

Reflexiones sobre la hiperinsulinemia en la hipertensión arterial

V. Giner Galvañ y J. Redón i Mas

Unidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico. Universidad de Valencia

La importancia que las alteraciones precoces del metabolismo hidrocarbonado tienen en el desarrollo de la hipertensión arterial y/o de las lesiones de órgano diana asociadas a la misma ha sido motivo de gran atención durante los últimos años. Un estado de resistencia a la acción periférica de la insulina, manifestada a nivel de sus acciones en el músculo estriado, se ha encontrado frecuentemente asociada a la hipertensión arterial formando parte primordial del llamado síndrome plurimetabólico descrito inicialmente por Reaven^{1, 2}. Pese a la gran profusión de trabajos publicados que analizan la frecuencia de insulinoresistencia y sus consecuencias, son muchas las dudas que persisten y que distan de estar aclaradas. Estos puntos oscuros se sitúan tanto en la confusión en torno a la definición de insulinoresistencia como en la consistencia de los datos que avalan sus consecuencias. La importancia de este concepto dista mucho de ser de interés puramente académico, ya que si se demostrase su papel central, aquellas medidas encaminadas a mejorar el estado de insulinoresistencia cobrarían un especial relieve para reducir la morbimortalidad asociada a la hipertensión arterial.

En primer lugar, con frecuencia existe una confusión al asumir que la presencia de hiperinsulinemia basal es el sinónimo de insulinoresistencia o viceversa. Si bien existe consenso en cuanto al concepto de insulinoresistencia, no podemos decir lo mismo a la hora de su cuantificación y categorización³ dada la profusión de diferentes métodos^{4, 5} y ausencia de valores de referencia en población general⁶. De entre los métodos directos, el *clamp* euglicémico-hiperinsulinémico ideado por De Fronzo⁷ es el considerado patrón para la cuantificación de la sensibilidad insulínica. Los métodos directos,

sin embargo, adolecen de una complejidad que limita su aplicación clínica rutinaria y, desde luego, los inhabilita para su empleo en estudios poblacionales. Ello ha llevado al empleo de métodos indirectos de menor dificultad, pero también menor exactitud, de entre los cuales el más profusamente empleado ha sido la insulinemia en diversas modalidades: basal, postprandial y tras sobrecarga oral o endovenosa de glucosa. El empleo de este parámetro adolece de serias objeciones. La insulinemia lo que realmente mide es la capacidad secretora insulínica, no la capacidad de captación tisular de glucosa dependiente de la hormona, capacidad secretora sujeta a una gran cantidad de factores hormonales, neuronales, etc., y que en casos de deterioro de las células beta da lugar a falsos resultados⁴. Cabe considerar además que la insulinemia en ayunas refleja la capacidad de la insulina para inhibir la producción hepática de glucosa (sensibilidad insulínica central), cuando lo que se pretende medir es la sensibilidad insulínica total y fundamentalmente periférica⁸. Los estudios de correlación entre valores de insulinemia basal e índice de sensibilidad insulínica determinada por el *clamp* son muy contradictorios, y en todo caso sólo explican entre el 5 % y el 25 % de la variabilidad de sus valores⁴. En la mayoría de estudios las medidas dinámicas con diversos índices derivados de las concentraciones de insulina y glucemia tras sobrecarga de glucosa también han demostrado una pobre correlación con el grado de insulinosensibilidad determinado por *clamp*⁹. El uso de diferentes metodologías justifica la obtención de diferentes conclusiones en un campo que dista mucho de estar claro. Estos diferentes resultados se explicarían porque los distintos métodos estarían midiendo distintos fenómenos, de un lado, la capacidad secretora de insulina, y de otro, el grado de sensibilidad insulínica. Conociendo las limitaciones de cada técnica debemos aplicar aquella que mejor responda a los objetivos planteados⁵. Para estudios poblacionales sería aceptable el empleo de la insulinemia¹⁰, mientras que para estudios donde la correcta caracterización de la población es crítica

Correspondencia:

J. Redón i Mas.

Hospital Clínico Universitario.

Avda. Blasco Ibáñez, 17.

46010 Valencia.

Correo electrónico: josep.redon@uv.es

(estudios genéticos, fisiopatológicos, etc.) se impone el empleo de métodos directos, más costosos pero también más exactos⁷.

En segundo lugar, la presencia de hiperinsulinemia y/o insulinoresistencia se asocia a una serie de alteraciones que pueden estar o no relacionadas en su origen con el trastorno de la insulina, pero que en cualquier caso agrupadas bajo el nombre de síndrome plurimetabólico pueden contribuir tanto a la elevación de la presión arterial como al desarrollo de lesiones orgánicas. Común a las definiciones del síndrome plurimetabólico es que al menos todas incluyen alteraciones del metabolismo hidrocarbonado o de la resistencia a la insulina, elevación de la presión arterial y triglicéridos y disminución del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL). La obesidad se incluye también frecuentemente, y las últimas incorporaciones son las que hacen mención a alteraciones del ácido úrico, del inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI), de las enzimas lipolíticas, de los ácidos grasos libres, del factor VIII y finalmente del aumento de la excreción urinaria de albúmina. El síndrome queda ahora constituido por las alteraciones que incluyen junto a la hipertensión y a la obesidad un perfil aterogénico y una situación protrombótica¹¹. El papel de cada uno de estos elementos en iniciar o perpetuar la elevación de la presión arterial y/o las lesiones vasculares asociadas no está perfectamente delimitado. Una de las principales características de este síndrome es la presencia simultánea de dos o más de las alteraciones descritas, lo que representa un verdadero fenómeno de agrupamiento (*clustering*), lo que lleva a considerar la existencia de una ligazón patogénica entre las diferentes manifestaciones, pero también a dificultar el reconocimiento del papel de cada uno de los factores presentes en el desarrollo del daño orgánico¹². Un ejemplo de ello es que en el estudio ARIC la hiperinsulinemia, el índice de masa corporal elevado y un cociente cintura/cadera anormal se agrupan con más frecuencia con varios de los otros componentes del síndrome al mismo tiempo que con cada una de las manifestaciones por separado¹³.

En tercer lugar, ¿es la hiperinsulinemia/resistencia a la insulina un factor patógena en la elevación de la presión arterial? Una de las consecuencias de la resistencia a la acción periférica de la insulina es la elevación de los niveles de insulina, la hiperinsulinemia. La insulina *per se* tiene una acción directa vasodilatadora sobre los vasos de resistencia, produciendo tras su infusión una hipotensión, que es más o menos marcada en función del estado de funcionalidad del endotelio¹⁴. Por el contrario, la elevación mantenida de los niveles de insulina tiene un efecto

presor doble: a) aumentando la reabsorción de sodio a nivel del túbulo renal, y b) ejerciendo una acción trófica en las células musculares lisas de los vasos que conduce a su hipertrofia y contribuye al remodelado vascular y finalmente a la elevación de los valores de presión. Además, la hiperinsulinemia produce disfunción endotelial por acción directa, e incrementa la actividad adrenérgica de forma indirecta. Es por todo ello que la mejoría de la resistencia a la acción periférica de la insulina obtenida mediante el ejercicio físico mantenido, o bien mediante la utilización de fármacos que la mejoran directamente, favorecen al mismo tiempo la reducción de los valores de presión arterial.

Dos grupos de fármacos utilizados inicialmente como hipoglucemiantes orales, las biguanidas y las recientemente introducidas tiazolidinedionas, tienen en su mecanismo de acción la capacidad de disminuir la resistencia periférica a la insulina¹⁵. Las biguanidas, cuyo mayor exponente es la metformina, reduce la resistencia a insulina, principalmente mediante la disminución de la síntesis de glucosa endógena, y en menor grado por el aumento de la captación de glucosa por las células. La mejoría en la resistencia insulínica se acompaña de una reducción significativa de la presión arterial (PA), junto a una mejoría del perfil lipídico^{16, 17}, tanto en diabetes tipo 2 como en el síndrome de ovario poliquístico. Además, se ha demostrado que la metformina bloquea en parte la respuesta presora ante la infusión de noradrenalina o angiotensina II¹⁸. El hecho de que la metformina no modifique los valores de PA en pacientes hipertensos sin resistencia insulínica parece abogar porque el mecanismo de acción de la metformina sobre la PA es debido en su mayor parte a la mejoría de la resistencia insulínica¹⁹. Las tiazolidinedionas son un nuevo grupo terapéutico cuyo primer representante es la troglitazona, que fue retirada tras su comercialización, introduciéndose en España recientemente la rosiglitazona. Estos fármacos aumentan la captación de glucosa por las células al unirse a un receptor nuclear, PPAR-gamma, que induce la expresión de genes involucrados en el metabolismo intermediario. Este receptor predomina en el tejido adiposo, músculo y colon, y por este mecanismo reducen la resistencia a la insulina²⁰. Se ha estudiado su impacto en los niveles de PA, demostrándose la capacidad hipotensora, especialmente en pacientes obesos e hiperinsulinémicos²¹. La mejoría de los valores de PA parece producirse tanto por la reducción de la hiperinsulinemia como por un mecanismo directo que produce un aumento del flujo sanguíneo en el músculo estriado²². Además se ha demostrado que aumentan la contractibilidad miocárdica²³, por lo que podrían ser útiles en

situación de insuficiencia cardíaca. La combinación de ambos tipos de fármacos, biguanidas y tiazolidinedionas, parece incrementar la capacidad para reducir los valores de PA²⁴. Si la mejoría de la presión arterial es consecuencia directa de la mejoría en la resistencia a la insulina o son fenómenos que coinciden en el tiempo aunque no tengan una relación patogénica directa no está del todo aclarado.

Por último, ¿cuál es el papel de la hiperinsulinemia/resistencia insulínica en el desarrollo de lesiones precoces de los órganos diana? En un trabajo publicado recientemente en esta Revista, Armario et al²⁵ analizan la relación entre niveles de insulina y la presencia de alteraciones en la masa del ventrículo izquierdo o de la excreción urinaria de albúmina en un grupo de pacientes hipertensos, la mayor parte de ellos no tratados previamente con fármacos antihipertensivos. Los autores no encuentran relación de los valores basales de insulina, o de los obtenidos a las dos horas con una sobrecarga oral de glucosa, con ninguno de los parámetros de hipertrofia o remodelado ventricular, ni con la microalbuminuria de 24 horas. Los autores analizan las discrepancias o las coincidencias de sus datos con los de los trabajos previamente publicados. ¿Dónde pueden estar las posibles explicaciones de las discrepancias? Varias son las causas que pueden explicar las diferencias, entre ellas los criterios de selección, la composición final de las poblaciones estudiadas y la metodología empleada para la estimación de la alteración del metabolismo de la insulina. La distribución de edad, la presencia o ausencia de sobrepeso y/u obesidad, la prevalencia de las alteraciones del daño orgánico y el efecto de tratamientos antihipertensivos previos son los mayores determinantes que explican las diferencias. La fuerte agregación de diversos factores de riesgo también contribuye a la confusión. Como ejemplos podemos señalar algunas diferencias entre alguno de los estudios publicados con resultados positivos y el presente de Armario et al²⁵.

Referente a la relación entre hiperinsulinemia e hipertrofia ventricular izquierda, en dos de los estudios que mostraron una asociación positiva, los de Ohya²⁶ y Verdecchia²⁷, la prevalencia de hipertrofia fue del 59 % y 48 %, respectivamente, mientras que en el de Armario la frecuencia fue del 23 %. En relación con la microalbuminuria existe una gran diferencia de los pacientes incluidos en nuestro estudio²⁸ y el de Armario. Mientras que en nuestro estudio los pacientes eran todos menores de 50 años, con un índice de masa corporal (IMC) < 27 kg/m² y no habían recibido tratamiento antihipertensivo previo, el 30 % de los aportados por Armario et al tenían un IMC > 30 kg/m² y el 21 % había re-

cibido tratamiento antihipertensivo. Además, la prevalencia de microalbuminuria y los valores medios de excreción urinaria de albúmina (EUA) en orina de 24/horas fueron inferiores en este estudio, lo que dificulta el poder encontrar asociaciones significativas.

En resumen, la contribución de la hiperinsulinemia/resistencia a la insulina al desarrollo de la hipertensión y/o de sus lesiones orgánicas dista mucho de estar aclarada. Los estudios epidemiológicos de asociación no logran discriminar la frecuente interrelación de diversos factores de riesgo que caminan frecuentemente juntos. Los mismos estudios de intervención tampoco favorecen la mejor comprensión del problema debido a que muchas de las intervenciones influyen al mismo tiempo sobre diversos factores. En cualquier caso la actuación conjunta sobre los factores de riesgo es lo que proporciona la mejor relación coste-beneficio a largo plazo y estos objetivos deben presidir nuestras actuaciones en el quehacer cotidiano del tratamiento de los pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

Bibliografía

1. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995;75:473-86.
2. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991;34:416-22.
3. Stern MP. The insulin resistance syndrome. En: Alberti KGMM, Zimmet P, de Fronzo DA, Keen H, editores. *International textbook of diabetes mellitus*. 2nd ed. John Wiley Sons Ltd; 1997. p. 255-83.
4. Ferrannini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens* 1998;16:895-906.
5. del Prato S. Measurement of insulin resistance *in vivo*. *Drugs* 1999;58 Suppl 1:3-6.
6. Chevenne D, Trivin F, Porquet D. Insulin assays and reference values. *Diabetes Metab* 1999;25:459-76.
7. de Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:214-23.
8. Hall JE, Summers RL, Brands MW, Keen H, Alonso-Galicia M. Resistance to metabolic actions of insulin and its role in hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7:772-88.
9. Hollenbeck CB, Chen N, Chen Y-DI, Reaven GM. Relationship between the plasma insulin response to oral glucose and insulin-stimulated glucose utilization in normal subjects. *Diabetes* 1984;33:460-3.
10. Hanson RL, Pratley RE, Bogardus C, Narayan KM, Roumain JM, Imperatore G, et al. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 2000;151:190-8.
11. Ali SS, Lester MA, Sowers HR. Metabolic abnormalities in hypertension. En: Oparil S, Weber M, editores. *Hypertension*. Philadelphia: Saunders Company; 2000. p. 110-8.
12. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Haffner SM. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiol Rev* 1998;20:157-72.
13. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Tyroler HA. Development of the multiple metabolic syndrome in the ARIC cohort: joint contribution of insulin, BMI and WHR. *Ann Epidemiol* 1997;7:407-16.
14. Biolo G, Toigo G, Ciocchi B, Situlin R, Guarnieri G. Slower activation of insulin action in hypertension associated with obesity. *J Hypertens* 1998;16: 1783-8.

15. Bailey CJ. Insulin resistance and antidiabetic drugs. *Biochem Pharmacol* 1999;15:1511-20.
16. Landin K, Tengborn L, Smith U. Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors. *J Intern Med* 1991;229:181-7.
17. Giugliano D, de Rosa N, di Maro G, Marfella R, Acampora R, Buinconti R. Metformin improves glucose, lipid metabolism, and reduces blood pressure in hypertensive, obese women. *Diabetes Care* 1993;16:1387-90.
18. Sundaresan P, Lykos D, Daher A, Diamond T, Morris R, Howes LG. Comparative effects of glibenclamide and metformin on ambulatory blood pressure and cardiovascular reactivity in NIDDM. *Diabetes Care* 1997;20:692-7.
19. Dorella M, Giusto M, Da Tos V, Campagnolo M, Palatini P, Rossi G, et al. Improvement of insulin sensitivity by metformin treatment does not lower blood pressure of nonobese insulin-resistant hypertensive patients with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1568-74.
20. Imura H. A novel antidiabetic drug, troglitazone-reason for hope and concern. *N Engl J Med* 1998;338:908-9.
21. Sung BH, Izzo JL Jr, Dandona P, Wilson MF. Vasodilatory effects of troglitazone improve blood pressure at rest and during mental stress in type 2 diabetes mellitus. *Hypertension* 1999;34:83-8.
22. Fujishima S, Ohya Y, Nakamura Y, Onaka U, Abe I, Fujishima M. Troglitazone, an insulin sensitizer, increases forearm blood flow in humans. *Am J Hypertens* 1998;11:1134-7.
23. Shimoyama M, Ogino K, Tanaka Y, Ikeda T, Hisatome I. Hemodynamic basis for the acute cardiac effects of troglitazone in isolated perfused rat hearts. *Diabetes* 1999;48:609-15.
24. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998;338:867-72.
25. Armario P, Hernández del Rey R, Martín-Baranera M, Almendros MC, Andreu N, Ruigómez J, et al. Ausencia de relación entre insulinemia y afectación orgánica en hipertensos no tratados grados 1-2. *Hipertension* 2001;18:112-7.
26. Ohya Y, Abe I, Fujii K, Ohmori S, Onaka U, Kobayashi K, et al. Hyperinsulinemia and left ventricular hypertrophy in a work-site population in Japan. *Hypertension* 1996;27(2):729-34.
27. Verdecchia P, Reboldi G, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Telera MP, et al. Circulating insulin growth factor-2 are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *Circulation* 1999;100: 1802-7.
28. Redón J, Miralles A, Pascual JM, Baldó E, García Robles R, Carmena R. Hyperinsulinemia as a determinant of microalbuminuria in essential hipertensión. *J Hypertens* 1997;