Figura 3). La frecuencia de Intolerancia HC y de Diabetes fue, por consiguiente, mucho mayor en el grupo con hipertensión.

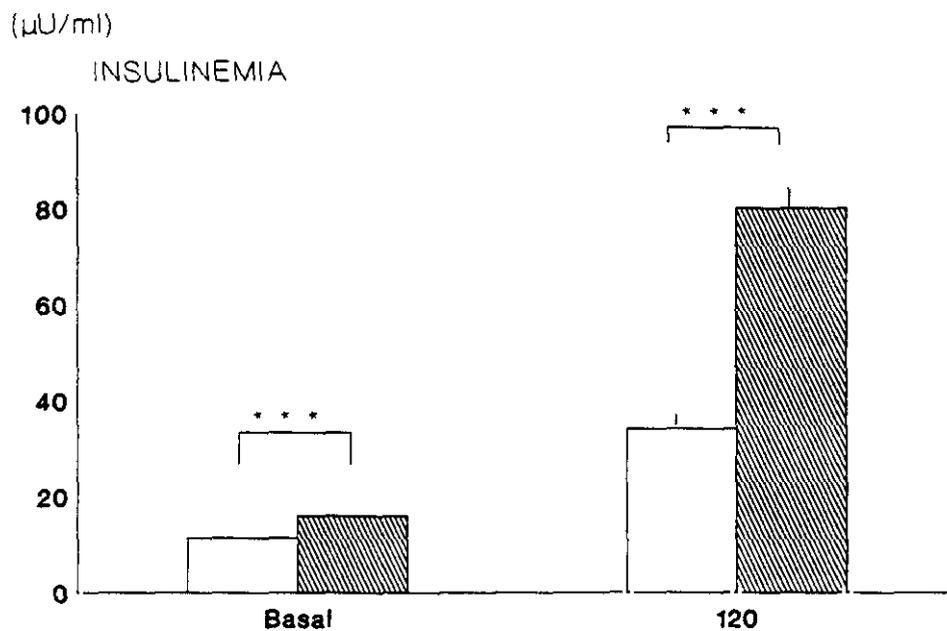
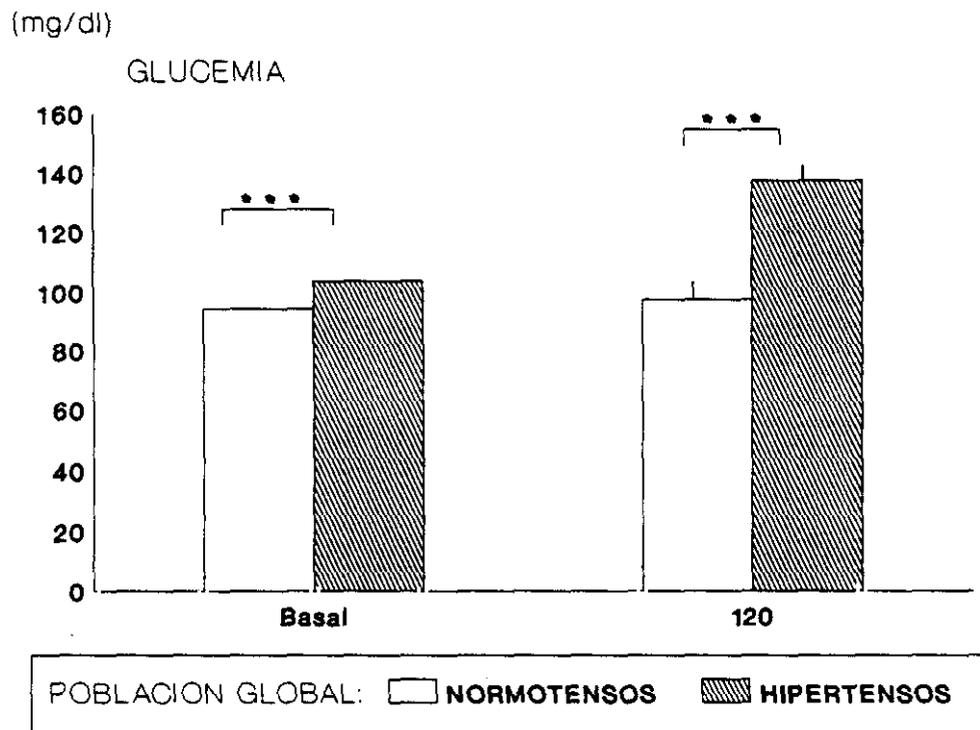


Figura 3. Respuesta Glucémica e Insulinémica al TTOG, en la población global.

Tabla 3. GLUCEMIA E INSULINEMIA TRAS TTOG EN NORMOTENSOS E HIPERTENSOS:

	NORMOTENSOS -Global- (n= 63)	HIPERTENSOS -Global- (n=203)	p
GLUCEMIA: (mg/dl)			
Basal	94±1	104±1	<0.001
120´	98±4	138±3	<0.001
INSULINEMIA: (µU/ml)			
Basal	11±1	16±1	<0.001
120´	34±3	80±4	<0.001
Clasif. TTOG (%)			
NORMAL	87	54	<0.001
INTOLERANCIA	10	37	<0.001
DIABETES	3	9	<0.05

Las Glucemias e Insulinemias fueron mayores en los hipertensos Obesos que en los normotensos y que en los hipertensos No Obesos, tanto Basalmente como a los 120 minutos (Tabla 4 y Figuras 4 y 5). Los hipertensos NO Obesos se diferencian de los normotensos a los 120 minutos , pero no Basalmente.

Tabla 4: GLUCEMIA E INSULINEMIA TRAS TTOG EN NORMOTENSOS E HIPERTENSOS CON Y SIN OBESIDAD:

	NORMOTENSOS -Global- (n=63)	HIPERTENSOS NO OBESOS (n=58)	HIPERTENSOS OBESOS (n=140)
GLUCEMIA (mg/dl)			
Basal	94±1	98±2	107±1
120'	98±4	116±4	147±4

INSULINEMIA (μU/ml)			
Basal	11±1	14±2	17±1
120'	34±3	67±7	87±4

En el grupo de pacientes hipertensos, tanto las Glucemias Basal y 120 como las Insulinemias en dichos tiempos están directamente correlacionadas con el IMC: $r = 0.23$, $r = 0.27$, $r = 0.22$, y $r = 0.15$ respectivamente; $p < 0.05$. Asimismo, en los sujetos normotensos la Glucosa e Insulina Basales también se relacionan de forma positiva con el IMC, siendo el coeficiente de correlación en estos casos superior al hallado en hipertensos ($r = 0.47$, $r = 0.53$ respectivamente; $p < 0.05$). Por último, en los hipertensos la correlación entre Insulinemia (Basal y 120) y la Tensión Arterial (Sistólica y Diastólica), aunque positiva, carece de significación estadística. Sin embargo, en el conjunto de controles normotensos se encuentra que, tanto la Tensión Arterial Sistólica como la Diastólica poseen una correlación

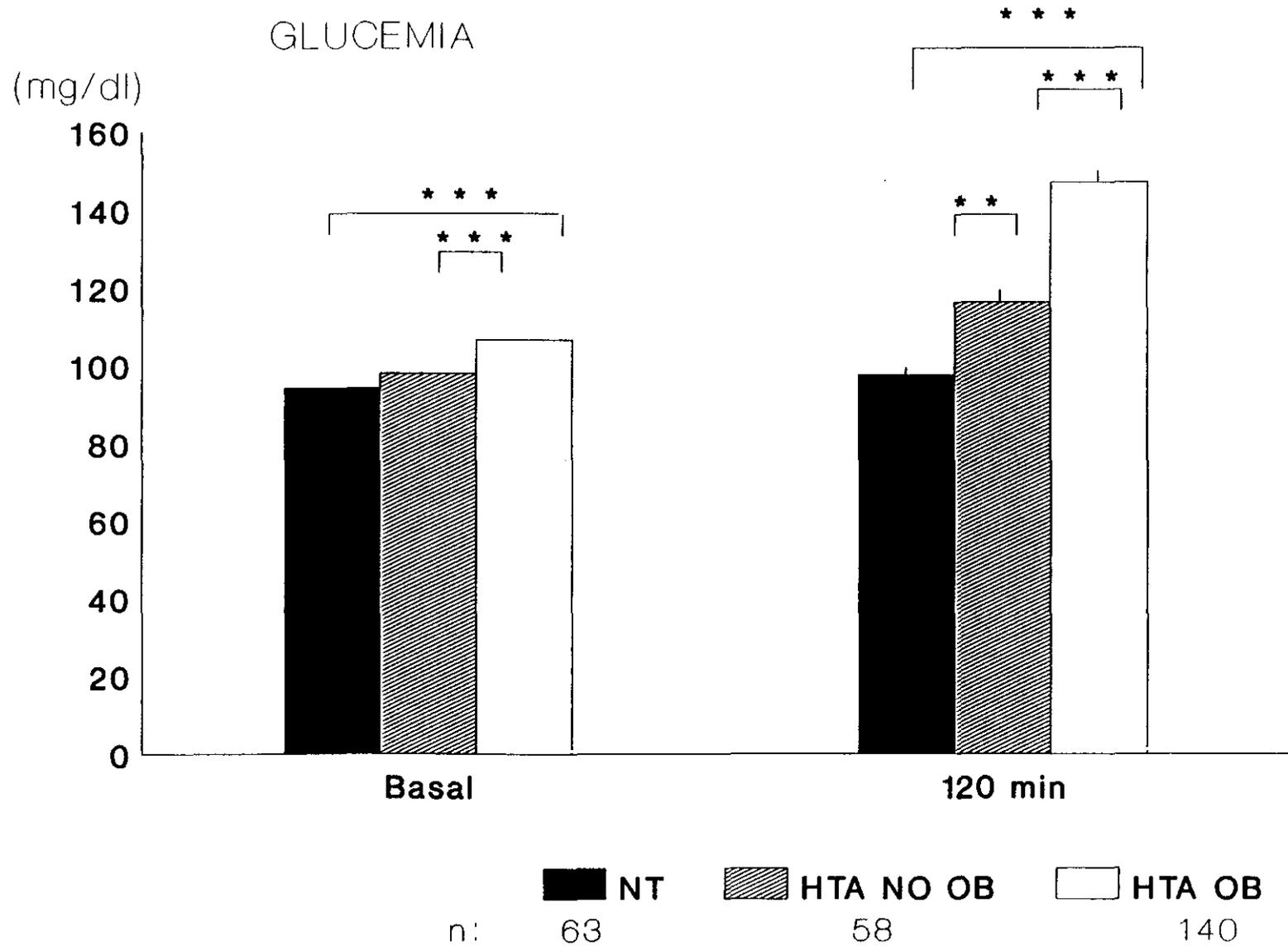


Figura 4: Glucemia Basal y tras TTOG en normotensos e hipertensos con y sin Obesidad.

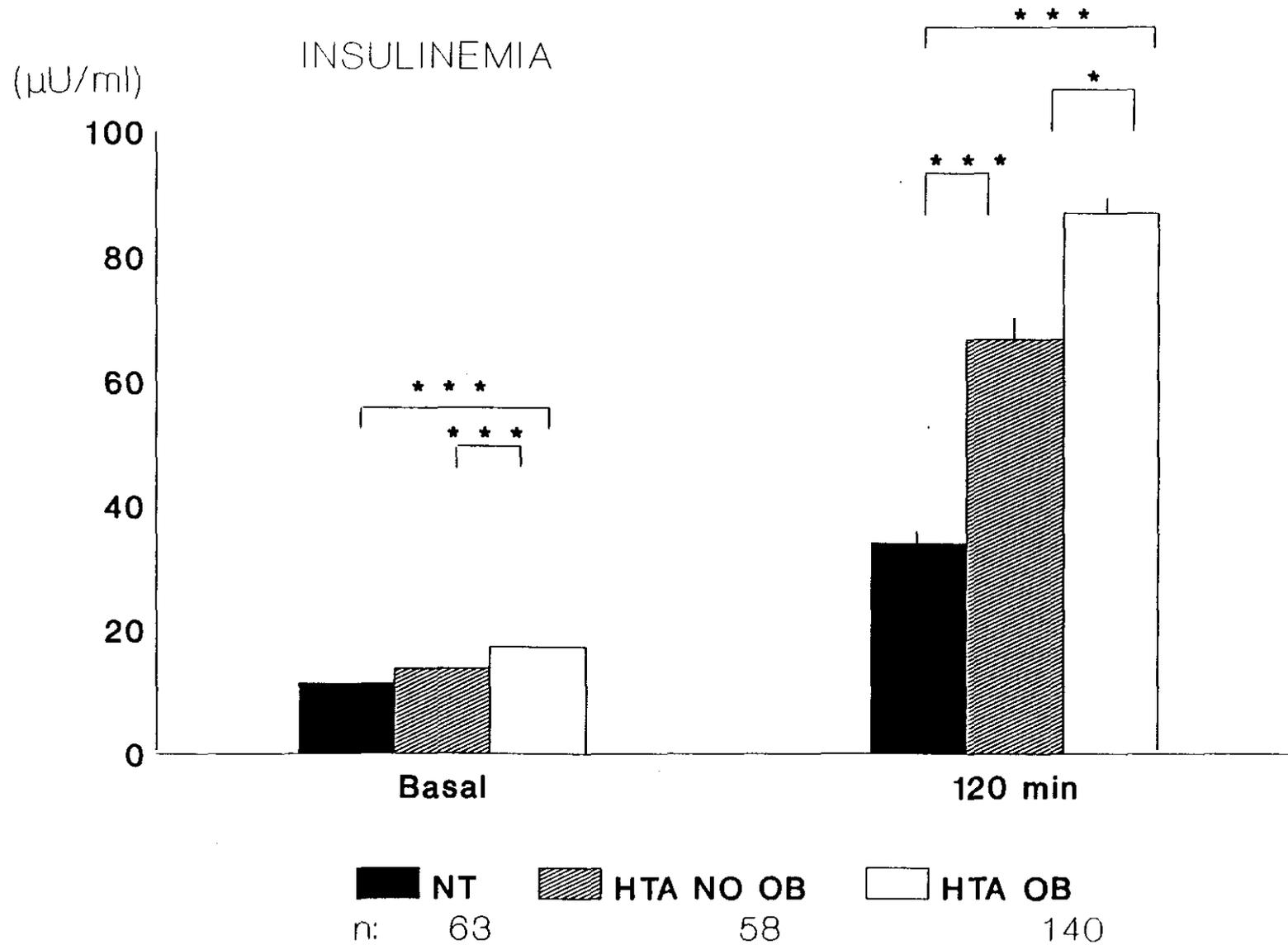


Figura 5: Insulinemia Basal y tras TTOG en normotensos e hipertensos con y sin Obesidad.

directamente significativa con el IMC, Glucemia (Basal y 120), Insulinemia (Basal y 120) ($p < 0.05$ en todos los casos) (Tabla 5). En hipertensos sólo la TA Diastólica se correlaciona estadísticamente con el IMC

Tabla 5. CORRELACIONES ENTRE METABOLISMO HIDROCARBONADO , TA E IMC EN LAS POBLACIONES NORMOTENSA E HIPERTENSA.

($p < 0.05$)

r	NT (n=63)		HTA (n=203)	
	TA SIST.	TA DIAST.	TA SIST.	TA DIAST.
IMC	0.5	0.5	-	0.2
GLUC. (mg/dl)				
Basal	0.4	0.4	-	-
120'	0.5	0.3	-	-
INS. (μ U/ml)				
Basal	0.4	0.4	-	-
120'	0.4	0.3	-	-

La respuesta al TTOG según la existencia o no de Obesidad e Hipertensión se recoge en la Tabla 6 y Figura 6. Se aprecia que tanto la Hipertensión como la Obesidad aumentan la Intolerancia HC y la Diabetes y que su efecto es aditivo.

Tabla 6. RESPUESTA AL TTOG SEGUN GRUPOS ESTUDIADOS:

TTOG	NO OBESOS		OBESOS	
	NT (n=37)	HTA (n=58)	NT (n=26)	HTA(n=140)
NORMAL %	97	77	73	45
INTOLER. %	3	21	19	42
DIABETES %	0	2	8	13
CURVA PATOLOGICA Total %	3	23	27	55

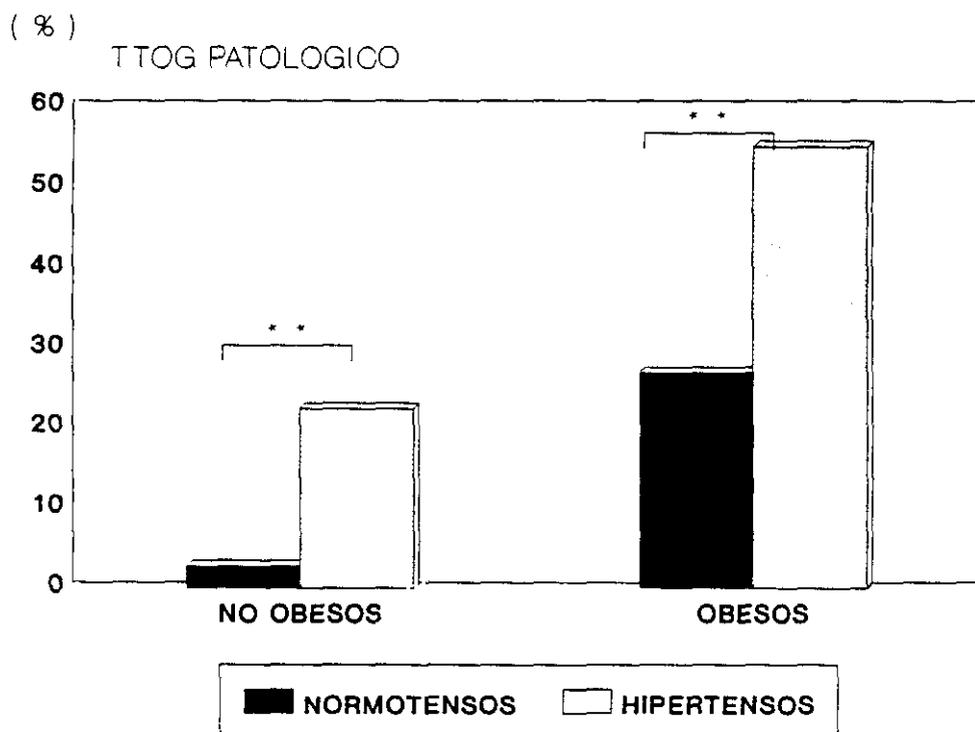


Figura 6. Porcentaje de respuesta patológica al TTOG en normo e hipertensos, según el IMC.

IV.1.3. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

ANTIHIPERTENSIVO EN EL METABOLISMO HC:

a) Hipertensos No Tratados vs Tratados:

Los pacientes tratados con antihipertensivos mostraban cifras superiores, con respecto a los que permanecían controlados solamente con medidas higiénicodietéticas, en cualquiera de los parámetros analíticos del metabolismo HC; de todos modos, sólo era significativa la diferencia en la Insulinemia a los 120 del Test (Tabla 7 y Figura 7).

b) Según el tipo de fármaco:

Los tratados con Diuréticos (sólos ó asociados a otros antihipertensivos) presentan las mayores cifras de Insulina plasmática, significativamente superiores frente a los que no recibieron ningún Diurético; según se observa en la Figura 8, las menores Insulinemias a las dos horas pertenecen a los tratados con IECA (sólos o asociados).

c) Tratamiento con un sólo fármaco:

Los valores más bajos de Insulina Basal corresponden a los pacientes tratados exclusivamente IECA, y los más altos a aquellos en los que sólo se prescribió Antagonistas del Calcio; los tratados únicamente con Diuréticos mostraron la mayor respuesta Insulinémica a las dos horas del TTOG:

I. Basal: IECA < BB < DIUR < NINGUN FARMACO < ANT.CA;

I. 120 : BB < IECA = NINGUN FARMACO < ANTAG CA < DIUR;

(p no significativa en todos estos casos) (Figura 9).

Tabla 7. INFLUENCIA DE LA FARMACOTERAPIA ANTIHIPERTENSIVA EN EL METABOLISMO HC DE HIPERTENSOS (GLOBAL)

7A) GLUCEMIA E INSULINEMIA EN HIPERTENSOS CON Y SIN T°:

	HTA SIN T° (n=19)	HTA CON T° (n=184)	p
GLUCEM. mg/dl			
Basal	101±3	104±1	N.S.
120'	119±8	140±4	<0.1 (Casi S)
INSULIN. µU/ml			
Basal	15±3	16±1	N.S.
120'	62±8	82±4	<0.05

7B) INSULINEMIA SEGUN ADMINISTRACION O NO DEL GRUPO

FARMACOLOGICO (SOLO O ASOCIADO A OTROS ANTIHIPERTENSIVOS):

(µU/ml)		Insulinemia Basal	Insulinemia 120'
DIUR:			
NO (n=93)	14±1	70±6 *	
SI (n=105)	18±2 *	89±5 *	
BB:			
NO (n=123)	16±1	79±5	
SI (n=75)	16±1	81±6	
ANT.CA:			
NO (n=130)	16±1	80±4	
SI (n=66)	16±2	79±7	
IECA:			
NO (n=159)	16±1	82±4	
SI (n=38)	16±2	71±7	

7C) INSULINEMIA EN PACIENTES TRATADOS CON UN SOLO FARMACO:

(µU/ml)	TIPO DE FARMACO				NINGUNO (n=19)
	DIUR. (n=25)	BB. (n=23)	ANT.CA (n=28)	IECA (n=9)	
I. Basal	15±2	13±1	16±2	12±3	16±3
I. 120'	89±1	61±8	83±14	71±13	71±9

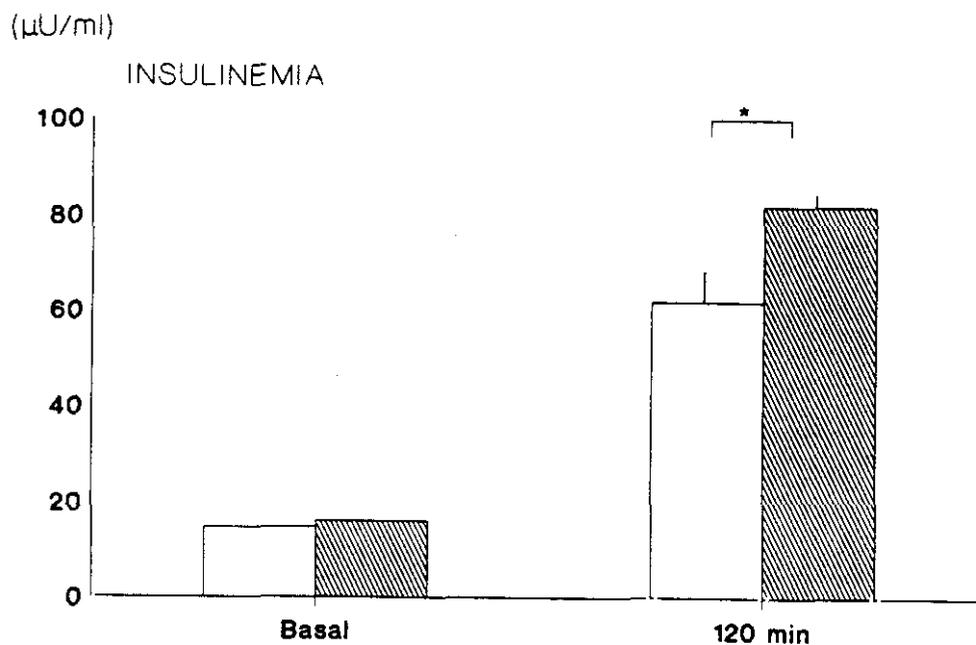
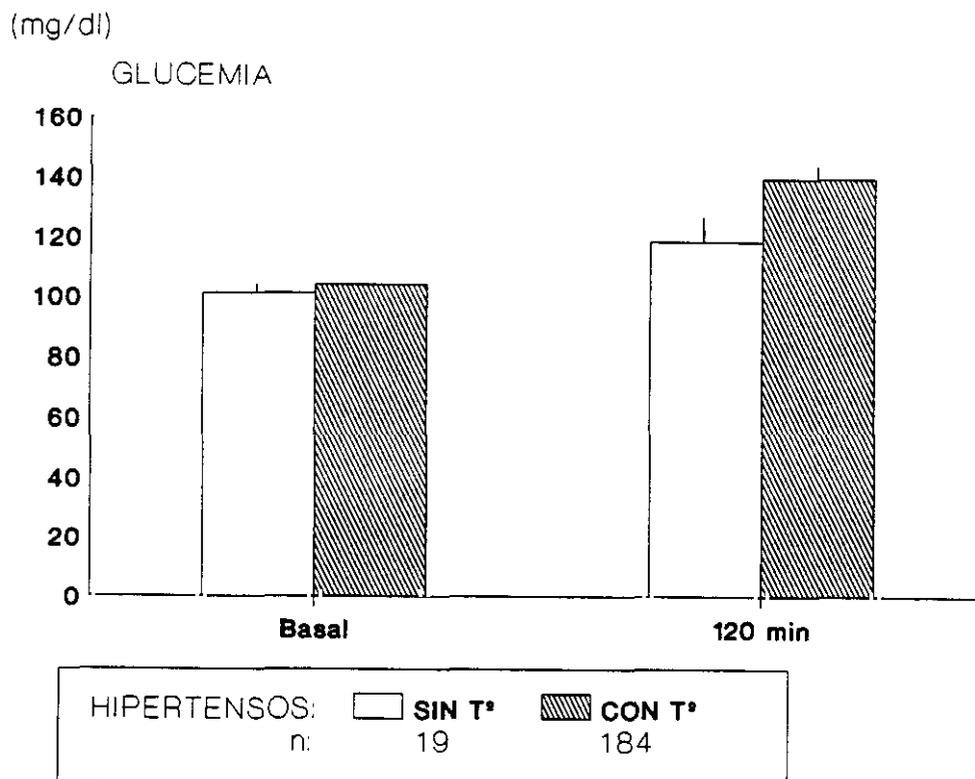
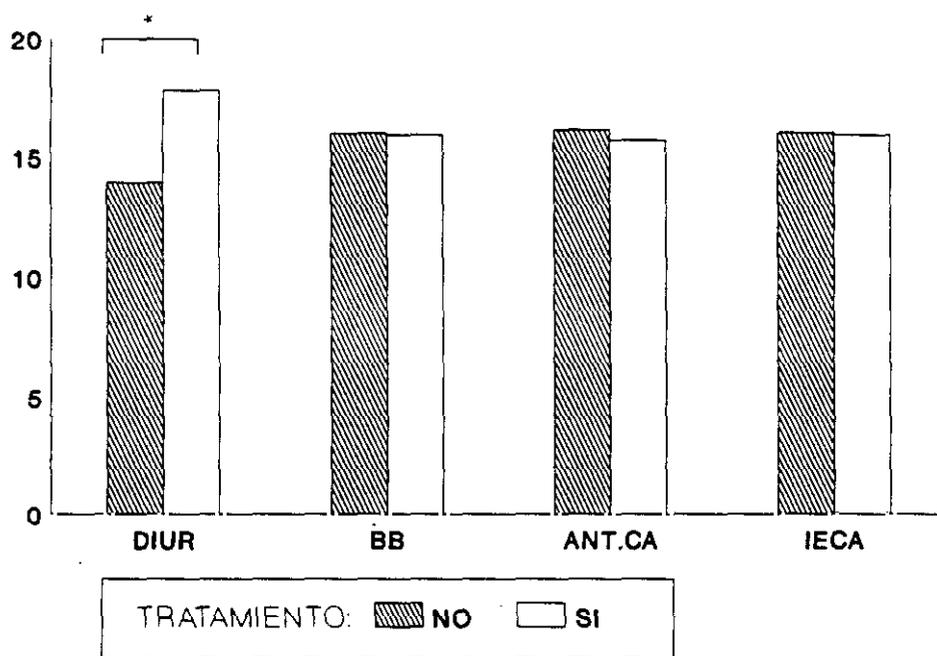


Figura 7. Respuesta Glucémica e Insulinémica tras TTOG en la población hipertensa: análisis comparativo entre pacientes sin y con tratamiento farmacológico antihipertensivo.

(μ U/ml) INSULINEMIA Basal



(μ U/ml) INSULINEMIA 120 min.

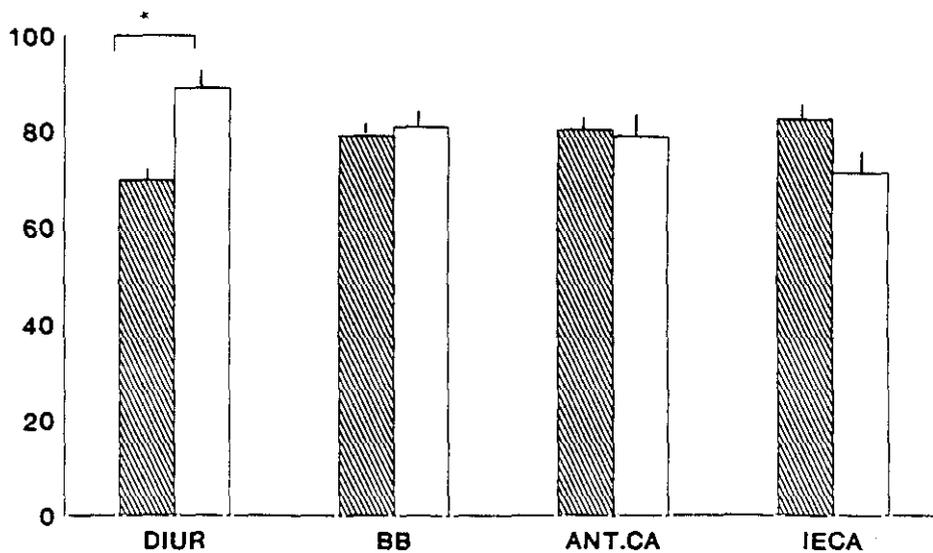


Figura 8. Comparación de la respuesta Insulinémica en hipertensos, según estén o no tratados con los fármacos antihipertensivos: DIUR, BB, ANT.CA o IECA).

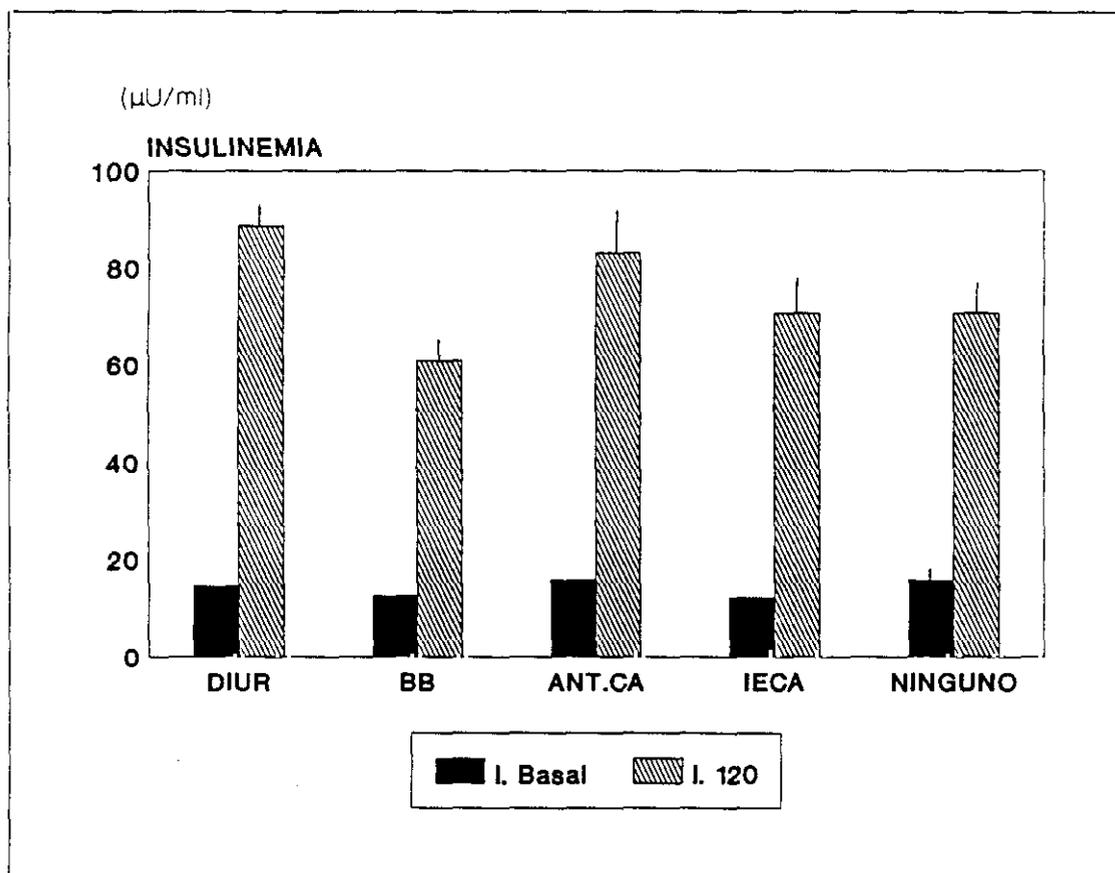


Figura 9. Estudio comparativo de la respuesta Insulinémica, Basal y a los 120' tras TTOG, en hipertensos tratados con un solo fármaco antihipertensivo. Las diferencias carecen de significación.

IV.1.4. METABOLISMO LÍPIDOS E INSULINEMIA.

En conjunto, los hipertensos poseen niveles significativamente superiores, frente a los normotensos, de Triglicéridos (TRG), Colesterol Total (CT), LDL Colesterol (LDL) y cocientes CT/HDL y LDL/HDL, e inferiores de HDL Colesterol (HDL) (Tabla 8).

Tabla 8. METABOLISMO LIPIDICO EN NORMOTENSOS E HIPERTENSOS:

	NT (n= 63)	HTA (n= 203)	p
TRG (mg/dl)	94±7	127±8	<0.01
CT (mg/dl)	213±6	229±3	<0.05
HDL (mg/dl)	64±2	55±1	<0.01
LDL (mg/dl)	135±7	155±3	<0.05
CT/HDL	3±0.2	5±0.1	<0.001
LDL/HDL	2±0.2	3±0.1	<0.001
CT/TRG	3±0.2	2±0.1	<0.1 (Casi S)

La Tabla 9 (a, b) recoge las correlaciones estadísticas entre los parámetros del metabolismo HC y lipídico de hipertensos y controles, respectivamente. Destaca una clara relación de todos los parámetros lipídicos con el IMC en los sujetos normotensos, no así en los hipertensos en los que sólo fue estadística la correlación entre el cociente CT/TRG y dicho parámetro antropométrico, apoyando el hecho de que, en hipertensos, la dislipemia depende de otros factores además de la obesidad.

A las dos horas del TTOG, pero no basalmente, la correlación

entre Glucemia e Insulinemia y los parámetros lipídicos es más importante en en grupo con hipertensión.

Tabla 9. CORRELACIONES ESTADISTICAS ENTRE METABOLISMO HC Y LIPIDICO EN HIPERTENSOS Y CONTROLES (p<0.05).

Tabla 9a) HIPERTENSOS:

r	CT mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	CT/ HDL	LDL/ HDL	TRG mg/dl	CT/ TRG
IMC	-	-	-	-	-	-	-0.2
GLUC. mg/dl							
Basal	0.2	-0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	-0.1
120'	-	-0.2	-	-	0.2	0.2	-0.2
INS. μU/ml							
Basal	-	-0.2	-	0.2	-	0.2	-0.2
120'	-	-0.3	-	0.2	-	0.2	-0.3

Tabla 9b) NORMOTENSOS:

r	CT mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	CT/HDL	LDL/ HDL	TRG mg/dl	CT/ TRG
IMC	0.5	-0.4	0.4	0.7	0.7	0.6	-0.4
GLUC. mg/dl							
Basal	-	-0.3	0.3	0.4	0.4	0.3	-0.3
120'	-	-	-	-	-	-	-
INS. μU/ml							
Basal		-0.4	-	0.4	0.4	0.5	-0.5
120'		-	-	-	-	-	-0.3

IV.2. POBLACION NO OBESA.

IV.2.1. ESTUDIO DEL METABOLISMO HC: NORMOTENSOS vs HIPERTENSOS

Para obviar la influencia de la obesidad sobre los parámetros estudiados, tanto en normotensión como en hipertensión, se analizó un subgrupo de individuos sin obesidad formado por 58 pacientes con HTA y 37 normotensos, de igual IMC y la misma proporción en cuanto a sexo; sí existía diferencia respecto de la edad, superior en hipertensos.

La Tabla 10 recoge los parámetros más destacables analizados en ambos subgrupos.

Los hipertensos No Ob presentan, frente a los controles, cifras medias significativamente superiores de Glucemia (Basal y 120) e Insulinemia (Basal y 120) (Tabla 10 y Figura 10); además, el porcentaje de Hiperinsulinismo encontrado en ambos tiempos fue notablemente superior en los sujetos con hipertensión: Basal: 30% vs 6%, a las dos horas del TTOG: 38% vs 5%; $p < 0.001$ en ambos casos).

El tipo de respuesta al TTOG se refleja asimismo en la Tabla 10 y Figura 11. Se observa que, en ausencia de obesidad, también existe entre los hipertensos mayor frecuencia de Intolerancia Hidrocarbonada ($p < 0.01$)

Las correlaciones entre Glucemia, Insulinemia, TA e IMC, en la globalidad de la población No Obesa, se recogen en la Tabla 11. En el subgrupo normotenso la relación de la TA con los parámetros mencionados carece de significación; entre los hipertensos, sólo fue estadística la correlación de la TA Sistólica con la Glucemia Basal y de la TA Diastólica con el IMC ($r = 0.3$, $r = 0.3$; $p < 0.05$ en ambos).

Tabla 10. DATOS GENERALES, METABOLISMO HC Y LIPIDICO EN POBLACION NO OBESA: NORMOTENSOS vs HIPERTENSOS

	NT (n=37)		HTA (n=58)		p
EDAD (años)	34±2		48±2		<0.001
SEXO: (n , %)	n	%	n	%	
VARONES	16	43	28	48	N.S.
MUJERES	21	57	30	52	N.S.
T.A. mmHg					
Sistólica	110±2		153±3		<0.001
Diastólica	70±2		96±2		<0.001
GLUCEMIA: (mg/dl)					
Basal	90±1		98±2		<0.001
120	90±4		116±4		<0.001
INSULINEMIA (μU/ml)					
Basal	9±0.4		14±2		<0.01
120	28±3		67±7		<0.001
Clas. TTOG %					
NORMAL	97		77		<0.01
INTOLERANCIA	3		21		<0.01
DIABETES	0		2		N.S.
LIPIDOS mg/dl					
TRG	77±7		102±7		<0.05
CT	199±6		224±6		<0.01
HDL	68±3		56±2		<0.01
LDL	122±8		149±6		<0.05
CT/HDL	3±0.1		4±0.2		<0.001
LDL/HDL	2±0.1		3±0.1		<0.001
CT/TRG	3±0.2		3±0.2		N.S.

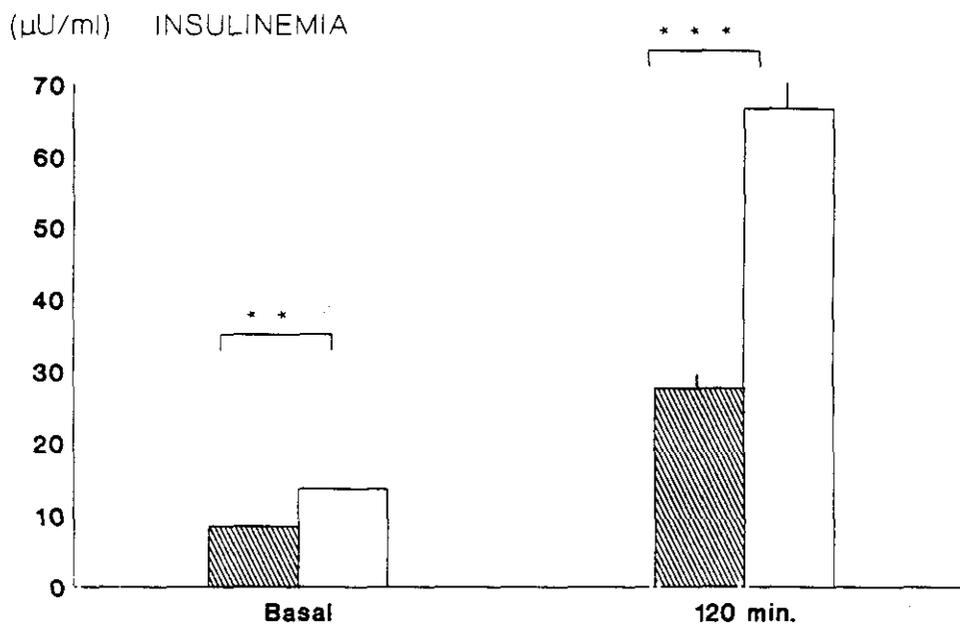
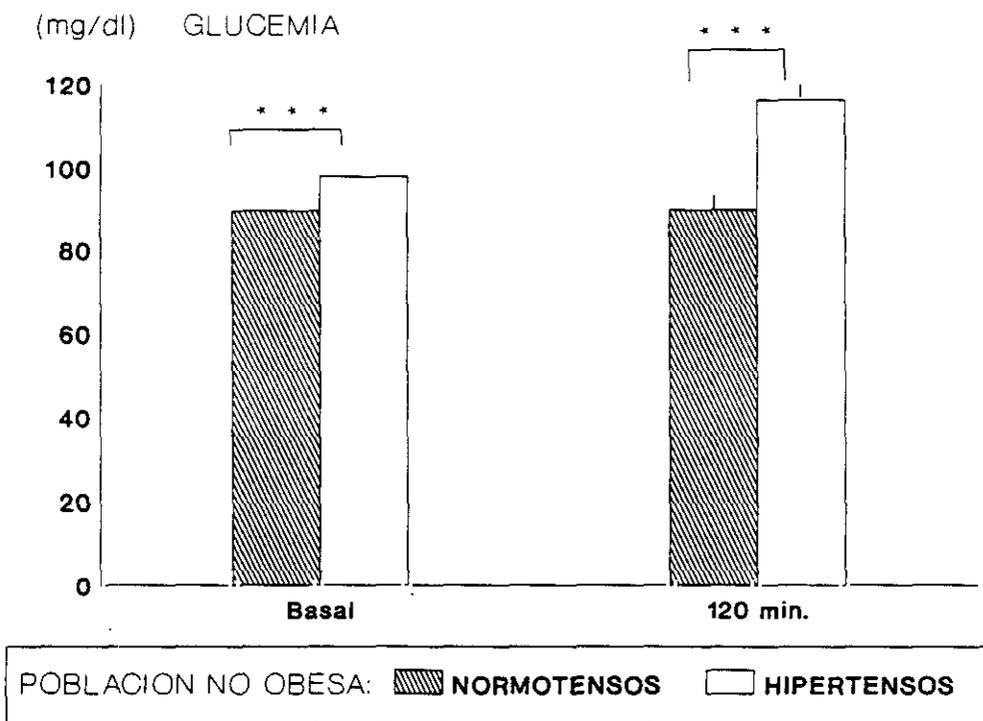


Figura 10. Respuesta Glucémica e Insulinémica al TIOG en la población No Obesa: comparación entre normotensos e hipertensos.

(%)

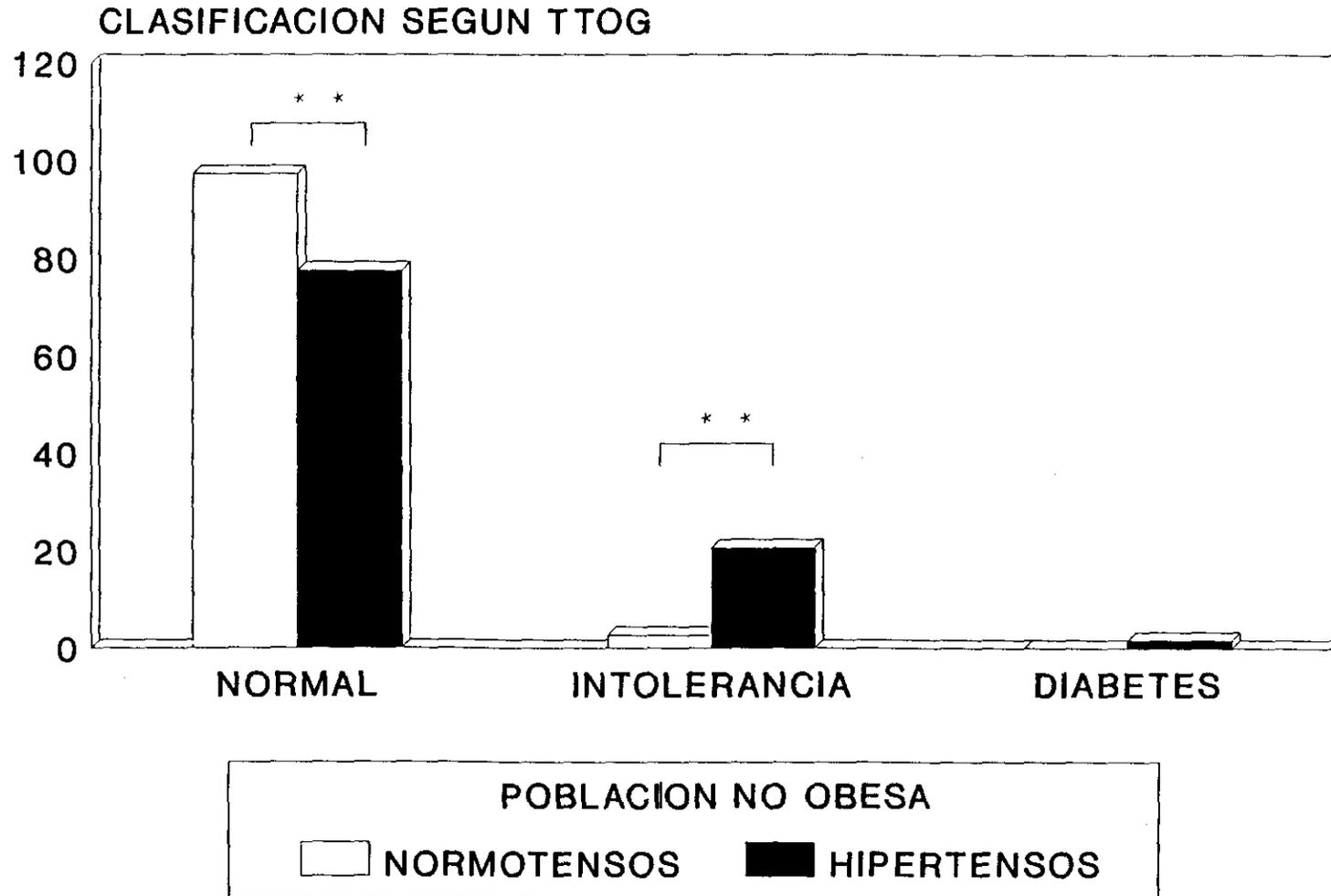


Figura 11. Tipo de respuesta al TTOG en la población No Obesa: comparación entre hipertensos y controles.

Tabla 11. CORRELACIONES ESTADISTICAS ENTRE TA, IMC Y METABOLISMO HC EN LA POBLACION NO OBESA GLOBAL:

r	TA S. (mmHg)	TA D. (mmHg)	IMC
IMC	0.4	-	-
GLUCEMIA (mg/dl)			
Basal	0.4	0.3	0.2
120	0.3	0.3	-
INSULINEMIA (μU/ml)			
Basal	0.2	-	-
120	0.3	0.3	-

IV.2.2. INFLUENCIA DEL LA FARMACOTERAPIA ANTIHIPERTENSIVA EN EL METABOLISMO HC DE PACIENTES SIN OBESIDAD:

a) Hipertensos no tratados vs tratados:

Globalmente, los hipertensos No Obesos sin tratamiento farmacológico presentan cifras ligeramente menores, aún sin significación, de Glucemia (Basal y 120) e Insulinemia 120 (Tabla 12A).

b) Según el tipo de fármaco:

Aquellos hipertensos tratados con IECA (sólitos ó asociados a otros antihipertensivos) muestran niveles de Insulinemia significativamente inferiores a los que no reciben dicho hipotensor, tanto en el momento Basal ($p < 0.05$) como dos horas después del TTOG ($p < 0.05$) (Tabla 12B y Figura 12). Por el contrario, los tratados con Diuréticos (sólitos o en asociación con otros antihipertensivos) presentaron Insulinemias más elevadas

Tabla 12. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

**ANTIHIPERTENSIVO EN EL METABOLISMO HC DE PACIENTES
SIN OBESIDAD:**

12A) GLUCEMIA E INSULINEMIA EN HIPERTENSOS CON Y SIN T²:

	HTA NO Ob. SIN T ² (n=9)	HTA NO Ob. CON T ² (n=49)	p
GLUCEMIA mg/dl			
Basal	94±3	99±2	N.S.
120'	111±9	117±5	N.S.
INSULIN. µU/ml			
Basal	15±5	13±2	N.S.
120'	56±11	68±8	N.S.

12B) INSULINEMIA SEGUN ADMINISTRACION O NO DEL GRUPO

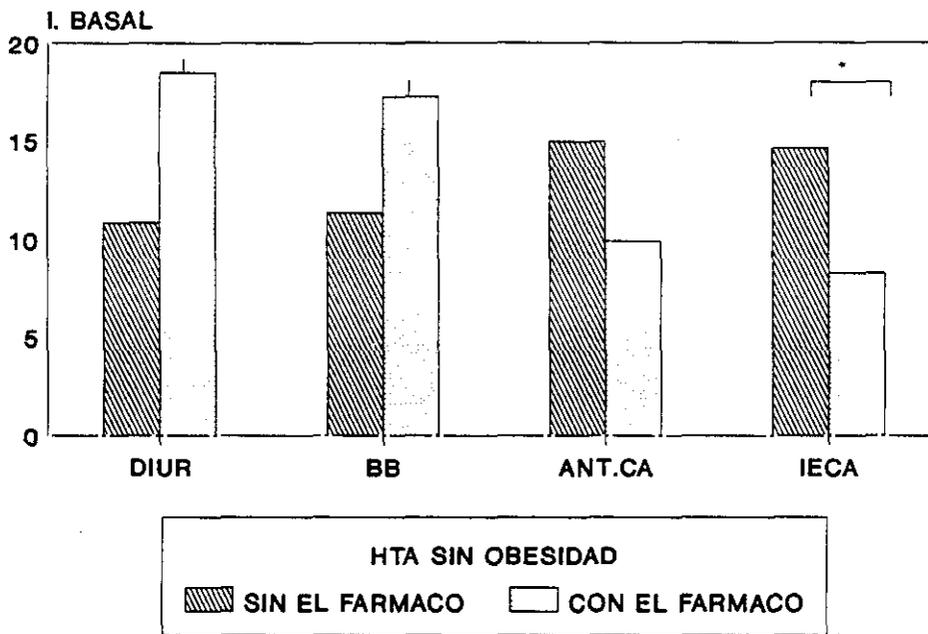
FARMACOLOGICO (SOLO O ASOCIADO A OTROS ANTIHIPERTENSIVOS)

(µU/ml)		Insulinemia Basal	Insulinemia 120'
DIUR:			
NO (n=34)	11±2	C.S.	60±8
SI (n=22)	18±4		80±14
BB:			
NO (n=34)	11±2		63±9
SI (n=23)	17±4		73±13
ANT.CA:			
NO (n=43)	15±2	C.S.	67±8
SI (n=14)	10±1		66±17
IECA:			
NO (n=49)	14±2	★	70±8 ★
SI (n=8)	8±1		45±9

12C) INSULINEMIA EN PACIENTES TRATADOS CON UN SOLO FARMACO:

	TIPO DE FARMACO				NINGUNO
(µU/ml)	DIUR. (n=9)	BB. (n=10)	ANT.CA (n=6)	IECA (n=4)	(n=9)
I. Basal	12±2	10±2	11±3	6±2	14±5
I. 120'	70±14	59±12	92±34	42±16	53±11

(μ U/ml)



(μ U/ml)

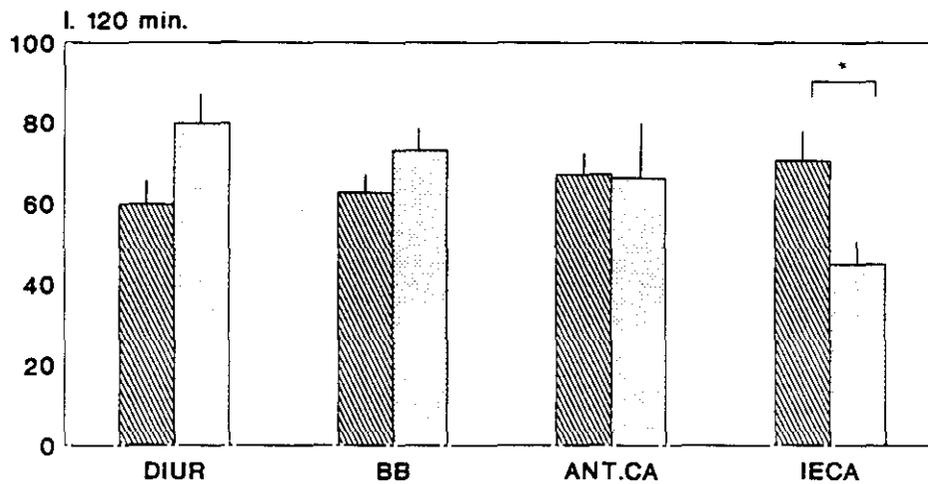


Figura 12. Insulinemia Basal y tras dos horas del TTOG en hipertensos sin obesidad, según estén o no tratados con los fármacos antihipertensivos: DIUR, BB, ANTAG.CA o IECA.

que los tratados con cualquier otro grupo hipotensor (DIUR > BB > ANT.CA > IECA), tanto en el momento Basal como tras dos horas del TTOG, si bien en este último caso sin significación (Tabla 12B).

c) Tratamiento con un sólo fármaco:

Según se observa en la Tabla 12C, las menores Insulinemias (Basal y 120) del estudio farmacológico en hipertensos No Obesos corresponden a aquellos tratados únicamente con IECA y son, asimismo, inferiores a las de los hipertensos no tratados; no obstante las diferencias, dado el pequeño tamaño de la muestra, carecen de significación; del mismo modo los tratados sólo con Diuréticos o sólo con ANT.CA mostraban las mayores concentraciones plasmáticas de Insulina en ambos tiempos:
Insulinemia Basal: IECA < BB < ANT.CA < DIUR < NINGUN FARMACO;
Insulinemia 120 : IECA < NINGUN FARMACO < BB < DIUR < ANT.CA ; p No Significativa en todo caso.

IV.2.3. METABOLISMO LIPIDICO E INSULINEMIA EN LA

POBLACION NO OBESA:

En la Tabla 10 se observa como los niveles plasmáticos de TRG, CT, LDL, CT/HDL y LDL/HDL detectados en los hipertensos sin Obesidad continúan siendo significativamente superiores, conjuntamente con cifras inferiores también estadísticas de HDL, vs los hallados en normotensos de idéntico IMC, persistiendo pues una mayor frecuencia de dislipemia en los sujetos con HTA, independiente de la Obesidad.

El estudio de correlación entre el metabolismo lipídico e HC, la TA y el IMC se refleja en la Tabla 13.

Cuando consideramos globalmente a la población No Obesa, la Insulinemia Basal no se correlaciona con ninguno de los parámetros lipídicos estudiados, pero sí es estadística la relación a los 120 minutos con TRG, CT, HDL, CT/HDL y CT/TRG (Tabla 13A).

Entre los hipertensos, destaca la existencia de una correlación inversa y significativa de la Insulinemia a las dos horas del TTOG con el HDL y el índice CT/TRG, relacionándose éstos a su vez con la TA Diastólica pero no con el IMC (Tabla 13B). En los controles, por el contrario, la Insulinemia se correlaciona con los TRG y el cociente CT/TRG, pero únicamente en el tiempo Basal, careciendo de toda significación su relación con los lípidos a los 120 minutos.

Tabla 13. CORRELACIONES ESTADISTICAS ENTRE TA, METABOLISMO HC Y LIPIDICO E IMC EN POBLACION NO OBESA. (p<0.05):

13A) POBLACION GLOBAL:

r	TRG mg/dl	CT mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	CT/ HDL	LDL/ HDL	CT/ TRG
IMC	0.2	0.3	-0.3	0.3	0.4	0.5	-
GLU. mg/dl							
Basal	0.2	-	-0.5	0.2	0.6	0.5	-
120	0.2	0.2	-0.3	-	0.4	0.4	-
INSUL μU/ml							
Basal	-	-	-	-	-	-	-
120	0.3	-0.2	-0.4	-	0.3	-	-0.3
TA mmHg							
S.	0.3	0.3	-0.3	0.3	0.5	0.5	-
D.	0.4	0.2	-0.4	0.3	0.5	0.5	-0.2

(Tabla 13. Continuación)

13B) HIPERTENSOS NO OBESOS:

r	TRG	CT	HDL	LDL	CT /	LDL /	CT /	TA	
	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	HDL	HDL	TRG	S.	mmHg D.
TA	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S.	0.4	-	-0.3	-	0.3	-	-0.3	-	-
D.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IMC	-	0.3	-	0.3	0.3	0.4	-	-	0.2
GLUC mg/dl	-	-	-	-	-	-	-	0.3	-
Bas	-	-	-	-	-	-	-	-	-
120'	-	-	-0.3	-	0.3	0.3	-	-	-
INS μU/ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bas	-	-	-	-	-	-	-	-	-
120'	-	-	-0.4	-	-	-	-0.3	-	-

13C) NORMOTENSOS NO OBESOS:

r	TRG	CT	HDL	LDL	CT /	LDL /	CT /	TA	
	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	HDL	HDL	TRG	S.	mmHg D.
IMC	-	-	-	-	0.4	-	-	-	-
G.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bas	-	-	-	0.4	-	-	-	-	-
120'	-	-	-	-	-	-	-	-	-
I.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bas	0.5	-	-	-	-	-	-0.4	-	-
120'	-	-	-	-	-	-	-	-	-

IV.3. POBLACION HIPERINSULINEMICA.

Basándonos en los criterios definidos previamente, el 59% de los hipertensos (n=120) se clasificó dentro del rango Hiperinsulinémico, mientras que sólo el 27% de los normotensos (n=17) manifestó respuesta Hiperinsulinémica al TTOG. Ambos grupos eran similares en cuanto a sexo e IMC (con claro predominio de Obesidad), con diferencias respecto a TA Sistólica y Diastólica y edad ($p < 0.001$, $p < 0.001$ y $p < 0.01$ respectivamente) (Tabla 14).

IV.3.1. ESTUDIO DEL METABOLISMO HC: NORMOTENSOS vs HIPERTENSOS

Tras el TTOG, las cifras Basales y a los 120 minutos de Glucemia e insulinemia fueron superiores en los hipertensos Hiperinsulinémicos frente a los controles con la misma condición, destacándose entre ambos una diferencia altamente significativa en la respuesta Insulinémica a las dos horas ($p < 0.001$) (Tabla 14 y Figura 13). Así, entre la población con Hiperinsulinismo, la existencia de hipertensión se traduce en un mayor deterioro del metabolismo HC con un incremento muy importante de la respuesta Insulinémica a las dos horas.

Por otro lado, en la población Hiperinsulinémica globalmente considerada, se encuentra una correlación estadística positiva de la TA Sistólica con la Glucemia a los 120 minutos y con la Insulinemia en el mismo tiempo ($r=0.2$, $r=0.2$, $p < 0.05$ en ambos); entre los hipertensos sólo es significativa la relación entre la Glucemia Basal y 120' y el IMC ($r=0.2$, $p < 0.05$) y entre éste y la TA Diastólica ($r=0.2$, $p < 0.05$). Ello es coherente con los resultados recientes de otros autores (137) en los que, al

Tabla 14. DATOS GENERALES, METABOLISMO HC Y LIPIDICO EN

POBLACION HIPERINSULINEMICA: NORMOTENSOS vs HIPERTENSOS

	NT (n=17)	HTA (n=120)	p
Edad (años)	45±3	54±1	<0.01
Sexo	n %	n %	
VARONES	6 35	58 48	N.S.
MUJERES	11 65	62 52	
T.A. mmHg			
Sistólica	126±3	154±2	<0.001
Diastólica	81±1	98±1.2	<0.001
GLUCEMIA (mg/dl)			
Basal	99±3	106±14	<0.05
120'	116±10	150±4	<0.01
INSULINEMIA (μU/ml)			
Basal	17±2	21±1	<0.1 (Casi S)
120'	54±7	107±5	<0.001
Clasif. IMC %			
No Obesos	24	22	N.S.
Obesos	76	78	N.S.
Clasif. TTOG %			
Normal	76	41	<0.01
Intolerancia	18	47	<0.01
Diabetes	6	12	N.S.
LIPIDEMIA (mg/dl)			
TRG	122±16	144±12	N.S.
CT	221±9	230±4	N.S.
HDL	57±4	51±1	N.S.
LDL	147±11	158±3	N.S.
CT/HDL	4±0.5	5±0.1	N.S.
LDL/HDL	3±0.4	3±0.1	N.S.
CT/TRG	2±0.2	2±0.1	N.S.

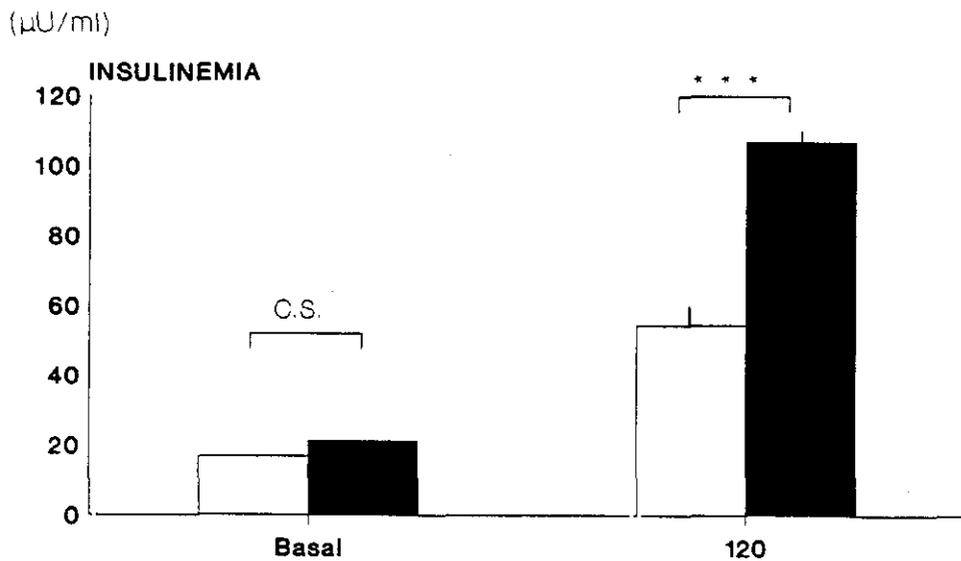
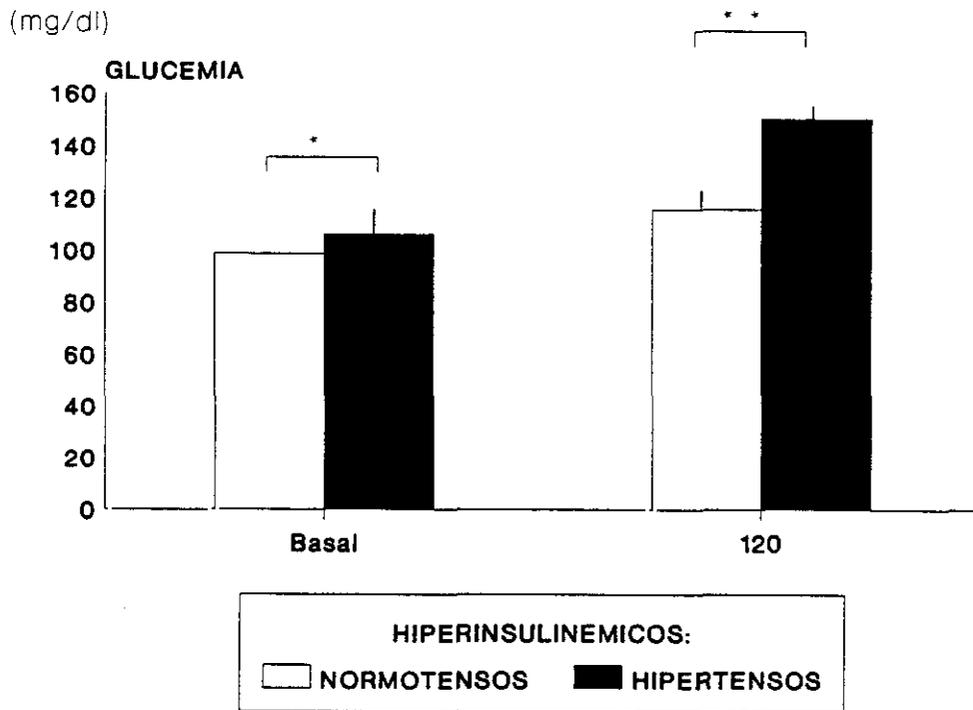


Figura 13. Análisis del metabolismo hidrocarbonado en la población hiperinsulinémica: normotensos vs hipertensos.

comparar normotensos con hipertensos tratados, es el propio diagnóstico de hipertensión -y no los niveles de TA- lo que se asocia a elevadas cifras de Insulinemia (como posteriormente se especifica, el 92% de nuestros hipertensos hiperinsulinémicos están tratados con fármacos antihipertensivos). En los controles la Glucemia (Basal y 120´) se correlaciona con la TA Sistólica ($r=0.7$, $r= 0.6$ respectivamente, $p<0.05$), y la Insulinemia Basal con la TA Diastólica ($r=0.6$, $p<0.05$).

IV.3.2. INFLUENCIA DE LA OBESIDAD EN LA FRECUENCIA DE HIPERINSULINISMO Y EL TIPO DE RESPUESTA AL TTOG:

La Tabla 15 refleja los diferentes porcentajes de Hiperinsulinismo que presentan nuestros grupos de estudio cuando se clasifican según el IMC; en ella se observa que los hipertensos manifiestan una mayor frecuencia de Hiperinsulinemia, principalmente a los 120 minutos del TTOG, independientemente de la Obesidad, y que la Obesidad tiene un importante efecto aditivo en el empeoramiento de la respuesta Insulinémica en ambos tiempos.

La Glucemia e Insulinemia presentada por hipertensos y controles cuando ambos se clasifican por IMC y tipo de respuesta al TTOG, se recoge en la Tabla 16. Todos los valores resultaron superiores en hipertensos, principalmente Obesos.

Lo más interesante es el hallazgo de una Insulinemia a las dos horas claramente superior en los hipertensos Obesos con TTOG Normal frente a los normotensos de idénticas características ($p<0.001$) (Tabla 16B y Figura 14). Entre las curvas patológicas, las de hipertensos Obesos también mostraron mayores Insulinemias, significativas en el tiempo Basal (Tabla 16B y Figura 14).

Asimismo, destaca que la concentración plasmática de Insulina es más elevada en la hipertensión, incluso entre los sujetos sin Obesidad y con respuesta Normal al TTOG (Tabla 16A y Figura 15).

Todos los normotensos con respuesta patológica al TTOG son Obesos.

Tabla 15. PORCENTAJE DE HIPERINSULINISMO SEGUN IMC:

	HIPERINSULINISMO (n, %)			
	Basal:		120 minutos:	
	n	%	n	%
NT (GLOBAL) (n=63)	14	23	7	11
HTA (GLOBAL) (n=203)	89	44	102	50
NT NO OBESOS (n=37)	2	6	2	5
HTA NO OBESOS (n=58)	17	30	22	38
NT OBESOS (n=26)	12	46	5	19
HTA OBESOS (n=140)	71	51	78	56

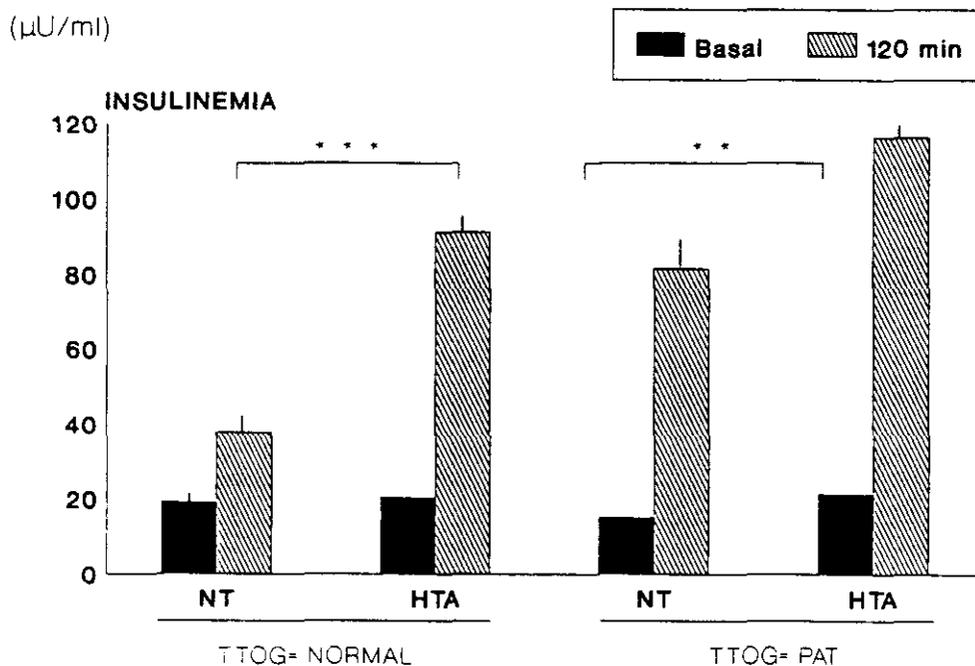
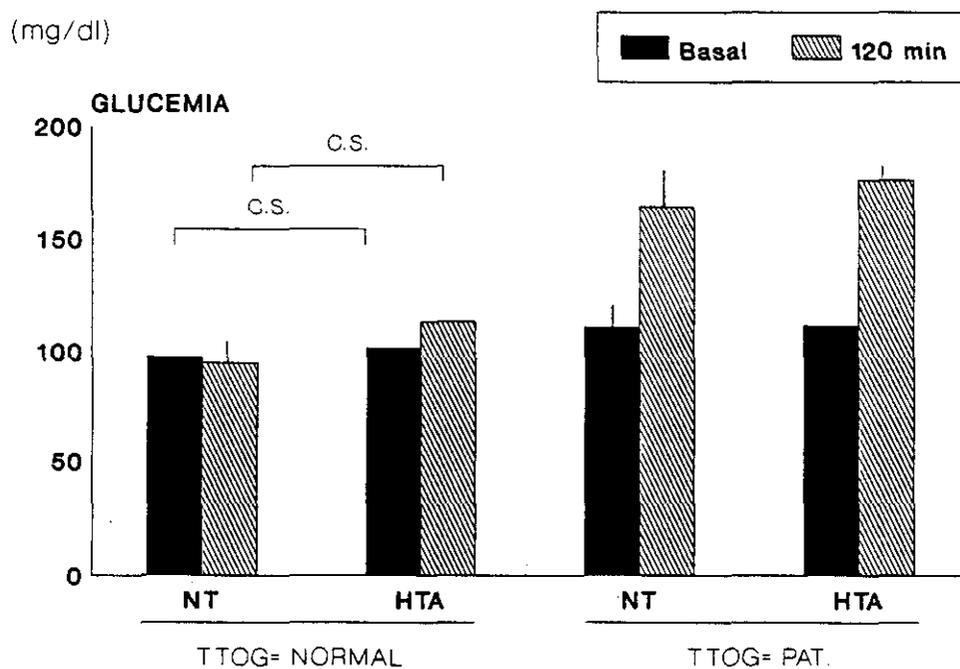


Figura 14. Glucemia e Insulinemia en sujetos Obesos con Hiperinsulinemia, comparando los niveles entre hipertensos y normotensos según clasificación IMC y tipo de respuesta (Normal o Patológica) al TTOG.

**Tabla 16. GLUCEMIA E INSULINEMIA SEGUN IMC Y RESPUESTA AL TTOG
POBLACION HIPERINSULINEMICA.**

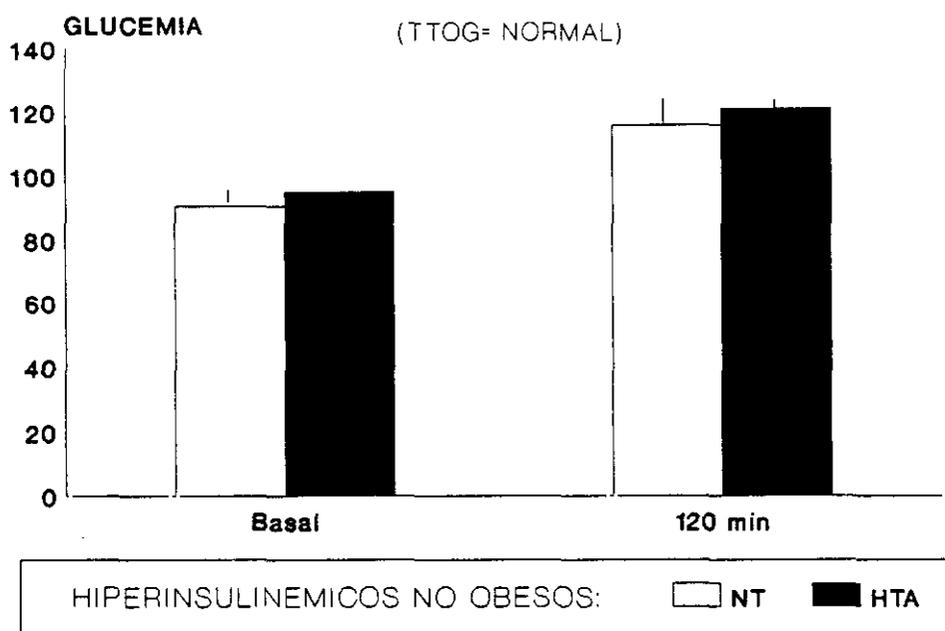
16A) NO OBESOS:

	RESPUESTA AL		TTOG	
	NORMAL		PATOLOGICA	
	NT (n=4)	HTA (n=16)	NT (n=0)	HTA (n=10)
GLUC. (mg/dl)				
Basal	91±4	95±3	-	108±4
120´	115±9	121±5	-	160±8
INS. (µU/ml)				
Basal	12±2	19±3	-	25±8
120´	64±15	102±14	-	115±23

16B) OBESOS:

	RESPUESTA AL		TTOG	
	NORMAL		PATOLOGICA	
	NT (n=9)	HTA (n=33)	NT (n=4)	HTA (n=60)
GLUC. (mg/dl)				
Basal	98±2	102±1	110±8	112±2
120´	95±9	114±3	164±22	176±6
INS. (µU/ml)				
Basal	19±3	21±2	15±1	22±2
120´	38±8	91±7	81±13	116±7

(mg/dl)



(μ U/ml)

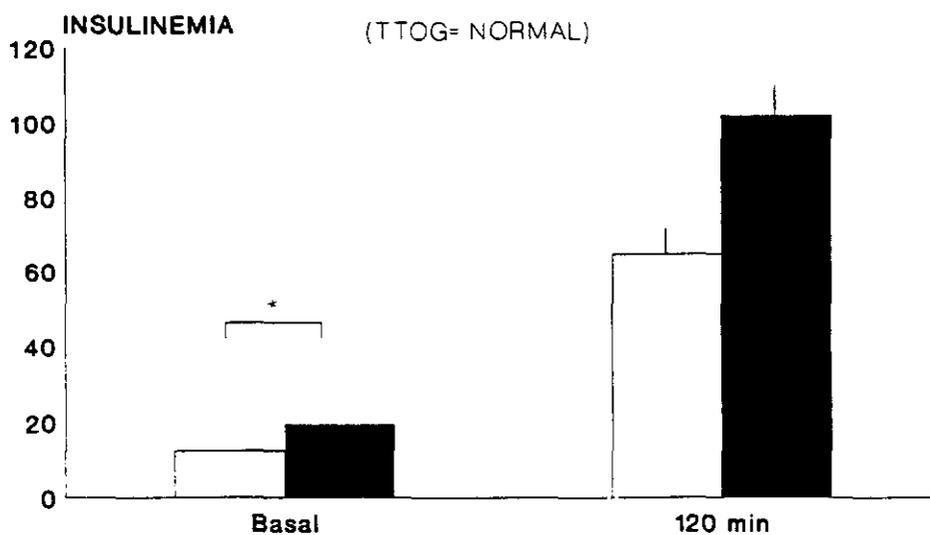


Figura 15. Glucemia e Insulinemia en sujetos Hiperinsulinémicos No Obesos y con respuesta Normal en el TTOG: comparación entre normo e hipertensos.

IV.3.4. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

ANTIHIPERTENSIVO, EN EL METABOLISMO HC DE PACIENTES HIPERINSULINEMICOS:

Globalmente, los hipertensos Hiperinsulinémicos sin tratamiento presentan niveles Basales de Glucemia e Insulinemia similares a los tratados, conjuntamente con cifras superiores a las dos horas del TTOG (p no significativa) (Tabla 17A).

Los Diuréticos, en monoterapia o asociados a otros hipotensores, tienden a elevar aún más las cifras de Insulinemia a las dos horas (Tablas 17B y 17C); los pacientes tratados con IECA o BB (monoterapia o asociados a otros hipotensores) muestran niveles discretamente inferiores. En todo caso, las diferencias carecen de significación (Figura 16).

Puesto que más de la mitad de los pacientes con Hiperinsulinemia tratados farmacológicamente, recibe simultáneamente dos o más antihipertensivos (n=61), el predominio del grupo Diurético (n=57) puede contribuir al empeoramiento de la respuesta Insulinémica.

IV.3.5. METABOLISMO LIPIDICO E INSULINEMIA:

Entre los sujetos Hiperinsulinémicos, los hipertensos manifiestan niveles más elevados de TRG, CT, LDL, CT/HDL y LDL/HDL así como inferiores de HDL, no obstante sin significación, vs los controles (Tabla 14).

En el estudio de correlación entre el metabolismo lipídico e HC de la población Hiperinsulinémica global, la Glucosa Basal se correlaciona con los TRG y el IMC ($r=0.2$, $r=0.2$; $p<0.05$); la Insulina 120' con el HDL, el cociente CT/TRG y la TA Sistólica ($r=-0.3$, $r=-0.2$, $r=0.2$); $p<0.05$ en todos) pero no es

Tabla 17. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO ANTIHIPERTENSIVO, EN EL METABOLISMO HC DE PACIENTES HIPERINSULINEMICOS:

17A) GLUCEMIA E INSULINEMIA EN PACIENTES CON Y SIN T²:

	HTA SIN T ² (n=9)	HTA CON T ² (n=110)
GLUC. (mg/dl)		
Basal	108±5	106±1
120´	131±13	152±4
INS. (µU/ml)		
Basal	22±5	21±1
120´	85±13	109±5

17B) INSULINEMIA SEGUN ADMINISTRACION O NO DEL GRUPO FARMACOLOGICO (SOLO O ASOCIADO):

(µU/ml)	I. Basal	I. 120´
DIUR:		
NO (n=45)	20±2	101±9
SI (n=74)	22±2	110±6
BB:		
NO (n=71)	22±2	109±6
SI (n=47)	20±2	104±7
ANT.CA:		
NO (n=80)	21±2	106±5
SI (n=37)	22±3	109±11
IECA:		
NO (n=99)	21±1	108±5
SI (n=20)	22±4	101±7

17C) INSULINEMIA EN PACIENTES TRATADOS CON UN SOLO FARMACO:

(µU/ml)	I. Basal	I. 120´
DIUR. n=17	18±2	115±13
BB. n=10	18±2	87.68±13
ANT.CA n=17	21±3	111±20
IECA n=5	17±4	102±9

(μ U/ml)

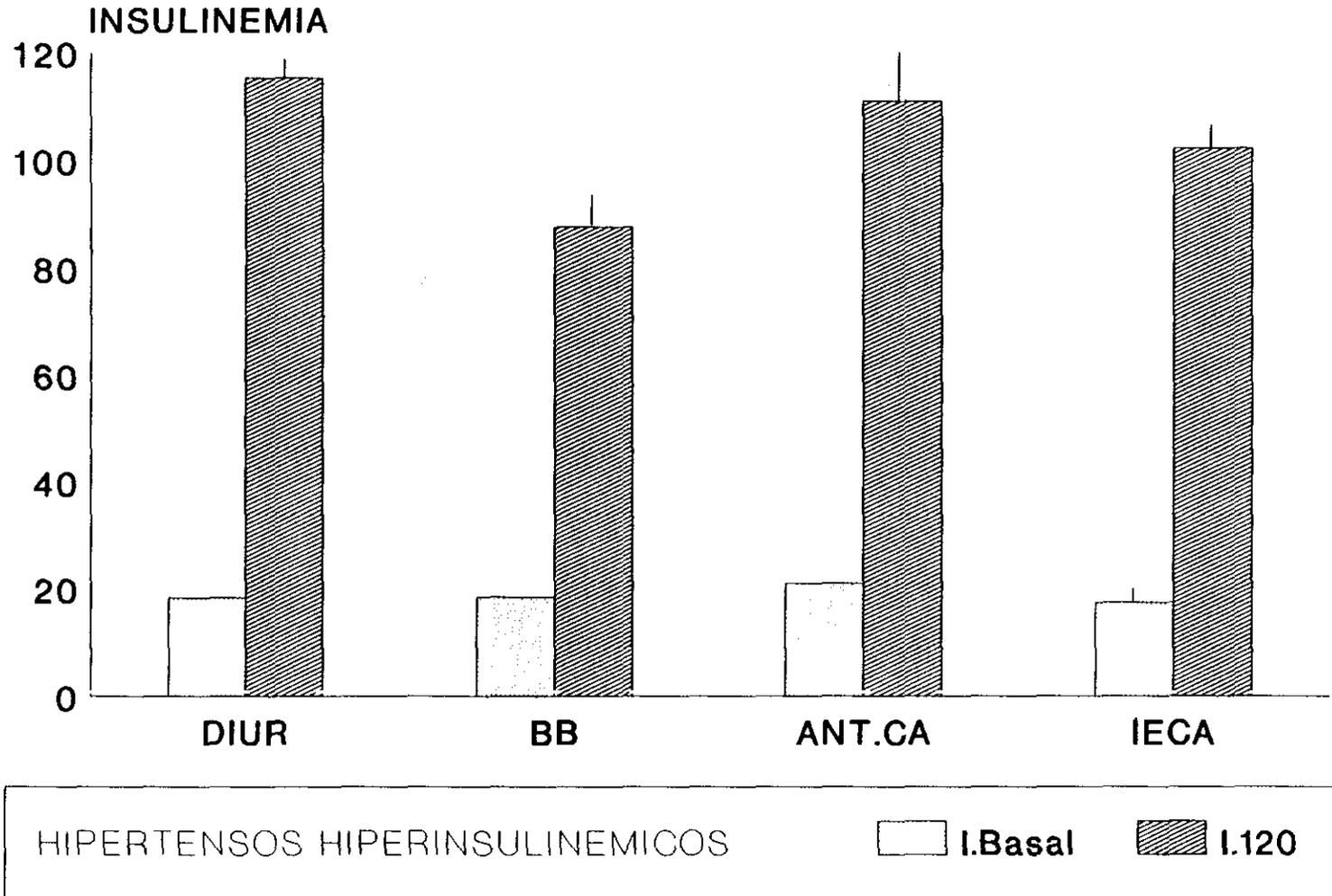


Figura 16. Niveles de Insulinemia en hipertensos Hiperinsulinémicos, tratados con un sólo fármaco.

significativa respecto al IMC.

En hipertensos, la Insulinemia a las dos horas, pero no Basalmente, se relaciona estadísticamente con el HDL y el índice CT/TRG ($r=-0.3$, $r=-0.22$; $p<0.05$); en los controles no se detectó significación entre los parámetros del metabolismo HC y lipídico. Además, en normotensos -pero no en hipertensos-, el HDL, CT/HDL y LDL/HDL presentaron un elevado coeficiente de correlación con el IMC ($r=-0.71$, $r=0.8$, $r=0.7$; $p<0.05$).

IV.3.6. ADULTOS JOVENES CON HIPERINSULINEMIA:

IV.3.6.a) ESTUDIO DEL METABOLISMO HC: NORMOTENSOS vs HIPERTENSOS:

Estudiamos un subgrupo de 25 individuos Hiperinsulinémicos de edad inferior o igual a 40 años: 6 normotensos y 19 hipertensos de idéntica edad, sexo e IMC; sus datos más representativos se recogen en la Tabla 18.

Pacientes y controles no difieren significativamente ni en los niveles de Glucemia ni en el tipo de respuesta al TTOG. Sin embargo, sí es estadística la diferencia respecto a la Insulinemia tanto en el momento Basal como , y principalmente, tras dos horas del TTOG ($p < 0.01$) (Tabla 18 y Figura 17).

Por tanto, en nuestro trabajo, la hipertensión se manifiesta con una hiper-respuesta Insulinémica, más notable a las dos horas del TTOG, que es independiente de la edad y el IMC.

En el estudio de correlación entre entre el metabolismo HC y la TA en la totalidad de esta población, sólo fue significativa la existente entre la Insulinemia 120' y la TA Sistólica ($r=0.4$, ; $p < 0.05$). En los hipertensos es el propio diagnóstico de HTA, y no los niveles de TA, lo que se relaciona con las cifras de Insulinemia más altas; en los sujetos control, la Glucemia Basal presenta un alto coeficiente de correlación con la TA Diastólica ($r=0.82$; $p < 0.05$), no siendo significativa la relación entre Insulinemia y TA.

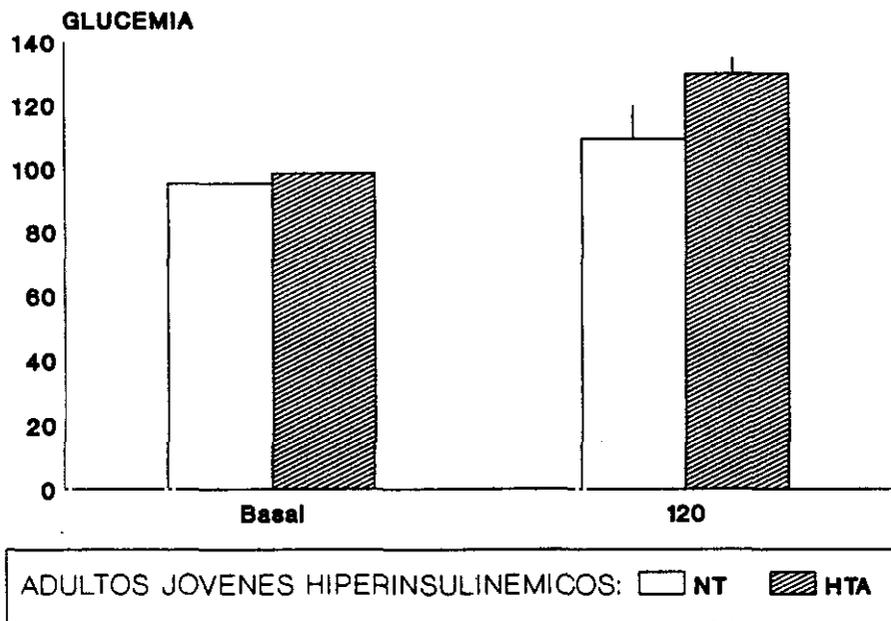
Tanto entre los sujetos No Obesos con TTOG Normal como entre los Obesos con TTOG Normal o Patológica, aquellos con HTA mostraron mayores cifras de Glucemia e Insulinemia, si bien no se pudo hacer una comparación estadística por el pequeño tamaño

Tabla 18. DATOS GENERALES, METABOLISMO HC Y LIPIDICO EN

ADULTOS JOVENES CON HIPERINSULINEMIA: NORMOTENSOS vs HIPERTENSOS:

	NT (n=6)		HTA (n=19)		p
Edad (años)	32±2		33±2		N.S.
Sexo (n , %)	n	%	n	%	
VARONES	4	67	13	68	N.S.
MUJERES	2	33	6	32	N.S.
T.A. mm Hg.					
SISTOLICA	124±3		146±5		<0.01
DIASTOLICA	80±2		98±3		<0.001
GLUCEMIA (mg/dl)					
Basal	95±2		98±2		N.S.
120'	109±10		130±6		N.S.
INSULINEMIA (µu/ml)					
Basal	16±1		25±3		<0.05
120'	56±10		107±10		<0.01
Clasif. IMC %					
NO OBESOS	33		32		N.S.
OBESOS	67		68		N.S.
Clasif. TTOG %					
NORMAL	83		79		N.S.
INTOLERANCIA	17		21		N.S.
DIABETES	0		0		N.S.
LIPIDEMIA: (mg/dl)					
TRG	142±35		147±33		N.S.
CT	223±15		226±8		N.S.
HDL	51±8		47±4		N.S.
LDL	149±19		147±32		N.S.
CT/HDL	5±1		5±1		N.S.
LDL/HDL	3±1		3±0.3		N.S.
CT/TRG	2±0.4		2±0.3		N.S.

(mg/dl)



(μ U/ml)

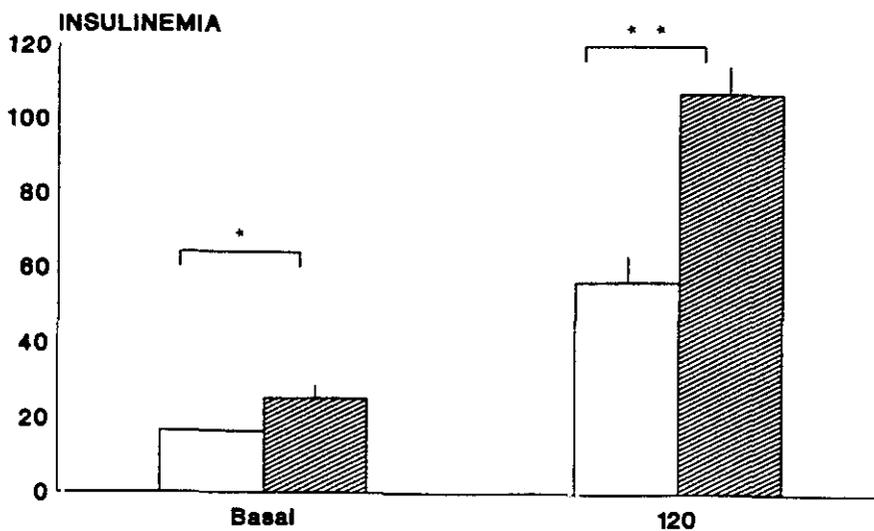


Figura 17. Respuesta Glucémica e Insulinémica al TTOG en adultos jóvenes con Hiperinsulinemia: normotensos vs hipertensos.

de la muestra.

IV.3.6 b) INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO HIPOTENSOR:

Dado el pequeño tamaño de la muestra, tampoco se pudo efectuar la comparación estadística entre hipertensos con (n=16) y sin (n=3) tratamiento farmacológico. De los pacientes tratados, 9 lo eran con monoterapia: DIUR (n=2), BB (n=2), ANT.CA (n=4), IECA (n=1).

La tabla 19 refleja la tendencia de los Diuréticos a incrementar la respuesta Insulinémica a los 120' del TTOG.

Tabla 19. INSULINEMIA SEGUN ADMINISTRACION O NO DEL GRUPO FARMACOLOGICO (SOLO O ASOCIADO A OTROS ANTIHIPERTENSIVOS), EN JOVENES HIPERINSULINEMICOS:

(μ U/ml)	I. Basal	I. 120'
DIUR:		
NO (n=11)	22 \pm 5	104 \pm 11
SI (n=8)	24 \pm 3	111 \pm 18
BB:		
NO (n=10)	28 \pm 5	107 \pm 11
SI (n=8)	22 \pm 3	108 \pm 17
ANT.CA:		
NO (n=15)	25 \pm 3	109 \pm 11
SI (n=4)	26 \pm 10	98 \pm 24
IECA:		
NO (n=17)	26 \pm 3	108 \pm 10
SI (n=1)	13 \pm 0	91 \pm 0

IV.3.6.d) METABOLISMO LIPIDICO E INSULINEMIA:

El HDL-Colesterol es inferior en los jóvenes Hiperinsulinémicos con HTA, respecto a los normotensos de iguales características, aunque no existe ninguna diferencia significativa en el estudio comparativo de lípidos (Tabla 18).

En pacientes, pero no en controles, se observa una

correlación estadística inversa entre la Insulinemia 120' y el índice CT/TRG ($r=-0.50$; $p<0.05$).

IV.4. POBLACION NO HIPERINSULINEMICA.

IV.4.1. ESTUDIO DEL METABOLISMO HC: NORMOTENSOS vs HIPERTENSOS

Se clasificaron como No Hiperinsulinémicos aquellos individuos cuyos valores de Insulinemia Basal eran menores de 14 $\mu\text{U/ml}$ y que, además, presentaban una Insulina sérica a las dos horas post TTOG inferiores a 69 $\mu\text{U/ml}$, según los criterios previamente establecidos. El 68% de los normotensos ($n=43$) cumplía dichos criterios, mientras que sólo el 38% de los hipertensos ($n=77$) se pudo englobar dentro del grupo sin Hiperinsulinismo. El tiempo medio de evolución de la hipertensión en estos pacientes era de 8 ± 1 años. El porcentaje de varones y mujeres estudiado en ambos grupos fue similar, con diferencias respecto a edad, IMC y T.A. sistólica y diastólica (Tabla 20 y Figura 18).

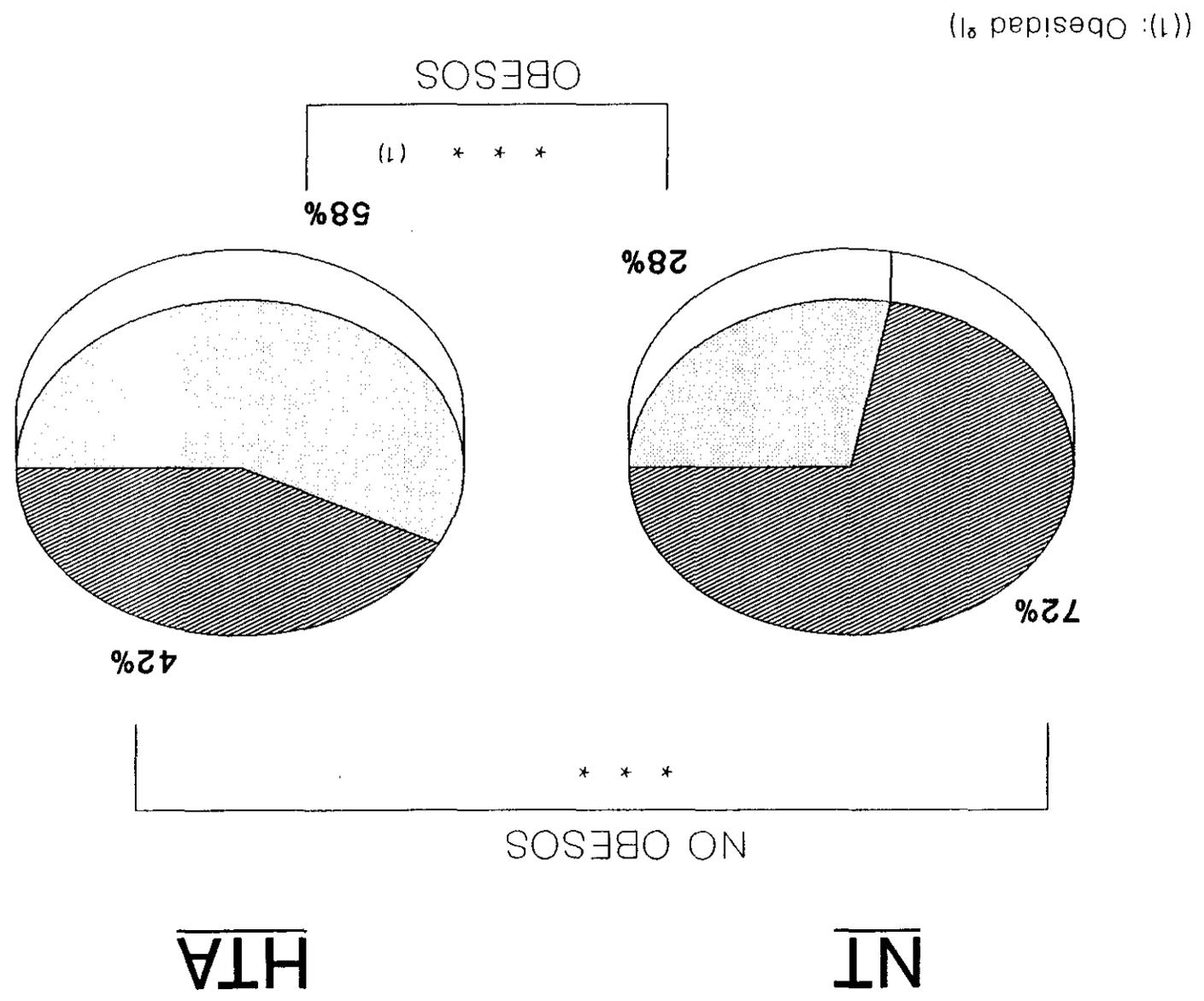
En conjunto, los hipertensos sin Hiperinsulinismo mostraron, en ambos tiempos del TTOG, valores significativamente superiores de Glucemia e Insulinemia vs los controles con sus mismas características (Figura 19).

En la clasificación por IMC, reflejada en la Tabla 21, los hipertensos, con o sin Obesidad, manifiestan cifras superiores de Glucemia (Basal y 120'). También son estadísticamente superiores en ellos los niveles de Insulinemia a las dos horas del TTOG pero, Basalmente, la respuesta Insulinémica es inferior a la de los controles. Esto indica que, en la HTA, existe un

Tabla 20. DATOS GENERALES, METABOLISMO HC Y LIPIDICO EN POBLACION NO HIPERINSULINEMICA: NT vs HTA.

	NT (n= 43)		HTA (n= 77)		p
Edad (años)	37±2		50±2		<0.001
Sexo	n	%	n	%	N.S.
VARONES	17	40	38	49	
MUJERES	26	60	39	51	
T.A. mmHg					
SISTOLICA	112±2		152±3		<0.001
DIASTOLICA	71±2		96±11		<0.001
GLUCEMIA (mg/dl)					
Basal	92±2		100±2		<0.01
120'	89±4		119±5		<0.001
INSULINEMIA (μU/ml)					
Basal	9±0.4		8±0.3		<0.05
120	26±2		39±2		<0.001
Clasif. IMC %					
NO Obesos	72		42		<0.001
Obesidad I	14		45		<0.001
II	12		11		N.S.
III	2		2		N.S.
Total Obesos	28		58		
Clasif.TTOG %					
Normal	93		73		<0.01
Intolerancia	5		22		<0.01
Diabetes	2		5		N.S.
LIPIDEMIA (mg/dl)					
TRG	80±7		106±7		<0.05
CT	212±8		231±5		<0.05
HDL	67±3		61±3		N.S.
LDL	134±9		152±5		<0.1 (Casi S)
CT/HDL	3±0.2		4±0.2		<0.001
LDL/HDL	2±0.1		3±0.1		<0.001
CT/TRG	3±0.2		3±0.1		N.S.

Figura 18. Clasificación de la población No Hiperinsulinémica, según IMC.



((1): Obesidad %)

OBESOS

* * * (1)

58%

28%

72%

42%

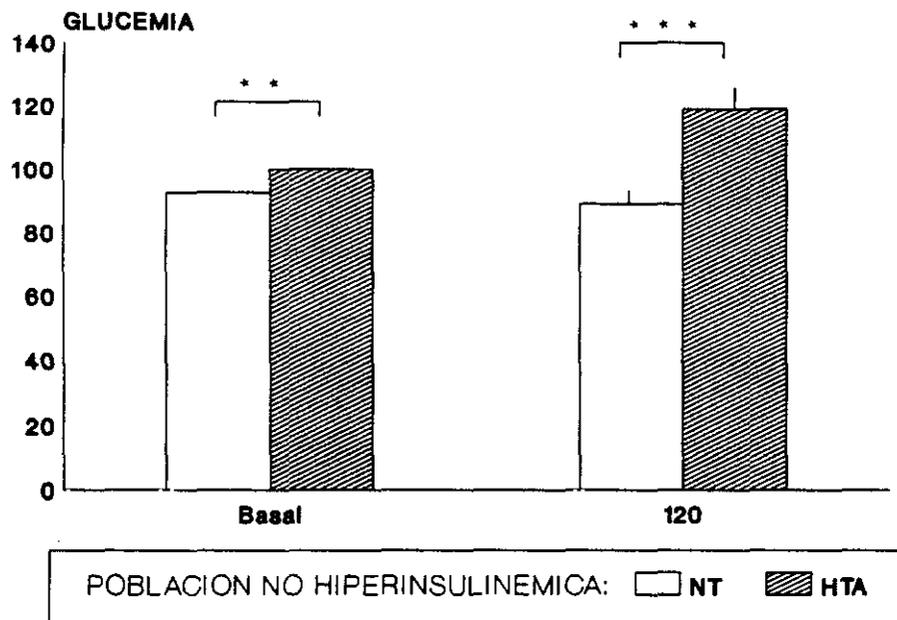
* * *

NO OBESOS

HTA

NT

(mg/dl)



(μ U/ml)

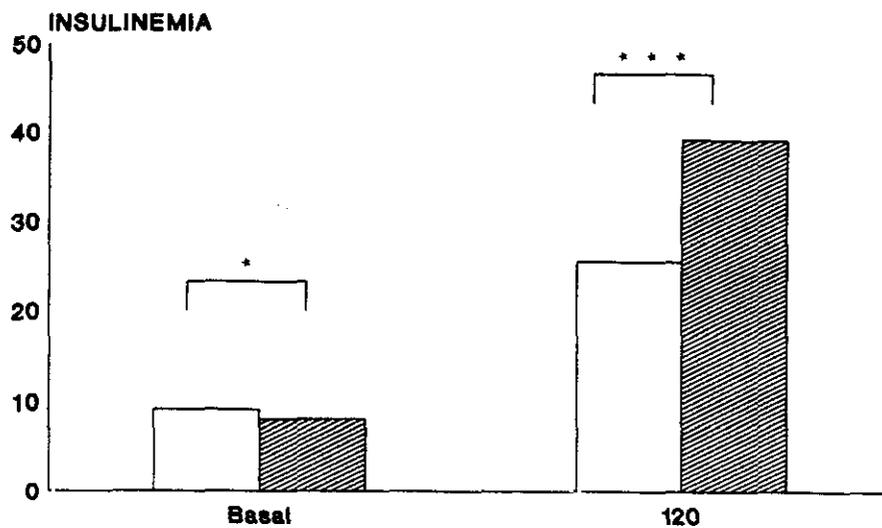


Figura 19. Comparación de la respuesta metabólica al TTOG en la población No Hiperinsulinémica: Normotensos vs Hipertensos.

estado de Resistencia Insulinica periférica, aún en ausencia de Hiperinsulinismo, con un patrón alterado de la secreción Insulinica consistente en una respuesta Insulinémica exagerada y retrasada en el tiempo. Esta Resistencia a la acción de la Insulina se incrementa claramente con la Obesidad, pero existe independientemente de ella (Tabla 21 y Figura 20).

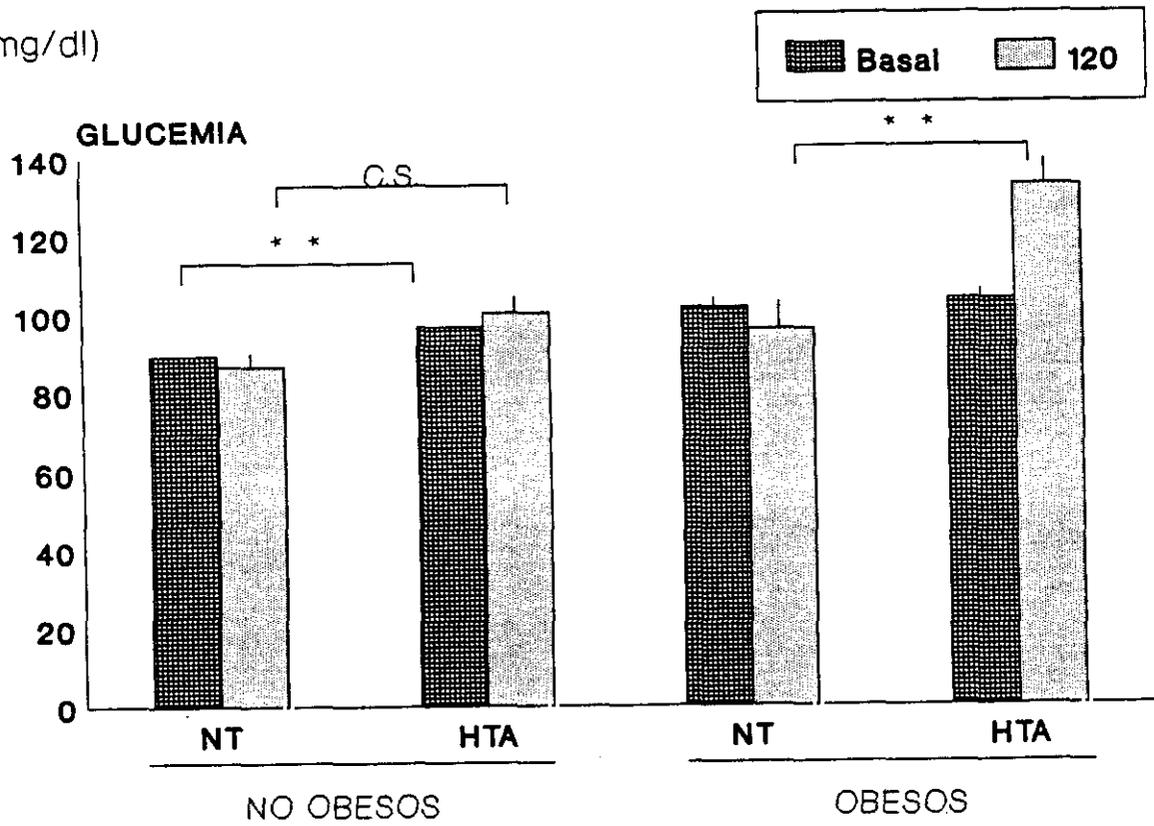
Tabla 21. GLUCEMIA E INSULINEMIA EN LA POBLACION

NO HIPERINSULINEMICA, SEGUN CLASIFICACION POR IMC:

	NO OBESOS		OBESOS	
	NT (n=31)	HTA (n=31)	NT (n=12)	HTA (n=42)
GLUC. (mg/dl)	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> 89 ± 1 86 ± 5 </div> <div style="text-align: center;"> 97 ± 2 100 ± 5 </div> <div style="text-align: center;"> 101 ± 5 96 ± 8 </div> <div style="text-align: center;"> 103 ± 3 132 ± 8 </div> </div>			
Basal				
120'				
	C.S.		**	
INS. (μ U/ml)	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> 8 ± 0.4 23 ± 3 </div> <div style="text-align: center;"> 7 ± 0.5 34 ± 3 </div> <div style="text-align: center;"> 12 ± 0.5 32 ± 5 </div> <div style="text-align: center;"> 9 ± 0.4 43 ± 3 </div> </div>			
Basal				
120'				
	**		***	

Los resultados previos se confirman cuando analizamos comparativamente a aquellos pacientes y controles, con o sin Obesidad, cuyo tipo de respuesta al TTOG es estrictamente Normal (Tabla 22). Por tanto, en la hipertensión arterial existe una Resistencia a la acción de la Insulina, aún en ausencia de Trastorno del metabolismo HC y de Hiperinsulinismo, que es independiente del IMC aunque empeora con la Obesidad (Tabla 22 y Figura 21).

(mg/dl)



(μ U/ml)

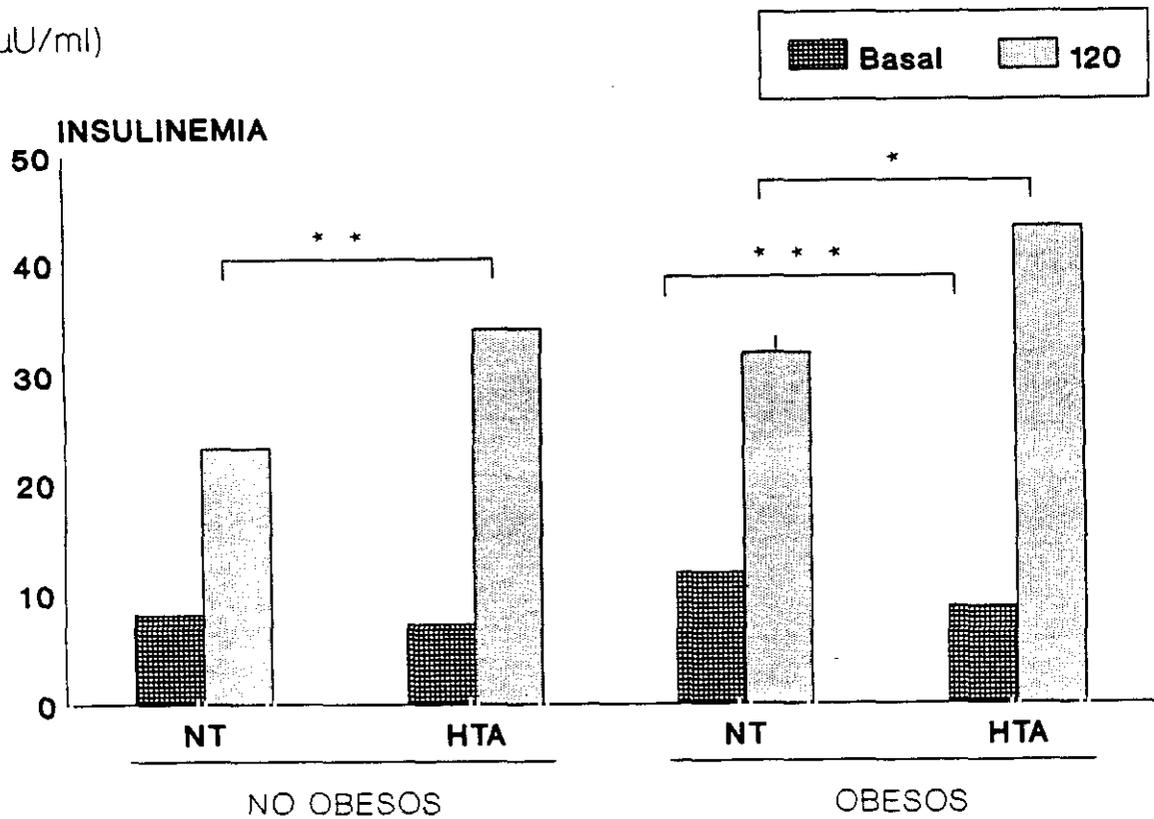


Figura 20. Respuesta Glucémica e Insulinémica al TTOG en la población No Hiperinsulinémica; se comparan los niveles entre normo e hipertensos, según su clasificación por IMC.

**Tabla 22. POBLACION NO HIPERINSULINEMICA CON TTOG NORMAL;
GLUCEMIA E INSULINEMIA, SEGUN IMC:**

	NO OBESOS		OBESOS	
	NT (n=30)	HTA (n=28)	NT (n=10)	HTA (n=26)
GLUCEMIA (mg/dl)				
Basal	88.33±1.16	93.92±1.26	96.1±3.03	95.46±1.3
120'	82.7±3.19	94.28±4.33	88.8±8.18	108.4±3.2
	**		*	
INSULINEM. (μu/ml)				
Basal	8.14±0.42	7.22±0.55	11.69±0.66	8.66±0.56
120'	23.44±2.72	34.06±2.85	26.51±4.3	42.9±2.83
	**		**	

Las correlaciones entre metabolismo HC, TA e IMC en el conjunto de la población No Hiperinsulinémica se expresan en la Tabla 23.

Tabla 23. CORRELACIONES ESTADISTICAS ENTRE METABOLISMO HC, TA E IMC EN LA POBLACION NO HIPERINSULINEMICA GLOBAL

(p<0.05):

	TA S. (mmHg)	TA D. (mmHg)	IMC
IMC	0.3	0.3	
GLUC. (mg/dl)			
Basal	0.3	0.3	0.3
120'	0.3	0.3	0.3
INS. (μU/ml)			
Basal	-	-	0.4
120'	0.3	0.3	0.2

La Glucemia Basal se correlaciona, en hipertensos, con la TA Sistólica y el IMC (r=0.3, r=0.3; p<0.05); en los controles, con la TA (Sistólica y Diastólica) y el IMC (r=0.3, r=0.3, r=0.5; p<0.05). No fue significativa la relación positiva entre las

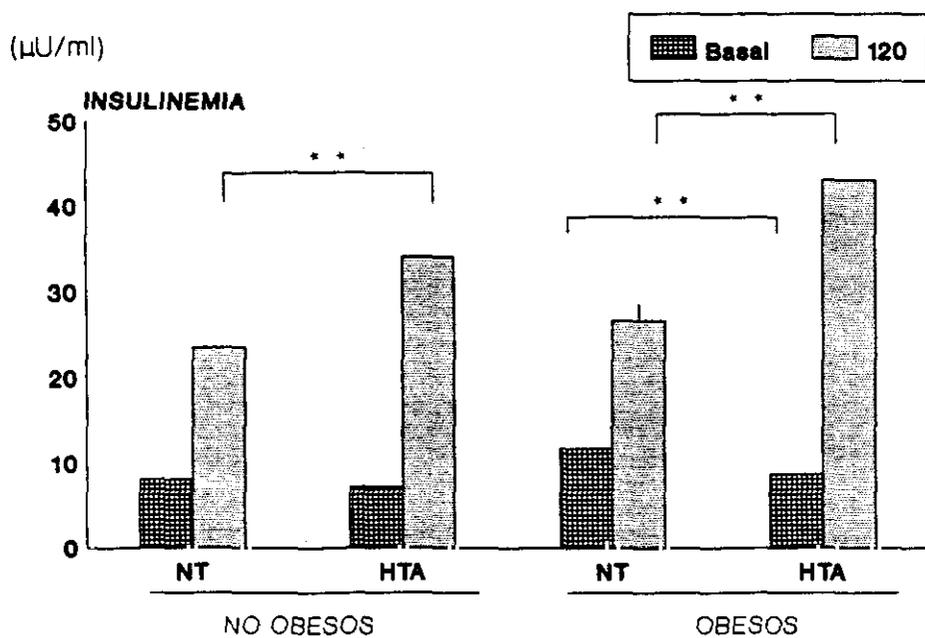
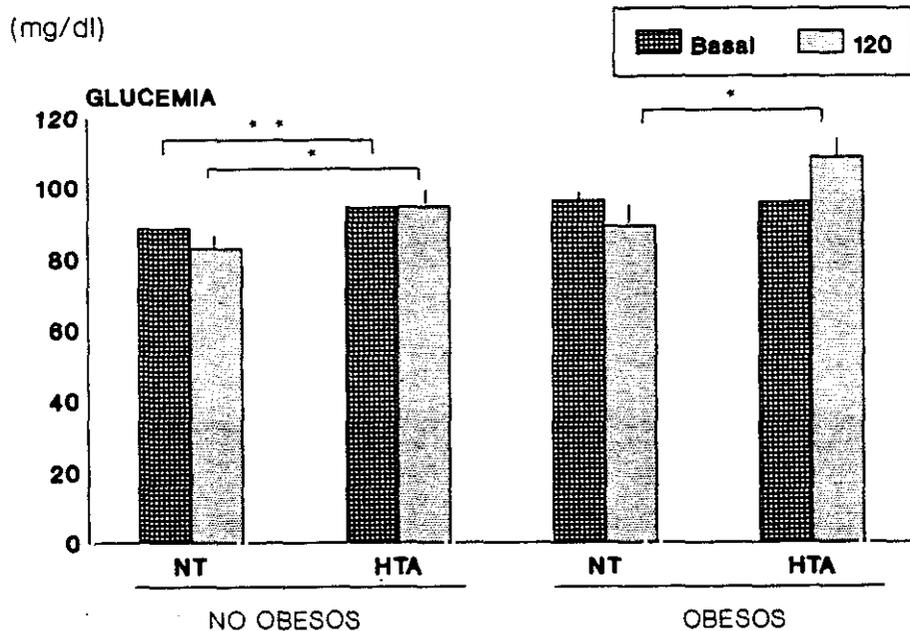


Figura 21. Estudio comparativo del metabolismo Hidrocarbonado en sujetos No Hiperinsulinémicos con respuesta Normal al TTOG, subclasificados según su IMC: Normotensos vs Hipertensos.

cifras de TA y la Insulinemia en ambos tiempos, ni en pacientes ni en controles.

Por último, en la Tabla 24 observamos que la mayor respuesta Insulinémica de los hipertensos a las dos horas del TTOG no tiene correlación estadística con el IMC.

Tabla 24. CORRELACIONES SIGNIFICATIVAS ENTRE INSULINEMIA E IMC, EN LA POBLACION NO HIPERINSULINEMICA ($p < 0.05$):

r	HIPERTENSOS	NORMOTENSOS
INSULINEMIA: (μ U/ml) Basal:	0.4	0.6
120':	-	0.3

IV.4.2. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO HIPOTENSOR EN EL METABOLISMO HC:

En la Tabla 25 se recogen las cifras medias de Glucosa e Insulina de los hipertensos No Hiperinsulinémicos, según recibieran o no tratamiento farmacológico antihipertensivo. Globalmente, los pacientes tratados tienen una Glucemia Basal superior a los no tratados ($p < 0.05$); Las diferencias en la Insulinemia (Basal y 120´) carecen de significación (Tabla 25 y Figura 22).

Tampoco son significativas las diferencias encontradas al estudiar la influencia de los distintos tipos de fármacos antihipertensivos.

Tabla 25. COMPARACION DEL METABOLISMO HC EN HIPERTENSOS NO HIPERINSULINEMICOS, CON Y SIN TRATAMIENTO FARMACOLOGICO ANTIHIPERTENSIVO:

	HTA SIN Tº (n=10)	HTA CON Tº (n=67)	p
GLUCEMIA (mg/dl)			
Basal	95±2	101±2	<0.05
120´	108±10	121±6	N.S.
INSULINEMIA (µU/ml)			
Basal	8±1	8±0.4	N.S.
120´	41±10	39±2	N.S.

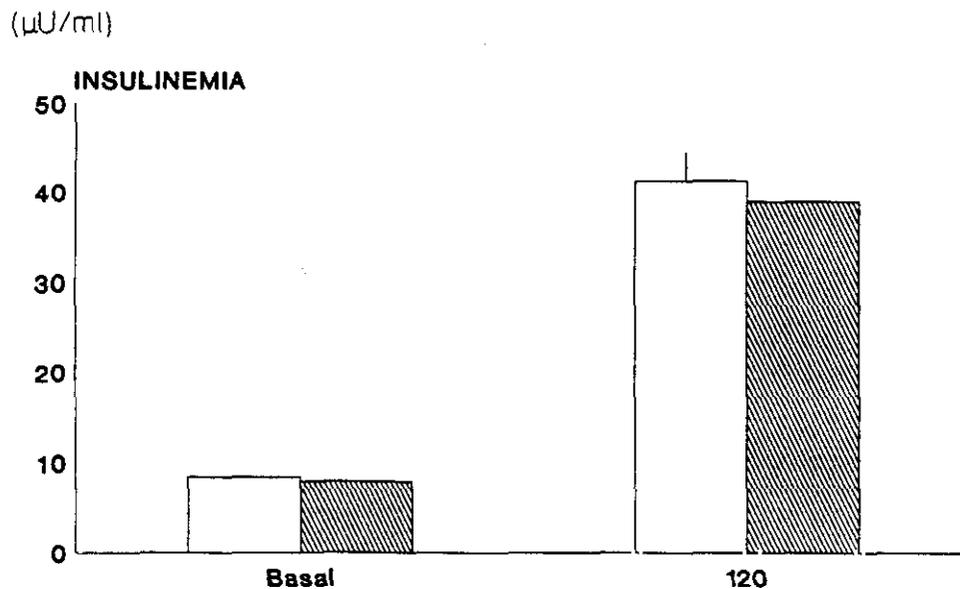
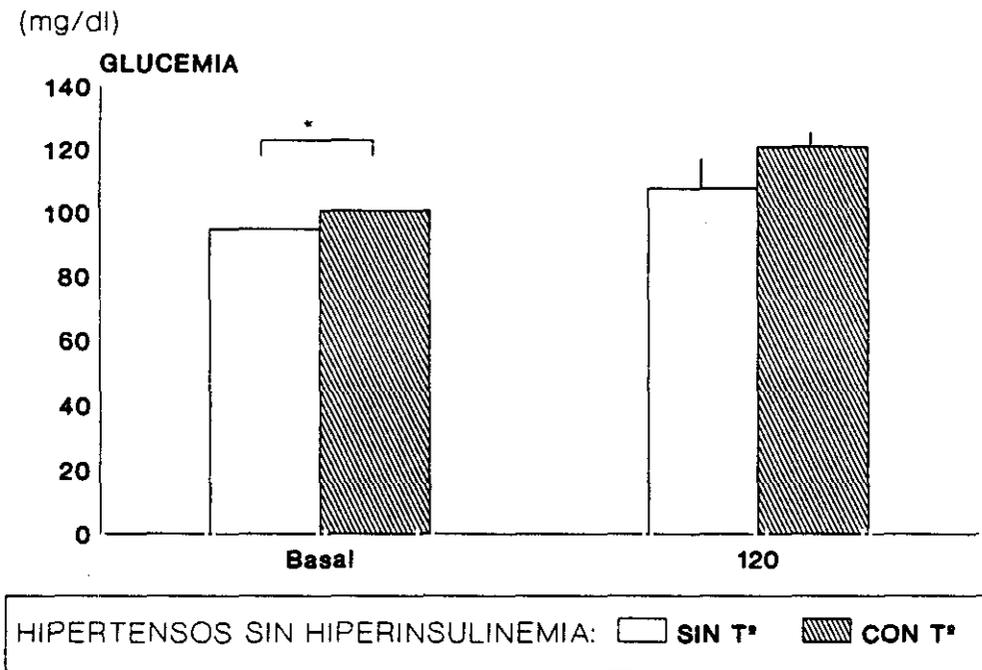


Figura 22. Glucemia e Insulinemia en hipertensos No Hiperinsulinémicos: comparación de la respuesta al TTOG entre los pacientes tratados con fármacos antihipertensivos y aquellos controlados sólo con medidas higiénico-dietéticas.

IV.4.3. METABOLISMO LIPIDICO E INSULINEMIA EN INDIVIDUOS SIN HIPERINSULINEMIA: NORMOTENSOS vs HIPERTENSOS.

Los hipertensos presentan cifras significativamente superiores en los niveles de TRG, CT, LDL y, principalmente, en los índices CT/HDL y LDL/HDL ($p < 0.001$ en ambos), vs los sujetos control (Tabla 20).

El estudio de correlaciones entre el metabolismo lipídico, HC, TA e IMC del conjunto de la población No Hiperinsulinémica se detalla en la Tabla 26.

Tabla 26. CORRELACIONES ESTADISTICAS ENTRE METABOLISMO HC, LIPIDICO, TA E IMC EN LA POBLACION NO HIPERINSULINEMICA ($p < 0.05$):

26A) POBLACION GLOBAL:

r	TRG mg/dl	CT mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	CT/ HDL	LDL/ HDL	CT/ TRG
IMC	0.4	0.4	-	0.3	0.3	0.3	-0.3
GLUC mg/dl							
Basal	0.3	0.3	-	0.2	0.4	0.4	-
120'	-	0.3	-	0.3	0.3	0.3	-
INSUL μ U/ml							
Basal	0.3	-	-	-	-	-	-0.3
120'	-	-	-	-	-	-	-
TA mmHg							
S.	-	0.3	-	0.3	0.3	0.3	-
D.	0.2	0.2	-	0.2	0.4	0.4	-

(Tabla 26, Continuación)

26B) HIPERTENSOS:

r	TRG mg/dl	CT mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	CT/ HDL	LDL/ HDL	CT/ TRG	IMC
IMC	0.3	-	-	-	-	-	-0.3	-
GLUC mg/dl								
Bas.	-	-	-	-	0.3	0.3	-	-
120'	-	0.3	-	0.3	-	-	-	0.3
INS. μ U/ml								
Bas.	0.3	-	-	-	-	-	-	0.4
120'	-	-	-	-	-	-	-	-

26C) NORMOTENSOS:

r	TRG mg/dl	CT mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	CT/ HDL	LDL/ HDL	CT/ TRG	IMC
IMC	0.7	0.7	-	0.5	0.7	0.7	-	-
GLUC mg/dl								
Bas.	-	-	-	-	0.4	0.4	-	0.5
120'	-	-	-	-	-	-	-	-
INS μ U/ml								
Bas.	0.6	0.4	-	-	0.6	0.5	-0.5	0.6
120'	-	-	-0.4	-	-	-	-	0.3

En los controles, existe una correlación estadística de la Insulinemia Basal con TRG, CT, e índices: CT/HHDL, LDL/HDL y CT/TRG; también es significativa la relación inversa entre Insulinemia 120' y HDL (Tabla 26C).

En los pacientes, la Insulinemia Basal se correlaciona directamente con los TRG. El 93% de los hipertensos sin Hiperinsulinemia recibe tratamiento farmacológico, lo que puede influir en el hallazgo de peores coeficientes de correlación (Tabla 26B).

IV.4.4. POBLACION DE ADULTOS JOVENES NO HIPERINSULINEMICOS.

IV.4.4.a) ESTUDIO DEL METABOLISMO HC: NORMOTENSOS vs HIPERTENSOS:

Estudiamos un conjunto adultos jóvenes (edad menor o igual a 40 años) cuyos niveles de Insulinemia se clasificaban dentro del rango normal -No Hiperinsulinémico-, tanto en el momento Basal como a los 120', en el TTOG. Un total de 26 normotensos y 19 hipertensos (tiempo de evolución de su HTA: 5±2 años) cumplían estas características, y constituyeron dos subgrupos comparables (de similar edad, sexo e IMC) cuyos datos principales se recogen en la Tabla 27.

Los niveles de Glucemia (Basal y 120') fueron discretamente superiores, sin significación, en hipertensos vs controles; la Insulinemia en ayunas fue similar, pero sí se advierten cifras de Insulina sérica superiores y casi significativas ($p < 0.1$) en los hipertensos tras dos horas del TTOG (Tabla 27 y Figura 23).

El 100 % de los hipertensos jóvenes sin Hiperinsulinemia

**Tabla 27. DATOS GENERALES, METABOLISMO HC Y LIPIDICO EN
ADULTOS JOVENES NO HIPERINSULINEMICOS: NORMOTENSOS
vs HIPERTENSOS:**

	NT (n=26)		HTA (n=19)		p
Edad (años)	30±1		33±1		<0.1 (Casi S)
Sexo	n	%	n	%	
VARONES	12	46	10	53	N.S.
MUJERES	14	54	9	47	N.S.
T.A. (mmHg)					
SISTOLICA	107±2		143±4		<0.001
DIASTOLICA	68±2		94±3		<0.001
GLUCEMIA (mg/dl)					
Basal	91±3		92±2		N.S.
120´	85±6		91±5		N.S.
INSULINEMIA (µU/ml)					
Basal	9±0.4		8±0.5		N.S.
120´	23±3		32±3		<0.1 (Casi S)
Clasif. IMC %					
NO OBESOS	88		71		N.S.
OBESOS	12		29		N.S.
Clasif. TTOG %					
NORMAL	92		100		N.S.
INTOLERANCIA	4		0		N.S.
DIABETES	4		0		N.S.
LIPIDOS mg/dl					
TRG	75±7		99±23		N.S.
CT	201±6		204±10		N.S.
HDL	73±4		56±5		<0.05
LDL	122±12		126±10		N.S.
CT/HDL	3±0.2		4±0.3		<0.01
LDL/HDL	2±0.1		2±0.2		<0.01
CT/TRG	3±0.3		3±0.4		N.S.

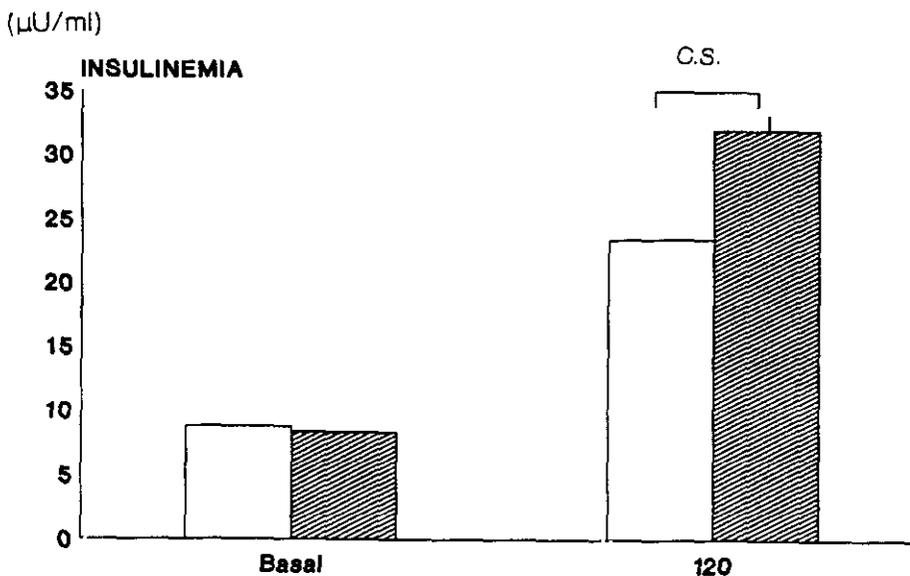
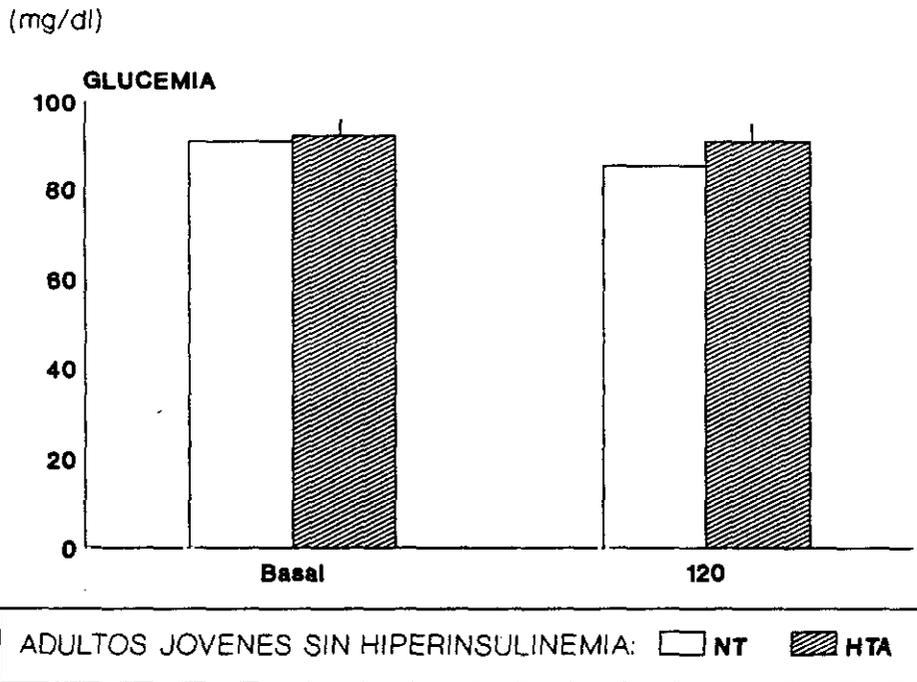


Figura 23. Comparación de la Glucemia e Insulinemia, Basal y tras 120' del TTOG, entre adultos jóvenes No Hiperinsulinémicos con y sin hipertensión.

manifestaron respuesta al TTOG dentro del rango Normal. (Tabla n° 27). Por tanto, en la HTA existe una mayor respuesta Insulinémica a los 120', independientemente de la edad, el IMC y la Intolerancia HC, que aparece tempranamente en el hipertenso joven y que se manifiesta incluso cuando las cifras de Glucemia e Insulinemia son estrictamente normales.

Por último, en esta población -globalmente considerada- destaca una correlación directa significativa entre la Insulinemia a los 120' del TTOG y la TA Diastólica ($r= 0.31$, $p<0.05$), que carece de significación cuando se considera a los sujetos con y sin HTA.

IV.4.4.b) INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

ANTIHIPERTENSIVO EN EL METABOLISMO HC:

Dado el pequeño tamaño de la muestra, no se pudo efectuar la comparación estadística de los niveles de Insulinemia entre los hipertensos sin ($n=4$) y con ($n=15$) tratamiento farmacológico antihipertensivo, si bien tienden a ser similares: I. Basal: 8 ± 1 vs 8 ± 0.4 $\mu\text{U/ml}$; I. 120': 41 ± 6 vs 39 ± 2 $\mu\text{U/ml}$).

IV.4.4. METABOLISMO LIPIDICO EN JOVENES SIN HIPERINSULINEMIA:

NORMOTENSOS vs HIPERTENSOS:

Según se observa en la Tabla 27, el subgrupo con HTA manifiesta, vs los controles, valores superiores de los índices CT/HDL y LDL/HDL ($p<0.01$ en ambos), conjuntamente con menores cifras, también de modo significativo, de HDL ($p<0.05$).

Por consiguiente, también entre nuestra población más joven y sin Hiperinsulinemia, los hipertensos poseen una mayor respuesta insulinémica a las dos horas del TTOG y una cifra media

de HDL estadísticamente inferior.

Por último, en el estudio de correlaciones entre metabolismo lipídico e HC, efectuado sobre la población global, existe una correlación inversa entre la Glucemia Basal e Insulinemia 120' con el HDL ($r=0.4$, $r=-0.4$; $p<0.05$ en ambos), y entre éste y la TA Diastólica ($r=-0.5$; $p<0.05$).

Las correlaciones estadísticas encontradas en los controles se recogen en la Tabla 28. En los hipertensos, lo que existe es una asociación del propio diagnóstico de HTA -pero no de las cifras de TA- a mayores niveles de Insulinemia 120' e inferiores de HDL; en ellos, la Glucemia Basal, pero no la Insulinemia, se correlaciona con el IMC ($r=0.5$; $p<0.05$).

Tabla 28. CORRELACIONES ESTADISTICAS ENTRE METABOLISMO LIPIDICO, HC E IMC EN NORMOTENSOS JOVENES SIN HIPERINSULINEMIA (P<0.05):

r	TRG mg/dl	CT mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	CT/ HDL	LDL/ HDL	CT/ TRG
IMC	0.6	0.6	-	-	0.6	0.6	-
GLUC. mg/dl							
Basal 120'	-	0.4	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-0.6	-0.6	-
INS. μU/ml							
Basal 120'	0.5	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-

V. DISCUSION.

La HTA, Intolerancia a la Glucosa o DMNID y Obesidad son entidades extremadamente frecuentes en las sociedades industrializadas (192). Numerosos estudios epidemiológicos han confirmado la la gran frecuencia con que se asocian esas tres condiciones patológicas en el mismo individuo, compartiendo como característica común la presencia de un defecto del metabolismo HC conjuntamente a RI y/o HI (86, 87, 88, 103, 179, 192). Todas estas entidades clínicas suelen coexistir con diversos tipos de dislipemias. La situación clínica en la que todos confluyen, dado el alto riesgo cardiovascular que conlleva, ha sido denominada "Cuarteto mortal" por algunos autores (89).

A pesar de no ser considerada una hormona presora, se ha postulado que la Insulina puede elevar la presión arterial a través de varios mecanismos, y que podría ser el nexo subyacente a todos los componentes clinico-analiticos del llamado "Síndrome X o de Insulinorresistencia" (HTAE, Intolerancia HC, HI/RI, Hipertrigliceridemia, descenso del HDL y vasculopatía) (17, 113, 139).

* INTOLERANCIA HC y RI EN EL HIPERTENSO ESENCIAL.

En 1985, Modan y cols. (129) observaron una relación entre Intolerancia HC y TA Sistólica y Diastólica, siendo además especialmente significativa la relación de estas con la respuesta Hiperinsulinémica; ello les llevó a pensar en la existencia de una Resistencia periférica a la acción de la Insulina en la HTAE, hallazgo confirmado con posterioridad por numerosos trabajos y

autores (31, 32, 48, 49, 160, 162) , y recopilado por un reciente metaanálisis que estudia los niveles de Insulina Basal en individuos euglucémicos (35).

Sin embargo, aún son muy pocos los trabajos que, como el nuestro, han considerado simultáneamente la influencia de la edad y la obesidad (61) así como el estudio lipídico; se desconoce también si la HI/RI es causa o consecuencia de la HTA, y cuáles son sus bases moleculares.

En nuestro estudio, el análisis de la población global confirma que el conjunto de pacientes hipertensos -con y sin tratamiento farmacológico -posee cifras superiores de Glucemia (Basal y 120' post TTOG), de forma altamente significativa, frente al total de sujetos control con normotensión ($p < 0.001$ en ambos tiempos); e igualmente sucede con la Insulinemia, también en ambos tiempos ($p < 0.001$).

La fuerte asociación hallada entre Obesidad, Intolerancia Hidrocarbonada e Hipertensión ha sido demostrada en numerosos trabajos (19, 25, 30, 32, 52, 61, 70, 89, 121, 168). Modan y cols., en 1985, encontraron que el 60% de los hipertensos era Obeso y que el 53% de los hipertensos presentaba Intolerancia a la Glucosa (129). En nuestro estudio el porcentaje de Obesidad entre los pacientes hipertensos es aún mayor: 71% frente al 41% en normotensos ($p < 0.001$) y, además, el 46% de los sujetos con HTA manifestaban respuesta Patológica al TTOG. Durante los últimos años se ha señalado insistentemente que la frecuencia con que en la población hipertensa aparecen DMNID o Intolerancia Hidrocarbonada e Hiperinsulinismo podría atribuirse simplemente a una mayor incidencia de Obesidad (129, 160, 167). Sin embargo, otros estudios bien controlados encuentran una relación entre

HTA, Intolerancia HC e Hiperinsulinismo independiente de la obesidad o de la terapéutica utilizada (84, 97, 137, 148, 150, 168, 174). El grupo de Ferranini estudió la Tolerancia HC en grupo de 13 pacientes hipertensos esenciales sin tratar y sin Obesidad y 11 controles normotensos. Utilizando un TTOG encontró que los niveles de Glucemia e Insulinemia Basales eran similares en los dos grupos; sin embargo en el control de las dos horas, ambas variables, Glucosa e Insulina séricas, eran más elevadas en los hipertensos de forma significativa; todos los valores de Glucemia e Insulinemia durante la prueba fueron superiores, aún los considerados dentro de los límites normales, en los pacientes con HTA (48, 49).

Siguiendo el mismo método que en el trabajo anterior, y para obviar la influencia de la Obesidad, efectuamos un análisis del comportamiento metabólico HC en un subgrupo poblacional constituido exclusivamente por sujetos sin Obesidad, 58 con hipertensión y 37 sin ella; aquellos con hipertensión también manifestaban cifras estadísticamente superiores de Glucemia e Insulinemia, tanto Basales como a las dos horas después de la Sobrecarga Oral de Glucosa, respecto de los controles sin HTA. Comprobamos por tanto que el trastorno del metabolismo HC en los hipertensos no es solo dependiente de la Obesidad, y, de hecho, en el 22% de los hipertensos No Obesos hemos encontrado respuesta Patológica al TTOG, frente a sólo el 3% de Intolerancia en normotensos de idéntico IMC. Estos hallazgos sugieren, según apuntaba el grupo de Ferranini, que los hipertensos necesitan producir y liberar más cantidad de Insulina para mantener niveles de Glucemia iguales o superiores a los no hipertensos, lo que se traduciría en que los primeros tienen menor capacidad de

captación de Glucosa por los tejidos periféricos, probablemente por la existencia de una Resistencia Insulínica en la HTA. Pero si bien esta Resistencia Insulínica e Hiperinsulinismo es incrementada por la Obesidad, también es independiente de ella, según nuestros resultados confirman.

*** HIPERINSULINISMO:**

Niveles altos de Glucemia unidos a niveles paralelamente elevados de Insulinemia son indicativos de un estado de Resistencia a la Insulina, a consecuencia del cual se induce una hiperrespuesta pancreática que intenta compensar dicha situación periférica; de este modo, el Hiperinsulinismo se produciría para conservar dentro de la normalidad la homeostasis del metabolismo hidrocarbonado.

En nuestro estudio, se halló Hiperinsulinismo, en situación Basal, en el 44% de todos los hipertensos frente a 23% en el total de normotensos; la diferencia se incrementa aún más al considerar el Hiperinsulinismo a las dos horas posteriores al TTOG: 50% en pacientes con HTA frente a sólo un 11% en controles sin ella. Similarmente, entre los sujetos No Obesos, encontramos que el porcentaje de Hiperinsulinismo se multiplica por 5 (I. Basal) y por 7 (I. 120') en los hipertensos, respecto a los controles; esto sugiere igualmente que la RI /HI es un estado presente en el hipertensos esencial que, aunque influenciado e incrementado por la obesidad, es independiente de ella.

* POBLACION HIPERINSULINEMICA.

En nuestra subpoblación Hiperinsulinémica, el grupo hipertenso presentaba, partiendo de niveles de Insulinemia semejantes a los del grupo normotenso, niveles significativamente más elevados de Insulina 120' después de la Sobrecarga Oral de Glucosa con respecto al grupo control, y se detectó Intolerancia a la Glucosa en el 47% de los hipertensos frente a un 18% en controles. El grupo de Ferranini ha descrito en hipertensos sin obesidad una respuesta exagerada y retrasada en el tiempo (superponible al patrón de la DMNID) en la que ocurre una respuesta al TTOG similar (48, 49, 64).

Por tanto, constatamos la asociación, independiente del IMC, entre Hiperinsulinemia -principalmente tras dos horas post TTOG- e HTA, si bien es cierto que, como ya han apuntado algunos autores (61, 171) y como también sucede en nuestro estudio, no todos los pacientes hipertensos son Insulinoresistentes ni todos los sujetos con Resistencia Insulínica y/o Hiperinsulinismo tienen elevada la presión arterial: nosotros encontramos Hiperinsulinismo en un 44% o 50% del total de nuestros hipertensos esenciales, según se cuantifique en el momento Basal o a los 120' del TTOG respectivamente; La recién creada "Fundación Española para el Estudio de las Enfermedades Cardiovasculares" ha sugerido que la Resistencia a la Insulina aparece, globalmente, hasta en un 60% de los hipertensos esenciales (Reunión Internacional sobre HTA y Resistencia a la Insulina, Diciembre de 1993. Madrid).

Diferentes hipótesis de predisposición genética intentan explicar este fenómeno, sin embargo la razón de las variaciones

individuales sigue hoy sin aclarar (75, 139, 160, 161, 196).

Por otro lado, el interrogante clave sobre el tema que nos ocupa, esto es, si la Insulinorresistencia y/o Hiperinsulinismo es causa o consecuencia de la hipertensión arterial, sigue siendo objeto de controversia. Los estudios más recientes (61) afirman que para que la HTA conduzca a Insulinorresistencia se deben cumplir al menos dos condiciones: que el flujo sanguíneo a los tejidos se reduzca crónicamente en el principal lugar donde ocurre la Resistencia Insulínica: el músculo esquelético, y que en dicha localización el descenso crónico del flujo produzca disminución en la captación de Glucosa; no obstante, estas condiciones se producen preferentemente en la HTA crónica de larga evolución. Sin embargo, otros trabajos actuales han encontrado IR en fases menos evolucionada de HTAE, cuando el flujo sanguíneo periférico aún no está disminuido (54, 61, 77, 148, 176), hallazgo del todo coherente con los resultados obtenidos en nuestra población: en ella, ADULTOS JOVENES HIPERINSULINEMICOS de idéntica edad y sin diferencia en cuanto a sexo e IMC, mostraban diferencias apreciables en el grupo hipertenso; partiendo de Glucemias Basal y 120' semejantes, este grupo tenía cifras estadísticamente superiores de Insulinemia a lo largo de toda la prueba de Sobrecarga Oral, con una distribución de Intolerancia Hidrocarbonada sin cambios.

De este modo, en nuestro estudio se refleja que la Hiperinsulinemia no solo se asocia como factor independiente a la HTA sino que, además, aparece ya - desde una época temprana - en el joven hipertenso de poco tiempo de evolución y, por tanto, no depende necesariamente de las alteraciones vasculares periféricas consecutivas a un proceso hipertensivo crónico de

larga duración. Asimismo, apuntaría hacia la segunda hipótesis más controvertida actualmente, es decir, a la posibilidad de que por diversos mecanismos (estimulación del SNS, incremento de la actividad presora de la Angiotensina II. etc.) la Hiperinsulinemia sea causa de HTA (61, 148, 160). Así, aunque numerosos estudios han detectado la asociación entre TA e Insulinemia, tanto en hipertensos Obesos como en los que no lo son (19, 101, 150, 168, 189)), aún son muy pocos los estudios que, como el nuestro, han considerado simultáneamente la influencia de la edad y la obesidad (61), requiriéndose la confirmación de estos resultados con más estudios futuros en grandes poblaciones de jóvenes.

*** POBLACION NO HIPERINSULINEMICA:**

En el estudio comparativo que hemos efectuado entre pacientes (n=77) y controles (n=43) No Hiperinsulinémicos destaca que, aunque los niveles de Insulinemia en ambos tiempos se encuentran en límites rigurosamente normales, la Insulinemia 120' (que en todos nuestros grupos de estudio es la que más fuertemente aparece asociada a la HTA), también es notablemente más elevada entre los hipertensos ($p < 0.001$), no así en el tiempo Basal. Ello se detecta tanto en sujetos Obesos como en los que no lo son.

Entre los sujetos sin obesidad ni Hiperinsulinemia y con TTOG Normal, la Insulinemia a los 120' sigue siendo estadísticamente superior en hipertensos que en normotensos ($p < 0.01$). El interés de este hallazgo radica en que, si bien algunos grupos de trabajo han encontrado resultados similares (77, 148), en otros las diferencias en las cifras de Insulinemia carecen de

significación (79). El grupo de Ferranini (48, 49, 51), al investigar una pequeña población de pacientes hipertensos No Obesos ni Diabéticos frente a controles de igual edad e IMC, observo que, tras un TTOG, las Glucemias Basales eran similares en hipertensos y en controles; sin embargo, los valores obtenidos a los 120' eran más elevados significativamente en aquellos con HTA. No obstante, tanto los valores Basales como los observados a las dos horas se situaban dentro del rango normal. Este grupo de trabajo cuantificó la Resistencia a la Insulina en estos sujetos No Hiperinsulinémicos mediante la técnica del "Clamp Euglucémico" y, aunque la utilización de la Glucosa fue significativamente inferior en los hipertensos que en los controles, no observaron diferencias estadísticas en las cifras de Insulinemia detectadas en los distintos tiempos del "Clamp".

En nuestro estudio, las superiores Insulinemias 120' observadas en hipertensos se confirman cuando, para obviar además influencia de la edad, analizamos este dato en un conjunto formado exclusivamente por jóvenes sin Hiperinsulinemia de igual sexo, IMC y edad: en ellos, la principal diferencia se encontró asimismo en la Insulina 120' post TTOG ($32 \pm 3 \mu\text{U/ml}$ vs $23 \pm 3 \mu\text{U/ml}$; $p < 0.1$, casi signif.), careciendo de toda significación las diferencias en los restantes parámetros del metabolismo HC.

EN RESUMEN, hemos encontrado que las mayores cifras de Insulinemia -principalmente a los 120'- se asocian de modo constante a la HTA, tanto en población Hiperinsulinémica como en No Hiperinsulinémica, tanto en obesos como en delgados, y ello independientemente de la edad y sexo. Estos resultados apoyan el carácter primario de la HI/RI presente en un importante

porcentaje de hipertensos esenciales.

* CORRELACION ENTRE INSULINEMIA Y TA :

Múltiples estudios han detectado una correlación positiva entre presión sanguínea y concentración plasmática de Insulina no sólo en hipertensos Obesos (61, 108, 129, 148) sino también en Delgados (61, 150, 168), habiéndose observado, además, que la correlación entre TA e Insulina plasmática después de una Sobrecarga Oral de Glucosa puede ser independiente de la Obesidad, Intolerancia HC y la edad (129).

Sin embargo, como ya señalamos, no todos los hipertensos son Insulinoresistentes, y existen individuos con IR y/o HI cuya tensión arterial es absolutamente normal (61, 171), hallazgos que también han podido ser comprobados en nuestro estudio. De hecho, existe una gran controversia en cuanto a la posible correlación existente entre IR, HI e HTA. El grupo de Mbanya, en 1988, no encontró una buena correlación entre hipertensión e HI, ni siquiera en los hipertensos obesos con Intolerancia HC y elevados niveles de Insulinemia, e incluso detectaron cierta tendencia a una correlación inversa entre Insulina y presión arterial (116). En 1990, Grugni y cols. tampoco consiguen encontrar ninguna correlación entre Insulinemia y TA en un estudio de 100 pacientes hipertensos con Obesidad (59), mientras que otros autores lo que detectan entre las concentraciones plasmáticas de Insulina y la presión arterial es una correlación débil o inexistente (27, 79, 128).

Nosotros también encontramos correlaciones débiles entre las

cifras de TA e Insulinemia de hipertensos en todos los grupos estudiados. En nuestros hipertensos (la gran mayoría de los cuales recibe tratamiento farmacológico antihipertensivo), es el propio diagnóstico de Hipertensión Arterial -y no las cifras tensionales- el que se asocia a Insulinemias significativamente superiores. Este hallazgo coincide con los datos publicado por Nilsson y cols. en 1990, y recientemente analizados por Pool (1993), que describen una correlación estadística entre HTA e Insulinemia en hipertensos tratados.

Independientemente de la Hipertensión, la Insulinemia se correlaciona de modo directo y significativo con las cifras tensionales en los grupos control de nuestro trabajo. Así, en normotensos con HI la Insulinemia Basal se correlaciona con la TA Diastólica ($r=0.6$; $p<0.05$), y en los controles Hiperinsulinémicos con Obesidad existe, además, una relación también significativa entre Insulinemia 120' y TA Sistólica ($r=0.6$; $p<0.05$).

EN RESUMEN, en nuestra serie, la Insulinemia se correlaciona estadísticamente con las cifras de tensión arterial en los normotensos; en los hipertensos tratados, la propia Hipertensión, pero no las cifras de presión arterial, se asocia a Insulinemias superiores.

Persiste con ello la incógnita acerca de la posible correlación entre presión arterial e Hiperinsulinemia, para la que se barajan las siguientes premisas: a) si la TA, HTA e Hiperinsulinismo y/o Insulinorresistencia están relacionados, dicha correlación no es única ni lineal; b) puesto que la HTA

tiene repercusión sobre múltiples órganos, sistemas y funciones celulares, podrían ser afectados -o no- aquellos implicados en la elevación de la presión sanguínea y, así, es posible que la Hiperinsulinemia y/o Insulinorresistencia ocurran a través de los múltiples cambios que aparecen secundariamente a la HTA; c) La sola presencia o ausencia de una correlación entre tensión arterial e Hiperinsulinismo no confirma ni descarta su nexo de causalidad sobre la HTA (61, 148).

* HIPERINSULINISMO. SU INFLUENCIA EN EL METABOLISMO

LIPIDICO Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR:

Se ha demostrado que los hipertensos, tratados farmacológicamente o no, tienen una mayor prevalencia de Hiperlipoproteinemia con cifras significativamente más altas de Colesterol Total, relación CT/HDL-Colesterol y Triglicéridos plasmáticos, así como menores cifras de HDL-Colesterol, que los normotensos de similar edad e IMC (161, 162), y este hecho se reproduce para cualquier grupo de edad (17, 53, 132, 148, 154). Del mismo modo, nuestros resultados confirman que los hipertensos, en todos los grupos estudiados, presentan dislipemia (cifras significativamente superiores de TRG, CT, LDL, CT/HDL y LDL/HDL e inferiores de HDL) con mayor frecuencia que los normotensos comparables.

Al igual que otros trabajos (29, 111), los resultados del nuestro apoyan la existencia de asociación entre lípidos y tensión arterial, tanto en pacientes como en controles e independientemente de la obesidad y la edad.

Por otro lado, numerosos ensayos clínicos han encontrado una correlación fuertemente positiva entre el Hiperinsulinismo y/o Resistencia Insulínica del hipertenso esencial y la frecuente dislipemia que este presenta (54, 60, 148, 197, 200) Asimismo, la experimentación animal demuestra que las dietas que causan Insulinoresistencia elevan la TA y los TRG plasmáticos (159). El grupo de Reaven y cols. comparó un igual número de hipertensos y normotensos de similar edad e IMC, a los que sometió al TTOG; en ellos, el HDL estaba inversamente relacionado con el grado de Hiperglucemia e Hiperinsulinemia. Los resultados de nuestro trabajo son coherentes con los obtenidos en el anterior y con los publicados por otros autores (60, 83, 111, 161, 162), destacando una correlación significativa inversa de la Insulinemia 120' con el HDL y el índice CT/TRG (y de éstos con la TA Diastólica), presente en los hipertensos tanto en presencia como en ausencia de obesidad. En los hipertensos obesos, además, la Insulina 120' se relaciona directamente con los TRG y el cociente CT/HDL.

Dada la fuerte asociación entre dislipemia, HTA e Insulinemia, se ha barajado la posibilidad de que las anomalías del metabolismo lipídico que acompañan a la HTAE puedan ser consecuencia del aumento de la RI y/o HI, que se encuentra en un elevado porcentaje de hipertensos (111, 196). Etiopatogénicamente, esta asociación de factores de riesgo cardiovascular -hiperlipidemia e hipertensión arteria- se podría explicar por una serie de alteraciones comunes, que a su vez pueden verse desencadenadas o potenciadas por la Resistencia Insulínica e Hiperinsulinismo (60, 162); entre ellas las alteraciones del intercambio iónico transmembrana a través de la hiperactividad del contratransportador Sodio-Litio relacionadas

con el Hiperinsulinismo y la Resistencia a la Insulina. Diversos autores han demostrado que la concentración de TRG plasmáticos se correlaciona significativamente con la actividad de la Bomba Sodio-Litio e incluso se ha postulado que la concentración sérica de TRG haría variar las cifras de presión arterial a través de cambios inducidos a nivel del del intercambiador Sodio-Litio. (196).

Por otro lado, el sistema Adrenérgico, cuya actividad es estimulada por la Insulina (20, 39, 65, 96), interviene en el control del metabolismo de los lípidos actuando sobre la lipoproteinlipasa a nivel de la célula endotelial, regulándose así la síntesis de lipoproteínas VLDL en el hígado y su aclaramiento. De este modo, la hiperactividad simpática, situación relativamente frecuente en el hipertenso -sobre todo en el joven-, y en la HTA limitofe, podría inducir Hipertrigliceridemia, descenso del metabolismo de las LDL e inducción de la síntesis hepática de VLDL (111), actuando la HIperinsulinemia como agente favorecedor o inductor de dicha sobrestimulación adrenérgica.

Independientemente de la relevancia que la RI y el HI tengan en la fisiopatología de la hipertensión (111), el grupo de Zavaroni, así como otros trabajos (54, 196, 200) han observado que el Hiperinsulinismo se acompaña de concentraciones plasmáticas más elevadas de TRG e inferiores de HDL y, según se desprende de dicho estudio, depende de la capacidad de reserva de receptores LDL en la célula hepática el que se eleve o no la fracción lipoprotéica más aterogénica. En nuestras series, los individuos Hiperinsulinémicos (pacientes y controles) mostraban asimismo mayores cifras de TRG, e inferiores de HDL, que los No

Hiperinsulinémicos con iguales características. La presencia de hipertensión empeora estos resultados, de modo que las cifras más altas de TRG y menores de HDL se encontraron en los hipertensos Hiperinsulinémicos, y principalmente en el subgrupo joven; análogamente, los menores niveles de TRG y los más elevados de HDL se hallaron entre los normotensos sin Hiperinsulinismo y , sobre todo, entre los más jóvenes.

Nuestros datos indican, por tanto, que el hipertenso con mayor riesgo cardiovascular es el sujeto joven con Hiperinsulinemia, y ha de ser considerado en el abordaje terapéutico de estos enfermos.

EN RESUMEN, todo esto sugiere que la elevada prevalencia de dislipemia entre los pacientes con HTAE se debe a mecanismos fisiopatológicos comunes (111) (entre ellos: la Resistencia Insulínica y/o Hiperinsulinismo) en los principales factores de riesgo cardiovascular, y apoyaría la hipótesis de que la RI es el nexo subyacente (posible base etiopatogénica) en todos los componentes clínico-analíticos del llamado "Síndrome X o de Insulinorresistencia" (60, 161, 162): complejo sindrómico caracterizado por la asociación de HTAE, Intolerancia HC, Hiperinsulinismo, elevación de TRG, descenso del HDL y vasculopatía/coronariopatía y que, según nuestro trabajo demuestra, puede aparecer independientemente de la obesidad, y tempranamente en la HTA del adulto joven.

* INFLUENCIA DE LA TERAPIA FARMACOLOGICA EN EL HIPERTENSO
INSULINORESISTENTE:

La interrelación tratamiento antihipertensivo, Intolerancia HC e IR es un hecho ampliamente constatado, y que debe ser tenido en consideraión al elegir el primero de un modo individualizado.

En el momento actual, la amplia disponibilidad de fármacos permite que, al tratar hipertensos con alteración del metabolismo HC, se puedan prescribir aquellos que posibiliten incrementar la sensibilidad a la Insulina; todo ello en un intento de interrumpir la asociación entre presión arterial elevada e Hiperinsulinemia por un lado, y la aparición de lesiones ateroscleróticas que favorecen dichos factores de riesgo por otro (174).

En la población hipertensa analizada por nosotros, los pacientes tratados farmacológicamente mostraron, globalmente, mayores niveles en ambos tiempos de Glucemia e Insulinemia vs aquellos controlados únicamente con medidas higiénico-dietéticas. Los hipertensos tratados con DIUR manifestaron, frente a los que no recibían dicho antihipertensivo, cifras significativamente superiores de Insulinemia, tanto basalmente como tras dos horas del TTOG; los tratados con IECA poseían una Insulinemia inferior, también en ambos tiempos, vs los que no recibían dicho fármaco. También encontramos similares resultados en los hipertensos sin obesidad.

Estos primeros resultados apoyan la observación clásica de que los DIUR deterioran la tolerancia a la Glucosa (67, 72, 94, 107, 113, 174) y también el hallazgo, más recientemente apuntado por algunos autores (67, 94, 150) de que los DIUR

-principalmente Tiazídicos- pueden producir un incremento de la RI e HI que, conjuntamente a la elevación tensional, aparece en un elevado porcentaje de pacientes.

En nuestras series, el análisis global de los pacientes con régimen terapéutico de fármaco único (DIUR, BB, ANT.CA o IECA) revela que los tratados sólo con DIUR o sólo con ANT.CA presentan Insulinemias superiores a los que recibían solo IECA. Obtenemos resultados similares en pacientes con y sin obesidad.

Aunque la mayoría de autores coincide en que los DIUR pueden empeorar la situación de HI y RI, existe controversia acerca del mecanismo de acción de este grupo farmacológico sobre la acción de la Insulina (17, 94, 148, 149). Se ha demostrado una buena correlación entre el descenso del Potasio y el deterioro de la secreción de Insulina (67,69); la Hipopotasemia favorecida por los DIUR, principalmente Tiazidas, podría aumentar la cantidad de Proinsulina (precursor de la Insulina) secretada por el páncreas, disminuyendo la relación Insulina/Proinsulina en suero (113) y se postula que, como la actividad biológica de la Proinsulina es inferior a la de la Insulina, se produciría un defecto de la acción Insulínica que a su vez conduciría a Hiperinsulinismo. Helderman y cols. (67) han publicado como explicación posible del deterioro metabólico Hidrocarbonado facilitado por los DIUR, el que éstos pueden inhibir directamente la secreción de Insulina, mientras que los resultados de otros autores, coherentes con los de nuestro trabajo, afirman que las Tiazidas producirían incremento de la RI e HI al disminuir la sensibilidad celular a la captación de Glucosa (174), o que podrían favorecer un defecto en la utilización de la Glucosa (67).

Los IECA son -hasta el momento- los únicos fármacos en los que también otros autores (43, 95, 107, 143) han podido objetivar una mejoría en la sensibilidad a la Insulina así como un descenso del Hiperinsulinismo con su administración, tanto en sujetos No Diabéticos como en Diabéticos (tipos I y II).

En todos nuestro grupos y subgrupos de hipertensos, las Insulinemias más bajas corresponden a pacientes tratados con IECA (sólos o asociados a otros antihipertensivos); resultados coherentes a los obtenidos por el grupo de Pollare (151), que detectó un incremento del 18% en la sensibilidad Insulínica al administrar Captopril en pacientes hipertensos, junto con disminución -no significativa- en la Insulina y Glucosa Basales, pero con un descenso significativo del pico de Insulina plasmática durante el TTOG.

Las causas por las que los IECA pueden mejorar la IR y el HI aún no están claras. Algunos autores (174, 195) han postulado que pueden elevar la captación de Glucosa y mejorar la RI por un posible efecto sobre el Sistema Kinina-Kallicreína periférico, que incrementaría la biodisponibilidad de la Bradikinina en el músculo esquelético. Otras teorías indican que quizás su efecto vasodilatador facilitaría el acceso de la Insulina a la célula muscular esquelética y mejoraría así la captación de Glucosa (57).

EN RESUMEN, en nuestros grupos de estudio se observa que los DIUR inducen un aumento del Hiperinsulinismo y empeoramiento de la situación metabólica HC del hipertenso esencial y que, al contrario, la utilización de IECA favorece la mejoría de la respuesta periférica a la Insulina y descenso de la situación

Hiperinsulinémica. El hecho de que el tratamiento con IECA se acompaña de niveles más bajos de Insulinemia (Basal y 120´post TTOG) se ha podido constatar en todos nuestros grupos de pacientes; se desconoce la causa por la que los IECA pueden mejorar la respuesta Insulinémica.

VI. CONCLUSIONES.

* EL ENFERMO CON HIPERTENSION ARTERIAL, NO DIABETICO, PRESENTA UN ESTADO DE RESISTENCIA INSULINICA Y/O HIPERINSULINISMO QUE SE COMPORTA DE MODO INDEPENDIENTE A LA OBESIDAD, SI BIEN ES CLARAMENTE EMPEORADO O INCREMENTADO POR ÉSTA.

* EL HIPERINSULINISMO SE DETECTA YA EN EL HIPERTENSO JOVEN, CON UN CORTO PERIODO EVOLUTIVO DE SU HTA, Y ES, ASIMISMO, INDEPENDIENTE NO SOLO DEL IMC SINO TAMBIEN DEL SEXO Y LA EDAD.

* LA EXCESIVA RESPUESTA INSULINEMICA DEL HIPERTENSO ES MAS INTENSA -Y SIGNIFICATIVA- A LAS DOS HORAS DEL TEST DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA, EN TODOS NUESTROS SUBGRUPOS DE ESTUDIO.

* LA HIPERINSULINEMIA, ASOCIADA O NO A HTA, SE ACOMPAÑA DE CIFRAS SUPERIORES DE TRIGLICERIDOS, ASI COMO INFERIORES DE HDL-COLESTEROL. ESTA CORRELACION ES MAYOR EN EL HIPERTENSO OBESO.

EN TODOS LOS SUBGRUPOS ESTUDIADOS EL GRUPO HIPERTENSO POSEE VALORES INFERIORES DE HDL-COLESTEROL Y SUPERIORES DE TRIGLICERIDOS FRENTE AL GRUPO CONTROL Y, ADEMAS, LOS VALORES MAS EXTREMOS EN ESTE SENTIDO PERTENECEN A LOS HIPERTENSOS HIPERINSULINEMICOS.

* LA RESISTENCIA INSULINICA Y/O HIPERINSULINISMO ES EL NEXO DE UNION (O UNO DE LOS NEXOS) SUBYACENTE A TODOS LOS COMPONENTES CLINICO-ANALITICOS DEL LLAMADO "SINDROME X" (HTA ESENCIAL, INTOLERANCIA HIDROCARBONADA, HIPERINSULINISMO, ELEVACION DE TRIGLICERIDOS PLASMATICOS, DESCENSO DEL HDL-COLESTEROL Y VASCULOPATIA) INDEPENDIENTEMENTE DE LA OBESIDAD, AUNQUE CLARAMENTE AGRAVADO POR ELLA.

* EN HIPERTENSOS TRATADOS, EL PROPIO DIAGNOSTICO DE HIPERTENSION -PERO NO LAS CIFRAS TENSIONALES - SE ASOCIA A MAYOR RESPUESTA INSULINEMICA.

* LOS DIURETICOS, SOLOS O ASOCIADOS A OTROS ANTIHIPERTENSIVOS, CONDICIONAN UNA PEOR SITUACION METABOLICA HIDROCARBONADA Y UN AUMENTO DE LA RESPUESTA INSULINEMICA. EL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSION SE ACOMPAÑA DE NIVELES MAS BAJOS DE INSULINEMIA (BASAL Y 120´) EN TODOS LOS SUBGRUPOS DE POBLACION HIPERTENSA.

* EL CONTROL DE LA OBESIDAD Y LA PRESCRIPCION PREFERENTE DE INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSION COMO FARMACOS DE PRIMERA ELECCION, SON ASPECTOS PRIORITARIOS A CONSIDERAR EN EL ENFOQUE TERAPEUTICO DE LA HTA ESENCIAL.

* LA SIGNIFICACION REAL DE LA RESISTENCIA INSULINICA Y/O HIPERINSULINEMIA COMO FACTOR DE RIESGO AISLADO ESTA AUN POR DETERMINAR. SU ASOCIACION EN EL ENFERMO HIPERTENSO OBESO CON SIGNIFICATIVAS ALTERACIONES EN EL METABOLISMO HIDROCARBONADO O LIPIDICO PERMITE REDEFINIR LA HIPERTENSION ESENCIAL Y SEPARAR ESTE SUBGRUPO DE "HIPERTENSION METABOLICA".

VII. BIBLIOGRAFIA.

1. Alberti K, Dowse G, Finch C et al. Hypertension and hyperlipidaemia: Random association or cause and effect?. J Drug Dev 1991; 3 (suppl): 23-26.
2. Alcazar JM, Oliet A, Hernández E, Moreno F, Rodicio JL, Ruilope LM. Modificaciones en los niveles séricos de colesterol y glucemia en hipertensos tratados a largo plazo con medidas no farmacológicas o con un diurético sólo o asociado. Nefrología 1989; IX(Supl 1): 16(abstr).
3. Andrés R, Swerdloff R, Pozesfsky K, Coleman D. Manual Feed-Back Technique for the control of blood glucose concentration. Ed. Skoggs, JR T. Automation in analytical chemistry. Nueva York, 1966: 486-491.
4. Aranda P, López S, Aranda FJ, López de Novales E. Perfil lipídico de riesgo vascular en hipertensos según grado de severidad de la HTA. Nefrología 1991; XI(2): 32 (abstr).
5. Arbol Olmos L. Resistencia insulínica en la cirrosis hepática. Tesis doctoral 1988 (Dirección: Serrano Ríos, M..Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid).
6. Arrieta J, Batlle DC. Interacción Calcio-pH en células de músculo liso vascular. Influencia del pH en la función de la Ca-ATPASA. Nefrología 1990; X(4): 24-25.
7. Arrieta J, Batlle DC. Descenso del pH intracelular en músculo liso vascular inducido por Angiotensina II. Evidencia de que la Ca-ATPASA actúa como un intercambiador de Ca^{2+} / H^{+} . Nefrología 1990; X(4): 17a.
8. Avellanas M L, Cia Gomez P. Tratamiento farmacológico

de la hipertensión arterial en situaciones especiales.

Hipertensión 1983; 2: 53-60.

9. Bak JF. Role of insulin resistance in human pathophysiology. *Medicographia* 1991; 13(3): 19a.
10. Banshota NK, Taub R, Zellner K et al. Characterization of induction of protooncogene C-MYC and cellular growth in human vascular smooth muscle cells by insulin and IGF-1. *Diabetes* 1989; 38: 123-129.
11. Baron AD, Laako M, Brechtel G et al. Reduced capacity and capacity and affinity of skeletal muscle for insulin-mediated glucose uptake in noninsulin-dependent diabetic subjects. Effects of insulin therapy. *J Clin Invest* 1991; 87: 1186-1194.
12. Bartko D, Zuzi M, Danisova J, Brezna M. Changes in glucose metabolism before and after the onset of focal cerebral ischemia. Production of insulin. *Cesk Neurol Neurochir* 1989; 52(2): 129-133.
13. Baum N. Insulin stimulates volume absorption in the rabbit proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 1987; 79: 1104-1109.
14. Beck P. Contraceptive Steroids: Modification of carbohydrate and lipid metabolism. *Metabolism* 1973; 22: 841-845.
15. Beer N, Jacobowicz D, Beer R. Effect of amlodipine on insulin resistant hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1992; 5(5): 76A-77A.
16. Bjorntorp P, Sjostrom L. Carbohydrate storage in man: speculations and some quantitative considerations. *Metabolism* 1978; 27(2): 1853-1865.

17. Black HR. The coronary artery disease paradox: The role of hyperinsulinemia and insulin resistance and implications for therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15(5): 526-534.
18. Blackburn H, Keys A, Simonson E et al. The electrocardiogram in population studies: A classification system. *Circulation* 1960; 21: 1160-1175.
19. Bonora E, Zavaroni I, Alpi O et al. Relationship between between blood pressure and plasma insulin in non-obese and obese non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1987; 30: 719-723.
- 19'. Brands MW, Mizelle HL, Gaillard CA et al. The hemodynamic response to chronic hyperinsulinemia in conscious dogs. *Am J Hypertens* 1991; 4(1): 164-168.
20. Brandt D, Gudbrandsson T. Reflex sympathetic activation induces insulin resistance. *Am J Hypertens* 1992; 5(5): 74A-77A.
21. Buckley JP. Central cardiovascular effects of angiotensin. *Life Sci* 1977; 20: 1485-1494.
22. Bühler FR, Julius S, Reaven GM. A new dimension in hypertension: role of insulin resistance. *J Cardiovas Pharmacol* 1990; 15(5): 51-53.
23. Bursztyn M, Ben-Ishay D, Gutman A. Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats but not in deoxycorticosterone-salt or renal vascular hypertension. *J Hypertens* 1992; 10: 137-142.
24. Bursztyn M, Mekler J, Ben-Ishay D. Vanadate induced salt-sensitive hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5(5): 78A-80A.

25. Caro JF. Insulin resistance in obese and non obese man. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73 (4): 691-695.
26. Clemens AH, Hough DL, D'Oriazo PA. Development of the biostator glucose clamping algorithm. Clin Chem 1982; 28: 1899-1904.
27. Collins VR, Dowse GK, Finch CF et al. An inconsistent relation-ship between insulin and blood pressure in three Pacific island populations. J Clin Epidemiol 1990; 43: 1369-1378.
28. Creutzfeldt W, Frerichs H, Sickinger K. Liver diseases and diabetes mellitus. Prog Liver Dis 1970; 13: 371-407.
29. Criqui MH, Cowan LD, Heiss G et al. Frequency and clustering of non lipid coronary risk factors in dyslipoproteinemia the lipid research clinics program prevalence study. Circulation 1986; 73 (I): 40-50.
30. Christlieb AR, Krolewski AS, Warram JH, Soeldner JS. Is insulin the link between hypertension and obesity?. Hypertension 1985; 7(supl II): 54-57.
31. De Fronzo RA, Tobin JD, Andrés R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol 1979; 237: E214-E223.
32. De Fronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance -A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipemia and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991; 14: 173-194.
33. De Fronzo RA. The effect of insulin in renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. J Clin Invest 1975; 55: 845-855.
34. De Fronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Felber JP. The

- effect of insulin on the disposal of intravenous glucose: results from the indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes* 1981; 30: 1000-1007.
34. De Fronzo RA. The Triumvirate: B-Cell, Muscle, Liver. A Collusion Responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37: 667-679.
35. Denker PS, Pollock VE. Fasting Serum Insulin Levels in essential Hypertension. A Meta-analysis. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1649-1651.
36. Diez J, Ruilope LM, Rodicio JL. Papel del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) en la resistencia a la insulina de la hipertensión arterial. *Nefrología* 1991; XI (2): 29 (abstr).
37. Diez J, Laviades C, Mayor G. Is Insulin-like growth factor I involved in myocardial hypertrophy of essential hypertension?. *J Hypertens* 1991; 9 (6): S437-S439.
38. Donahue RP, Abbott RD, Bloom E, Reed DM. Central Obesity and coronary heart disease in men. *Lancet* 1987; 821-823.
39. Dzau VJ. Atherosclerosis and hypertension: mechanisms and interrelations ships. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15(5): S59-S64.
40. Dzau VJ, Gibbons GH. Cell biology of vascular hypertrophy in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 62(11): 30G-35G.
41. Eaton RP, Friedman N, Allen RC, Schade DS. Insulin removal in man: in vivo evidence for a receptor-mediated process. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 555-559.
42. Eckel RH, Sadur CH, Jost IJ. Deficiency of the insuline,

- glucose-mediated decrease in serum triglycerides in normolipidemic obese subjects. *Int J Obes* 1988; 12: 369-376.
43. Egan BM, Sepniakowsski K. Effects of enalapril on the hyperinsulinemic response to severe salt restriction in obese young men with mild systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 72: 53-57.
 44. Engelman GL, Boehm KD, Haskell JF et al. Insulin-like growth factors and neonatal cardiomyocyte development: ventricular gene expression and membrane receptor variations in normotensive and hypertensive rats. *Mol Cell Endocrinol* 1989; 63(1-2): 1-14.
 45. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J. Insulin resistance and tobaccoism. *Lancet* 1992; 339(8802): 1128-1130.
 46. Falholt K, Hjelms E, Jensen I et al. Intracellular metabolism in biopsies from the aorta in patients undergoing coronary bypass surgery. *Diabetes Metab* 1987; 13: 312-317.
 47. Falkner B, Hulman S, Kushner H. Metabolic correlates of blood pressure in young blacks. *Am J Hypertens* 1992; 5(5) Part.2: 74A-76A.
 48. Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. *New Engl J Med* 1987; 317(6): 350-357.
 49. Ferranini E, Haffner SM, Stern MP. Essential hypertension: An insulin-resistant state. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15(5): S18-S25.
 50. Ferranini E, Quiñones GA, Santoro D, Natali A. Potassium as a link between insulin and the renin-angiotensin-

- aldosterone system. *J Hypertens* 1992; 10(1): S5-S10.
51. Ferranini E, Simonson DC, Katz LD et al. The disposal of an oral glucose load in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Metabolism* 1988; 37: 79-85.
 52. Fontbone A. Coronary heart disease mortality risk: plasma insulin level is a more sensitive marker than hypertension or abnormal glucosa tolerance in overweight males. The Paris prospective study. *Int J Obes* 1988; 12(6): 557-565.
 53. Fuh MM, Shieh SM, Wu DA et al. Abnormalities of carbohydrate and lipid metabolism in patients with hypertension. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1035-1038.
 54. Garg A, Heldeman JH, Koffler M. Relationship between lipoprotein levels and in vivo insulin action in normal young white men. *Metab Clin Exp* 1988; 37: 982-987.
 55. Giugliano D, Salvatore T, Giuseppe P. Impaired glucose metabolism and reduced insulin clearance in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 1992; 5: 345-353.
 56. Golay A, Chen Y-Di, Reaven GM. Effects of differences in glucose tolerance on insulin's ability to regulate carbohydrate and free fatty acid metabolism in obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 1081-1088.
 57. González A, Lobón M, Fernández Soto y cols. Efectos del tratamiento a medio plazo con Nifedipina-retard en pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus no insulínodendiente. *CVR & R* 1989; 595-598.
 58. Gordon M, William W, Chin W, Shupnik MA. Regulation of angiotensinogen gene expression by estrogen. *J Hypertens* 1992; 10: 361-366.
 59. Grugni G, Ardizzi A, Dubini A, Guzzaloni G, Sartorio A,

- Morabito F. No correlation between insulin levels and high blood pressure in obese subjects. *Horm Metab Res* 1990; 22: 124-125.
59. Guyton AC. *Circulatory Physiology III. Arterial Pressure and Hypertension*. Philadelphia: WB Saunders, 1980; 1-550.
60. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP et al. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (Syndrome X). *Diabetes* 1992; 41: 715-722.
61. Hall JE. Hyperinsulinemia: A link between obesity and hypertension?. *Kidney International* 1993; 43: 1402-1417.
62. Hall JE, Herrera GA, Granger JP. Renal pathophysiology in obesity-induced hypertension. *Hypertension* 1991; 18: 395-396.
63. Hamplova V, Monhart V, Zichova M. Metoprolol and metipranolol in the treatment of hypertension. Comparison of the effects of a single dose and administration for 1 month. *Vnitr Lek* 1989; 35 (3): 256-263.
64. Harris MI. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes Care* 1989; 12: 464-474.
65. Hartford M, Wikstrand J, Wallentin I et al. Left ventricular mass in middle-aged man, relationship to blood pressure, sympathetic nervous activity, hormonal and metabolic factors. *Clin Exp Hypertens* 1983; 5: 1429-1451.
66. Harz AJ, Rupley DC, Rimm AA. The association of girth measurements with disease in 32,856 women. *Am J Epidemiol* 1984; 119(1): 71-80.
66. Health and Public Policy Committee American College of Physicians. Glycosylated hemoglobin assays in the management and diagnosis of diabetes mellitus. *Ann Intern*

- Med 1984; 101: 710-713.
67. Helderman JH, Elahi D, Anderse DK. Prevention of glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. Diabetes 1983; 32: 106-111.
 68. Hernández E, Olié A, Ruilope LM y cols. ¿Existe el hipertenso esencial sensible a la sal?. Nefrología 1989; IX (supl1): 15 (abstr).
 69. Herrera E: Bioquímica. Aspectos estructurales y vías metabólicas. 2ª Ed. Vol. 1. 1991.
 70. Higgins M, Kannel WB, Garrison R et al. Hazards of obesity: the Framingham experience. Acta Med Scand 1989; 723: 23-25.
 71. Himsworth HP, Kerr RB. Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus. Clin Sci 1942; 4: 120-152.
 72. Houston MC. Adverse effects of antihypertensive drug on glucose intolerance. Cardiol Clin 1986; 4: 117-135.
 73. Hubert HB, Feinleib M, Mc.Namara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease : A 26-year follow-up of participants in the Framingham heart study. Circulation 1983; 63: 968-972.
 74. Hunt SC, Hasstedt SJ, Kuida H et al. Genetic heritability and common environmental components of resting and stressed blood pressures, lipids and body mass index in Utah pedigrees and twins. Am J Epidemiol 1989; 129(I): 625-638.
 75. Hunt SC, Wu LL, Hopkins PN et al. Apolipoprotein, low density lipoprotein subfraction, and insulin associations with associations with familial combined hyperlipiuremia

- study of Utah patients with familial dyslipidemic hypertension. *Arteriosclerosis* 1989; 9(3): 335-344.
76. Istfan NW, Plaisted CS, Bistrrian BR et al. Insulin resistance versus insulin secretion in the hypertension of obesity. *Hypertension* 1992; 19: 385-392.
77. Jiang X, Srinivason SR, Bao W, Berenson GS. Association of fasting insulin with blood pressure in children, adolescent and young adults: The Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1992; 85: 866 (abstr).
78. Jackson RA, Blix PM, Matthews JA et al. Influence of ageing on glucose homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 840-848.
79. Jackson RA, Blix PM, Matthews JA et al. Peripheral glucose uptake in young men with myocardial infarction. *Horm Metab Res* 1983; 15: 585-588.
80. Jarrett RJ, Keen H, Mc. Cartney M et al. Glucose tolerance and blood pressure in two population samples: their relation to diabetes mellitus and hypertension. *Int J Epidemiol* 1978; 7: 15-24.
81. Joint World Health Organization International Society of Hypertension Meeting: 1991 Guidelines for the prevention of hypertension and associated cardiovascular disease. *J Hypertens* 1992; 10: 97-99.
82. Julius S. Changing role of the autonomic nervous system in human hypertension. *J Hypertens* 1990; 8(7): S59-S65.
83. Julius S, Jamerson K, Mejia A et al. The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk. Tecumseh blood pressure study. *JAMA* 1990; 264(3): 354-358.

84. Julius S, Jonhson EH. Stress, sympathetic hyperactivity and essential hypertension. *J Hypertens* 1985; 4: S11-S17.
85. Kaiser N, Tur-Sinai A, Hasin M et al. Binding, degradation and biological activity of insulin in vascular smooth muscle cells. *Am J Phisiol* 1985; 249: E292-E298.
86. Kannel WB. Factores de riesgo de coronariopatia: actualización del estudio de Framingham. *Hospital Practice (ed. es.)* 1991; 6(1): 45-55.
87. Kannel WB. Office assessment of coronary candidates and and risk factor insights from the Framingham study. *J Hypertens* 1991; 9(7): S13-S19.
88. Kannel WB. Risk factors in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989. 13(1): S4-S10.
89. Kaplan NM. The deadly quartet, upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-1520.
90. Kauppinen MR, Nikkila EA. Serum lipoproteins in patients with myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1988; 74: 65-74.
91. Kendall JM, Horton RC, Howinsworth MC. Calcium antagonists and glycemc control. *J Clin Hosp Pharmacol* 1986; 11: 175-180.
92. Khoury S, Evangelopoulou C, Joshi N et al. Androgenicity and its possible relationship to insulin resistance and cardiovascular risk in healthy young women. *Am J Hypertens* 1992; 5(5) Part 2: 75A-77A.
93. Ko Y, Wieczorek H, Stiebler H et al. Insulin enhances angiotensin II induced DNA-synthesis in vascular smooth muscle cells. *Am J Hypertens* 1992; 5(5) Part 2: 76A.

94. Kochar MS, Landry KM, Ristow SM. Effects of reduction in dose and discontinuation of hydrochlorothiazide in patients with controlled essential hypertension. Arch Intern Med 1990; 150: 1009-1011.
95. Kodama J, Katayama S, Tanaka K et al. Effect of captopril on glucose concentration. Possible role of augmented postprandial forearm blood flow. Diabetes Care 1990; 13(11): 1109-1111.
96. Krieger DR, Landsberg L. Mechanisms in obesity - related hypertension: role of insulin and catecholamines. Am J Hypertens 1988; 1(1): 84-90.
97. Krzystof N, Rynkiewicz A, Furmanski J et al. Relationship between fasting plasma insulin and ambulatory blood pressure in young, non-obese normotensive subjects. J Hypertens 1991; 9: 505-507.
98. Kurtz TW, Morris RC, Pershadsingh H. The Zucker fatty rat as a genetic model of obesity and hypertension. Hypertension 1989; 13(6Pt): 896-901.
99. Kuska J, Kokot F, Pachelski J et al. The secretion of insulin in patients with arterial hypertension treated with hydrochlorothiazide. Mater Med Pol 1981; 13: 124-129.
100. Laako M, Barret-Connor E. Asymptomatic hyperglycemia is associated with lipid and lipoprotein changes favoring atherosclerosis. Atherosclerosis 1989; 9: 665-672.
101. Laako M, Sarlund H, Mykkanen L. Essential hypertension and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes. Eur J Clin Invest 1989; 19: 518-526.
102. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B et al. Distribution of

- adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. Br Med J 1984; 289: 1257-1261.
103. Larsson B, Svardsudd K, Welin L et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. Br Med J 1984; 288: 1401-1404.
104. Laviades MC, Mayor G, Díez J. ¿Está implicado el factor de crecimiento similar a la insulina en el origen de la hipertrofia miocardia de la hipertension arterial?. Nefrología 1990; X(4): 24-25.
105. Leonetti R, Germano G, Giarrizzo C. Why salt-sensitive hypertensives show a hyperinsulinemic and hyperglycemic response to an infusion?. Am J Hypertens 1992; 5: 73A-78A
106. Liang CS. Dissociation of sympathetic nervous system and adrenal medullary responses. Am J Physiol 1984; 247: E35-E40.
107. Lithell HO, Pollare T, Berne C. Insulin sensitivity in newly detected hypertensive patients: influence of captopril and other antihypertensive agents on insulin sensitivity and related biological parameters. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 15(5): S46-S49.
108. Lucas PL, Estigarribia JA, Darga LL, Reaven GM. Insulin and blood pressure in obesity. Hypertension 1985; 7: 702-706.
109. Luque Otero M, Fernández Pinilla C. Importancia de la ingesta de sodio y efecto natriurético. Nefrología 1990;

- X(1): 95-99.
110. Luque Otero M. Hipertensión arterial. Protocolos. Edit. IDEPSA, 1988.
 111. Luque Otero M. Lípidos y presión arterial. Juntos pero ¿no sincrónicos?. Med Clin (Barc) 1991; 97: 735-737.
 112. Luque M, Perez C, Alcazar J y cols. Arritmias ventriculares en hipertensos y corredores de maratón con hipertrofia ventricular izquierda. Hipertensión 1990; 7 (1): 3-7.
 113. Luque Otero M, Fernández Pinilla C. Hipertensión y Metabolismo hidrocarbonado. Edit. IDEPSA, 1991; 1-21.
 114. Luque Otero M, Fernández Pinilla C. Resistencia a la insulina e hipertensión arterial: implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas. Hipertensión. 1990; 7: 262-270.
 115. Luque M, Pérez F, Alcazar J et al. Increased ventricular ectopic activity in left ventricular hipertrophy. Am J Med 1984; 77: 118-122.
 116. Mbanya JCN, Thomas TH, Wilkinson R, Alberti KGMM, Taylor R. Hypertension and Hyperinsulinemia: a relation in diabetes but no essential hypertension. Lancet 1988; 1: 733-744.
 117. MacConell JG, Buchanan KD, Avdill J, Stout RW. Glucose tolerance in the elderly: the role of insulin and its receptor. Eur J Clin Invest 1982; 12: 55-61.
 118. MacLenaghham JM, Henderson E, Morris Ki et al. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hipertrophy. N Engl J Med 1987; 317: 787-792.

119. MacMahon SW, Blacket RB, Mac Donald GJ, Hall W. Obesity, alcohol consumption and blood pressure in Australian men and women: the national heart Foundation of Australia risk factor prevalence study. *J Hypertens* 1984; 2: 85-91.
120. Mancini M. Metabolic Disturbances and antihypertensive therapy. *J Hypertens* 1991; 9(3): S47-S50.
121. Manicardi V, Camellini L, Bellodi G. Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 1302-1304.
122. Marigliano A, Sechi LA. Is hyperinsulinemia hereditary? Study on normotensive subjects with and without family history of essential hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5: 17A-18A.
123. Maron D, Fair J, Haskell W et al. Saturated fat intake and insulin resistance in men with coronary artery disease. *Circulation* 1991; 84: 2020-2027.
124. Martinez FJ, Olsen M, Strick D et al. High fructose feeding elicits insulin resistance and hypertension in normal dogs. *Am J Hypertens* 1992; 5(5) Part 2: 78A-81A.
125. Martins JB, Kim W, Marcus ML. Chronic hypertension and left ventricular hypertrophy facilitate reduction of sustained ventricular tachycardia in dogs three hours after circumflex coronary occlusion. *Clin Res* 1985; 33: 210-214.
126. Megnien JL, Simon A, Valensi P, Flaud P, Merli I, Levenson J. Comparative effects of diabetes mellitus and hypertension on physical properties of human large arteries. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1562-1568.
127. Messerli FH, Ventura MO, Elizardi DJ, Dunn FG, Frohlich

- ED. Hypertension and sudden death. Increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1984; 77: 118-122.
128. Mitchell B, Hazuda H, Haffner S. Myocardial infarction in Mexican-Americans and non-Hispanic whites. The San Antonio Heart Study. *Circulation* 1991; 83: 45-51.
129. Modan M, Halkin H, Almog S et al. A link between hypertension obesity and glucosa intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-817.
130. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance-mechanisms, syndromes and mplications. *N Engl J Med* 1991; 325: 938-948.
131. Mondon C, Reaven G. Evidence of abnormalities of insulin metabolism in rats with spontaneous hypertension. *Metabolism* 1988; 37(4): 303-305.
132. Morrison JA, Khoury P, Kelly K et al. Studies of blood pressure in schoolchildren (ages 6-19) and their parents in an integrated school district. *Am J Epidemiol* 1980; 111: 156-165.
133. Natali A, Santoro D, Palombo C et al. Impaired insulin action on skeletal muscle metabolism in essential hypertension. *Hypertension* 1991; 17: 170-178.
134. National advisory committez on nutrition education: Proposals for nutritional guidelines for health education in Britain. *Lancet* 1983; 2: 782-785.
135. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-1057.
136. Neahring JM, Meier T, Hoffmann RG et al. Insulin does not

- antagonize forearm vascular alpha-adrenergic reactivity in man. *Am J Hypertens* 1992; 5: 17A-18A.
137. Nilson P, Lindholm L, Schersten B. Hyperinsulinemia and other metabolic disturbances in well-controlled hypertensive men and women: an epidemiological study of the Dalby population. *J Hypertens* 1990; 8: 953-959.
138. Nishimura M, Takahashi H, Matsusawa M et al. The effects of insulin and insulin-like materials in the brain on central cardiovascular regulation: with special reference to the central effects of sodium chloride. *J Hypertens* 1991; 9: 509-517.
139. O'Hare JA. The enigma of insulin resistance and hypertension. Insulin resistance, blood pressure and the circulation. *Am J Med* 1988; 84: 505-510.
140. O'Hare JA, Minaker K, Young JB et al. Insulin increases plasma norepinephrine and lowers plasma potassium equally in lean and obese men. *Clin Res* 1985; 33: 441A-442A.
141. Olefsky JM. Insulin resistance in humans. *Gastroenterology* 1982; 83: 1313-1321.
142. Oppenheimer MJ, Sundquist K, Bierman EL. Downregulation of high-density lipoprotein receptor in human fibroblasts by insulin and IGF-I. *Diabetes* 1989; 38: 117-119.
143. Paolisso G, Gambardella A, Verza M et al. ACE inhibition improves insulin-sensitivity in aged insulin-resistant hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1992; 6: 179-182.
144. Pell S, D'Alonzo CA. Some aspects of hypertension in diabetes mellitus. *JAMA* 1967; 202: 104-110.
145. Peiris AN, Hennes MI, Evans DJ et al. Relationship of anthropometric measurements of body fat distribution to

- metabolic profile in premenopausal women. *Acta Med Scand* 1988; 223(suppl 723): 179-188.
146. Pfile B, Dischaneit H. Effects of insulin on growth of human arterial smooth muscle cells. *Diabetologia* 1981; 20: 155-158.
147. Picnica-Worms D, Lieberman M. Microfluorometric monitoring of pH, in cultured heart cells: Na⁺ - H⁺ exchange. *Am J Physiol* 1983; 244: C422-C428.
148. Pool PE. The case for metabolic hypertension: is it time to restructure the hypertension paradigm?. *Progr Cardiovasc Dis* 1993; XXXVI(1): 1-38.
149. Pool PE, Seagren S, Salel A. Metabolic consequences of treating hypertension. *Am J Hypertens* 1991; 4(suppl): 494S-502S.
150. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990; 39: 167-174.
150. Pollare T, Lithell H, Selinus I et al. Sensitivity to Insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomised double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *Br Med J* 1989; 298: 1152-1157.
151. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321: 868-873.
152. Pontiroli AE, Alberetto M, Pozza G. Patients with insulinemia show insulin resistance in the absence of arterial hypertension. *Diabetologia* 1992; 35: 294-295.

153. Prados MC, Carrion A, Perdiguero M, Bordes P, Rivera F. Hipertrofia ventricular izquierda y resistencia a la insulina en la hipertensión arterial esencial. Nefrologia 1990; X(4): 19-23.
154. Prinseva O, Tjurmin A. Proliferative response of smooth muscle cells in hypertension. Am J Hypertens 1992; 5: 118S-123S.
155. Pyorala K: Relationship of glucose tolerance and plasma insulin in the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. Diabetes Care 1979; 2: 131-141.
156. Rademaker M. Low dose, twice daily captopril and frusemide: a safe, effective and flexible third line treatment regimen for hypertension. J Hum Hypertens 1989; 3(3): 173-177.
157. Ramsay LE. Obesity and hypertension. Nephron 1987; 47(1): 5-7.
158. Re RN. Emerging issues in the cellular biology of the cardiovascular system. Am J Cardiol 1988; 62 (11): 76-126.
159. Reaven GM, Ho H, Hoffman BB. Somatostatin inhibition of fructose-induced hypertension. Hypertension 1989; 14(2): 117-120.
160. Reaven GM, Hoffman BB. A role for insulin in the aetiology and course of hypertension?. Lancet 1987; 22: 435-437.
161. Reaven GM, Lemer RL, Stem MP, Farquhar JW. Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. J Clin Invest 1967 (citado por 160); 46: 1756-1767.

162. Reaven GM. Role of abnormalities of carbohydrate and lipoprotein metabolism in the pathogenesis and clinical course of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15(5): S4-S7.
163. Reaven PD, Barret-Connor E, Eldestein S. Relation between leisure-time physical activity and blood pressure in older women. *Circulation* 1991; 83: 559-565.
164. Reisin E. Sodium and obesity in the pathogenesis of hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3: 164-167.
165. Resnick LM, Barbagallo M, Gupta RK, Laragh JH. Cellular ionic basis of insulin and glucose effects in hypertension and diabetes. *Am J Hypertens* 5(5) Part 2: 77A-78A.
166. Reunión Internacional sobre HTA y resistencia a la insulina. *El médico* 1994; 18(2): 34-35.
167. Rocchini AP, Moorehead CP, Wentz E; De Remer S. Obesity-induced hypertension in the dog. *Hypertension* 1987; 9(suppl III): 64-68.
168. Rocchini AP. Insulin resistance and blood pressure regulation in obese and nonobese subjects. *Hypertension* 1991; 17: 837-842.
169. Rowe JW, Young JB, Minaker KL et al. Effects of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous activity in normal man. *Diabetes* 1981; 30: 219-225.
170. Ruilope LM. Utilidad de los inhibidores del enzima de conversión en el tratamiento de la hipertensión arterial. Simposio Internacional: Captopril y calidad de vida. Ed. CEA, S.A, 1987; 13-20.
171. Saad MF, Lillioja S, Nyomba BL et al. Racial differences

- in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N Engl J Med* 1991; 324: 733-739.
172. Sánchez M, De la Sierra A, Coca A. Hipertensión arterial y dislipemias. Implicaciones fisiopatológicas y enfoque terapéutico. *Medicina Integral* 1992; 20 (2): 85-92.
173. Santoro D, Natali A, Galvan AQ, Masoni A, Gazzetti P, Ferranini E. Glucose tolerance secretion in essential hypertension after treatment with an angiotensin converting enzyme inhibitor. *J Hypertens* 1991; 9(6): S406-S407.
174. Santucci A, Ferri C. Insulin resistance and essential hypertension: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Hypertens* 1992; 10(2): S9-S15.
175. Sato Y, Shiraishi S, Oshida Y et al: Experimental atherosclerosis-like lesions induced by hyperinsulinism in wistar rats. *Diabetes* 1989; 38: 91-94.
- 175'. Serrano Ríos M, Moy CS, Martín Serrano R et al. Incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in subjects 0-14 years of age in the Comunidad of Madrid, Spain. *Diabetologia* 1990; 33: 422-424.
176. Sewdarsen M, Jialal I, Vythilingum S. Insulin response to oral glucose in young non-obese Indian males with myocardial infarction. *S Afr Med J* 1984; 66: 523-525.
177. Shamiss A, Carroll J, Rosenthal T. Insulin resistance in secondary hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5: 26-28.
178. Shen DC, Shieh SM, Fuh MM-T, Wu DA, Chen YD, Reaven GM. Resistance to insulin -stimulated- glucose uptake in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66(3): 580-583.

179. Stamler RA, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure: findings in hypertension screenig of 1 million americans. JAMA 1978; 240: 1607-1610.
180. Stolar MW. Atherosclerosis in diabetes. The role of hyperinsulinemia. Metab Clin Exp 1988; 37: 1-9.
181. Stourt RW, Bierman EL, Ross R. Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle muscle cells. Circ Res 1975; 36: 319-327.
182. Stourt RW. Overview of the association between insulin and atherosclerosis. Metab Clin Exp 1985; 12(1): 7-12.
183. Sowinska SJ, Zgliczynsky S, Soszynski P et al. High blood pressure and hyperinsulinemia in acromegaly and obesity. Clin Exp Hypertens 1989; 11(3) 407-425.
184. Swislocki ALM, Hoffman BB, Reaven GM. Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension. Am J Hypertens 1989; 2: 419-423.
185. Troisi RJ, Weiss ST, Parker DR, Sparrow D; Young JB, Landsberg L. Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. Hypertension 1991; 17: 669-677.
186. Trovati M, Anfossi G, Cavalot F et al. Insulin directly reduces platelet sensitivity to aggregating agents. Diabetes 1988; 37: 780-786.
187. Trovati M, Massuco P, Anfossi G et al. Insulin influences the renin-angiotensin-aldosterone system in humans. Metabolism 1989; 38(6): 501-503.
188. Vander AJ. Direct effects of potassium on renin secretion and renal function. Am J Physiol 1970; 219: 455-459.
189. Verza M, D'Avino M, Cacciapuoti F et al. Hypertension

- in the elderly is associated with impaired glucose tolerance independently of obesity and glucose intolerance. *J Hypertens* 1989; 6(1): S45-S48.
190. Vessby B, abelin J, Finnson M et al. Effects of nifedipine treatment on carbohydrate and lipoprotein metabolism. *Curr Ther Res* 1983; 33: 1075-1081.
191. Vidal-Puig A, Muñoz M, escobar F. Hiperinsulinemia en los estados de hiperandrogenismo. *Endocrinología* 1992; 39(1): 13-15.
192. Vilardell M, Lima J, Fernandez-Cortijo J, Chacón P. Profilaxis y terapéutica anti-ateromatosa. Temas clínicos seleccionados, fascículo III; Edit. Edicomplet, 1ª Edic, 1991: 45-83.
193. Vicent M, Cartier R, Sassolas M et al. Blood pressure, body weight and plasma lipids in LH, LN and their F1 y F2 hybrids. *Am J Hypertens* 1992; 5(5) Part2: 78A-80A.
194. Wayne H, Jeng C, Shieh S et al. Insulin resistance and resistance and abnormal electrocardiograms in patients with high blood pressure. *Am J Hypertens* 1991; 5: 444-448
195. Wiclmayr M, Rett K, Baldermann H, Dietze G. The kallikrein-kinin sistem in the pathogenesis of hypertension in diabetes mellitus. *Diab Metab* 1989; 15: 306-310.
196. Williams RR, Hunt SC, Hopkins PN et al. Familiar dyslipemic hypertension. *JAMA* 1989; 259: 3579-3586.
197. Wilson PWF. High-density lipoprotein, low-density lipoprotein and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66: 7A-10A.
198. Yap L, Arrazola A, Soria F, Diez J. Is there increased

- cardiovascular risk in essential hypertensive with abnormal kinetics of red blood cell sodium-lithium counter transport?. *J Hypertens* 1989; 7: 667-673.
199. Zavaroni I, Dall'Aglio E, Bonora E. Evidence that multiple risk factors for coronary artery disease exist in persons with abnormal glucose tolerance. *Am J Med* 1987; 86: 609-612.
200. Zavaroni I, Bonara E, Pagliara M et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989; 320: 702-706.
201. Zemel MB, Lannucci A. Role of insulin in regulating vascular smooth muscle Ca^{2+} - ATP ase expression. *Am J Hypertens* 1992; 5: 73A-75A.
202. Zimmerman BG. Actions of angiotensin on adrenergic nerve endings. *Fed Proc* 1978; 37: 199-202.