

11262

8

KEJ



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado

“RIESGO DE DESARROLLAR SINDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN SUJETOS SANOS CON ANTECEDENTE FAMILIAR DE HIPERTENSION ARTERIAL”

FALLA DE ORIGEN

T E S I S

Que para obtener el Grado de MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS

p r e s e n t a

DRA. DOLORES MINO LEON



México, D. F.

1995



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCION	2
3. MATERIAL Y METODO	9
4. RESULTADOS	19
5. DISCUSION.....	24
6. CONCLUSIONES.....	31
7. REFERENCIAS	33
8. ANEXOS	

RESUMEN

Existe asociación entre hipertensión arterial (HTA) y resistencia a la Insulina (RI) y se ha planteado que la RI antecede a la HTA, por lo que se ha considerado a ésta como un factor de riesgo para la HTA y como parte de los mecanismos causales involucrados.

Objetivo: Investigar si las personas sanas no hipertensas con familiares de primer grado hipertensos tienen riesgo mayor de presentar RI que las personas sanas sin antecedentes familiares de HTA.

Sitio: Comunidad de clase media.

Diseño: Encuesta transversal, analizado como casos y controles.

Mediciones y resultados principales: Se realizó una encuesta en unidades habitacionales localizadas al sur de la Ciudad de México (997 departamentos), en donde se identificaron 386 candidatos sanos, no hipertensos, con edades entre 20 y 65 años, sin antecedentes familiares de diabetes mellitus, cardiopatía isquémica o dislipidemias. A 254 mujeres y 132 hombres se les realizó exploración física con medición del índice de masa corporal (IMC) (peso / talla ²), tensión arterial (TA), frecuencia del pulso y medición en suero en ayuno y dos horas después de un bolo de glucosa (75 g) por vía oral, de insulina, colesterol y triglicéridos. Unicamente 167 (43%) tuvieron antecedentes familiares de HTA y 123 (31%) fueron obesos.

Se observó diferencia estadísticamente significativa entre los sujetos con y sin antecedente familiar de HTA en las cifras de tensión arterial sistólica (TAS) (120 vs 115, $p = 0.03$).

Otros hallazgos fueron, diferencias en la razón glucosa / insulina en ayuno (4.92 vs 6.0, $p = 0.04$), en la TA (123 vs 120, $p = 0.02$) y en la presión arterial media (PAM) (95.2 vs 92.8, $p = 0.04$) en los hombres con antecedente familiar de HTA al compararlos con los que no tenían este antecedente.

Conclusiones: No existió riesgo mayor de RI en los individuos sanos de padres hipertensos. La relación entre RI y PAM se confirmó. En hombres, las cifras de TAS y PAM fueron más elevadas en el grupo de hijos de padres con HTA, lo que hace suponer que la relación entre presión arterial y RI no es causal para el desarrollo de HTA.

INTRODUCCION

El síndrome de resistencia a la insulina (SRI) es un estado metabólico caracterizado por un defecto de la captación de glucosa estimulada por insulina en las células, que puede manifestarse por hiperglucemia de ayuno e hiperinsulinemia (1), lo que ocasiona disminución en el catabolismo de triglicéridos (TG) con aumento de lipoproteínas de muy baja y baja densidad y disminución del colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (1-4).

La resistencia a la insulina (RI) se considera como un defecto primario, tejido específico, selectivo, con alteración de vías metabólicas específicas y parcial, ya que no existe una pérdida completa de la función (5).

Un estado de hiperinsulinemia secundario a RI, en forma crónica, es un factor común observado en la hipertensión arterial (HTA) (6,7), ciertas dislipidemias, obesidad y diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNDI) (1-2,8-10).

Además, algunas observaciones recientes demostraron que un grupo de hombres adultos, los que se encontraban en el quintil superior de la distribución de los valores de la concentración de insulina sérica presentaron mayor riesgo de sufrir enfermedad cardiaca coronaria (ECC) en los siguientes 5 años, independientemente de otros factores de riesgo conocidos (obesidad, colesterol, HTA, DMNDI, tabaquismo) (2).

La asociación entre hiperinsulinemia y obesidad, es un estado de resistencia a la insulina (2,3,11-13) y probablemente se deba a que el número de receptores para insulina esté disminuido (14), a la presencia de defectos en los mecanismos de unión y posteriores a la unión de la insulina a su receptor (15), al retardo en el aclaramiento hepático de la insulina y a las alteraciones en la secreción de hormonas sexuales y corticotrópicas (16). Por otro lado, en la asociación entre RI, obesidad y HTA están involucrados los mecanismos anteriores, pero ciertas investigaciones plantean que sujetos obesos presentan retención de sodio a nivel renal (17,18) que ocasiona cambios en las cifras de TA (19) y se ha demostrado disminución en las resistencias vasculares periféricas que activan mecanismos contrarreguladores que ocasionan incremento en las cifras de TA (11). También se ha observado que los sujetos obesos e hipertensos tienen mayor hiperinsulinemia que los obesos no hipertensos, con lo que se ha planteado que la RI sirve como un marcador de anormalidad del metabolismo de la insulina y de la glucosa, que caracteriza a la obesidad, pero que se exagera al sumarse la HTA (20).

En el sujeto sano la hiperinsulinemia supone riesgo para desarrollar DMNDI en los siguientes 8 años (21), según se observó en un estudio reciente, en donde los individuos que se encontraban en el cuartil superior de la distribución de los valores del área bajo la curva de concentración de insulina sérica después de un bolo de glucosa por vía bucal, presentaron 6.6 veces más DMNDI que

los individuos del primer cuartil. Por otro lado, los que tenían los valores más altos de glucemia tuvieron un riesgo 6.17 veces mayor que los que tenían los valores más bajos (22).

Otros estudios han mostrado que sujetos con antecedentes familiares de DMNDI suelen tener niveles más altos de insulina y mayor incidencia de HTA y dislipidemias (22-25).

Modan, informó que 52.9% de los hipertensos estudiados muestran alguna alteración en la curva de tolerancia a la glucosa (2); Ferrannini encontró correlación positiva entre la severidad de la HTA y un defecto en la utilización de la glucosa y sugiere como sitio de resistencia a la insulina el músculo esquelético (8,26).

Los hipertensos con glucemia basal dentro de límites normales tienen mayor concentración de glucosa dos horas después de un bolo de glucosa por vía bucal que los no hipertensos (17). También se ha descrito elevación de la TA y niveles de TG, colesterol y de insulina más altos en personas con intolerancia a la glucosa (2,4,27). Se ha observado que más de 50% de los sujetos con HTA tienen peso mayor al recomendado (2,8) y que la HTA es 2 veces más frecuente en sujetos jóvenes con sobrepeso (8); además, en pacientes obesos las maniobras que disminuyen los niveles de insulina o incrementan la sensibilidad a la insulina (restricción calórica, ejercicio físico, dietas ricas en fibras) disminuyen también la TA (28).

Algunas de las alteraciones descritas en relación con la hiperinsulinemia y con la elevación en las cifras de TA ⁽¹⁰⁾ son: 1) la insulina es capaz de aumentar la reabsorción de sodio a nivel tubular renal (2-4,8-10,28-32); 2) la insulina incrementa la actividad del sistema nervioso simpático (2,4,9,28,30-32); 3) se ha observado disminución en la actividad de la Na-K ATP-asa, que incrementa la acción de la bomba de Na-H, y origina aumento en la acumulación de calcio celular y estimula los factores de crecimiento. Sin embargo, no se ha demostrado que alguna de ellas sea la causante de la HTA ^(10,32).

También se han descrito anomalías en los lípidos de pacientes con HTA no controlada ⁽³¹⁾, como las descritas en el SRI (2,4,26).

Debido a que se ha observado correlación entre niveles elevados de insulina sérica durante pruebas de tolerancia a la glucosa y aumento en la TA diastólica como sistólica ⁽¹⁰⁾, se han desarrollado diferentes métodos para estimar la resistencia a la insulina; algunos de ellos únicamente se han empleado en estudios experimentales como la técnica del "clamp" descrita por De Fronzo y col. ⁽³⁰⁾ y la "Técnica de Modelo Mínimo" introducida por Bergman ⁽³³⁾; dentro de la clínica y en estudios epidemiológicos se ha empleado la medición del área bajo la curva de glucosa y de insulina séricas después de una carga de glucosa por vía bucal, lo que ha permitido obtener una estimación de la sensibilidad a la insulina. Se ha descrito la utilidad del cociente glucosa

plasmática : insulina plasmática en ayuno, que da una estimación simplificada de la resistencia a la insulina ^(3,33) y recientemente se ha planteado la elaboración de un índice de sensibilidad a la insulina que integra aspectos clínicos y bioquímicos en su construcción ⁽³⁴⁾.

En la literatura se ha descrito una fuerte asociación entre el antecedente familiar de DMNDI y niveles elevados de insulina y más tarde el desarrollo de HTA, dislipidemias ^(23,25) y DMNDI, de lo que se deriva la utilidad de identificar hiperinsulinemia en poblaciones de alto riesgo ⁽³⁵⁾, con la finalidad de desarrollar estrategias preventivas en estos sujetos ^(22,36,37).

En los individuos sanos con un familiar de primer grado hipertenso se ha encontrado aumento en los niveles de insulina sérica, triglicéridos y colesterol total sérico en ayunas y disminución de la sensibilidad a la insulina, lo que apoya la idea de que el trastorno metabólico precede a la HTA ⁽³⁸⁾. Esto permite especular sobre un posible "estado pre-hipertensivo" que puede identificarse con pruebas relativamente simples, ya que es posible identificar leves alteraciones en la tolerancia a la glucosa antes de que se manifieste clínicamente la HTA ⁽³⁹⁾. Sin embargo, existe controversia en cuanto a definir cual evento es el desencadenante del problema y hay poca evidencia de que la concentración de insulina pueda predecir el desarrollo posterior de HTA.

En un estudio de Haffner y col. los sujetos que se encontraron en el primer cuartil de la distribución de los valores de las concentraciones séricas de insulina en ayuno, no tuvieron riesgo de desarrollar HTA después de ocho años de vigilancia, mientras que los sujetos que se ubicaron en el cuarto cuartil de ésta distribución tuvieron riesgo de 2.04 ($p = 0.019$, I.C. = 1.12-3.73) (40). Reaven también ha apoyado esta posibilidad al informar que sujetos con HTA secundaria no tienen ningún trastorno metabólico característico del SRI. Sin embargo, en otras poblaciones no se ha logrado demostrar correlación entre estos fenómenos, por lo que se ha puesto en duda esta relación causal (41-43).

El antecedente familiar de HTA se considera factor de riesgo para el SRI, de la misma manera que la DMNDI, la obesidad, la hipertrigliceridemia y la propia HTA; la magnitud de este riesgo no está aún cuantificada; la importancia de cuantificar este riesgo se debe a que la medicina moderna ha desviado el objeto de su atención del daño al riesgo. Esto implica un enfoque hacia la identificación de los factores de riesgo, de los individuos en riesgo y al manejo terapéutico del riesgo mismo para evitar el daño. Por otro lado, la aplicación de medidas preventivas puede tener su ámbito en la población general o sólo en los grupos de alto riesgo, lo que suele resultar más eficiente. Finalmente, la cuantificación precisa del riesgo es el punto de comparación para juzgar la eficacia de cualquier medida preventiva. Para conocer la magnitud del riesgo, existe una medida de asociación que se basa

en la medición del riesgo de daño de los expuestos al factor en relación con el riesgo de los no expuestos, denominado "riesgo relativo", y requiere de su medición directa en estudios de cohortes; la "razón de momios", otra medida de asociación (44, 45), se estima en diseños de casos y controles y requiere de la identificación del efecto (en este caso la resistencia a la insulina) que sirve para clasificar a los sujetos como casos (tienen resistencia a la insulina) o controles (no tiene resistencia a la insulina) y de la búsqueda subsecuente de la exposición al supuesto factor de riesgo (antecedente familiar de HTA).

Por lo anterior, el presente estudio tuvo como objetivo investigar si el AHF de HTA confiere un riesgo más elevado de presentar SRI en sujetos sanos en relación con los que no lo tienen. El SRI fué integrado por las mediciones en suero de insulina, colesterol y triglicéridos dos horas después del bolo de glucosa y la razón glucosa / insulina en ayuno.

Se consideró riesgo cuando la concentración sérica de insulina, colesterol y triglicéridos post bolo de glucosa se ubicaron en el cuartil superior de su distribución y cuando las mediciones de la razón glucosa / insulina en ayuno que se localizaron en el primer cuartil de su distribución.

Anticipando que el AHF de HTA se considera como un factor de riesgo para la presencia del SRI y que existen diferencias entre los sujetos sanos con AHF directo de HTA y sujetos sanos sin el antecedente en las variables relacionadas con el SRI, se postuló como hipótesis que los sujetos sanos con AHF de HTA tienen un riesgo mayor de presentar SRI en relación a sujetos sanos sin este antecedente.

MATERIAL Y METODO

1. Diseño del estudio

Se diseñó un estudio transversal y se analizó como casos y controles.

2. Universo de trabajo

Seis unidades habitacionales ubicadas al sur de la Ciudad de México, que se seleccionaron por tener un bajo índice de migración y estándar económico y de vida social y cultural similar (profesionistas de clase media).

Las unidades se encuentran localizadas en Av. Universidad número 1810, 1894, 1900 y 2016 y en Av. Copilco número 76 y 300 correspondientes a la Delegación Coyoacán (Anexo 1) Y equivalen a cuatro áreas geoestadísticas básicas.

3. Descripción de las variables

La variable independiente fué el antecedente familiar directo de HTA y la dependiente, RI, y se empleó en su medición la concentración sérica de insulina 2 horas después del bolo de 75 g de glucosa por vía bucal, la razón de las concentraciones de glucosa e insulina en ayunas, las concentraciones de colesterol total y triglicéridos séricos después del bolo de glucosa.

Las variables de confusión fueron el índice de masa corporal (IMC), la edad y el sexo.

Operativamente cada variable se definió de la siguiente manera:

El antecedente familiar directo de HTA se consideró a) cuando el padre, la madre o algún hermano en forma directa notificó ser hipertenso (diagnosticado previamente por un médico) b) cuando el familiar tomaba medicamentos antihipertensivos c) cuando el diagnóstico lo estableció el médico investigador al observar cifras de TA por arriba de 140/90 en tres mediciones practicadas en diferentes días d) cuando se localizó el acta de defunción.

La medición de colesterol total sérico se realizó con el reactivo de colesterol de CIBA-CORNING, empleando un analizador químico clínico CCD 550 EXPRESS (46,47), las concentraciones se expresaron en mg/dl. El coeficiente de variación interensayo fué de 1.53%.

Para la cuantificación de triglicéridos se empleó la metodología de Nägele ⁽⁴⁸⁾, el resultado se notificó en mg/dl, con un coeficiente de variación interensayo de 3.5%.

La concentración de insulina sérica dos horas después de un bolo de 75 g de glucosa por vía bucal fué medida por radioinmunoensayo ⁽⁴⁹⁾ y las concentraciones fueron reportadas en uU/ml. La variación de la medición intraensayo fué de 6% e interensayo de 8%.

La medición de glucemia se realizó en ayuno y 120 minutos después de un bolo de 75 g de glucosa por vía bucal con el método modificado por Brown ⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾. Se obtuvo un coeficiente de variación de la medición del 6%.

El índice de masa corporal (IMC) se estimó con el método que consiste en dividir al peso en kg entre el cuadrado de la talla en metros ⁽³⁾. La variable sexo únicamente se diferenció entre hombres y mujeres y para la edad se consideraron años cumplidos a la fecha de la entrevista.

Se definió como "caso" cualquier sujeto que presentara alguna de las siguientes alteraciones: localizarse en el último cuartil de la distribución de los valores de insulina a las 2 h del bolo de glucosa por vía bucal o en el cuartil inferior de la distribución de los valores de la razón glucosa / insulina sérica, los "controles" fueron los participantes que no presentaron ninguna de

las alteraciones bioquímicas descritas para definir al caso.

4. Tamaño de la muestra

Se estimó un tamaño de muestra de 370 sujetos con la fórmula de Schlesselman ⁽⁵²⁾ para una frecuencia del antecedente familiar en el cuartil de referencia del 5%, razón de momios igual o mayor a 3, relación caso/control 1:1, alfa de 0.05 y beta de 0.1.

Los criterios de inclusión fueron: cualquier sexo y edad entre los 25 y 64 años de edad.

Los criterios de exclusión fueron:

a) Sujetos con antecedentes personales relacionados con el síndrome de resistencia a la insulina (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, HTA, DMNDI e intolerancia a la glucosa) así como otras enfermedades que pueden condicionar las alteraciones bioquímicas objeto de estudio (diabetes mellitus insulino dependiente, hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia pancreática, hepática o renal, hiperlipidemia o hipertrigliceridemia familiar, síndrome de Cushing).

b) Cuando se detectó durante la exploración física y/o en los exámenes de escrutinio (examen general de orina, química sanguínea, electrolitos séricos y pruebas de función hepática) alguna

alteración relacionada con el SRI.

c) Si el candidato tenía un familiar directo con diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o cardiopatía isquémica.

8. Procedimientos

Se formó un equipo de trabajo integrado por un médico y tres enfermeras, que recibieron un entrenamiento previo para que cada uno desarrollara una actividad específica durante la fase operativa.

Durante el censo, se registró el número de edificios, de departamentos y su localización y se realizó un cálculo aproximado del número de habitantes en cada unidad habitacional.

El entrevistado contestó un cuestionario que permitió conocer la estructura de la familia, los antecedentes heredofamiliares (AHF), antecedentes personales patológicos (APP) y sus datos demográficos (Anexo 2); de esta forma se identificaron a los candidatos.

Cuando el censo estuvo concluido se revisó cada uno de los cuestionarios aplicados para identificar a los sujetos que eran candidatos y localizarlos por vía telefónica; de ésta forma se corroboraron los datos acotados por el encuestador y se ofreció una explicación amplia y detallada acerca de los fines que perseguía el

estudio y de la importancia de su colaboración.

Cuando el candidato aceptó participar, el investigador le indicaba el día y la hora en que sería visitado por el equipo médico. Posteriormente se elaboraron listados de los sujetos citados (no excediendo de diez personas en un día), los cuales incluían fecha y hora de la cita, nombre completo del candidato, edificio, departamento, teléfono y número de folio que le correspondía al participante y con el cual se etiquetarían sus muestras de sangre y orina así como su expediente (Anexo 3).

Todas las visitas se iniciaron a las 8:00 h y se obtuvo la firma de la carta de consentimiento informado (Anexo 4); acto seguido el médico aplicó un segundo cuestionario que revaloró el estado de salud del candidato y de sus familiares directos y posteriormente se inició la exploración física (Anexo 5).

Al concluir el examen clínico, la enfermera encargada de la toma de los signos vitales y de las medidas antropométricas, inició con las tres mediciones de la tensión arterial, las cuales se realizaron con un intervalo de 5 min. entre cada una de ellas. El candidato en este lapso se mantuvo en decúbito supino y en reposo. La fase cinco de los ruidos de Korokoff fué la pauta para considerar la presión arterial diastólica. La medición de la frecuencia cardiaca y respiratoria no ameritó indicación especial y únicamente se midió en una ocasión. Para la medición de talla y peso el candidato

estuvo descalzo y con la mínima cantidad de ropa que fuera posible y se empleó una báscula previamente calibrada.

La toma de productos sanguíneos y de orina se realizó bajo técnica antiséptica por dos enfermeras.

La primera extracción de sangre se realizó después de un ayuno de 10 h y se obtuvieron 20 ml de sangre y de orina.

La orina se recolectó en frascos de cristal limpios y con tapa y la sangre se colocó en tubos de polietileno con tapa con capacidad de 50 mL. Una vez depositada la sangre y la orina en el recipiente adecuado, se rotuló cada uno con el folio y se indicó la fase a al que correspondió (pre o post bolo de glucosa), al finalizar todas las muestras se ordenaron en gradillas y se mantuvieron a temperatura ambiente y en reposo.

Al concluir con la toma de sangre y orina en ayuno, el candidato tomó 75 g de glucosa diluida en 150 ml de agua por vía bucal y dos horas más tarde se le extrajeron 10 ml adicionales de sangre.

Al terminar la recolección de las muestras el equipo de salud se trasladó a la Unidad de Investigación en Epidemiología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI para proceder a centrifugar las muestras a 3,440 G durante 5 min. Posteriormente los sueros se decantaron bajo una campana de flujo laminar y se colocaron en

alícuotas con un volúmen de 1.5 ml cada una.

El suero que se obtuvo de la muestra en ayuno se dividió en 5 alícuotas y el suero de la muestra post bolo de glucosa se depositó en 3 alícuotas; posteriormente las alícuotas se acomodaron en gradillas en un congelador a -70° C hasta su procesamiento.

Para la realización de los estudios de escrutinio se emplearon dos alícuotas de suero obtenido en ayuno, las cuales se entregaron al laboratorio central tres días después de su toma.

Para la medición de glucosa, colesterol, triglicéridos e insulina en ayuno y post bolo de glucosa, para el análisis final, se empleó un mismo estuche de reactivo y todas las muestras se procesaron al mismo tiempo y se emplearon 6 alícuotas.

Los resultados de escrutinio los revisió el investigador, quien los informó a los participantes ocho días después de la visita, por medio de llamada telefónica.

Finalmente, todos los participantes recibieron sus resultados por correo 15 días después de la llamada telefónica.

A los familiares directos de los candidatos que acudieron a la visita se les practicó exámen clínico completo con medición de signos vitales y medidas antropométricas, pero solamente se realizó

una extracción de sangre en ayuno para medir colesterol, triglicéridos y glucosa; el manejo de la muestra y de los resultados fué el mismo que se aplicó para los candidatos.

6. Análisis estadístico

Se calculó sesgo y curtosis para las variables edad, IMC, glucosa, insulina, colesterol, triglicéridos en ayuno y post carga de glucosa, razón glucosa e insulina en ayuno, TAS, TAD, frecuencia cardíaca (FC) y presión arterial media (PAM); las cuales no asumieron distribución normal. Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión (mediana e intervalo intracuartílico).

En las variables cualitativas (sexo y AHF de HTA) se calcularon proporciones con I.C. al 95%.

Para las variables cuantitativas antes mencionadas se empleó estadística bivariada y se comparó la muestra al analizar el AHF de HTA (positivo vs negativo) con la prueba estadística U de Mann Whitney. Se exploraron otras comparaciones con las mismas variables en subgrupos categorizados de acuerdo al sexo y al IMC (> 26 vs ≤ 26 kg/m²) y se comparó cada variable por separado entre el grupo con AHF de HTA y sin antecedente, con pruebas paramétricas ya que las variables no asumieron distribución normal.

Posteriormente se estimaron los riesgos mediante el cálculo de las razones de momios con sus I.C. al 95% y se empleó regresión

logística, para controlar el efecto de las variables de confusión sobre las variables dependientes.

Cada una de las variables dependientes (razón glucosa/insulina en ayuno, insulina, colesterol y triglicéridos post bolo de glucosa), se transformaron en variables dicotómicas (0 y 1) y se asumió que los cuartiles que mostraron el efecto (valores de la razón glucosa/insulina en el primer cuartil, insulina, colesterol y triglicéridos post bolo de glucosa en el cuarto cuartil) se transformaron en "1" y los cuartiles de referencia (razón glucosa/insulina en ayuno cuarto cuartil, insulina, colesterol y triglicéridos, primer cuartil) se transformaron en "0".

Las variables independientes de cada modelo no se transformaron.

Para el análisis estadístico se emplearon los siguientes paquetes: Dbase III Plus versión 1.0, IBM/MSDOS, Ashton-Tate, Lotus 123 versión 2.2, Cambridge-Massachusetts, EPIINFO versión 5.01 de la CDC, Atlanta-Georgia y de la OMS, Geneva-Switzerland, SYSTAT INC versión 4.1 y EGRET (Epidemiological Graphics, Estimation and Testing) package data file definition, version 0.19.5 1985-1990.

RESULTADOS

I. Encuesta:

La población en las cuatro áreas geostatísticas básicas es de 7244 personas y se les aplicó encuesta al 13.8%.

Se visitó un total de 1904 departamentos y se aplicó un total de 997 encuestas, que permitió obtener 401 candidatos (40.2%) ya que 265 no cubrieron el perfil de ingreso y 331 (33%) contestaron la encuesta pero finalmente no aceptaron colaborar en la segunda etapa del estudio. La proporción de candidatos que aceptaron participar fué 54.78%.

Las visitas a los departamentos fué en dos horarios (matutino y vespertino) y todos los días de la semana. En los departamentos que no se localizó al inquilino se acudió en cinco ocasiones en diferentes horarios y días.

Se excluyeron quince casos después de la realización del examen físico y de los estudios de escrutinio o al confirmar los antecedentes heredofamiliares.

II. Características de la Muestra:

Se estudiaron 386 casos, 254 (66%) fueron mujeres y 132 hombres (34%).

El AHF de HTA estuvo presente en 167 (43%) personas y ausente en 219 (57%).

La edad promedio de todos los sujetos estudiados fué de 37 ± 12 años.

El índice de masa corporal (IMC) en 68% (263) de los candidatos fué menor de 26 kg/m², de los cuales el 70% fueron mujeres y el 30% hombres.

Los valores de las variables bioquímicas cuantificadas en el suero de los candidatos en ayuno y dos horas después de la carga de glucosa se localizaron dentro de los intervalos de normalidad, al igual que las mediciones de los signos vitales (TAS, TAD, FC y FR) (Cuadros 1 y 2)*

La muestra se dividió al considerar el AHF de HTA y permitió observar que las medianas y los intervalos intercuartílicos de las variables bioquímicas y antropométricas de cada grupo se ubicaron dentro de los intervalos de normalidad.

La comparación entre el grupo con AHF de HTA y sin AHF de HTA de las variables bioquímicas y antropométricas por métodos no paramétricos demostraron diferencias estadísticamente significativas para la TAS ($p=0.03$) (Cuadros 3 y 4).

La estimación de la razón de momios en forma bivariada no evidenció que alguna de las variables dependientes (concentración sérica de insulina, triglicéridos y colesterol post carga de glucosa y razón glucosa/insulina en ayuno) confiriera riesgo, por lo que fué necesario estimar el riesgo que probablemente ejercían las variables dependientes antes mencionadas, pero controlando las variables de confusión con los modelos de regresión logística.

Las variables independientes que se emplearon para predecir la razón glucosa / insulina en ayuno fueron: las variables de confusión (edad, sexo e IMC), el AHF y la PAM. Se relacionaron significativamente ($p<0.001$) con la razón glucosa / insulina en ayuno el sexo, el IMC y la PAM (Cuadro 5).

Las variables independientes para predecir la concentración sérica de insulina post carga de glucosa fueron las de confusión, el AHF de HTA y PAM. En este modelo también se relacionaron el IMC y la PAM con la concentración de insulina después de la carga de glucosa ($p=0.001$) (Cuadro 6).

Los modelos para predecir la concentración de colesterol y triglicéridos post bolo de glucosa se emplearon las variables de confusión, el AHF y la medición de la sensibilidad a la insulina (razón glucosa/insulina). En el modelo que se empleó para predecir el colesterol la variable que mostró significancia estadística fué la edad. Las variables sexo, edad, IMC y razón glucosa/insulina en ayuno fueron significativas para predecir la concentración de triglicéridos post bolo de glucosa (Cuadros 7 y 8).

Análisis de subgrupos:

1. En la muestra de sujetos delgados ($IMC < 26 \text{ kg/m}^2$) y con AHF de HTA los valores de las variables bioquímicas, signos vitales y antropométricas se encontraron dentro de la normalidad, lo cual también sucedió para el grupo sin AHF de HTA.

Al comparar estos grupos para las variables bioquímicas, signos vitales y antropométricas no existieron diferencias estadísticamente significativas.

2. En el subgrupo de personas obesas ($IMC > 26 \text{ kg/m}^2$) y con AHF de HTA se observaron los valores de las variables evaluadas dentro de la normalidad, lo cual también se observó en el grupo sin AHF de HTA. En el análisis bivariado la única diferencia observada fué en la edad (grupo con AHF (+) 36 ± 11 y sin AHF 37 ± 12), en el resto de las variables bioquímicas y signos vitales no existieron diferencias.

3. Los casos con AHF de HTA se dividieron en delgados y obesos (IMC < 26 y > 26 kg/m²) y se compararon variables bioquímicas, signos vitales y medidas antropométricas, permitiendo observar ciertas diferencias que también se observaron en el grupo sin AHF de HTA cuando se sometido este grupo al mismo análisis, lo que sugiere que la obesidad es una variable que influye en forma importante sobre las alteraciones metabólicas.

4. El grupo de hombres se comparó. Se dividió en dos grupos, con AHF de HTA y sin AHF de HTA y las comparaciones que se realizaron fueron para las variables bioquímicas, antropométricas y signos vitales. Lo anterior reveló que el grupo de hombres con antecedente de HTA tenían cifras de TAS y de PAM más elevadas y una razón glucosa / insulina en ayuno menor, lo cual no se observó en el grupo de mujeres (Gráfica 1-3).

5. En los hombres, los modelos para predecir la concentración sérica de insulina post carga de glucosa, razón glucosa / insulina en ayuno y la concentración sérica de colesterol y triglicéridos post carga de glucosa mostraron resultados similares a los encontrados en los modelos de regresión logística practicados en toda la muestra.

DISCUSION

Los hallazgos sobresalientes en este estudio son el hecho de que se corroboraron las asociaciones entre la PAM y la concentración sérica de insulina dos horas después de un bolo de glucosa por vía bucal y con el cociente de las concentraciones de glucosa y de insulina en ayuno, ambas consideradas como marcadores de resistencia a la insulina (3), hecho que ya fué informado por numerosos autores (53-58) en diversos grupos étnicos con diferencias importantes en sus hábitos de alimentación y en otras costumbres (55). Sin embargo, en algunos de éstos grupos étnicos persistió la asociación y en otros no se presentó. Estas contradicciones dieron pie a la hipótesis de que más que por el ambiente, la asociación está determinada por la herencia (54,56,18).

Se ha discutido extensamente si esta asociación es causal; inclusive, se ha informado que ya se observan indicios de RI antes del diagnóstico clínico de hipertensión arterial (39,40,59,60). De hecho, se ha observado que en niños ya se puede demostrar una asociación entre concentraciones elevadas de insulina y mayores cifras de tensión arterial (61,62).

Como evidencia a favor de que la asociación entre la RI y la HTA se trate de una relación causal, se ha planteado que la insulina promueve la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado proximal y distal (12,18) y en modelos de "clamp" con duración de dos horas,

se ha observado una reducción de 40% de la excreción urinaria de sodio, lo que en forma crónica favorece la hipertensión (63).

La insulina ejerce efectos directos e indirectos sobre las resistencias vasculares periféricas. Entre los efectos directos esta la vasodilatación con reducción de las resistencias (18,63); en forma indirecta, al estimular la producción de norepinefrina se produce vasoconstricción y aumento del gasto cardiaco y como efecto final, aumento de la presión arterial (12).

También se ha observado que la insulina modifica distintos sistemas de transporte a nivel de la membrana, que se manifiestan como aumento en la concentración urinaria de calcio y sodio que se sabe que se relacionan con un incremento en el tono vascular (18,64).

En oposición a estas hipótesis, recientemente se ha informado que los pacientes con insulinomas no presentan elevación en las cifras de TA y al extirpar el tumor se logran reducciones dramáticas de la producción de insulina, sin cambios en la TA (65,66).

Por otro lado, no todos los hipertensos son resistentes a la insulina; 40% de los hipertensos obesos muestran resistencia a la insulina. Y en los hipertensos secundarios no se han demostrado niveles de insulina aumentados ni cambio en el patrón de lípidos (41,67).

En otros estados de hiperinsulinemia, como los estudios de "clamp", no se observa aumento en la TA (21).

Los estudios en donde se ha observado el efecto de la administración de insulina en la microvasculatura, se han realizado en ratas, que tienen diferencias sustanciales con el hombre y entre ellas está un efecto mayor del sodio (21).

El sexo es un factor relevante en la asociación entre la concentración sérica de insulina y TA (57). Donahue sugiere que las mujeres tienen una mejor sensibilidad a la insulina debido a la homeostasis de la glucosa y a un efecto aterogénico disminuido (70).

Por otro lado, las mujeres que han recibido andrógenos presentan disminución en la sensibilidad a la insulina así como una mala distribución de la grasa corporal. Lo anterior, no se observa en el hombre e incluso, paradójicamente en ellos parece mejorar la sensibilidad a la insulina (71). Esto es importante ya que nuestros resultados y los de Ferrari permitieron evidenciar en el subgrupo de hombres la relación entre la RI y el antecedente familiar de HTA, lo cual nos hace suponer que las hormonas sexuales pueden influir en esta asociación (72,73).

Al analizar los datos de los sujetos con o sin AHF de HTA, en el estudio de Ferrari se observó que había diferencias significativas en las cifras de TAS, en la concentración sérica de insulina en

ayuno, de colesterol y de triglicéridos totales, de lo cual únicamente en nuestra muestra se observaron diferencias en las cifras de la TAS. Ferrari solo analizó los resultados de sensibilidad a la insulina en hombres en donde se aprecian diferencias entre los grupos para las concentraciones séricas de colesterol total, triglicéridos y sensibilidad a la insulina, mientras que en el subgrupo de hombres estudiado por nosotros hubo diferencias entre los grupos en las cifras de TAS, PAM y en la sensibilidad a la insulina.

De esta manera se corrobora el hallazgo de Ferrari, los hijos de los hipertensos tienen valores más altos de TAS y menor sensibilidad a la insulina que los hijos de no hipertensos aún siendo sanos. Sin embargo, esto sólo se pudo demostrar en hombres, lo cual indica que esta variable (sexo masculino) de alguna manera interactúa con la variable herencia (hijo de hipertenso).

El estudio de Ferrari no demostró esta diferencia de PAM en los hombres pero muy probablemente se debió a que al analizar subgrupos disminuyó su tamaño efectivo de muestra y aumentó el valor de alfa y el error tipo II ⁽⁷⁴⁾.

Previamente se había demostrado que existían diferencias en la TA de los hijos de los hipertensos en comparación con quienes no tienen este antecedente y que la diferencia en la TA aumenta con el número de familiares afectados ⁽⁷⁵⁾ y que además es independiente

del efecto del ambiente (la carga de sodio) (76,77).

Ferrari usó un método más preciso para medir la sensibilidad a la insulina (78) y sus sujetos se estudiaron en condiciones controladas de laboratorio; sin embargo, sus hallazgos en relación con la sensibilidad a la insulina se manifestaron en esta muestra de una comunidad en su ambiente natural. No pudimos confirmar las diferencias en colesterol total ni en triglicéridos, nosotros no controlamos las diferencias en hábitos dietéticos, consumo de alcohol ni en el hábito de fumar que se sabe modifican las concentraciones de estos lípidos. El hecho de no encontrar diferencias en el colesterol sérico habla de diferencias estables en la dieta y no de los alimentos consumidos en los días previos al examen (79).

El hallazgo de menor sensibilidad a la insulina y mayores cifras de PAM en sujetos sanos hijos de hipertensos confirma la existencia de un trastorno metabólico previo a la hipertensión arterial ligado a la herencia. El hecho de que este hallazgo se limite a los hombres indica que existen otros factores ligados al sexo que influyen en esta relación.

Aún cuando se demostraron diferencias en las cifras de la PAM en sujetos con y sin AHF de HTA, el riesgo de mostrar RI no parece ser tan alto como ocurre con los diabéticos y es considerablemente menor del que se puede estimar con los datos de Ferrari.

Limitaciones del estudio:

a. El estudio se apoyó en una muestra obtenida de la comunidad, lo cual podría ofrecer una mayor representatividad; sin embargo, hubo una elevada proporción de candidatos que no participaron. La participación fué menor de la que se obtuvo en otros estudios grandes, realizados en una comunidad.

Al comparar las características demográficas de los sujetos que aceptaron participar con los que no aceptaron se observó que no había diferencia con relación al sexo ni a la edad; sin embargo, la proporción de sujetos con el AHF de HTA fué significativamente mayor en los participantes (30.8% Vs 43.2%, $\chi^2 = 9.66$, $p = 0.001$), no creemos que este aspecto ocasione sesgo de selección, ya que las comparaciones se hicieron al interior de la muestra, que por otro lado no difiere de los sujetos estudiados en las demás características y los modelos de regresión se hicieron controlando las variables que se sabe modifican la sensibilidad a la insulina (IMC, sexo y edad).

b. El método de medición de la sensibilidad a la insulina es indirecto; sin embargo, es común el uso de este método en grandes muestras y permitió confirmar hallazgos de otros autores lo cual indica que la imprecisión no fué un problema.

El método para la medición de la TA, peso y talla fue adecuado como se muestra con la obtención de coeficientes de correlación intraclass entre observadores con cifras de $R_i = 0.74$, $R_i = 0.70$ y $R_i = 0.74$ que son muy similares a los obtenidos en otros estudios (80).

En 95.4% de los casos fué posible confirmar el antecedente familiar de HTA, de manera que la proporción de mal clasificados seguramente es muy baja (I.C. 1.5 - 4.6 %) y no modificará el resultado final.

CONCLUSIONES

En nuestra muestra no fué posible demostrar que el AHF de HTA es un factor de riesgo para la presencia del SRI en sujetos sanos, al ser evaluado el SRI tomando en consideración la localización en el cuarto cuartil de la distribución de los valores de las concentraciones séricas de insulina dos horas después de un bolo de glucosa por vía bucal, de las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos y de la localización en el primer cuartil de la distribución de los valores de la razón glucosa/insulina en ayuno.

En nuestra muestra el grupo de sujetos sanos con AHF de HTA tuvo cifras de TAS más elevadas.

En la muestra estudiada existió asociación entre la razón glucosa/insulina en ayuno y la PAM, lo cual también se demostró con la concentración sérica de insulina en ayuno y la PAM.

También se evidenció que el colesterol total no tiene una relación directa con el SRI, únicamente con la edad.

Por otro lado nuestros resultados permiten observar que la razón glucosa/insulina en ayuno y la concentración sérica de insulina en ayuno están estadísticamente relacionadas con la concentración sérica de triglicéridos post bolo de glucosa.

En el subgrupo de hombres, se pudo establecer diferencias estadísticamente significativas entre los hombres con AHF de HTA y hombres sin el antecedente en las cifras de TAS y PAM (primer grupo más elevadas) y en la razón glucosa/insulina en ayuno (valores menores en el primer grupo), que no se demostró en el subgrupo de mujeres.

R E F E R E N C I A S

- 1. Lifshitz A. El síndrome X. Rev Méd IMSS (Méx) 1991; 29: 221-24.**
- 2. Flack J and Sowers J. Epidemiologic and clinical aspects of insulin resistance and hyperinsulinemia. Am J Med 1991; 91 (suppl 1A): 11s-21s.**
- 3. Caro J. Clinical Review 26. Insulin resistance in obese and nonobese man. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 691-95.**
- 4. Reaven G. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: Role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. Am Heart J 1991; 121: 1283-88.**
- 5. Rett K, Wicklmayr M, Mehnert H. What is the clinical significance of insulin resistance?. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20: s22-s6.**
- 6. Weber M. Introduction: hypertension: Meeting therapeutic challenges, providing effective management. Am J Med 1991; 91 (suppl 1A): 1s-3s.**
- 7. Reaven G. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and hypertriglyceridemia in the etiology and clinical course of hypertension. Am J Med 1991; 20: 2A 7s-11s.**

8. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico M, Oleggini M, Graziadei L et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317:350-7.
9. Landsberg L. Obesity, metabolism, and hypertension. *Yale J Biol Med* 1989; 62: 511-19.
10. De Fronzo R, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173- 94.
11. Ferrannini E. Insulin and blood pressure: Possible role of hemodynamics. *Clin Exper Hyper Theory Practice* 1992; 14: 271-84.
12. Hall J, Brands M, Hildebrandt D, Mizelle H. Obesity-associated hypertension. Hyperinsulinemia and renal mechanisms. *Hypertension* 1992; 19: 145-155.
13. Moller D, Flier J. Insulin resistance-mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991; 26: 938-48.
14. Poretsky L, Kalin M: The gonadotropic function of insulin. *Endocr Rev* 1987; 8: 132-141.

15. Bonadonna R, Groop L, Kraemer N, Ferrannini E, Del Prato S, De Fronzo R. Obesity and insulin resistance in humans: A dose - response study. *Metabolism* 1990; 39: 452-59.
16. Björntorp P. Abdominal fat distribution and the metabolic syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: s26-28.
17. Manicardi V, Camellini L, Bellodi G, Coscelli C, Ferrannini E. Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 1302-04.
18. De Fronzo R. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and coronary artery disease: A complex metabolic web. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: s1-s16.
19. Gans R, Donker A. Insulin and blood pressure regulation. *J Intern Med* 1991; 229:49-64.
20. Istfan N, Plaisted C, Bristrian B, Blackburn G. Insulin resistance versus insulin secretion in the hypertension of obesity. *Hypertension* 1992; 19: 385-92.
21. Stern M, Mark A. "Syndrome X":Is it a significant cause of hypertension?. *Hosp Pract* 1992; 27: 37-45.

22. Haffner S, Stern M, Mitchell B, Hazuda H, Patterson J. Incidence of type II diabetes in Mexican Americans predicted by fasting insulin and glucose levels, obesity, and body-fat distribution. *Diabetes* 1990; 39: 283-88.

23. Ferrannini E, Natali A. Essential hypertension, metabolic disorders, and insulin resistance. *Am Heart J* 1991; 121: 1274-82.

24. Haffner S, Stern M, Hazuda H, Mitchell B, Patterson J. Increased insulin concentrations in nondiabetic offspring of diabetic parents. *N Engl J Med* 1988; 319: 1297- 301.

25. Haffner S, Stern M, Hazuda H, Mitchell B, Patterson J, Ferrannini E. Parental history of diabetes is associated with increased cardiovascular risk factors. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 928-33.

26. Ferrannini E, Haffner S, Stern M. Insulin sensitivity and hypertension. *J Hypertens* 1990; 8 (suppl 7): 169s-73.

27. Sowers J. Is hypertension an insulin-resistant state? Metabolic changes associated with hypertension and antihypertensive therapy. *Am Heart J* 1991; 122: 932-5.

28. Landsberg L. Insulin and hypertension: Lessons from obesity. *N Engl J Med* 1987; 317: 378-9.

29. Rocchini A, Katch V, Kveselis D, Moorehead C, Martin M, Limpman et al. **Insulin and renal sodium retention in obese adolescents.** Hypertension 1989; 14:367-74.
30. O'Hare J. **The enigma of insulin resistance and hypertension.** Am J Med 1988; 84: 505-10.
31. Pollare T, Lithell H, Berne C. **Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity.** Metabolism 1990; 39: 167-74.
32. Stein P, Black H. **Drug treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus.** Diabetes Care 1991; 14: 425-48.
33. Eriksson K, Lindgärde F. **Contribution of estimated insulin resistance and glucose intolerance to essential hypertension.** J Intern Med 1991; 229 (suppl. 2):75-83.
34. Lindahl B, Asplund K, Hallmans G. **High serum insulin, insulin resistance and their associations with cardiovascular risk factors. The Northern Sweden MONICA population study.** J Intern Med 1993; 234:263-70.
35. Caralis P. **Hypertension in the hispanic-american population.** Am J Med 1991; 88 (suppl 3B): 9s-16s.

36. DOWSE G, GAREEBOO H, ZIMMET P, ALBERTI G, TUOMILEHTO J, FAREED D et al. High prevalence of NIDDM and impaired glucose tolerance in Indian, Creole, and Chinese Mauritians. *Diabetes* 1990; 39: 390-96.
37. Haffner S, Mitchell B, Stern M, Hazuda H, Patterson J. Decreased prevalence of hypertension in Mexican-Americans. *Hypertension* 1990; 16: 225-32.
38. Ferrari P, Weidmann P, Shaw S, Giachino D, Riesen W, Allemann Y et al. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med* 1991; 91: 589-96.
39. Salomaa V, Strandberg T, Vanhanen H, Naukkarinen V, Sarna S, Miettinen T. Glucose tolerance and blood pressure: long term follow up in middle age men. *BMJ* 1991;302:492-96.
40. Haffner S, Valdez R, Hazuda H, Mitchell B, Morales P, Stern M. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41:715-22.
41. Reaven G. Clinical review 43. Treatment of hypertension: Focus on prevention of coronary heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:537-40.

42. Berne C. Insulin resistance in hypertension-a relationship with consequences?. J Intern Med 1991; 229:65-73.

43. Lissner L, Bengtsson C, Lapidus L, Kristjansson K, Wedel H. Fasting insulin in relation to subsequent blood pressure changes and hypertension in women. Hypertension 1992;20:797-801.

44. Plaut R. Análisis de riesgo. Alcance y limitaciones para el administrador de salud. Bol Of Sanit Panam 1984; 96: 296-305.

45. Kramer M. Clinical epidemiology and biostatistics. A primer for clinical investigators and decision-makers. Montreal: Springer-Verlag Press, 1988.

46. Allain C, Poon L, Chan C, Richmond W, Fu P. Enzymatic determination of total serum cholesterol. Clin Chem 1974; 20: 470-5.

47. Witte D, Barrett D, Wycoff D. Evaluation of an enzymatic procedure for determination of serum cholesterol with the Abbott-ABA-100. Clin Chem 1974; 20: 1282-86.

48. Nägele U, Hagele E, Sauer G, Wiedemann E, Lehmann P, Wahlefeld A et al. Reagent for the enzymatic determination of serum total triglycerides with improved lipolytic efficiency. J Clin Chem 1984; 22: 165-174.

49. Yalow R, Berson S. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J Clin Invest 1960; 39:1157-75.

50. Brown M. Ultra-micro sugar determinations using 2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline hydrochloride (Neocuproine). Diabetes 1961; X:60-2.

51. Bittner D, Mc Cleary M. The cupric-phenanthroline chelate in the determination of monosaccharides in whole blood. Am J Clin Path 1963; XI: 423.

52. Schlesselman J, Stolley P: Case-control, studies. New York. Oxford University Press, 1982:

53. Collins V, Dowse G, Finch C, Zimmet P. An inconsistent relationship between insulin and blood pressure in three pacific island populations. J Clin Epidemiol 1990; 43:1369-78.

54. Mitchell B, Stern M, Haffner S, Hazuda H, Patterson J. Risk factors for cardiovascular mortality in mexican americans and non hispanic whites. The San Antonio heart study. Am J Epidemiol 1990;423-33.

55. Tuck M. Glucose, insulin, and insulin resistance as biochemical predictors of hypertension. Am J Hypertens 1991; 4:638s-41s.

56. Saad M, Lillioja S, Nyomba B, Castillo C, Ferraro R, De Gregorio M et al. Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N Eng J Med* 1991;324:733-
57. Muller D, Elahi D, Pratley R, Tobin J, Andres R. An epidemiological test of the hyperinsulinemia hypertension hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:544-48.
58. Jiang X, Srinivasan S, Bao W, Berenson G. Association of fasting insulin with blood pressure in young individuals. The Bogalusa heart study. *Arch Intern Med* 1993; 153: 323-28.
59. Smith U, Gudbjörnsdottir S, Landin K. Hypertension as a metabolic disorder - an overview. *J Intern Med* 1991; 229:1-7.
60. Hunt S, Stephenson S, Hopkins P, Williams R. Predictors of an increased risk of future hypertension in Utah. A screening analysis. *Hypertension* 1991; 17:969-976.
61. Julius S, Gudbrandsson T. Early association of sympathetic overactivity, hypertension, insulin resistance, and coronary risk. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: s40-8.
62. Stern M, Morales P, Haffner S, Valdez R. Hyperdynamic circulation and the insulin resistance syndrome ("syndrome X"). *Hypertension* 1992; 20:802-808.

63. Prichard B, Smih C, Betteridge D. Hypertension and insulin resistance. J Cardiovasc Pharmacol. 1992; 20:s77-84.

64. De Fronzo R, Cooke C, Andres R, Falcoona G, Davis P. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. J Clin Invest 1975; 55: 845-55.

65. Sawicki P, Heinemann L, Starke A, Berger M. Hyperinsulinaemia is not linked with blood pressure elevation in patients with insulinoma. Diabetologia 1992; 35:649-52.

66. Fujita N, Baba T, Tomiyama T, Kodama T, Kako N. Hiperinsulinaemia and blood pressure in patients with insulinoma. BMJ 1992; 304: 1157.

67. Shamiss A, Carroll J, Rosenthal T. Insulin resistance in secondary hypertension. Am J Hypertens 1992;5:26-8.

68. Blomhoff J. Lipoproteins, lipases, and the metabolic cardiovascular syndrome. J Cardiovasc Pharmacol 1992, 20:S22-25.

69. Reaven G. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, and hypertension. Parallels between human disease and rodent models. Diabetes Care 1991; 14: 195-202.

70. Donahue R, Orchard T, Becker D, Kuller L, Drash A. Sex differences in the coronary heart risk profile: A possible role for insulin. The Beaver county study. Am J Epidemiol 1987; 125:650-7.

71. Haffner S, Karhapaa P, Mykkanen L, Laakso M. Insulin resistance, body fat distribution, and sex hormones in men. Diabetes 1994;43:212-19.

72. Birkeland K, Hanssen K, Torjesen P, Vaaler S. Level of sex hormone-binding globulin is positively correlated with insulin sensitivity in men with type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab 1993;76:275-78.

73. Peiris A, Stagner J, Plymate S, Vogel R, Heck M, Samols E. Relationship of insulin secretory pulses to sex hormone-binding globulin in normal men. J Clin Endocrinol Metab; 1993:279-82.

74. Freidman J, Chalmers T, Smith H, Kuebler R. The importance of beta, the type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized control trial. Survey of 71 "negative" trials. N Engl J Med 1978; 299: 499.

75. Kojima S, Murakami K, Kimura G, Sanai T, Yoshida K, Imanishi M et al. A gender difference in the association between salt sensitivity and family history of hypertension. Am J Hypertens 1992; 5:1-7.

76. Schartz G, Turner S, Sing C. **Twenty-four hour blood pressure profiles in normotensive sons of hypertensive parents.** Hypertension 1992;20:834-840.

77. Textor S, Turner S. **Renal vascular response to sodium loading in sons of hypertensive parents.** Hypertension 1991;17: 982-88.

78. Starke A. **Determination of insulin sensitivity: Methodological considerations.** J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20 (suppl. 11):s17-s21.

79. National Institutes of Health. **Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents.** 1991.

80. Escamilla J, Escobedo de la Peña J, Chávez R, Colmenares D. **La variación interobservador e intraobservador: Un problema de validez en los estudios epidemiológicos de presión arterial.** Arch Inst Cardiol Mex 1989; 59:187-93.

A N E X O S

Cuadro 1

**CARACTERISTICAS DE VARIABLES BIOQUIMICAS Y ANTROPOMETRICAS
ESTUDIADAS EN 386 PERSONAS
DE NOVIEMBRE DE 1992 A NOVIEMBRE DE 1993**

Variable	Mediana	* I.I.
Sexo (F/M)	254/132	
Edad (años)	37	19
IMC	24.2	48.7
Glucosa Ayuno (mg/dl)	66	89
Glucosa Post (mg/dl)	73	27
Insulina Ayuno (uU/L)	7.4	7.4
Insulina Post (uU/L)	32.1	40.1
Colesterol Ayuno (mg/dl)	192	58
Colesterol Post (mg/dl)	194	56

Fuente: Encuesta realizada en la zona sur del D.F.
Investigación Síndrome Resistencia a la Insulina.
Hospital de Especialidades CMN SXXI.

* Intervalo Intercuartilico (I.I.), Índice de masa corporal (IMC).

Cuadro 2.

**CARACTERISTICAS DE LAS VARIABLES BIOQUIMICAS
Y SIGNOS VITALES ESTUDIADAS EN 386 PERSONAS
DE NOVIEMBRE DE 1992 A NOVIEMBRE DE 1993**

Variable	Mediana	* I.I.
T.G. ayuno (mg/dl)	105	122
T.G. post (mg/dl)	94	83
Razón G/I ayuno	5.9	3.9
Razón G/I post	1.8	1.5
T.A.S. (mm Hg)	120	10
T.A.D. (mm Hg)	80	10
F.C. (lat/min)	78	8
F.R. (res/min)	16	2

Fuente: Encuesta realizada en la zona sur del D.F.
Investigación Síndrome Resistencia a la Insulina.
Hospital de Especialidades CMN SXXI

* Intervalo Intercuartílico (I.I.), triglicéridos (TG),
tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica
(TAD), frecuencia cardiaca (FC), frecuencia respiratoria (FR).

Cuadro 3.

**COMPARACION DE VARIABLES ANTROPOMETRICAS Y BIOQUINICAS
EN PERSONAS CON AHF DE HTA (+) 167 Vs (-) 219, ESTUDIADAS
DE NOVIEMBRE DE 1992 A NOVIEMBRE DE 1993**

Variable	Mediana (Intervalo Inter cuartilico)		P
	AHF (+)	AHF (-)	
Sexo (F/M)	108/59	146/73	
Edad (años)	36 16	39 21.5	0.2
IMC	24.4 5.2	24 4.3	0.3
Glucosa Ayuno (mg/dl)	67 14	66 12.5	0.9
Glucosa Post (mg/dl)	74 19	72 32	0.8
Insulina Ayuno (U/ml)	10.9 8.1	11 6.8	0.8
Insulina Post (U/ml)	39.3 38.7	35.6 40.1	0.8
Colesterol Ayuno (mg/dl)	191 55	193 59.5	0.7
Colesterol Post (mg/dl)	196 52	192 58.5	0.8

Fuente: Encuesta realizada en la zona sur del D.F.
Investigación Síndrome Resistencia a la Insulina.
Hospital de Especialidades CMN SXXI

* Índice de masa corporal (IMC).

Cuadro 4.

COMPARACION DE VARIABLES BIOQUIMICAS Y SIGNOS VITALES
EN PERSONAS CON AHF (+) 167 Vs (-) 219 DE HTA, ESTUDIADAS
DE NOVIEMBRE DE 1992 A NOVIEMBRE DE 1993

Variable	Mediana (Intervalo Intercuartílico)		P
	AHF (+)	AHF (-)	
T.G. Ayuno (mg/dl)	103 63.5	108 70.5	0.6
T.G. Post (mg/dl)	93 69.5	96 84	0.9
Razón G/I Ayuno	5.8 4.2	6.3 3.6	0.9
Razón G/I Post	1.8 1.4	5.9 3.7	0.8
T.A.S. (mm Hg)	120 15	115 10	0.03
T.A.D. (mm Hg)	80 10	75 10	0.1
F.C. (lat/min)	78 8	78 6	0.7
F.R. (resp/min)	16 2	16 2	0.5
P.A.M.	93.3 10	90 30	0.1

Fuente: Encuesta realizada en la zona sur del D.F.
Investigación Síndrome Resistencia a la Insulina.
Hospital de Especialidades CMN SXXI.

* Triglicéridos (TG), tensión arterial sistólica (TAS),
tensión arterial diastólica (TAD), frecuencia cardiaca (FC),
frecuencia respiratoria (FR) y presión arterial media (PAM).

Cuadro 3.

**MODELO DE REGRESION LOGISTICA
VARIABLE DEPENDIENTE: RAZON GLUCOSA / INSULINA EN AYUNO**

VARIABLE	RAZON DE MOMIOS	I.C. LIMITE INFERIOR	I.C. LIMITE SUPERIOR	P
SEXO	0.919	0.424	1.992	0.043
EDAD	0.956	0.927	0.985	0.315
I.M.C.	1.233	1.119	1.360	0.000
P.A.M.	1.105	1.048	1.165	0.000
A.H.F.	0.534	0.267	1.060	0.455

Fuente: Encuesta realizada en la zona sur del D.F.
Investigación Síndrome Resistencia a la Insulina.
Hospital de Especialidades CMN SXXI
de noviembre de 1992 a noviembre de 1993

- Intervalo de confianza 95% (IC), índice de masa corporal (IMC), presión arterial media (PAM), antecedente heredo-familiar (AHF).

Cuadro 6.

**MODELO DE REGRESION LOGISTICA
VARIABLE DEPENDIENTE: INSULINA POST CARGA DE GLUCOSA**

VARIABLE	RASON DE MONIOS	I.C. LIMITE INFERIOR	I.C. LIMITE SUPERIOR	P
SEXO	0.951	0.482	1.877	0.248
EDAD	0.974	0.948	1.001	0.444
I.M.C.	1.179	1.075	1.293	0.000
A.H.F	0.995	0.530	1.870	0.951
P.A.M.	1.037	0.993	1.082	0.000

Fuente: Encuesta realizada en la zona sur del D.F.
Investigación Síndrome Resistencia a la Insulina.
Hospital de Especialidades CHN SXII
de noviembre de 1992 a noviembre de 1993

* Intervalo de confianza 95% (IC), índice de masa corporal (IMC),
antecedente heredo familiar (AHF), presión arterial media (PAM).

Cuadro 7.

**MODELO DE REGRESION LOGISTICA
VARIABLE DEPENDIENTE: COLESTEROL POST CARGA DE GLUCOSA**

VARIABLE	RAZON DE NOMIOS	I.C. LIMITE INFERIOR	I.C. LIMITE SUPERIOR	P
SEXO	1.808	0.915	3.573	0.129
EDAD	1.078	1.047	1.111	0.000
I.M.C.	1.012	0.931	1.099	0.488
RAZON G/I AYUNO	0.968	0.882	1.063	0.185
A.H.F.	1.037	0.548	1.963	0.909

Fuente: Encuesta realizada en la zona sur del D.F.
Investigación Síndrome Resistencia a la Insulina.
Hospital de Especialidades CMN SXXI
de noviembre de 1992 a noviembre de 1993

* Intervalo de confianza 95% (IC), índice de masa corporal
(IMC), antecedente heredo familiar (AHF).

Cuadro 8.

**MODELO DE REGRESION LOGISTICA
VARIABLE DEPENDIENTE: TRIGLICERIDOS POST CARGA DE GLUCOSA**

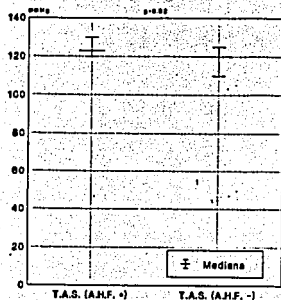
VARIABLE	RAZON DE MONIOS	I.C. LIMITE INFERIOR	I.C. LIMITE SUPERIOR	P
SEXO	7.736	3.243	18.454	0.00
EDAD	1.055	1.019	1.092	0.00
I.M.C.	1.352	1.352	1.546	0.00
RAZON G/I AYUNO	0.760	0.644	0.896	0.00
A.H.F.	0.633	0.275	1.455	0.27

Fuente: Encuesta realizada en la zona sur del D.F.
Investigación Síndrome Resistencia a la Insulina.
Hospital de Especialidades CMN SXXI
de noviembre de 1992 a noviembre de 1993

* Intervalo de confianza 95% (IC), índice de masa corporal (IMC),
antecedente heredo familiar (AHF).

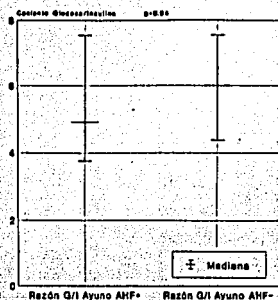
FALLA DE ORIGEN

Comparación de la Variable
Tensión Arterial Sistólica
en hombres



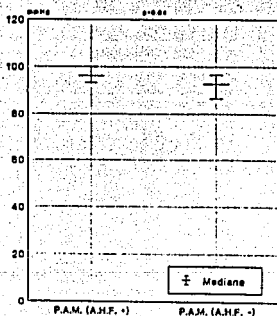
Investigación Biomédica de
Nepérola y la Salud

Comparación de la Variable
Razón Glucosa/Insulina
en hombres



Investigación Biomédica de
Nepérola y la Salud

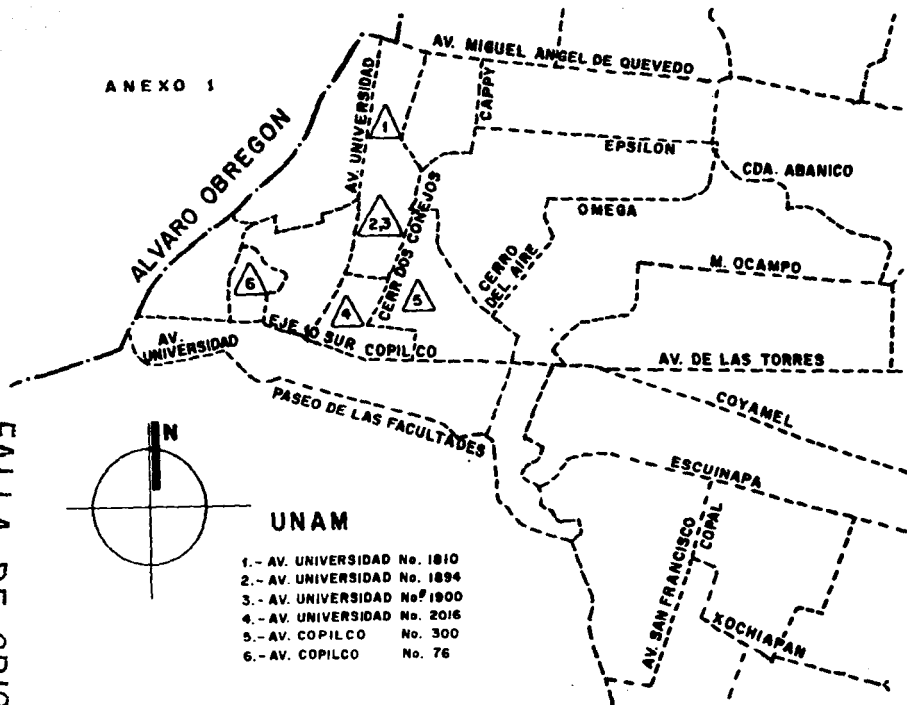
Comparación de la Variable
Presión Arterial Media
en hombres



Investigación Biomédica de
Nepérola y la Salud

FALLA DE ORIGEN

ANEXO 1



UNAM

- 1.- AV. UNIVERSIDAD No. 1810
- 2.- AV. UNIVERSIDAD No. 1894
- 3.- AV. UNIVERSIDAD No. 1900
- 4.- AV. UNIVERSIDAD No. 2016
- 5.- AV. COPILCO No. 300
- 6.- AV. COPILCO No. 76

FALLA DE ORIGEN

ENCUESTA

NOMBRE DE LA PERSONA ENTREVISTADA: _____

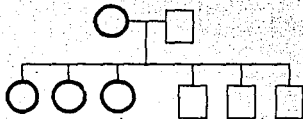
EDIFICIO DEPARTAMENTO TELEFONO

1.- ¿Cuántas personas viven en el departamento?

2.- Muestre la estructura de la familia y su edades

F M

(En el caso del sexo femenino se representará con un círculo y en el masculino con un cuadro y dentro de cada uno de ellos anote la edad).



	NOMBRE	TELEFONO
1.	_____	_____
2.	_____	_____
3.	_____	_____
4.	_____	_____
5.	_____	_____

3.- Sus padres o alguno de sus hermanos padecen: (P=Padre, M=Madre, H=Hermano)

HIPERTENSION P M H

DIABETES MELLITUS P M H

HIPERCOLESTEROLEMIA

TRIGLICERIDEMIA

O ESTA APARENTEMENTE SANO

4.- Usted padece alguna de las siguientes alteraciones:

HIPERTENSION	<input type="checkbox"/>	HIPERCOLESTERONEMIA	<input type="checkbox"/>	DIABETES MELLITUS	<input type="checkbox"/>
ENF. HEPATICAS	<input type="checkbox"/>	ENF. RENALES	<input type="checkbox"/>	HIPERTRIGLICERIDEMIA	<input type="checkbox"/>
ENF. TIROIDEAS	<input type="checkbox"/>	ENF. PANCREATICAS	<input type="checkbox"/>	APARENTEMENTE SANO	<input type="checkbox"/>

5.- Se puede localizar a sus padres para medirles su presión arterial?

SI _____

NO PORQUE? _____

6.- En caso de haber fallecido los padres anotar:

De que? _____

En donde? _____

7.- Acta de Defuncion SI NO

FALLA DE ORIGEN

Anexo 4

FORMA DE ACEPTACION PARA PARTICIPAR EN LA INVESTIGACION

A quien corresponda:

Yo _____ acepto libre y voluntariamente participar en el estudio "Riesgo de desarrollar síndrome de resistencia a la insulina en sujetos sanos con antecedente familiar de hipertensión arterial", que se realizará en el Hospital de Especialidades del C.M.N. Siglo XXI.

El interés de la investigación es el conocer el riesgo de que personas aparentemente sanas puedan tener alguna (s) de las siguientes alteraciones, azúcar (glucosa), colesterol o triglicéridos elevados en sangre, lo cual nos permitirá conocer más acerca de las posibles causas de la hipertensión arterial que es una de las enfermedades más frecuentes en los adultos en México.

Estoy conciente de que me será extraída en dos ocasiones sangre, con un volumen total de 25 ml, la ingesta de 75 gr de azúcar y la necesidad de someterme a un interrogatorio clínico y exploración física. Los riesgos a mi persona serán mínimos (dolor en el sitio de venopunción y estrés durante ésta y al interrogatorio y exploración).

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee y que puedo solicitar información adicional relacionada con los riesgos y beneficios así como de los resultados finales independientemente de los que me sean otorgados.

Nombre y firma
del paciente

Nombre y firma
del investigador

ccp participante.
investigador.

FALLA DE ORIGEN

1. NOMBRE _____
 2. FECHA 3. SEXO M F 4. EDAD _____ 5. TELEFONO _____
 6. DIRECCION _____

CALLE _____ NUM. EXT. _____ INT. _____ COLONIA _____ C.P. _____ CIUDAD _____

7. PREGUNTE SI EL PACIENTE HA SENTIDO ALGUNO DE LOS SIGUIENTES SINTOMAS (MARQUE CON UNA " X " LOS QUE SI HA SENTIDO).

CUADRO CLINICO	X
10.1 CEFALEA	<input checked="" type="checkbox"/>
10.2 ACUFENOS	<input type="checkbox"/>
10.3 FOSFENOS	<input type="checkbox"/>
10.4 DIAFORESIS	<input type="checkbox"/>
10.5 INTOLERANCIA AL FRIO	<input type="checkbox"/>
10.6 INTOLERANCIA AL CALOR	<input type="checkbox"/>
10.7 RESEQUEDAD DE PIEL	<input type="checkbox"/>
10.8 CALDA DE CABELLO, QUEBRADIZO	<input type="checkbox"/>
10.9 DIARREA	<input type="checkbox"/>
10.10 CONSTIPACION	<input type="checkbox"/>
10.11 PERDIDA DE PESO	<input type="checkbox"/>
10.12 AUMENTO DE PESO	<input type="checkbox"/>
10.13 EDEMA DE MIEMBROS INFERIORES	<input type="checkbox"/>
10.14 POLIDIPSIA	<input type="checkbox"/>
10.15 POLIURIA	<input type="checkbox"/>
10.16 POLIFAGIA	<input type="checkbox"/>
10.17 PERDIDA DE VELLO	<input type="checkbox"/>
10.18 ICTERICIA	<input type="checkbox"/>
10.19 EDEMA PALPEBRAL	<input type="checkbox"/>
10.20 DISMINUCION DE VOL. URINARIO	<input type="checkbox"/>
10.21 NAUSEA	<input type="checkbox"/>
10.22 VOMITO	<input type="checkbox"/>

8. CONTESTAR " SI " O " NO " EN CASO DE ENCONTRARSE ALGUNA ALTERACION DURANTE LA EXPLORACION FISICA

APARATOS Y SISTEMAS	SI	NO
9.1 APARATO RESPIRATORIO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.2 APARATO CARDIOVASCULAR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.3 APARATO DIGESTIVO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.4 APARATO GENITOURINARIO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.5 PIEL Y UÑAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.6 MUSCULO ESQUELETICO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.7 SISTEMA ENDOCRINO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.8 SISTEMA NERVIOSO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ESPECIFICAR

9. CANDIDATO

FALLA DE ORIGEN

FOLIO:

10. VALORES DE:

E.G.O.

MES DIA AÑO

10.1 pH	
10.2 DENSIDAD	
10.3 PROTEINAS	
10.4 ERITROCITOS	
10.5 LEUCOCITOS	
10.6 CILINDROS	

12. VALORES DE:

AZADOS

MES DIA AÑO

12.1 UREA	
12.2 CREATININA	

RESULTADO: CASO

CONTROL

11. VALORES DE:

P.F.H.

MES DIA AÑO

11.1 ALBUMINA	
11.2 GLOBULINA	
11.3 ALB / GLOB	
11.4 T.G.O.	
11.5 T.G.P.	
11.6 F. ALCALINA	
11.7 BILIRRUBINAS	
11.8 B.D.	
11.9 B.D.	

13. VALORES DE:

MEDIDAS ANTRÓPO-
MÉTRICAS

MES DIA AÑO

13.1 PESO	
13.2 TALLA	
13.3 I.M.C.	

14. VALORES DE:

PRUEBA DE GLUCOSA

MES DIA AÑO

	BHR	ZHR
14.1 GLUCOSA		
14.2 INSULINA		
14.3 COLESTEROL		
14.4 TRIGLICERIDOS		
15.5 RAZON G / I		

15. VALORES DE:

SIGNOS VITALES

MES DIA AÑO

15.1 T.A. 1	
15.2 T.A. 2	
15.3 T.A. 3	
15.4 T.A PROMEDIO	
15.5 FREC. CARD.	
15.6 FREC. RESP.	