

Sensibilidad a la insulina en hipertensos no diabéticos tratados con bloqueadores de los canales de calcio

Guido Lastra, Diana E. Duarte

Objetivos: valorar el efecto de un bloqueador de los canales de calcio, sobre la sensibilidad a la insulina y el perfil lipídico en pacientes hipertensos no obesos.

Método: se estudiaron pacientes hipertensos esenciales, no obesos, con edad promedio 45.29 ± 2.33 años. Antes y después de cuatro meses de tratamiento con amlodipino, se determinaron: índice de masa corporal, tensión arterial, perfil lipídico, sensibilidad a la insulina (SI), efectividad de la glucosa, dinámica de la secreción insulínica y otros parámetros asociados. Los estudios de SI y cinética de su secreción se realizaron por una prueba intravenosa de glucosa con tomas frecuentes, utilizando el modelo mínimo.

Resultados: el tratamiento antihipertensivo normalizó la tensión arterial: sistólica 165.7 ± 6.85 Vs 135.70 ± 3.69 mm Hg, antes y después del tratamiento ($p = 0.001$); diastólica 102.8 ± 4.74 Vs 86.30 ± 1.82 mm Hg, antes y después del tratamiento. El perfil lipídico no sufrió modificaciones.

La SI mejoró en forma significativa: inicial 2.67 ± 0.76 , final $3.83 \pm 0.76 \text{ min}^{-1} \chi 10^4$ ($p = 0.001$). Los otros parámetros no mostraron diferencias estadísticamente significativas pero sí tendencia a disminución de la resistencia insulínica; así la efectividad de la glucosa disminuyó y los parámetros cinéticos de secreción de la insulina también.

Conclusiones: el tratamiento con amlodipino fue eficaz para el control de la hipertensión arterial. El perfil lipídico no varió estadísticamente, no podemos descartar mejoría de estos parámetros con tiempo más prolongado de tratamiento. La SI mejoró en forma significativa, acompañada de tendencia a la disminución en la secreción insulínica en ambas fases.

Es posible que la hipertensión arterial esencial, y la resistencia a la insulina, estén relacionadas con alteraciones del metabolismo del calcio. Estos resultados parecen indicar mejoría en la acción de la insulina, y disminución de sus niveles, que podrían disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Introducción

El papel de la resistencia a la insulina en la patogénesis de la hipertensión arterial (HA) es uno de los tópicos que ha merecido intensa investigación médica en las últimas décadas. La llamada "hipertensión arterial esencial" se ha ligado causalmente con la resistencia a la insulina y a su hiperinsulinemia compensatoria, sin que aún se haya establecido claramente el mecanismo fundamental de esta asociación (1,2). El "síndrome X" o de resistencia a la insulina (3), es un conjunto de anormalidades metabólicas relacionadas: hiperinsulinemia, intolerancia a los carbohidratos, aumento de las VLDL y de los triglicéridos, disminución de las HDL, hiperuricemia, aumento del PAI-1, incremento de las LDL pequeñas y densas e hipertensión, en individuos no obesos. Este síndrome juega un papel importante en la génesis de la enfermedad cardiovascular (4-6). Por otro lado se ha postulado que el sín-

Dres. Guido Lastra L.: Profesor Asociado; Diana E. Duarte: Residente IV. Unidad de Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Santa Fe de Bogotá.

Estudio financiado por Centro de investigaciones y desarrollo científico (CINDEC). Universidad Nacional de Colombia.

drome X puede presentarse con todo su cortejo de enfermedades asociadas o con sólo algunos de sus componentes dependiendo de factores ambientales o genéticos, relacionados posiblemente con la etnicidad. Así la resistencia a la insulina o la hiperinsulinemia podría predisponer a un individuo a desarrollar HA si los mecanismos compensatorios sufren de alguna alteración, además de la presencia del defecto insulínico. De hecho el grupo de pacientes hiperinsulinémicos es heterogéneo y no todos muestran anomalías en el metabolismo de la glucosa o de los lípidos (7). Dentro de este concepto, la resistencia a la insulina como factor causal de la hipertensión arterial idiopática o esencial ha recibido numerosos soportes epidemiológicos y de investigación experimental (8-10).

La disfunción del sistema de mensajes mediados por el calcio es un común denominador de una gran variedad de desórdenes que van desde la HA y el vasoespasmo, el asma bronquial, las anomalías de la coagulación relacionadas con las plaquetas, los desórdenes de la motilidad y secreción intestinal hasta el desarrollo de diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNID), así como desórdenes del crecimiento celular y aún la pérdida de la memoria (11). El calcio parece desempeñar, por lo tanto, un papel preponderante que podría relacionarse con las alteraciones en la secreción de insulina y con el estado del tono vascular. Se ha demostrado que el metabolismo de la glucosa conlleva cambios intracelulares de la célula beta que finalmente producen el cierre de canales de potasio, lo cual permite la apertura de los canales lentos de calcio depen-

dientes de voltaje con el consiguiente influjo de calcio. Este aumento del calcio intracelular parece ser uno de los principales factores que dispara la exocitosis de los gránulos de insulina (12,13).

De otro lado se conoce que el equilibrio dinámico entre las concentraciones de AMPc y el contenido de calcio intracelulares determinan el grado de vasoconstricción del músculo liso vascular. Desde hace cerca de diez años se ha sugerido que la anomalía primaria subyacente de la hipertensión, la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina reside en una alteración del flujo de cationes divalentes. Según este modelo de asociación de HA y resistencia a la insulina ocurre porque ambos sistemas comparten un defecto a nivel del mismo mecanismo celular (14). Las altas concentraciones de calcio intracelular también podrían inhibir la fosforilación del receptor de insulina (15).

Teniendo en cuenta la importancia que tienen las concentraciones intracelulares de calcio tanto en la secreción de insulina como en el tono vascular, es posible pensar que sus alteraciones sean el vínculo que relacione la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina con la HA.

El objetivo del tratamiento de la HA no reside simplemente en disminuir las cifras de tensión arterial; en la escogencia de un agente se debe valorar que no deteriore otros parámetros metabólicos como el perfil lipídico, ya que esto empeoraría la enfermedad cardiovascular.

Existe evidencia de que las drogas bloqueadoras de los canales de calcio pueden inhibir la secreción de insulina *in vitro*. (16,17).

También se han publicado informes demostrando que la concentración de glucosa en ayunas puede aumentar y las pruebas de tolerancia oral a la glucosa empeoran después de su uso crónico (18,19). Sin embargo en estudios posteriores comparativos entre el atenolol y el nifedipino (bloqueador de los canales de calcio), para el tratamiento de la HA leve y midiendo la captación de glucosa, mediante el clamp euglicémico hiperinsulinémico, se observó disminución de la resistencia a la insulina en los pacientes tratados con nifedipino y no en los que recibieron atenolol (20).

El presente estudio ha sido diseñado para examinar el efecto del amlodipino, un calcio antagonista del tipo dihidropiridina, sobre la sensibilidad a la insulina en pacientes hipertensos no obesos, determinada por la prueba IV de tolerancia a la glucosa ideada por Bergman y que ha sido validada con respecto al clamp de glucosa (21,22). El objetivo del presente estudio fue lograr controlar la HA en pacientes no diabéticos ni obesos, observando al tiempo el comportamiento de los parámetros de sensibilidad y la cinética de la insulina, y del perfil lipídico, antes y después del tratamiento con un bloqueador de los canales de calcio.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio experimental, en el cual los casos son sus propios controles.

Población

Se reclutaron siete pacientes hipertensos esenciales (diastólica >90 y sistólica >140 según el V informe del Comité Conjunto Nacional sobre Detección, Evaluación y Tratamiento de la Presión Sanguínea

Alta), de la consulta externa de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios: un hombre y seis mujeres a los cuales se explicó el propósito del estudio y se solicitó su aceptación. Las edades oscilan entre 36 y 50 años, sin historia personal de DMNID, sin antecedentes de uso de fármacos que alteren el metabolismo de los carbohidratos, y que no recibían tratamiento antihipertensivo hasta un mes antes del estudio. El índice de masa corporal (IMC) entre 21 y 27 Kg/mt².

Material y método

A cada paciente se le realizó historia clínica y examen físico completos. Al inicio y durante al menos cuatro meses de tratamiento, se le realizaron las siguientes determinaciones: Tensión arterial: al inicio y en cada control. Se determinó con un esfigmomanómetro de mercurio, luego de 15 minutos de descanso, en decúbito supino, en tres oportunidades con un intervalo de cinco minutos. Peso: al inicio y al final del estudio. Índice de masa corporal: definido como peso en Kg sobre la talla en metros al cuadrado. Después de ayuno nocturno de 12 horas, se tomaron muestras para evaluación basal de perfil lipídico, insulina y glucosa. El colesterol total fue determinado por la técnica de la colesterol hidrolasa-colesterol oxidasa. Triglicéridos, previa hidrólisis de los triglicéridos se procedió a la oxidación del glicerol mediante la glicerol oxidasa. Glucosa, mediante la técnica de glucosa oxidasa. Acido úrico: por el método de uricasa. Todas las determinaciones químicas fueron realizadas con kits comerciales. La Insulina fue dosificada por técnica de RIA (DPC).

Determinación de la sensibilidad a la insulina (23,24): después de un ayuno de 12 horas, se insertó una cánula 16g en la vena antecubital. se inyectó un bolo de dextrosa al 50% (0.3gr/Kg), en el tiempo 0, durante aproximadamente un minuto y un bolo de 300 mgr de tolbutamida I.V. al minuto 20. Se recolectaron muestras de sangre en los minutos -10, -5, 0, 2, 4, 8, 19, 22, 30, 40, 50, 70, 90, 180, para determinación de glucosa e insulina plasmáticas.

La aplicación endovenosa de la glucosa provoca una secreción bifásica de la insulina. La súbita elevación de la glicemia por el bolo de glucosa, estimula una secreción inmediata de insulina (correspondiente a la insulina almacenada en el páncreas), seguida de una segunda fase de secreción de insulina (correspondiente a la recientemente sintetizada en el páncreas). Esta secreción bifásica de insulina acelera el descenso de la glicemia a valores basales. La capacidad de la insulina para acelerar el descenso de la glucosa es indicativa de la sensibilidad del individuo a la insulina. Este es un procedimiento sencillo, sin riesgos para el paciente, en el que las frecuentes determinaciones de glucosa e insulina pueden ser posteriormente analizadas con la ayuda de un programa computarizado (diseñado por el Dr. Richard Bergman denominado modelo mínimo : MINMOD). Este programa puede calcular mediante regresiones lineales múltiples a partir de los datos suministrados los cinco parámetros definidos a continuación:

Sr. (índice de sensibilidad a la insulina): se define como el incremento en la desaparición fraccional de la glucosa por unidad de incremento de insulina: se expresa

sa en : $\text{min}^{-1} \chi 10^{-4} \mu\text{U}/\eta\text{l}$.

Sg: (efectividad de la glucosa): desaparición de la glucosa independiente de la insulina: se define como el incremento de la desaparición de la glucosa con niveles basales de insulina. Se expresa en : min^{-1} ,

ϕ : (primera fase de respuesta de la célula Beta): se define como la cantidad de insulina liberada durante el primer pico de secreción en relación con el cambio de glucosa. Se expresa como: $\mu\text{U}/\text{ml} \chi \text{min}^{-1}/\text{mg}/\text{dl}$.

ϕ_2 : (segunda fase de respuesta de la célula beta): se define como la proporcionalidad entre la glucosa y la velocidad de elevación de la insulina durante la segunda fase. Se expresa en la mismas unidades que la primera fase,

η : (depuración fraccional de insulina): se define como $0.693/\text{insulina } t_{72}$

Con los datos derivados del análisis computarizados se pueden calcular los siguientes parámetros adicionales:

BIE: (efectividad basal de la insulina): $\text{Ib } \chi \text{ Si}$. Donde Ib es la insulina basal (25).

GEZI: (efectividad de la glucosa sin participación de la insulina basal): Sg- BIE. Es análogo a la efectividad tisular de la glucosa a concentración cero de insulina (25)

AIRg: (respuesta aguda de la insulina debido al aumento de la glucosa): esto es el incremento de la insulina sobre el valor basal, entre los minutos 2 y 19.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como el promedio $\pm$ SEM. Se utilizó la prueba t de Student para datos pareados, considerando estadísticamente significativa una P menor de 0.05. Para el análisis se utilizó

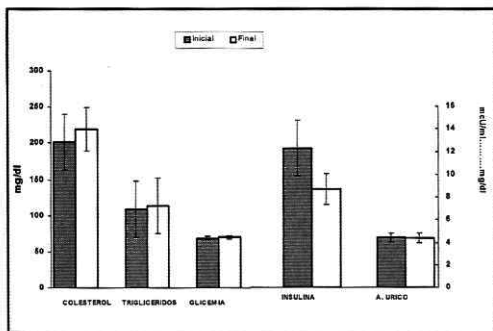


Figura 1. Variación de los parámetros metabólicos, colesterol, triglicéridos, a.úrico, glicemia en mg/dl, insulina en mcUI/ml. Antes y después del tratamiento.

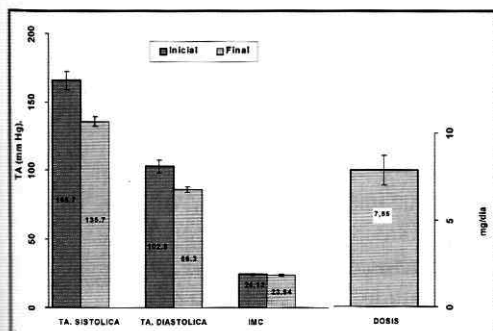


Figura 2. Tensión arterial e índice de masa corporal, antes y después del tratamiento. Dosis diaria de amlodipino.

un paquete estadístico, True Epistat.

Resultados

Parámetros metabólicos

Como se observa en la Figura 1 los niveles de lípidos no fueron modificados por el tratamiento: colesterol inicial 201.70 ± 38.5 mg/dl, final 219.00 ± 30.30 mg/dl ($p=0.37$); triglicéridos iniciales 109.0 ± 39.60 mg/dl, finales 114 ± 38.70 mg/dl ($p=0.40$). El ácido úrico tampoco mostró diferencias significativas: 4.43 ± 0.40 mg/dl, 4.38 ± 0.43 mg/dl, inicial y final respectivamente ($p=0.46$).

Las concentraciones basales de glicemia e insulina no sufrieron modificaciones estadísticamente significativas: glicemia inicial 70.71 ± 2.40 mg/dl, final 70.24 ± 2.37 mg/dl ($p = 0.43$); insulina inicial 12.29 ± 2.43 mUI/ml, final 10.17 ± 1.35 mUI/ml ($p=0.26$).

En la Figura 2 se constata que con el tratamiento con amlodipino la tensión arterial disminuyó; la tensión sistólica de 165.7 ± 6.85 a 135.7 ± 3.69 mmHg ($P= 0.001$) y la diastólica pasó de 102.8 ± 4.74 a 86.3 ± 1.82 mmHg ($P= 0.002$) lo que confirma su efecto antihipertensivo. Las dosis de amlodipino variaron entre 5 y 10 mg/día, según requerimientos.

Durante el tiempo del estudio el IMC no varió: inicial de 24.13 ± 0.55 y final de 23.64 ± 0.61 kg/m².

Parámetros de SI

Al analizar los parámetros de SI (Figura 3) puede observarse que se obtuvo mejoría significativa de la SI, que pasó de $2.67 \pm 0.76 \text{ min}^{-1} \times 10^{-4}$ a $3.83 \pm 0.76 \text{ min}^{-1} \times 10^{-4}$ ($p = 0.001$). Los otros parámetros aún cuando no mostraron diferencias estadísticamente significativas parecen mostrar una tendencia en el mismo sentido de

mejoría de la acción insulínica, así: BIE subió de 28.15 a 40.41 . Sg disminuyó de $18.63 \pm 3.73 \text{ min}^{-1}$ a $14.43 \pm 3.47 \text{ min}^{-1}$ al igual que la Sg a concentración cero de insulina (GEZI) que pasó de 143.8 ± 41.92 a 142.69 ± 38.04 .

Parámetros cinéticos de la insulina

Los parámetros cinéticos de la insulina se presentan en la Figura 4. La ϕ , disminuyó de $14.43 \pm 7.36 \text{ uUI/ml} \times \text{min}^{-1} / \text{mg/dl}$ a $8.15 \pm 3.31 \text{ uUI/ml} \times \text{min}^{-1} / \text{mg/dl}$. La ϕ_2 disminuyó igualmente de 35.75 ± 14.73 a $29.82 \pm 13.60 \text{ uUI/ml} \times \text{min}^{-1} / \text{mg/dl}$.

Estas variaciones fueron también reflejadas por disminución de la secreción de insulina sobre el nivel basal de la hormona (AIRg) de los dos a los 19 minutos que fue de $162.2 \pm 45.5 \text{ mUI/ml}$ antes, contra $151.60 \pm 28.70 \text{ mUI/ml}$ postratamiento. La η fue de 0.19 ± 0.04 vs 0.27 ± 0.04 , pre y post tratamiento respectivamente. Nuestros resultados muestran mejoría de la acción de la insulina paralela a una tendencia en la disminución de la secreción insulínica, lo cual no parece ser debido a disminución del índice de masa corporal.

Discusión

La resistencia a la insulina representa una disminución de las acciones de la hormona en los tejidos que poseen receptores para ella, especialmente en el músculo esquelético. La hormona no ejerce a plenitud sus efectos, de manera que existe una respuesta biológica subnormal a determinadas concentraciones de glucosa. Por otra parte, en algunos tejidos las interacciones de hormona y receptor se pueden ejercer de forma normal y la hiperinsulinemia en estos tejidos aumentará en for-

ma desmesurada algunas de las acciones fisiológicas de la insulina (26). En las dos últimas décadas el conocimiento sobre el mecanismo celular subyacente de las diversas acciones de la insulina se ha incrementado en forma notable.

Para explicar la relación causal entre HA e hiperinsulinemia se han propuesto algunos mecanismos: a) Aumento de la reabsorción de sodio a nivel de la nefrona distal, que podría expandir el volumen intravascular y por consiguiente el gasto cardíaco y la tensión arterial (27). b) Aumento del tono simpático produciendo aumento de la resistencia vascular (28). c) Alteraciones del intercambio de iones regulado por mecanismos de contranporte sodio/potasio, sodio/litio y sodio/hidrogenión (29). d) Alteraciones de la actividad de la calcio ATPasa que lleva a la elevación de los niveles de calcio intracelular, aumentando la sensibilidad del músculo liso a estímulos presores como la norepinefrina y la angiotensina (30). e) Estimulación directa de la proliferación de las células musculares lisas y su migración, fenómenos que llevan a la aterosclerosis (31) f) Efecto mitogénico a través de receptores IGF-1 (32). g) Perturbación del equilibrio entre sustancias vasodilatadoras, como el óxido nítrico y sustancias presoras, a favor de estas últimas (33).

Para cuantificar la magnitud de la resistencia a la insulina se han empleado muchas técnicas de variado grado de complejidad, como el clamp de glucosa introducido por De Fronzo (34) generalmente aceptado como la prueba de oro con el cual se comparan los otros. Este procedimiento es laborioso y requiere entrena-

miento y equipo sofisticado. El uso de un modelo computarizado con tomas frecuentes (FSIVGT), que es la técnica del modelo mínimo (MINMOD) para deducir un índice de SI fue introducido por Bergman (35). Ofrece la ventaja de la relativa simplicidad técnica y el requerimiento de un computador personal con el programa MINMOD. Esta técnica requiere sin embargo, la toma de 14 muestras en cada estudio, antes y después del tratamiento, para lo cual se debe obtener el consentimiento, no siempre fácil de los pacientes, este hecho sumado a la escogencia de los sujetos que cumplieran los criterios de selección, limita el número de personas reclutadas.

En este estudio hemos utilizado este método para analizar la SI antes y después del uso de un bloqueador de los canales del calcio en pacientes hipertensos esenciales no obesos.

Es reconocida la importancia de la resistencia de la insulina en la patogénesis de enfermedades como la DMNID, enfermedad coronaria y HA (36,37). Para el tratamiento de ésta se han utilizado múltiples drogas cuyo principal efecto es la disminución de las cifras tensionales, ya sea a través de la vasodilatación de los lechos vasculares o por inducir un balance negativo de sodio. Sin embargo la morbilidad asociada a la HA (infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular) no disminuyó y en algunos casos se incrementó, lo cual llevó a investigar más a fondo y determinar que la efectividad de un medicamento antihipertensivo no sólo radica en su habilidad de disminuir la tensión arterial, sino también en su capacidad de modificar otras determinantes metabó-

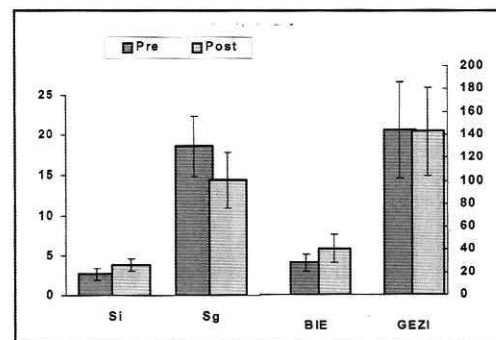


Figura 3. Comparación de los parámetros de sensibilidad a la insulina. Antes y después del tratamiento.

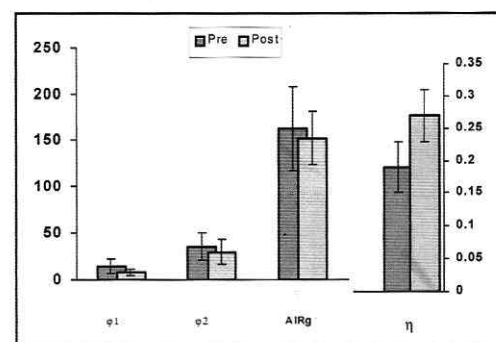


Figura 4. Comparación de los parámetros cinéticos de la Insulina. Antes y después del tratamiento.

licas de la enfermedad cardiovascular (38,39). Es así como los agentes antihipertensivos del tipo diuréticos tiazídicos y betabloqueadores selectivos (metoprolol, atenolol) presentan un efecto deletéreo en la sensibilidad a la insulina, en tanto que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, el nifedipino y los antagonistas adrenérgicos modifican favorablemente la SI (40). En un estudio con personas jóvenes y sanas tratadas con amlodipino durante tres semanas, con dosis fijas de 5 mg/día, no se encontró variación de la SI, calculada mediante el modelo mínimo (41). Posteriormente, los mismos investigadores al realizar un trabajo similar con pacientes hipertensos obesos observaron resultados parecidos (42). Contrariamente a lo anterior, otro estudio llevado a cabo en pacientes hipertensos obesos, encontró que el amlodipino mejoraba la tolerancia oral a la glucosa, reducía los niveles de insulina en ayunas y estimulaba la captación de la glucosa inducida por la insulina (43). En nuestro estudio hemos omitido el factor de confusión que la obesidad puede tener sobre la resistencia a la insulina, encontrando una mejoría de la SI, estadísticamente significativa, luego del tratamiento con amlodipino, con mejoría en los otros parámetros aunque sin alcanzar significación estadística.

Los pacientes fueron sus propios controles sin incluir un grupo placebo, debido a consideraciones éticas; tampoco un grupo control independiente. No obstante teniendo en cuenta la objetividad de los parámetros estudiados: tensión arterial y dosificaciones bioquímicas analizadas por un modelo matemático computarizado,

es de suponer que la no inclusión de estos grupos hubiese podido sesgar los resultados.

En este estudio no se encontraron variaciones estadísticamente significativas en los niveles de colesterol, de triglicéridos, de ácido úrico, ni de glicemia en ayunas; la insulina sin embargo presentó disminución de 17.25%, lo cual no fue reflejado en significación desde el punto de vista estadístico.

Los parámetros que mostraron variación estadísticamente significativa fueron las cifras de tensión arterial y la SI, lo cual no fue encontrado con los otros parámetros estudiados, posiblemente relacionado con el pequeño número de pacientes tratados. Sin embargo se pudo constatar que el otro parámetro relacionado con la SI, como el BIE, también mejoró.

Los parámetros relacionados con la cinética insulínica mostraron igualmente una variación concordante con lo anterior, así: disminución de la primera fase de secreción insulínica, y de la segunda fase indicando disminución de la secreción de insulina como es de esperarse cuando ocurre paralelamente mejoría en la sensibilidad de la hormona en la utilización de la glucosa; estos datos están además soportados por la disminución observada en el AIRg.

Los parámetros de efectividad de la glucosa como el Sg, pre y posttratamiento, así como su homólogo GEZI (efectividad de la glucosa a concentración cero de insulina) no mostraron cambios. De esta manera, la mejoría obtenida en cuanto a la sensibilidad de la insulina se acompañó de una tendencia confirmatoria de otros parámetros indicativos de disminu-

ción en la secreción insulínica. Se ha demostrado que en la DMNID y aún desde el estado "prediabético" hay disfunción de los canales lentos de calcio, que produce incremento de las concentraciones intracelulares de calcio (44); estas altas concentraciones serían responsables de los fenómenos de vasoconstricción e hiperagregabilidad plaquetaria. El calcio es además el mediador fisiológico de la secreción y exocitosis de la insulina. Por lo tanto es posible suponer que el tratamiento de la hipertensión con un bloqueador de los canales de calcio que mejore sus concentraciones intracelulares, podría también mejorar la secreción de la insulina, su sensibilidad y por consiguiente evitar la hiperinsulinemia y sus deletéreas consecuencias. En este caso, una disregulación primaria del ión calcio sería la causal de la asociación entre HA y resistencia a la insulina. Sin embargo, se han propuesto hipótesis en dirección contraria, en la cual, la resistencia primaria a la insulina conduciría a homeostasis inadecuada del calcio intracelular. Es decir, en la resistencia a la insulina el metabolismo del calcio intracelular estaría alterado lo cual constituiría un defecto común subyacente a la DMNID y la HA (45,46).

Por último se debe aclarar que no parece existir una forma general de tratamiento antihipertensivo y que cada paciente debe ser individualizado con base en un adecuado balance de costos y beneficios. Igualmente, los cambios en el metabolismo de lípidos y carbohidratos pueden ser diferentes según el agente antihipertensivo usado, a pesar de los efectos similares benéficos sobre las cifras de tensión arterial, dado que

las alteraciones en lípidos y carbohidratos pueden modificar el riesgo de enfermedad coronaria. El conocimiento de estos cambios relacionados con el medicamento son de vital importancia para el óptimo tratamiento de la hipertensión.

En conclusión, el tratamiento antihipertensivo con amlodipino controló la hipertensión en este grupo de pacientes y mejoró la sensibilidad a la insulina, no sabemos si el tratamiento por más tiempo hubiese mejorado los parámetros metabólicos como reflejo tardío de mayor sensibilidad a la insulina.

Debido a que la relación exacta entre la homeostasis de calcio intracelular y la insulina aún no está del todo aclarada, queda por resolver si el aumento en la sensibilidad a la insulina fue debida a mejoría en la secreción de la célula Beta o a mejoría periférica en la utilización de la glucosa producida por el calcio-antagonista. Aún cuando nuestro estudio no fue diseñado para aclarar estos aspectos, los resultados parecen indicar que la mejoría de la SI indujo un decremento de la secreción insulínica.

Sin embargo, debido a nuestra ignorancia sobre los mecanismos que alertan a la célula Beta para incrementar la secreción de insulina cuando se detecta resistencia periférica en la acción hormonal, y al hecho que aún no se ha establecido con certeza qué ocurre primero, si la resistencia a la insulina o la hiperinsulinemia, se necesitan más estudios de investigación dirigidos a aclarar estos aspectos.

Summary

Purpose: To determine the effects of a calcium channel blocker on

insulin sensitivity, dynamics of insulin secretion and lipid profile in hypertensive non-obese patients.

Methods: We included seven non obese essential hypertensive patients, aged 36 to 54 years (mean 45.29 ± 2.33 years). In all participants body mass index (BMI), was analyzed, as well as blood pressure, lipid profile, insulin sensitivity, efficacy of glucose, dynamics of insulin secretion and other related parameters, before and after four months of treatment with amlodipin. The analysis of insulin sensitivity and kinetics of hormonal secretion were performed by means of the frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test (FSIVGT), using the Minimal Model (MINMOD). Results: The antihypertensive treatment was associated with normalization of blood pressure values: systolic blood pressure 165.7 ± 6.85 mm Hg versus 135.70 ± 3.69 mm Hg, respectively before and after drug therapy ($P=0.001$) lipid profile was not modified by the use of amlodipin. Insulin sensitivity improved significantly: initial $S\ 2.67 \pm 0.76$, final $S\ 3.83 \pm 0.76\ \text{min}^{-1}\ \chi\ 10^{-4}$ ($P=0.001$) the other parameters, although non statistically significant, showed a trend toward lowering of insulin resistance. Efficacy of glucose and other measurements of insulin kinetics also tended to diminish.

Conclusions: Treatment with amlodipin was effective to controlling arterial hypertension. Lipid profile did not change significantly during the study period, but we cannot rule out an improvement of metabolic parameters using a more prolonged time of treatment. Insulin sensitivity improved significantly, along with a trend in

reduction of insulin secretion in both phases. It is possible that essential arterial hypertension and insulin resistance present in these patients, be related to disorders in calcium metabolism. These results demonstrate an improvement in insulin activity that parallels a reduction in cardiovascular disease's risk.

Referencias

1. Izzo J, Swillock A. Insulin Resistance. Is it truly the link? *Am J Med* 1991; 90-2A: 26s-31s.
2. Haffner SM. Insulin and Blood Pressure: Facts or Fantasy? *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:541-542.
3. Reaven G. Role of insulin resistance in Human Disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
4. Arslanian S, Suprasongsin Ch. Insulin Sensitivity, Lipids and body composition in Childhood: Is "Syndrome X" present? *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1058-1061.
5. Reaven G. Insulin Resistance and Its consequences. *Diabetes* 1996;509-517.
6. Reaven G, Hoffman BD. A Role for insulin in the aetiology and course of hypertension. *Lancet* 1987;11:435-436.
7. Reaven G. Treatment of Hypertension: Focus on Prevention of Coronary Heart Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:537-540.
8. Krieger DR, Landsberg L. Mechanisms in obesity-related hypertension: role of insulin and catecholamine. *Am J Hypertens* 1988;1:84-90.
9. Stout RW. Overview of the association between insulin and atherosclerosis. *Metabolism* 1985;34 Suppl 1:7-12.
10. Daly PA, Landsberg L. Hypertension in obesity and NIDDM: role of insulin and sympathetic nervous system. *Diabetes Care* 1991;14:240-248.
11. Rasmussen H. The Calcium Messenger System. *N Engl J Med* 1986;313:1094-1101.
12. Aguilar-Bryan L, Bryan J. ATP-sensitive potassium channels, sulfonylurea receptors, and persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Diabetes Reviews* 1996;4: 336-345.
13. Claes B, Wolheim J, Jochen L, Regazzi R. The Exocytic process of insulin secretion and its regulation by Ca and G-proteins. *Diabetes* 1996;3:276-290.
14. Rasmussen H. The Calcium Messenger System. *N Engl J Med* 1986;314:1164-1169.
15. Levy J, Gavin III JR, Sowers JR. Diabetes Mellitus: A disease of abnormal cellular calcium Metabolism? *Am J Med* 1994;96: 260-273.
16. Marasse WJ, Pipleer D, Malaise L, et al. Effect of Verapamil derivative (D-600) on calcium uptake and insulin release by isolated islet. *Diabetologia* 1973;9:80-85.
17. Yaamguchi I, Akioto Y, Nakjima H et al.

Sensibilidad a insulina y calcioantagonistas

- Effect of Diltiazem on insulin secretion experiments in vitro. *Jpn J Pha* 1977;27:679-687.
18. Guigliano D, Torella R, Cacciaputo F, et al. Impairment of insulin secretion in man by nifedipina. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; **18**:395-398.
 19. Charles S, Ketels L, Buyschaert M. et al. Hyperglycemia effect of nifedipina. *Br Med J* 1981; **283**:19-20.
 20. Shen W.H, Swisloki, Hoffman B.Chen YDI, Reaven G. Comparación de los efectos del Atenolol y el Nifedipino sobre la glucosa, la insulina y el metabolismo lipídico, en pacientes con hipertensión. *Am J Hypertens* 1991;4:199-205.
 21. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *J Physiol* 1979; **236**(6): E667-E677.
 22. Coates PA., Lugio SD, Brunei P, Owen DR. Comparison of estimates of insulina sensitivity from minimal model analysis of the insulin- modified frequents sampled intravenous glucose tolerance test and the isoglycemic hiperinsulinemic clamp in subjets with NIDDM. *Diabetes* 1995;44:631-635.
 23. Bergman RN. Toward Physiological Understanding of Glucose Tolerance. Minimal-Model Approach. *Diabetes* 1989; **38**: 1512-1527.
 24. Cutfield WS, Bergman RN, Menon RK, Sperling M. The modified Minimal Model: Application to Measurement of Insulin Sensitivity in Children. *J Clin Endocrinol* Aietoi 1990;70:1644-1650.
 25. Taniguchi A, Nakau Y, Kentaro D, Fukushima M, Nagata I, Kawamura H. Glucose Effectiveness in two subtypes within impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1994;43: 1211-1212.
 26. Lastra G. Resistencia a la insulina, Hipertensión Arterial. Actas XI curso Anual, Departamento de Medicina Interna. U Nal Colombia, 1992: 199-209.
 27. Baum M. Insulin stimulates volume absorption in the rabbit proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 1987; **79**:1104-1109.
 28. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, et al. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 1981;30:219-225.
 29. Blaustein MP, Ashida T, Goldman WF, Wier WG, Hamlym JM. Sodium/Calcium exchange in vascular smooth muscle. A link between sodium metabolism and hypertension. *Ann NY Acad Sci* 1986; **488**:199-216.
 30. Vincenzo FF, Morris CD, Kinnel LB, Kenny M, McCarron DA. Decreased calcium pump adenosine triphosphatase in red cells of hypertensive subjects. *Hypertension* 1986; **8**:1058-1066.
 31. Stout RW. Overview of the association between insulin and atherosclerosis. *Metabolism* 1985;34:Suppl 1: 7-12.
 32. Sasaoka T, Ishiki M, Sawa T, et al. Comparison of the insulin and insulin-like growth Factor I Mitogenic Intracellular Signaling Pathways. *Endocrinology* 1996; **137**:4427-4434.
 33. Ray L. Hypertension, endothelium and cardiovascular risk factors. *Am J Med* 1991; **90**: 2A 13S-18S.
 34. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose Clamp Technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-E223.
 35. Bergman RN, Prager R, Volund A, Olfky JM. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the Minimal Model method and the Euglycemic glucose clamp. *J Clin Invest* 1987; **79**:790-800.
 36. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin Resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; **317**: 350-357.
 37. Modan M, Hlakin H, Almong S, et al, Hyperinsulinemia a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; **75**:809-817.
 38. Collins R, Peto R, Macmahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II. Effects of short-term reductions in blood pressure. An overview of the unconfounded randomized drug trials in an epidemiological context. *Lancet* 1990;335: 827-838.
 39. Macmahon S, Cutler JA, Furber CD, et al. The effects of drug treatment for hypertension on morbidity and mortality from cardiovascular disease: a review of randomized controlled trials. *Prog Cardiovas Dis* 1986; **29**:99-118.
 40. Lithe!! HO, Pollare T, Berne C. Sensibilidad a la insulina en pacientes con hipertensión recientemente diagnosticada: influencia del Captopril y de otros agentes antihipertensivos sobre la sensibilidad a la insulina y parámetros biológicos metabólicos. *J Card Pharmacol* 1990; **15**(Suppl.5) S46-S52.
 41. Ferrari P, Giachino D, Weidmann P, Shaw S, Riessen Neuner N. Unaltered insulin sensitivity during calcium channel blockade with amlodipino. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; **41**:109-113.
 42. Courten M, Ferrari P, Schneder M, Bohlen L Shaw S et al. Lack of effect of long-term amlodipino on insulin sensitivity and plasma insulin in obese patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:457-462.
 43. Beer NA, Jakubowicz DJ Nestler JE. The calcium channel blocker amlodipino raises serum dehydroepiandrosterone sulfate and androstenedione, but lowers serum Cortisol in insulin-resistant obese and hypertensive men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; **6**: 1464-1469.
 44. Roe MW, Worley III JF, Tukuyama Y. et al. NIDDM is associated with loss of pancreatic b-cell L-Type Ca- Channel activity. *Am J Physiol* 1996; **270** (Endocrinol. Metab 33): E133-E140)
 45. Baldi S, Natali A, Buzzigoli G, Quiñonez A, Sironi A, Ferrannini E. In vivo effect of insulin intracellular calcium concentrations: relation to insulin resistance. *Metabolism* 1996; **45**:1402-1407.
 46. Resnick LM. Hypertension and abnormal glucose Homeostasis: Possible role of Divalent ion Metabolism. *Am J Med* 1989; **87** (6A): 17S-21S.