

# Sensibilidad a la Sal y Tiempo de Obesidad

Jesús Hernández,<sup>1</sup> Anna Alfieri,<sup>2</sup> Irene Hoffmann<sup>3</sup><sup>1</sup>Cátedra de Bioquímica. Facultad de Odontología Universidad Central de Venezuela (UCV). <sup>2</sup>Cátedra de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela.

Correspondencia: biojesusucv@yahoo.es

## Resumen

**Objetivo:** Establecer si existen diferencias en el tiempo de obesidad entre los sujetos sensibles a la sal (SS) y resistentes a la sal (SR) y relacionarlas con diversos parámetros cardiometabólicos. **Sujetos:** SR (n=25) y SS (n=31). **Pacientes y Métodos:** Se determinó glicemia, perfil lipídico, prueba de tolerancia glucosada, índice de masa corporal (IMC), circunferencia abdominal (CA), presión arterial (PA), frecuencia cardíaca (FC) y tiempo de evolución de la obesidad. **Resultados:** Solo hubo diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de evolución de la obesidad ( $3,6 \pm 1,4$  vs.  $8,7 \pm 1,7$  años,  $p < 0,04$ ) y en la insulinemia a las 2 horas de una carga oral de 75 g de glucosa ( $58,0 \pm 5,45$  vs.  $72,6 \pm 6,98$   $\mu\text{U}/\text{mL}$ ,  $p < 0,05$ ), para los SR y SS respectivamente. **Conclusión:** Probablemente sea necesario cierto tiempo de evolución de la obesidad para adquirir el fenotipo SS y uno de los primeros cambios cardiometabólicos en manifestarse puede ser la respuesta alterada ante una sobrecarga oral de glucosa.

**Palabras Clave:** Sal sensible, Obesidad, Insulina, Tolerancia oral a glucosa.

## Abstract

### SALT SENSITIVITY AND OBESITY DURATION

**Objective:** To establish the difference in obesity duration among salt sensitive (SS) and salt resistant (SR) subjects, and to correlate with several cardiometabolic parameters. **Patients and Methods:** SR (n = 25) and SS (n = 31). Biochemical assays; we measured fasting glycaemia, lipid profile and glucose tolerance test. Clinical evaluation of body mass index (BMI), waist circumference (WC), blood pressure (BP), heart rate (HR) and obesity duration in years. **Results:** There were significant differences in obesity duration ( $3,6 \pm 1,4$  vs.  $8,7 \pm 1,7$  years,  $p < 0,04$ ) and insulin levels after 2 hours of 75 g oral glucose load ( $58,0 \pm 5,45$  vs.  $72,6 \pm 6,98$   $\mu\text{U}/\text{mL}$ ,  $p < 0,05$ ), for SR and SS respectively. **Conclusion:** Most probably it is necessary a longer time of obesity evolution to acquire the SS phenotype; an altered response to the oral glucose load test seems to be the first cardiometabolic change linked to conversion to the SS phenotype.

**KEY WORDS:** Salt sensitivity, Obesity, Insulin, Oral glucose tolerance test.

## Introducción

Es muy conocido, desde hace mucho tiempo, que la hipertensión arterial puede estar asociada al alto consumo de sal; sin embargo, no fue sino a mediados siglo pasado, cuando se iniciaron los estudios en animales de experimentación, en los cuales se demostró que un incremento en el consumo de sal en las ratas, aumentaba la presión arterial (PA).<sup>1</sup> En humanos, uno de los primeros trabajos que evidenció de manera sistemática la relación entre consumo de sal y PA, fue el realizado por el grupo de Page,<sup>2</sup> en el que se evaluó la PA sistólica (PAS) en dos poblaciones diferentes de las Islas Salomón; una de ellas, los blancos, que tenían una alta ingesta de sal; y la otra, los indígenas, con bajo consumo de sal, observándose en el primer grupo mayores valores de PAS respecto del segundo. Posteriormente a este reporte muchos investigadores hicieron

estudios al respecto, como el grupo de MacMahon,<sup>3</sup> Elliott<sup>4</sup> y Sasaki,<sup>5</sup> quienes encontraron relación directa entre el consumo de sal, la PA, la morbilidad y mortalidad.

Todo pareciera indicar que siempre el consumo de sal está asociado a un incremento de la PA; no obstante, no todos los sujetos son susceptibles de sufrir estos cambios en la PA ante modificaciones en la ingesta de sal. De tal forma, que aquellos individuos que no experimentan modificaciones en la PA con la ingesta de sal, son considerados como sal resistentes (SR) y los que sí lo hacen, son catalogados como sal sensibles (SS).<sup>6</sup>

Por otra parte, se ha determinado que existe asociación entre obesidad e hipertensión arterial, la cual parece resultar del desarrollo de un estado SS en los sujetos obesos.<sup>7</sup> Existen estudios que indican que la obesidad conlleva al desarrollo del fenotipo SS;<sup>8</sup> sin embargo, y debido al hecho de que no to-

dos los obesos son SS, es posible que tanto factores genéticos como adquiridos determinen el fenotipo a ser expresado en el sujeto obeso.<sup>8</sup>

En esta investigación se partió de la hipótesis de que en las fases iniciales de la obesidad el sujeto es SR y que hace falta un cierto grado de obesidad o un tiempo de evolución de la obesidad para que aparezcan los trastornos metabólicos y vasculares que transformen al obeso SR en SS.

Debido al hecho de que existen obesos que son SR, creemos que el tiempo de obesidad puede ser determinante en la adquisición del fenotipo SS. Por todos estos motivos decidimos evaluar las posibles diferencias existentes entre el tiempo de evolución de la obesidad entre sujetos SS y SR, y correlacionarlas con diferentes parámetros cardiometabólicos presentes en estos pacientes, para determinar si efectivamente el tiempo es un factor determinante en la adquisición del fenotipo.

## Pacientes y Métodos

### **R** eclutamiento y selección de los sujetos a evaluar

**Criterios de inclusión.** Ingresaron al estudio sujetos con una edad comprendida entre 40 y 60 años, con índice de masa corporal (IMC) de 28 a 35 kg/m<sup>2</sup>, con valores de PAS  $\leq$  145 mmHg y presión arterial diastólica (PAD)  $\leq$  90 mm Hg. **Criterios de exclusión.** No fueron incluidos en el estudio los pacientes hipertensos (grado I o II, según las líneas guías de la Sociedad Europea de Cardiología),<sup>9</sup> diabéticos o con enfermedades mentales y mujeres en período de lactancia. **Aspectos éticos.** Este protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital Universitario de Caracas y los participantes firmaron un consentimiento informado para poder ingresar al estudio, en apego a la Convención de Helsinki, la Ley de Ejercicio de la Medicina y las Normas de Investigación Clínica del Ministerio del Poder Popular para la Salud.

Inicialmente se atendió a un total de 1.398 sujetos que acudieron a la Unidad de Farmacología Clínica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela, quienes habían sido convocados por diferentes medios audiovisuales para ser evaluados en un programa de despistaje de diabetes e hipertensión, en donde se completó una encuesta a cada

sujeto evaluado y se registraron datos demográficos, antropométricos, cardiometabólicos y el tiempo de evolución de la obesidad. Al evaluar los valores de IMC y PA, solo 79 sujetos cumplieron con los criterios de inclusión. Posteriormente, 70 de ellos accedieron a realizarse la prueba de sensibilidad a la sal, por el método de Weimberger.<sup>10</sup>

### Evaluación cardiometabólica

Registro de los parámetros cardiovasculares y antropométricos. Para medir la PA los sujetos reposaron 15 minutos en posición acostada y a continuación se tomaron cinco mediciones por esfigmomanometría, seguidas de cinco mediciones en el brazo contrario, con un equipo automatizado (Accutor Plus, Datascope, New Jersey, EE.UU.), con un minuto de separación entre cada medición. Los valores de PA se tomaron siempre en el mismo brazo (en el cual los ruidos fueron más claros) y con el mismo brazalete. La última frecuencia de pulso registrada por el equipo automatizado se empleó para los cálculos. Para el registro de los datos antropométricos se midió el peso (kg), y la talla (m). Se calculó el IMC y se midió la circunferencia abdominal (CA) a nivel de las crestas ilíacas (cm) para estimar la adiposidad central.

### Evaluación de los parámetros metabólicos

En una segunda consulta, los sujetos acudieron en ayuna de 12 horas para la toma de muestras sanguíneas y separación del suero. La determinación sérica de glicemia, colesterol total, HDL-colesterol y triglicéridos se realizó por métodos enzimáticos y espectrofotometría, utilizando reactivos OLYMPUS y el equipo automatizado de química sanguínea Olympus AU-5600 (Olympus America Inc., Center Valley, California, EE.UU.), en el laboratorio principal del Hospital Universitario de Caracas. En las muestras con concentración de triglicéridos inferiores a 400 mg/dL, los valores de LDL-colesterol se calcularon por la fórmula de Friedewald.

En una tercera consulta se realizó la prueba de tolerancia a la glucosa a los sujetos que presentaron un valor de glicemia en ayunas inferior a 126 mg/dL. Se determinó la concentración sérica de glucosa por método enzimático, y los niveles de insulina por quimioluminiscencia en el autoanalizador IMMULITE 2000 (Siemens, Los Angeles CA, EE.UU.), en ayunas y 2 horas después de una sobrecarga oral de 75 g de glucosa.

En una cuarta consulta, los sujetos fueron evaluados por tres médicos endocrinólogos, a quienes correspondía decidir si aquellos estaban aptos para realizar la prueba de sensibilidad a la sal y entrar al protocolo.

### Prueba de sensibilidad a la sal

Para determinar el grado de reactividad de la PA a la ingesta de sal, se procedió a realizar la prueba de sensibilidad a la sal, registrando los posibles cambios de la PAM, en condición basal, luego de un periodo de 4 a 7 días de alto consumo de sal (AS) (superior a 220 mEq/día de Na) y posterior a un periodo de 4 a 7 días con bajo consumo de sal (BS) (entre 20 y 40 mEq/día de Na), siguiendo las pautas de la prueba estandarizada por Weinberger.<sup>10</sup> Para estimar el grado de ingesta de sal, se midió en cada fase de la prueba la excreción urinaria de Na en 24 horas, usando un electrodo selectivo para este ión, con el equipo Easylyte Plus Na/K/Cl analyzers (Medica Corporation MA 01730-1413, EE.UU.).

Como resultado de la prueba de sensibilidad a la sal, los sujetos fueron clasificados como SS, si presentaban una diferencia de PAM  $\geq 10$  mm Hg, entre el final de los periodos de ingesta de AS y BS. De la misma manera, se consideraron como SR cuando la diferencia de PAM fue de  $\leq 3$  mmHg, y sal intermedio (SI), si la diferencia de PAM resultaba mayor a 3 y menor a 10 mm Hg. Las pautas para el registro de la PA fueron las mismas a las seguidas en la primera consulta.

## Resultados

### Prueba de sensibilidad a la sal

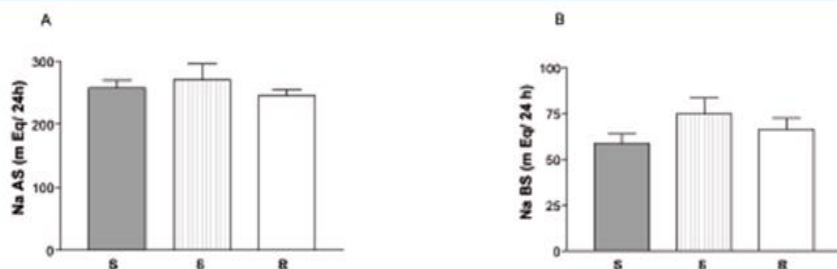
Al realizar la prueba de sensibilidad a la sal de los 70 sujetos evaluados, 25 resultaron ser SR (35,7%), 14 SI (20%) y 31 SS (44,3%). Es importante destacar, por una parte, que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la ingesta de sodio entre los grupos estudiados en cada una de las fases de la prueba (Figura 1), y la diferencia de la variación de la PAM ante la ingesta de sal entre los grupos fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) (Figura 2). Como en este estudio se pretendía comparar sólo a los sujetos SS con los SR, ya que entre estos grupos la diferencia de reactividad de la PA ante la ingesta de sal es más evidente, los sujetos SI no fueron tomados en cuenta para los análisis posteriores.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresaron como el valor de la media  $\pm$  el error estándar de la media ( $m \pm$  EEM). Inicialmente se realizó la prueba de Wilk-Shapiro para determinar si existía una distribución normal en los datos a analizar. Para la comparación de los dos grupos de estudio, es decir, el SS (experimental) y el SR (control), respecto a cada variable cuantitativa, se empleó la prueba *t* de Student-Fisher, para los casos en que se cumplió con los criterios para su aplicación, y se aplicó la prueba no paramétrica *U* de Mann Withney cuando no era aplicable la anterior. En todos los análisis se consideraron estadísticamente significativos los valores  $p < 0,05$ . Para los cálculos se utilizó el programa estadístico GraphPad Prism Versión 3.02.

Figura 1

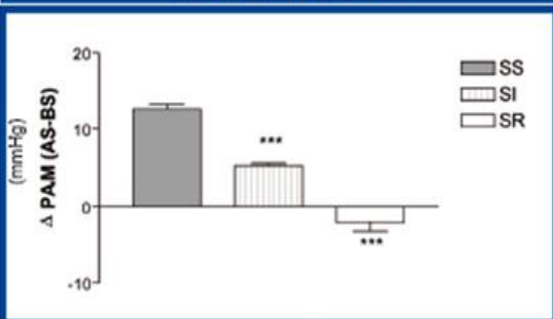
EXCRECIÓN URINARIA DE SODIO. CADA BARRA REPRESENTA EL VALOR DE LA MEDIA  $\pm$  E.E.M. DE LA CANTIDAD DE SODIO URINARIO EXCRETADO (mEq/horas) EN LA ALTA INGESTA (A) Y BAJA INGESTA (B) DE SAL, DURANTE LA PRUEBA DE SENSIBILIDAD A LA SAL, DE LOS SUJETOS SS (N=31), SI (N=14) Y SR (N=25)



EEM= error estándar de la media.

Figura 2

EFFECTO DE LA INGESTA DE SAL SOBRE LA PAM. CADA BARRA REPRESENTA EL VALOR DE LA MEDIA  $\pm$  E.E.M. DE LA DIFERENCIA DE PAM ( $\Delta$  PAM) PRESENTADA POR LOS SUJETOS SS, SI Y SR ANTE UNA INGESTA ALTA Y BAJA EN SAL (AS - BS). (\*\*\*:  $P < 0,001$ ; PARA LA DIFERENCIA ENTRE LOS SUJETOS SI Y SS, Y LOS SUJETOS SR Y SI RESPECTIVAMENTE)



$\Delta$  PAM = cambio en presión arterial media. EEM = error estándar de la media.

### Características antropométricas y cardiometabólicas

Al evaluar las características antropométricas y cardiometabólicas se encontró que no hubo diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los parámetros evaluados entre los sujetos SR y SS (Tabla 1); sin embargo, sí hubo diferencia en la insulinemia a los 120 min de la sobrecarga oral de 75 g de glucosa (Tabla 2).

Tabla 1

CARACTERÍSTICAS CARDIOMETABÓLICAS Y ANTROPOMÉTRICAS DE LOS SUJETOS EVALUADOS, ESTRATIFICADAS SEGÚN EL GRADO DE SENSIBILIDAD A LA SAL, EN CONSUMO HABITUAL DE SAL

	SS (n=31)	SR (n=25)
Edad (años)	47,1 $\pm$ 0,87	46,3 $\pm$ 1,08
Estatura (m)	1,63 $\pm$ 0,01	1,61 $\pm$ 0,01
Peso (kg)	84,2 $\pm$ 1,85	83,2 $\pm$ 1,97
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31,6 $\pm$ 0,42	31,9 $\pm$ 0,41
Circunferencia abdominal (cm)	103 $\pm$ 1,45	102,8 $\pm$ 1,83
PAS (mm Hg)	128,7 $\pm$ 2,16	120,7 $\pm$ 2,72
PAD (mm Hg)	86,6 $\pm$ 1,39	82,5 $\pm$ 1,90
Glicemia (mg/dl)	95,2 $\pm$ 1,45	93,0 $\pm$ 2,10
Colesterol (mg/dl)	193,8 $\pm$ 7,13	176,3 $\pm$ 7,64
Triglicéridos (mg/dl)	150,3 $\pm$ 17,5	148 $\pm$ 14,16
HDL Colesterol (mg/dl)	40,5 $\pm$ 1,77	36,6 $\pm$ 1,35
LDL Colesterol (mg/dl)	126,5 $\pm$ 5,81	110,8 $\pm$ 6,31

Cada valor corresponde a la media  $\pm$  E.E.M.

Tabla 2

DETERMINACIÓN DE GLUCOSA E INSULINA SÉRICA EN AYUNA (BASAL) Y A LOS 120 MIN DE UNA CARGA ORAL DE GLUCOSA DE 75 G. (POSCARGA: PC) DE SUJETOS EVALUADOS ESTRATIFICADOS SEGÚN EL GRADO DE SENSIBILIDAD A LA SAL

	SS (n=31)	SR (n=25)
Glicemia Basal (mg/dL)	97,2 $\pm$ 1,94	95,2 $\pm$ 1,81
Glicemia P.C. (mg/dL)	116,0 $\pm$ 3,36	113,4 $\pm$ 4,77
Insulina Basal ( $\mu$ U/mL)	9,3 $\pm$ 0,94	9,3 $\pm$ 1,84
Insulina P.C. ( $\mu$ U/mL)	72,6 $\pm$ 6,98	58,0 $\pm$ 5,45*

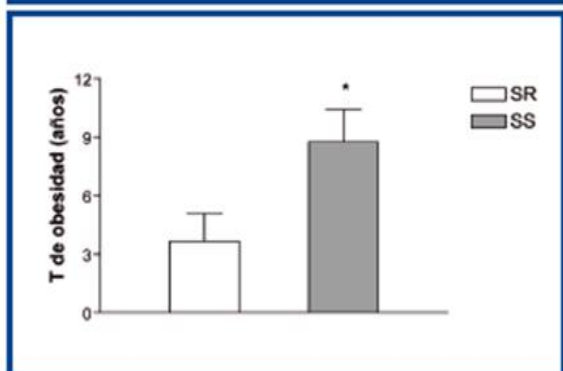
Cada valor corresponde a la media  $\pm$  E.E.M. (\*:  $p < 0,05$ ). PC = poscarga oral glucosa, 75 g.

### Tiempo de evolución de la obesidad

Aunque los grupos estudiados resultaron ser semejantes en la mayoría de los parámetros evaluados, al indagar en la encuesta inicial acerca del tiempo en que estos sujetos tenían sobrepeso u obesidad, se encontró que el tiempo fue mayor en los sujetos SS respecto a los SR (8,7  $\pm$  1,7 vs. 3,6  $\pm$  1,4 años) (Figura 3).

Figura 3

EFFECTO DEL TIEMPO DE SOBREPESO U OBESIDAD SOBRE EL GRADO DE SENSIBILIDAD A LA SAL. CADA BARRA REPRESENTA EL VALOR DE LA MEDIA  $\pm$  E.E.M. DEL TIEMPO QUE LOS SUJETOS ESTUDIADOS PRESENTARON OBESIDAD (T DE OBESIDAD, EN AÑOS). (\*:  $P < 0,04$ )



### Discusión

**P** prueba de Sensibilidad a la sal  
Los porcentajes de sujetos que resultaron SR y SS en esta investigación, (35,7% y 44,3% respectivamente), difieren de los previamente encon-

trados por el grupo de Cubeddu<sup>7</sup> en la misma localidad para el año 2000, quienes reportaron un 30% de SR y 26% de SS y esto puede ser en parte, a que en el presente trabajo solo ingresaron al protocolo aquellos sujetos que presentaron un IMC comprendido entre 28 y 35 kg/m<sup>2</sup>, mientras que los sujetos evaluados por Cubeddu, tenían un IMC entre 26,9 y 31,2 kg/m<sup>2</sup>, lo cual reafirma la aseveración inicialmente planteada, de que por lo general el sujeto SS es más obeso o tiene más tiempo de evolución de la obesidad que el sujeto SR;<sup>11</sup> de esta manera, en este estudio se evidenció que al incorporar sujetos obesos con mayor IMC, lógicamente se incrementó el porcentaje, que resultó ser SS.

Teniendo presente que durante la prueba de sensibilidad a la sal no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la excreción urinaria de sodio entre los sujetos SR y SS en ambos estadios (alta y baja ingesta de sal) (Figura 1), puede afirmarse que los grupos evaluados tenían las mismas condiciones iniciales, lo que confiere validez a este estudio; además, la estratificación de tales grupos fue claramente establecida (Figura 2), ya que hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre los valores de la diferencia de PAM presentada entre el período de AS y BS por los sujetos SS, SI, y SR.

### Características antropométricas, cardiometabólicas y tiempo de evolución de la obesidad

Se ha descrito que los sujetos SS son más susceptibles a incrementar los valores de PA con la edad y tienen mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiometabólicas si se los compara con los SR;<sup>12</sup> lo cual fue verificado por el grupo de Hoffmann<sup>13</sup> en un estudio hecho previamente en la gran Caracas; sin embargo, esto no sucedió en la presente investigación, realizada en la misma localidad, ya que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la mayoría de los parámetros evaluados entre los grupos, a pesar de tener diferentes grados de sensibilidad a la sal (Tabla 1). No obstante consideramos pertinente hacer estudios posteriores incrementando el número de sujetos a evaluar, ya que, aunque la diferencia de los valores de PAS entre los sujetos SR y SS no fue estadísticamente significativa, por simple inspección de los datos pareciera haber tal diferencia, la cual, probablemente, pueda adquirir significancia si se aumenta el tamaño de la muestra,

por lo que hay que ser muy cautelosos al interpretar estos resultados.

Por otra parte, es importante destacar que probablemente también nuestros resultados difieren de los de Hoffmann,<sup>13</sup> porque la edad promedio de los sujetos SS evaluados por este grupo, fue ocho años mayor que la presentada por los SR, mientras que en esta investigación, no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la edad entre los SR y SS; además, en nuestro estudio no fueron incluidos los sujetos que presentaron valores de PAS/PAD mayores a 145/90 mm Hg, mientras que en el estudio previo, los límites de PA fueron mayores a estos últimos.

Aunque según lo descrito anteriormente, los grupos en estudio eran bastante homogéneos en sus características cardiometabólicas y en la edad, el hecho de que los sujetos SS presentaran mayor concentración de insulina sérica a las dos horas de una sobrecarga oral de glucosa respecto a los SR, hace suponer que probablemente la resistencia a la insulina pueda ser un factor determinante e independiente que induzca a presentar sensibilidad a la sal.

Se ha propuesto que la resistencia a la insulina conduzca a la HTA,<sup>14</sup> a través de un incremento de la actividad de los nervios simpáticos y de la retención de sodio a nivel renal.<sup>15,16</sup> Por otra parte, también existen reportes que evidencian que los sujetos SS, normotensos, normoglicémicos y normoinsulinémicos, pueden tener una respuesta hiperinsulinémica ante una sobrecarga oral de glucosa,<sup>17</sup> la cual se incrementa en los sujetos hipertensos SS.<sup>18,19</sup> Actualmente no se conoce con exactitud cuáles son los mecanismos que vinculan la resistencia a la insulina con la sensibilidad a la sal, sin embargo, se ha propuesto que la sal en los sujetos SS, es capaz de incrementar el estrés oxidativo<sup>20</sup> y que las especies reactivas de oxígeno pueden inducir a un aumento de los niveles de los mediadores de inflamación como el Factor Nuclear kappa B (NFkB), el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ) y los mediadores de la vía de la Janus Kinases (JNK),<sup>21,22</sup> de manera que esta respuesta inflamatoria puede interferir en las vías de señalización de la insulina y generar resistencia a esta hormona.<sup>23</sup>

Independientemente de cuál sea el origen de la resistencia a la insulina en los sujetos SS, el hallazgo de esta investigación, hace suponer que proba-

blemente la aparición de la resistencia a la insulina sea una de las primeras alteraciones en manifestarse, propias del sujeto SS y que pudiera contribuir al origen de todas las demás, ya que, como se indicó inicialmente, los sujetos evaluados no presentaban alteraciones cardiometabólicas evidentes aun siendo SS.

Por otra parte, consideramos de vital importancia el hecho de que a pesar de que en el presente estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la edad de los sujetos SR y SS, se encontró que el tiempo de obesidad fue significativamente mayor en los SS respecto de los SR ( $8,7 \pm 1,6$  vs.  $3,6 \pm 1,4$  años) (Figura 3). Si partimos de nuestra hipótesis inicial, de que la sensibilidad a la sal probablemente se adquiere por el grado de obesidad o por un tiempo prolongado de padecer la obesidad, puede inferirse que en este ensayo, la respuesta alterada de la insulina ante una sobrecarga oral de glucosa fue más evidente en los sujetos SS, debido a que estos tenían más tiempo siendo obesos, tiempo necesario para que el estado proinflamatorio en estos sujetos originara entre otras cosas, la respuesta alterada de la insulina.

Por todo lo mencionado anteriormente, resulta evidente estudiar la participación de otros factores diferentes a los metabólicos en la génesis del estado SS y dar continuidad a este estudio con muestras de mayor tamaño.

En conclusión, probablemente es necesario cierto tiempo de evolución de la obesidad para adquirir el fenotipo SS y la resistencia a la insulina pudiera ser un factor determinante e independiente que contribuya a la génesis de la sensibilidad a la sal, el cual pareciera ser uno de los primeros parámetros metabólicos en alterarse en el sujeto SS.

## Agradecimientos

Este estudio fue financiado por el Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (Fonacit), a través del subproyecto S1.20010000679, por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH), a través de los subproyectos 06-006247-2006, P106-00-6248.2006, PG06.00.6513.2006 y 06-7273-2008 y por la Ley Orgánica de Ciencia, Tecnología e Innovación (Locti): HIF-LOCTI-002 y LOCTI-003. Además, se contó con la colaboración de las médicas endocrinólogas Liliana Fung, Alfonsina Carrasco y Silvia Tirado, y de la licenciada en Bioanálisis, Alcira Ramírez.

## Referencias

- Dahl L. Effects of chronic excess salt feeding. Induction of self-sustaining hypertension in rats. *J Exp Med* 1961;114 :231-236.
- Page LB, Damon A, Moellering RC. Antecedents of cardiovascular disease in six Solomon Islands societies. *Circulation* 1974;49:1132-1146.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:764-765.
- Elliott P. Observational studies of salt and blood pressure. *Hypertension* 1991;17:13-18.
- Sasaki S, Zhang XH, Kestelot H. Dietary sodium, potassium, saturated fat, alcohol and stroke mortality. *Stroke* 1995;26:783-789.
- Campese VM. Salt sensitivity in hypertension, renal and cardiovascular implications. *Hypertension* 1994;23:531-50.
- Cubeddu LX, Alfieri AB, Hoffmann IS, Jiménez E, Roa C, Cubeddu R, Palermo C y Baldonedo R. Nitric oxide and salt sensitivity. *Am J Hypertension* 2000;13:973-979.
- Rocchini AP, Key J, Bondie D, Chico R, Moorehead C, Katch V, Martin M. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med* 1989;321:580-585.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Rullope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, Zanchetti A. European Society of Hypertension. European Society of Cardiology. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension* 2007;25:1105-1187.
- Weinberger MH, Stegner JE, Fineberg NS. A comparison of two test for the assessment of blood pressure responses to sodium. *American J Hypertension* 1993;6:179-184.
- Barba G, Galletti F, Cappuccio F P, Siani A, Venezia A, Versiero M, Della Valle E, Sorrentino P, Tarantino G, Farinero E, Strazzullo P. Incidence of hypertension in individuals with different blood pressure salt-sensitivity: results of a 15-year follow-up study. *J Hypertens* 2007;7:1465-1471.
- Morimoto A, Uzu T, Nishimura M, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T y Kimura G. Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997; 350: 1734-1737
- Hoffmann IS, Alfieri AB, Cubeddu LX. Salt-resistant and salt-sensitive phenotypes determine the sensitivity of blood pressure to weight loss in overweight/obese patients. *J Clin Hypertens* 2008;10:355-361.
- Lind L, Lithell H, Bollare T. Is it hyperinsulinemia or insulin resistance that is related to hypertension and other metabolic cardiovascular risk factors? *J Hypertens* 1993;11(suppl 4):S11-S16.
- De Fronzo RA, Goldberg M, Agus Z S. The effects of glucose and insulin on renal electrolyte transport. *J Clin Invest* 1976;58:85-90.
- Nizet A, Lefebvre P, Crabbe J. Control by insulin of sodium, potassium, and water excretion by the isolated dog kidney. *Pflugers Archival* 1971;323:11-20.

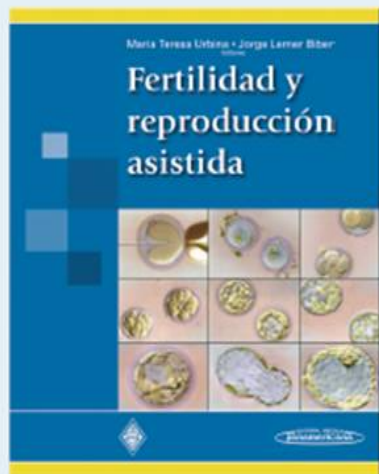
17. Sharma M, Ruland K, Spies K P, Distler A. Salt sensitivity in young normotensive subjects is associated with a hyperinsulinemic response to oral glucose. *J Hypertension* 1991;9:329-335.
18. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari G y Campese V M. Clustering of cardiovascular risk factors in salt-sensitive patients with essential hypertension: Role of insulin. *Am J Hyperten* 1996;9:24-32.
19. Giner V, Coca A, de la Sierra A. Increased insulin resistance in salt sensitive essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2001;15:481-485.
20. Taylor NE, Glocka P, Liang M, Cowley AW Jr. NADPH oxidase in the renal medulla causes oxidative stress and contributes to salt-sensitive hypertension in Dahl S rats. *Hypertension* 2006;47:692-698.
21. Roebuck KA. Oxidant stress regulation of IL-8 and ICAM-1 gene expression: differential activation and binding of the transcription factors AP-1 and NF-kappaB (Review). *Int J Mol Med* 1999;4:223-230.
22. Tian N, Moore RS, Braddy S, Rose RA, Gu J W, Hughson MD, Manning RD Jr. Interactions between oxidative stress and inflammation in salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293:H3388-3395.
23. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:816-823.

EDITORIAL MEDICA  
**panamericana**

La Salud, nuestro proyecto editorial

## Fertilidad y reproducción asistida

**María Teresa Urbina · Jorge Lerner Biber**  
Editores



Avalado por la  
Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela

Edificio Polar, Torre Oeste, Piso 6. Ofic. 6-C. Plaza Venezuela,  
Municipio Libertador, Apartado 52.096  
Teléfonos: (0212) 7931665/6906/2857/5985 Fax: (0212) 7935885  
[www.medicapanamericana.com](http://www.medicapanamericana.com)  
Telf.: 451 08 95