

ALTERACIONES METABÓLICAS EN HIJOS DE PADRES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL

MIGUEL H. VICCO^{1, 2, 3}, LUZ RODELES¹, LUCÍA I. CÉSAR¹, FRANCO FERINI¹,
CATALINA DORIGO^{1, 2}, HÉCTOR M. MUSACCHIO^{1, 2}

¹Servicio de Clínica Médica, Hospital J. B. Iturraspe, ²Área de Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Litoral, ³Laboratorio de Tecnología Inmunológica, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe

Resumen El antecedente familiar de hipertensión arterial en jóvenes sanos se ha asociado a hiperinsulinemia, que a su vez produciría aumento en el cortisol sérico, confluyendo ambos mecanismos en daño endotelial renal con la presencia de microalbuminuria. El objetivo del estudio consistió en evaluar en jóvenes sanos, hijos de hipertensos, la asociación entre los niveles de insulinemia, cortisol sérico y microalbuminuria, debido a su relación con mayor riesgo cardiovascular. Se realizó un trabajo transeccional y correlacional en la ciudad de Santa Fe, incluyendo 145 jóvenes sanos mayores de 18 años de edad, que se asignaron a dos grupos: aquellos con antecedente de primer grado de hipertensión arterial esencial (grupo de estudio) y sin dicho antecedente (grupo control). Se valoraron las concentraciones séricas en ayunas de insulina, cortisol, y los niveles de microalbuminuria en primera orina matutina. La media de edad fue de 20 ± 2.9 años, siendo el 58% mujeres. El grupo de estudio incluyó el 48% (n = 69). El 4.8% presentó insulino-resistencia, 13.8% microalbuminuria y el 52% hipercortisolínemia, no encontrándose diferencias significativas de los niveles séricos de insulina y cortisol, ni de microalbuminuria entre los grupos, así como tampoco correlación entre estas variables. No se encontró asociación entre el antecedente de 1^{er} grado de hipertensión arterial y alteraciones de la homeostasis de insulina o cortisol así como tampoco evidencia de daño endotelial con presencia de microalbuminuria.

Palabras clave: hipertensión, hipertensión y herencia, cortisol sérico, microalbuminuria

Abstract *Metabolic abnormalities in young offsprings of parents with essential hypertension.* The familiar history of hypertension in healthy young offsprings is associated with hyperinsulinemia, which could lead to increased serum cortisol, resulting in renal endothelial damage and the presence of microalbuminuria. The aim of this study was to evaluate, in healthy young offsprings of hypertensive parents, association between insulin levels, serum cortisol and microalbuminuria attending to its relationship with increased cardiovascular risk. We performed a cross-sectional correlational study in Santa Fe, Argentina, including 145 healthy individuals aged over 18 years, allocated to two groups: those with a history of essential hypertensive parents (study group) and those without such history (control group). We evaluated fasting serum insulin, cortisol, and microalbuminuria levels in the first morning urine. The mean age was 20 ± 2.9 years, and 58% were women. The study group included 48% (n = 69) of the sample. 4.8% had insulin resistance, microalbuminuria 13.8% and 52% hipercortisolínemia, with no significant differences in serum insulin, cortisol, or microalbuminuria between groups. No correlation was found between these variables. In this study there was no association between a history of first degree hypertension and impaired insulin or cortisol homeostasis.

Key words: hypertension, heredity and hypertension, serum cortisol, microalbuminuria

Se ha postulado un papel patogénico a la resistencia a la insulina (RI) en el desarrollo de la hipertensión arterial (HTA) esencial debido al aumento del tono simpático^{1, 2}, vasoconstricción de la arteria eferente renal con incremento de la reabsorción de sodio³ y la desensibilización de los barorreceptores⁴. Otro de los mecanismos implicados es el incremento de la conversión de cortisona en cortisol estimulada por la insulina, lo que aumenta la tensión arterial⁵⁻⁹. Estas alteraciones neuroendocrinas producen

a su vez lesión endotelial renal que se manifiesta en el incremento de la excreción urinaria de albúmina (EUA), predictor independiente de mortalidad cardiovascular¹⁰⁻¹⁸.

Falkner¹⁹ et al y Ferrari et al²⁰ han comprobado que la RI e hiperinsulinemia están presentes en hijos de hipertensos, probablemente como consecuencia de una disminución en ellos de los receptores insulínicos²¹⁻²³. Esto podría asociarse a hipercortisolismo, contribuyendo al posterior desarrollo de microalbuminuria e hipertensión arterial con incremento del riesgo vascular. Evaluamos en jóvenes sanos hijos de hipertensos la asociación entre los niveles de insulinemia, cortisol sérico y la presencia de microalbuminuria.

Recibido: 7-XI-2012

Aceptado: 28-XII-2012

Dirección postal: Dr. Miguel H. Vicco, Macia 2573, 3016 Santo Tomé, Santa Fe, Argentina
e-mail: mvicco@santafe-conicet.gov.ar

Materiales y métodos

Se desarrolló un trabajo transeccional, correlacional y prospectivo con alumnos ingresantes a carreras de la Universidad Nacional del Litoral de la ciudad de Santa Fe, que acudieron al control médico de rutina previsto al ingreso a dicha institución desde enero de 2010 hasta agosto de 2011. Previo a su inclusión, fueron informados sobre el trabajo, prestando su consentimiento. Se realizó anamnesis con respecto a antecedentes personales y familiares con examen físico completo.

Se conformaron dos grupos de acuerdo al antecedente de hipertensión arterial; el primero constituido por jóvenes sanos con uno o ambos padres hipertensos (grupo de estudio), y el segundo por individuos sin dicho antecedente (grupo control). Se incluyeron mayores de 18 años, no tabaquistas y con ingesta menor a 20 gramos de alcohol por día, con valores normales de circunferencia de cintura según la Organización Mundial de la Salud (< 102 cm en hombres y < 88 cm en mujeres), sin antecedentes de enfermedades que modifiquen el cortisol sérico e insulina y que no hayan cursado procesos infecciosos recientes -particularmente del tracto genitourinario- o febriles que pudieran modificar la excreción de albúmina. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, talla, peso, presión arterial, circunferencia de cintura, insulinemia, cortisolemia basal, y microalbuminuria.

La extracción de las muestras séricas se realizó en ayunas durante horario matutino, utilizándose para el dosaje el método de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia con un equipo COBAS e411. Para determinar la presencia de insulino-resistencia (IR) se calculó el valor HOMA-IR (modelo homeostático) utilizando la fórmula de Matthews²⁴, considerándose IR cuando el valor del índice fue ≥ 3.2 . Se definió hipercortisolemia al hallazgo de un valor de cortisol superior a 20 $\mu\text{g/dl}$. Para la determinación de microalbuminuria se empleó la primera muestra de orina de la mañana, considerándose positiva cuando la concentración fue de 29 a 200 mg/l ²⁵.

El análisis estadístico fue realizado con el software Med Calc® versión 11.5 y SPSS® (*Statistical Package for the Social Sciences*) versión 18.0. La normalidad de las variables cuantitativas se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, empleándose su logaritmo en caso de falta de ajuste. Las variables cuantitativas se expresaron en medias \pm desvío estándar (DE) o en medianas con rango intercuartílico (RI). Las variables categóricas se analizaron utilizando las pruebas de Chi cuadrado o probabilidad exacta de Fisher. Para realizar la comparación de medias o medianas entre grupos se utilizaron la prueba t de Student o U de Mann Whitney. Las correlaciones entre las variables fueron analizadas utilizando el coeficiente de Pearson o Spearman. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron 145 personas de edad promedio de 20 años ± 2.9 , siendo el 58% (n = 84) mujeres. El 48% (n = 69) pertenecieron al grupo de estudio. Los niveles de presión arterial sistólica y diastólica fueron 110 ± 12.4 y 70 ± 10 mm Hg respectivamente, sin diferencia significativa entre grupos. La talla fue de 1.67 ± 0.09 m, el peso de 60.8 ± 11 kg, la circunferencia de cintura de 72 ± 8 cm, y el índice de masa corporal de 22 ± 3 , siendo mayores en el grupo control (Tabla 1). Las concentraciones de glucosa, insulina y cortisol fueron de 0.75 ± 0.08 mg/dl, 8.55 ± 3.4 $\mu\text{U/ml}$ y 22.4 ± 10 $\mu\text{g/dl}$ respectivamente. La mediana de la microalbuminuria fue de 9.2 mg/l (RI: 7-12.6). No hubo diferencias al evaluar insulinemia, cortisol y logaritmo de microalbuminuria en el grupo de estudio con respecto al control (Tabla 1). El 4.8% (n = 7) presentó insulino-resistencia, 13.8% (n = 20) microalbuminuria y el 52% (n = 76) hipercortisolemia, no encontrándose asociación entre dichas variables y el antecedente de primer grado de hipertensión (Tabla 2). Tampoco hubo correlaciones significativas entre ellas (Fig. 1).

TABLA 1.- Características clínicas de los pacientes por grupo

Variables	Grupo estudio	Grupo control	p
N (%)	69 (48%)	76 (52%)	-
Edad \pm DE	20 ± 3.3	19 ± 2.5	0.26
TAS promedio (mm Hg)	112 ± 11	112 ± 13	0.95
TAD promedio (mm Hg)	68 ± 9	68 ± 10	0.89
Talla (cm)	168 ± 8	168 ± 9	0.89
Peso (kg)	59 ± 7	65 ± 12	0.01
IMC promedio	21	23	0.01
Circ. cintura (cm)	70 ± 7.5	73 ± 8.4	0.01
Glucemia (mg/dl)	75 ± 8	75 ± 8	0.73
Cortisolemia ($\mu\text{g/dl}$)	22 ± 11	22 ± 8	0.98
Insulinemia ($\mu\text{U/ml}$)	8 ± 3	9 ± 4	0.23

Grupo Estudio: jóvenes sanos con uno o ambos padres hipertensos; Grupo Control: sin ese antecedente.

TABLA 2.- Frecuencia de alteraciones metabólicas en cada grupo

Variables	Total N (%)	Grupo estudio N (%)	Grupo control N (%)	p
Insulinorresistencia	7 (4.8)	3 (2)	4 (2.8)	0.80
Hipercortisolemia	76 (52)	37 (25)	39 (27)	0.86
Microalbuminuria	20 (13.8)	11 (7.6)	9 (6.2)	0.48

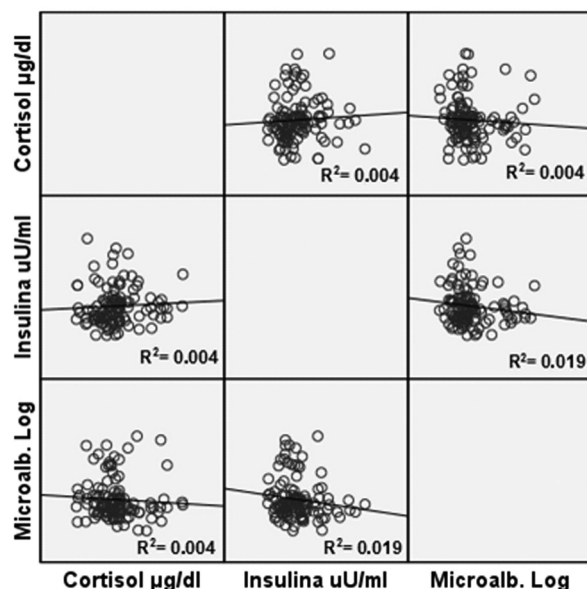


Fig. 1.— Correlación en gráfico de dispersión matricial entre cortisolemia, insulinemia y microalbuminuria.

Discusión

La presencia de HTA como antecedente de primer grado en jóvenes sanos se ha relacionado con hiperinsulinemia que podría conducir al desarrollo de IR, hiperkortisolemia y microalbuminuria, sugiriéndose en trabajos previos que la hipertensión precede al desarrollo de las demás alteraciones metabólicas con una relación causal^{1-9, 24-27}. En nuestro trabajo no encontramos diferencias significativas de los niveles de insulina, cortisol y microalbuminuria entre los grupos, así como tampoco relación entre el antecedente familiar de hipertensión arterial y la presencia de insulino resistencia. Similares resultados fueron comunicados por Tziolas et al²⁸ con un diseño de estudio similar al nuestro. Pazarloglou et al²⁹ también describen que no existe presencia de insulino resistencia en personas sanas con el antecedente familiar de hipertensión arterial. Si bien cuenta con un menor tamaño muestral que el nuestro, el método de valoración de la resistencia a la insulina fue mediante la técnica del *clamp* euglicémico, que disminuye el error de la variabilidad de los valores plasmáticos de glucosa e insulina en ayunas. En oposición a estos resultados, Goldstein et al³⁰ encuentran mayor nivel de insulina en el grupo de estudio, con un mayor tamaño muestral que el nuestro, pero con un amplio rango de edad (22 a 50 años).

Como limitaciones de nuestro trabajo, se podría considerar que el antecedente de hipertensión arterial se obtuvo solo en base a anamnesis; sin embargo, en los trabajos citados se empleó el mismo método, probablemente por

las dificultades que implica corroborarlo. Con respecto al dosaje de microalbuminuria, aunque la mayoría de los autores han utilizado orina de 24 horas, la medición en primera orina de la mañana ha sido validada en el 2005 en una división del estudio PREVENT³¹ resultando adecuada para predecir su excreción en 24 horas y comparable a la medición de la relación albúmina/creatinina, con menores costos. Por otra parte, a diferencia de trabajos similares en los cuales la obesidad fue un criterio de exclusión en base a la categorización con el índice de masa corporal, optamos por utilizar la circunferencia de cintura como parámetro para descartar aquellos que presentaran obesidad centro abdominal, ya que la distribución androide se ha relacionado a mayor riesgo de IR³².

De acuerdo a la falta de asociación entre el antecedente de HTA y la presencia de IR constatada en nuestra muestra, resulta poco probable que la primera presente un rol causal en el desarrollo de las alteraciones metabólicas estudiadas, pudiendo constituir manifestaciones clínicas relacionadas a un patrón fenotípico común, determinadas por diferencias genéticas o circunstancias ambientales. Serían necesarios trabajos longitudinales para validar realmente la asociación causal probable entre la resistencia a la insulina y el desarrollo de hipertensión arterial.

Conflictos de interés: Ninguno de los autores presenta conflictos de interés.

Bibliografía

1. Yang T, Sun M, Zhou H, Xie X. Alteration of blood glucose, insulin and lipid in the offsprings of patients with essential hypertension. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1999; 24: 37-40 (Abstract, MEDLINE).
2. Anderson EA, Mark AL. Cardiovascular and sympathetic actions of insulin: the insulin hypothesis of hypertension revisited. *Cardiovasc Risk Factors* 1993; 3: 159-63.
3. Gupta AK, Clark RV, Kirchner KA. Effects of insulin on renal sodium excretion. *Hypertension* 1992; 19: 178-82.
4. Weston PJ. Insulin resistance and hypertension: is impaired arterial baroreceptor sensitivity the missing link?. *Clin Sci* 2000; 98: 125-6.
5. Rask E, Ollsson T, Soderberg S, et al. Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1418-21.
6. Rask E, Walker BR, Soderberg S, et al. Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: increased adipose 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3330-6.
7. Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect Cushing's disease of the omentum? *Lancet* 1997; 349: 1210-3.
8. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 1998; 47: 699-713.
9. Janssen SF, Twickler TB, Jublanc C, Cramer MJ. Patients with the metabolic syndrome and a disturbed cortisol balance display more microalbuminuria. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5: 54-8.
10. Ljung T, Andersson B, Bengtsson BA, Bjorntorp P, Marin

- P. Inhibition of cortisol secretion by dexamethasone in relation to body fat distribution: a dose-response study. *Obes Res* 1996; 4: 277-82.
11. Rosmond R, Dallman MF, Bjorntorp P. Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1853-9.
 12. Ferrannini E. Effects of insulin on the kidney and the cardiovascular system. In: Morgensen CE, ed. *The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus*. 4th ed. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1998, p 131-40.
 13. Naidoo DP. The link between microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease in diabetes. *Cardiovasc J South Afr* 2002; 13: 194-9.
 14. Cohen AJ, McCarthy DM, Stoff JS. Direct hemodynamic effect of insulin in the isolated perfused kidney. *Am J Physiol* 1989; 257: 580-5.
 15. Baron AD, Steinberg HO. Endothelial function, insulin sensitivity, and hypertension. *Circulation* 1997; 96: 725-6.
 16. Catalano C, Muscelli E, Quinones AG, et al. Effect of insulin on systemic and renal handling of albumin in nondiabetic and NIDDM subjects. *Diabetes* 1997; 46: 868-75.
 17. Haffner SM, Stern MP, Gruber KK, et al. Microalbuminuria. Potential marker for increased cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects? *Arteriosclerosis* 1990; 10: 727-31.
 18. Collins VR, Dowse GK, Finch CF, Zimmet PZ, Linnane AW. Prevalence and risk factors for micro and macroalbuminuria in diabetic subjects and entire population of Nauru. *Diabetes* 1989; 38: 1602-10.
 19. Falkner B, Hulman S, Tannenbaum J, Kushner H. Insulin resistance and blood pressure in young black men. *Hypertension* 1990; 16: 706-11.
 20. Ferrari P, Weidmann P, Shaw S, et al. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med* 1991; 91: 589-96.
 21. Beatty OL, Harper R, Sheridan B, Atkinson AB, Bell PM. Insulin resistance in offspring of hypertensive parents. *BMJ* 1993; 307: 92-6.
 22. Vlasáková Z, Pelikánová T, Karasová L, Skibová J. Insulin secretion, sensitivity, and metabolic profile of young healthy offspring of hypertensive parents. *Metabolism* 2004; 53: 469-75.
 23. Makris TA, Paizis I, Krespi PG, et al. Insulin receptor number is reduced in healthy offspring of patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 911-4.
 24. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
 25. Bianchi S, Bigazzi R, Qiñones A, et al. Insulin resistance in microalbuminuric hypertension. Sites and mechanisms. *Hypertension* 1995; 26: 789-95.
 26. Bianchi S, Bigazzi R, Valtriani C, et al. Elevated serum insulin levels in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *Hypertension* 1994; 23: 681-7.
 27. Hafner SM. Insulin resistance and body fat distribution. *Diabetes* 1998; 43: 234-5.
 28. Tziolas IM, Pikilidou MI, Zebekakis PE, Hadjistavri LS, Sarafidis PA, Lasaridis AN. Familial burden of hypertension and its effect on blood pressure levels, insulin resistance, and intracellular ions in Greek offspring. *J Am Soc Hypertens* 2009; 3: 141-9.
 29. Pazarloglou M, Spaia S, Pagkalos E, Ioannidis H, Askepdis N, Varymezis V. Evaluation of insulin resistance and sodium sensitivity in normotensive offspring of hypertensive individuals. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 540-6.
 30. Goldstein IB, Shapiro D, Weiss RE. How family history and risk factors for hypertension relate to ambulatory blood pressure in healthy adults. *J Hypertens* 2008; 26: 276-83.
 31. Gansevoort RT, Verhave JC, Hillege HL, et al. The validity of screening based on spot morning urine samples to detect subjects with microalbuminuria in the general population. *Kidney Int Suppl* 2005; 94: 28-35.
 32. Hafner SM. Insulin resistance and body fat distribution. *Diabetes* 1998; 43: 234-5.

Comparemos las estampas de estos dos célebres caballeros, Sarmiento y Mitre, ambos excelentes ejemplos de frenología y fisonomía. El primero es bajo, robusto, colérico-nervioso, cejijunto y con una amplia frente, sin duda un hombre observador; el segundo, colérico-nervioso, delgado, delicado y con una amplia calvicie, es un hombre reflexivo. Este a menudo pensará sin hechos; aquel no reflexionará sobre lo que percibe y aprende. El Presidente Sarmiento es esencialmente práctico, estudioso y prosaico; es el temperamento masculino puro y simple. El Presidente Mitre es imaginativo, instintivo y de una naturaleza marcadamente poética, de hecho, el tipo femenino fusionado con el masculino. El primero es un demócrata por excelencia de origen divino, un tenaz magistrado popular, amante del trabajo, indiferente a las diversiones, cuyos enemigos se burlan llamándolo "Gaucho"; el segundo, amante los placeres, del juego y las mujeres, es por naturaleza un aristócrata a quien el destino hizo republicano y cuyos adversarios acusan de intrigante. Ambos hablan con tolerable fluidez, tan bien como los neo-españoles, aunque su oratoria se descubre de inmediato por su psiquis.

Richard F. Burton (1821-1890)

Cartas desde los campos de batalla del Paraguay (1870). Traducción castellana de Rosa María Torlaschi de *Letters from the battle-fields of Paraguay*. Buenos Aires: El Foro, 1998, p 242