

Resistencia a la insulina: factor etiológico de la hipertensión arterial esencial y de la cardiopatía coronaria

CUAUHTEMOC VAZQUEZ CHAVEZ*
OLGA ROSA BRITO ZURITA**
RUBEN ARGÜERO SANCHEZ***
HECTOR LOZANO DE LOS SANTOS****

Resumen

La resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina se ha relacionado importantemente con la etiopatogenia de la hipertensión arterial. En diferentes partes del mundo se ha destacado el hallazgo de que sujetos con hipertensión arterial tienen resistencia a la insulina y en un inicio se asoció con la obesidad; sin embargo, hipertensos en peso ideal también la presentan.

La resistencia a la insulina ocurre como una alteración secundaria a la obesidad o por aumento del tejido adiposo abdominal y por determinación genética en el sujeto con peso ideal. La hiperinsulinemia resultante aumenta la presión arterial sistémica por diversos mecanismos y favorece la trombogénesis arterial o venosa por elevación de los lípidos circulantes que perpetúan la formación y el crecimiento de placas ateromatosas. La actividad fibrinolítica se halla disminuida en el hipertenso (elevación del fibrinógeno y del inhibidor del activador del plasminógeno y decremento del plasminógeno) con resistencia a la insulina, hallazgo que se ha relacionado con mayor probabilidad de sufrir infarto miocárdico.

Algunos medicamentos antihipertensivos como los betabloqueadores, la metildopa y los diuréticos agravan la resistencia a la insulina; otros, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores alfa-1-adrenérgicos la mejoran; los alfa-2-agonistas tienen efecto neutral mientras que los calcioantagonistas permanecen en controversia.

El tratamiento debe enfocarse a mejorar el estado metabólico mediante ejercicio físico, alimentos ricos en vitamina C y fibra, reducción de peso y del perímetro abdominal; usar antihipertensivos que mejoran la sensibilidad a la insulina. El metformín mejora la sensibilidad a la insulina y reduce la tensión arterial.

PALABRAS CLAVE: HIPERINSULINEMIA, HIPERTENSIÓN, CORONARIOPATÍA, HIPERFIBRINOGENEMIA

* Jefe de la Unidad de Investigaciones Metabólicas del Hospital de Cardiología "Luis Méndez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

** Médico endocrinólogo adscrito a la Unidad de Investigaciones Metabólicas del Hospital de Cardiología "Luis Méndez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

*** Director del Hospital de Cardiología "Luis Méndez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

**** Subdirector del Hospital de Cardiología "Luis Méndez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Ave. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, 06725 México, D. F.

Summary

Insulin resistance has been implicated in the pathogenesis of essential hypertension. Studies from other countries discovered insulin resistance; in people with essential hypertension it was also associated with obesity, however, insulin resistance was found in lean people too.

In obesity, insulin resistance occurs secondarily to many physiopathological states and circulating factors which adversely affects insulin action. The metabolic abnormality in this action was mainly found in relation to abdominal fat; in other cases, insulin resistance was found to be inherited.

Hyperinsulinaemia can actually increase blood pressure and is associated with venous and arterial thrombosis and it also rises lipid levels. It is interesting too that insulin resistance and hyperinsulinaemia are associated with impaired fibrinolysis through high levels of fibrinogen and plasminogen activator inhibitor of endothelial type and in identifying individuals prone to myocardial infarction.

Some antihypertensive drugs like beta-blockers, methyl-dopa and diuretics increase insulin resistance, while angiotensin converting enzyme-inhibitors have not shown any adverse metabolic effects. Alfa-1-blocker were beneficent and alfa-2-agonists were neutral, whereas calcium channel-antagonists are still in controversy.

Treatment should be designed to improve the metabolic state; physical exercise, a diet rich in fruit, vegetable and root vegetables, the reduction of abdominal fat and, finally, the use of antihypertensive drugs which decrease insulin resistance would be expected to reverse hyperinsulinaemia. Biguanides like metformin have also been found to reduce insulin resistance.

KEY WORDS: HYPERINSULINAEMIA, HYPERTENSION CORONARIOPATHY, HYPERFIBRINOGENEMIA

La interacción de la endocrinología y la cardiología en la última década ha logrado importantes avances para el bienestar humano. Enfermedades como la hipertensión arterial y la cardiopatía coronaria situadas dentro de las cinco primeras causas de muerte en México son motivo de estudio y a pesar del avance científico en este terreno, la causa etiopatogénica permanece aún desconocida.

La obesidad, la diabetes mellitus no insulinodependiente, la hipertensión arterial, la hiperlipidemia y la enfermedad cardiovascular se observan con frecuencia creciente al avanzar la edad. Buscando encontrar una base común que las relacione se ha planteado que ésta pudiera ser la hiperinsulinemia secundaria a un defecto en la acción de la insulina (resistencia a la insulina). Este defecto ocasiona menor utilización periférica de glucosa, conservando su capacidad para suprimir la glucogenólisis hepática, así como la oxidación y la degradación de lípidos, pues el defecto se encuentra a nivel de la utilización no oxidativa de la glucosa (síntesis de glucógeno a nivel muscular).¹

En el hipertenso obeso y en el no obeso, diabético o no, se ha logrado documentar un estado de hiperinsulinemia con alteración en el uso de la glucosa, tanto por vía oxidativa como no oxidativa, y constatar que la resistencia a la insulina ocurre en el hipertenso independientemente de la obesidad.² Pollare estudió 143 hipertensos (59% obesos) y reportó resistencia a la insulina en el 14% de los pacientes en peso ideal y en 39% de los obesos.³

El mecanismo para el desarrollo de la resistencia a la insulina permanece aún en controversia. Inicialmente se pensó que el defecto radicaba a nivel de la membrana celular, en el sitio donde la insulina induce la redistribución de una proteína transportadora de glucosa cuya cadena de aminoácidos finaliza en glutation-4. Sin embargo, en la obesidad se ha encontrado una leve disminución del glutation-4 tanto en el tejido adiposo como en el músculo esquelético, por lo que se piensa que además de este defecto deben existir otros mecanismos responsables de la resistencia a la insulina (Cuadro I).

Cuadro I. RESISTENCIA A LA INSULINA. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

1. Alteración del receptor de membrana^(*)
2. Disminución del número de receptores
3. Alteración de la subunidad beta y de la actividad de la tirosina-cinasa

^(*) A nivel del transporte de glucosa

Fisiológicamente la insulina se une a su receptor de membrana: una glucoproteína heterotetramérica con dos subunidades alfa orientadas extracelularmente, lugar donde se une la insulina, y otras dos subunidades beta orientadas hacia el interior que intrínsecamente contienen una tirosina-cinasa que se autofosforila y fosforila a la proteína-

cinasa también sensible a la insulina, desencadenando los mecanismos biológicos específicos de la hormona.

La disminución del número de receptores, ya sea a nivel hepático, músculo-esquelético, o en el tejido adiposo, así como la alteración de la subunidad beta del receptor de la célula muscular (receptor tirosina-cinasa), son causa también de resistencia a la insulina.²⁴

Lo descrito explica por qué el daño en la subunidad beta ocasiona que el tejido muscular sea más resistente que el tejido adiposo a la acción de la insulina con respecto al transporte de glucosa. Por otra parte, se ha demostrado que en el hipertenso obeso la mayor proporción de grasa corporal con respecto a la masa muscular produce resistencia a la insulina.

Al estudiar sujetos con un índice de masa corporal similar se encontró una correlación directa y significativa: a mayor proporción de grasa, mayor grado de resistencia a la insulina. De allí se concluyó que quizás el detectar esta resistencia en el no obeso sería indicativo de un estado inicial de obesidad (obeso metabólico o estado preobeso).⁴

La obesidad no es la única evidencia de que el incremento de grasa corporal desencadena resistencia a la insulina, se ha establecido también que un cierto acúmulo del tejido adiposo en determinada región del cuerpo como en el perímetro abdominal se asocia con resistencia a la insulina, hipertensión arterial e hiperlipidemia, sobre todo cuando el índice cintura/cadera resulta mayor de 1.0 en el hombre y de 0.8 en la mujer.^{4,5}

Reaven relacionó bajo el nombre del síndrome "X" la resistencia a la insulina con hiperinsulinemia, incremento de los ácidos grasos libres circulantes, elevación de triglicéridos, aumento del colesterol total, mayor frecuencia de diabetes mellitus o alteración de la tolerancia a la glucosa e hipertensión arterial en sujetos no obesos, catalogándolo como estado preobeso o alteración metabólica parecida a la del obeso en sujetos delgados.⁶

Mediante estudios de investigación básica Wirth demostró que las ratas nutridas con sucrosa tenían resistencia a la insulina, elevación de la tensión arterial e incremento de catecolaminas.⁷ Posteriormente Hwang observó que las ratas alimentadas con sucrosa y fructosa también mostraron aumento de la presión arterial.⁸

Existen estudios realizados en humanos que refieren cómo el ejercicio físico mejora la acción de la insulina y los cambios inducidos por fructuosa.⁹ Sims observó que merced al ejercicio los hipertensos obesos disminuyen sus cifras tensionales por mejoría en la acción de la insulina y sus niveles séricos.¹⁰

Para la génesis de la hipertensión arterial esencial secundaria a la resistencia a la insulina se conoce que la elevación de la tensión arterial obedece a: 1) incremento de

la insulina circulante secundaria a la disminución en el número de receptores y/o anomalías en la subunidad beta del receptor; 2) elevación de catecolaminas circulantes; 3) aumento de la actividad simpática y 4) aumento de la reabsorción tubular de sodio y agua (Cuadro II).⁵

Cuadro II. RESISTENCIA A LA INSULINA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

Mecanismos fisiopatológicos

- A. Hiperinsulinemia
- B. Incremento de catecolaminas
- C. Hiperactividad simpática
- D. Incremento de la reabsorción tubular renal de sodio y agua
- E. Hipoactividad de la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa (*)
- F. Hiperactividad de la bomba $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ (*)
- G. Incremento del factor insulinoide tipo I (*)

(*) Alteración genética

La disminución de la actividad (anormalidad genética) de la enzima $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPasa dependiente de insulina juega un papel crítico en el mantenimiento de la homeostasis electrolítica intracelular, su función consiste en depletar el sodio intracelular e introducir potasio en proporción de 3:2. Por lo tanto, al disminuir su actividad se induce aumento del sodio intracelular y en consecuencia ocurre hipertensión arterial.¹¹ Sin embargo, en cuanto a la hipertensión arterial relacionada con resistencia a la insulina se duda que esta alteración sea un factor desencadenante.¹²

Otra bomba de membrana celular contemplada con atención considerable para la patogenia de la hipertensión arterial esencial es la que modula el intercambio de sodio e hidrogeniones ($\text{Na}^+ - \text{H}^+$), sacando hidrogeniones e introduciendo sodio y calcio; ésta incrementa su actividad por estímulo de la insulina y promueve aumento de la sensibilidad del músculo liso vascular de las arteriolas para el efecto presor de catecolaminas, angiotensina II y a las cargas de cloruro de sodio. Esta bomba de sodio-protones modifica el pH intracelular, produce alcalosis y así favorece aún más la capacidad contractil del músculo liso de la pared vascular, aumentando la síntesis proteica y la proliferación celular con hipertrofia de la pared vascular, y de esa manera estimula al factor de crecimiento celular.¹³ Existen pruebas acerca de su índole genética y de que se expresa fenotípicamente en individuos con resistencia a la insulina.

La hiperinsulinemia produce elevación de los factores de crecimiento celular, en especial del factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGF-I) que causa hipertrofia de la pared vascular por aumento en el número y tamaño de los miocitos, aumento en la cantidad de proteína contractil,

DNA y colágena, de tal manera que se ocluye la luz de los vasos de resistencia periférica. Así pues se han identificado receptores para la insulina y factor de crecimiento insulinoide tipo I en el endotelio vascular.¹⁴

La importancia de la resistencia a la insulina radica en su asociación con un mayor riesgo de aterogénesis, hipertensión arterial, a la mayor probabilidad de presentar diabetes mellitus e hiperlipidemia, todos causales de la enfermedad cardiovascular aterosclerosa.^{15,16}

Ya que la hipertensión arterial es un factor de riesgo independiente para la cardiopatía coronaria isquémica, es imprescindible tratarla. Houston, analizando factores de riesgo para enfermedad coronaria, perfiles hemodinámicos, hipertensión arterial y calidad de vida, reporta que el uso de medicamentos antihipertensivos como diuréticos, betabloqueadores y alfa-metildopa, incrementan la resistencia a la insulina, por lo que aun cuando mejoran las cifras de la tensión arterial, la hiperinsulinemia y el riesgo de enfermedad coronaria persisten.^{1,16,17,18,19} Los medicamentos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los alfa-1 bloqueadores mejoran la hiperinsulinemia, mientras que los alfa-2 agonistas tienen un efecto neutral.¹⁷

La disminución de la sensibilidad en los tejidos periféricos a la acción de la insulina observada en pacientes hipertensos, es independiente de la obesidad y se ha demostrado también en sujetos hipertensos no obesos,²⁰ en quienes la hiperinsulinemia se correlaciona directamente con elevación del fibrinógeno y del inhibidor del activador del plasminógeno endotelial que incrementan el riesgo para el infarto del miocardio (Cuadro III).²¹

Cuadro III. FACTORES PRONÓSTICOS PARA INFARTO MIOCÁRDICO CUSADO POR HIPERINSULINEMIA

1. Hiperfibrinogenemia
2. Disminución del plasminógeno
3. Incremento del inhibidor del activador del plasminógeno

La relación entre la hiperinsulinemia y la hipertensión arterial se ha estudiado muy ampliamente desde el punto de vista epidemiológico; Reaven dijo que la población adulta no obesa tiene hiperinsulinemia y considera que es un estado preobeso, determinado genéticamente y que se expresa fenotípicamente cuando la predisposición genética coincide con factores ambientales capaces de desencadenar la enfermedad como son la dieta y la falta de ejercicio; actualmente esta circunstancia se conoce como "síndrome de resistencia a la insulina del hipertenso no obeso o síndrome "X".⁶ Ferranini diseñó un modelo de administración de glucosa e insulina por vía endovenosa, llamado

pinza euglicémica de insulina que, utilizada para diagnosticar la resistencia a la insulina tuvo un impacto mundial sobre el desarrollo de estudios metabólicos relativos a este síndrome (Cuadro IV)

Cuadro IV. RESISTENCIA A LA INSULINA (MÉTODOS DIAGNÓSTICOS)

1. Pinza euglicémica de insulina
2. Glucosa e insulina plasmáticas en CTGO (°)
3. Índice glucosa (mg/dl) sobre insulina (mU/ml) en suero sanguíneo
4. Glucosa e insulina plasmáticas analizadas mediante el modelo computarizado de Matthews
5. Insulina plasmática de ayuno y 2 horas postcarga oral de glucosa de 75 gr.
6. Suma de valores de insulinemia post 100 gr de glucosa oral a los 60 y 120 minutos
7. Niveles horarios de las 8:00 a las 0:00 hrs de insulina plasmática

(°) Curva de tolerancia a la glucosa oral

Matthews propuso un modelo de estudio computarizado para estimar la sensibilidad a la insulina mediante una muestra de sangre en ayuno que determina las cifras de glucosa plasmática e insulina, correlacionando este dato con los resultados obtenidos mediante la pinza euglicémica de insulina, ($P < 0.01$, $N = 12$).²² Caro proveyó la estimación adecuada del grado de resistencia a la insulina mediante la relación de la concentración de glucosa sobre insulina en ayuno (glucosa mg/dl/insulina m/ml), cálculo que correlaciona bien con los datos obtenidos mediante otros métodos: con la pinza euglicémica de insulina obtuvo una significancia estadística importante ($P < 0.001$, $N = 12$); con el modelo técnico de Beckman ($P < 0.001$, $N = 78$); con los niveles de glucosa e insulina durante una curva de tolerancia de glucosa oral ($P < 0.0001$, $N = 378$), y propone que si la relación glucosa sobre insulina es mayor de seis la sensibilidad a la insulina es normal mientras que el resultado menor de seis significa disminución de la sensibilidad de los tejidos para la acción de la insulina. Esto resulta válido en la obesidad en la alteración de la tolerancia a la glucosa y en el síndrome "X".⁴ Modan estudió en Israel a una población de 2475 sujetos de los cuales el 44.6 por ciento (1105 pacientes) tuvieron hipertensión arterial asociada a hiperinsulinemia de ayuno y postcarga oral de 100 gr de glucosa, realizando la suma de la concentración plasmática de insulina a los 60 y 120 minutos (suma de insulina) en la que reportó que el grupo de hipertensos tuvo 12 mU/dl de insulina por arriba de las cifras del grupo control.²³ En un estudio realizado por Singer en Berlín se confirmó hiperinsulinemia en ocho hombres hipertensos en comparación con veinte varones normotensos; la glucosa y la insulina plasmáticas en ayuno fueron normales en

ambos grupos pero después de una carga oral de 75 gr de glucosa los niveles de insulina se hallaron elevados en el grupo de hipertensos y se detectó hiperinsulinemia postprandial por medio del muestreo horario de las 8:00 a las 0:00 hrs.²⁴ Ferranini²⁵ reportó resistencia a la insulina en trece sujetos hipertensos no tratados y con peso ideal, todos con tolerancia normal a la glucosa. Shen realizó un estudio en Taipei, China, con sujetos hipertensos tratados y no tratados; y concluyó que, tanto los pacientes que recibían tratamiento como los que no, tenían hiperglucemia e hiperinsulinemia en ayuno y postcarga de glucosa oral. También administró una carga de glucosa, insulina y somatostatina por vía endovenosa, corroborando nuevamente hiperinsulinemia e hiperglucemia.²⁵ Zavaroni describió que de 732 pacientes 247 mostraron hipertensión arterial e hiperinsulinemia después de un ayuno de 12 hrs y luego de una carga oral de glucosa.²⁶ Ferranini y Stern realizaron un estudio con 3000 sujetos de ambos sexos, basándose en el estudio poblacional del corazón de San Antonio (SAHS) en Texas; de ellos el 60 por ciento fue de origen mexicano. Se hicieron mediciones de insulina y glucosa plasmática en ayunas y postcarga oral de glucosa; el 9.3 por ciento resultó con diabetes mellitus no insulino dependientes, el 11.5 con alteración de tolerancia a la glucosa, el 9.8 con hipertensión arterial y el 54.3 fueron obesos; todos eran portadores de hiperinsulinemia estadísticamente significativa.²⁷ Pollare estudió a 143 sujetos hipertensos contra 51 controles normotensos; los hipertensos tenían resistencia a la insulina y de ellos el 14 por ciento se hallaba en peso ideal mientras que el 39 por ciento eran obesos.³ Landin²⁸ investigó a 22 hombres no obesos de edad media, once con presión arterial normal y otros once con hipertensión leve no tratada. Los hipertensos tuvieron niveles de colesterol, triglicéridos e insulina plasmática en ayuno, significativamente más elevados que los normotensos, apareados cuidadosamente con respecto a edad, índice de masa corporal y relación cintura/cadera. La tasa de remoción de la glucosa durante la pinza euglicémica tendió a ser menor y el nivel de glucosa en ayuno mayor en los individuos hipertensos. Resultó de particular interés el alto nivel de fibrinógeno y del inhibidor del activador de plasminógeno tipo I (PAI-I) en los hipertensos; la correlación del fibrinógeno fue directamente proporcional al nivel de lípidos sanguíneos e inversamente proporcional a la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos. El factor inhibidor del activador del plasminógeno tipo I mostró una fuerte correlación positiva con la insulina plasmática y la presión diastólica, correlacionándose negativamente con el uso de la glucosa (sensibilidad a la insulina).

El sistema fibrinolítico está alterado en los pacientes que sufren infarto del miocardio. Su patrón bioquímico se caracteriza por elevación del fibrinógeno y del inhibidor del activador del plasminógeno tipo I con disminución del plasminógeno, situación que propicia la trombosis a diferentes niveles.

En un estudio prospectivo realizado por Hamsten y col. en 109 sujetos masculinos con antecedentes de infarto miocárdico antes de los 45 años de edad, se reportaron factores de alto riesgo para reinfarto en un lapso de tres años. La disminución de la capacidad fibrinolítica (incremento del fibrinógeno y del PAI-I), la dislipoproteinemia, la aterosclerosis coronaria extensa y una pobre función ventricular izquierda, actúan como sinérgicos para el reinfarto, señalando al PAI-I como índice pronóstico para esta eventualidad.²⁸ Se demostró un coeficiente de correlación significativo entre el PAI-I y la insulina plasmática en ayuno en la población normal, en obesos, en diabéticos no insulino dependientes y en pacientes anginosos.²⁹ Al disminuir la resistencia a la insulina mediante dieta o fármacos hipoglucemiantes orales como el metformin hubo un decremento paralelo en los niveles plasmáticos de insulina y PAI-I. Este inhibidor lo producen células endoteliales y hepatocitos en cultivo. La síntesis del PAI-I por los hepatocitos en cultivo se estimula mediante altas concentraciones de insulina y de lipoproteínas de baja densidad, mientras que la síntesis de las células endoteliales se logra por lipoproteínas de muy baja densidad, especialmente cuando fueron obtenidas de pacientes con hipertrigliceridemia. Este incremento de los niveles plasmáticos del factor inhibidor del activador del plasminógeno tipo I asociado a hiperinsulinemia ofrece una explicación parcial para la asociación de la resistencia a la insulina y la enfermedad coronaria.

Existe suficiente evidencia de que la hipertensión arterial no es tan solo la elevación de las cifras tensionales sanguíneas sino que es producto de la interacción de enfermedades metabólicas, considerándose entonces como de origen multifactorial.³⁰ Por esta razón el tratamiento no se debe orientar únicamente a mejorar la presión arterial sino que se debe enfocar sobre el estado mórbido metabólico (genético y/o patológico), con lo que la dieta y el ejercicio adquieren un papel predominante para reducir el peso corporal y disminuir el perímetro abdominal, aumentar la sensibilidad de los tejidos a la insulina y mejorar la captación periférica de glucosa.

Por medio de un estudio realizado con 260 sujetos de entre 30 y 60 años de edad se documentó que la ingesta de víveres ricos en vitamina C y fibra como frutas, legumbres y tubérculos (zanahoria, camote, rábanos, papas), dismi-

nuyen los niveles de PAI-I y aumenta la actividad del sistema fibrinolítico. Por lo tanto en las personas que siguen este tipo de alimentación, decrecen el riesgo tromboembólico y la enfermedad cardiovascular.³¹

Los medicamentos antihipertensivos se deben seleccionar de entre los fármacos que han demostrado efecto benéfico sobre la resistencia a la insulina como son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores alfa-1.^{32,33} Los medicamentos calcioantagonistas permanecen en controversia porque han demostrado que con su uso se han observado efectos adversos sobre la tolerancia a la glucosa y el metabolismo de los lípidos.³⁴

Por último, en un estudio piloto realizado en Suecia con nueve varones no obesos, no diabéticos ni fumadores, de mediana edad, con hipertensión arterial no tratada a quienes se les administró metformin por vía oral, a dosis de 850 mg dos veces al día durante seis semanas, se observó incremento en la acción de la insulina, disminución de la tensión arterial, mejora de los factores metabólicos de riesgo para enfermedad coronaria y aumento en la actividad fibrinolítica. Estos resultados sustentan la perspectiva de que la resistencia a la insulina juega un papel importante en la hipertensión arterial y que posiblemente el tratamiento de las anomalías asociadas a la enfermedad cardiovascular constituya un avance en la batalla contra este mal.³⁵

Referencias

- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350.
- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance, multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173.
- Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990;39:167.
- Caro JF. Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:691.
- Landin K, Krotkiewski M, Smith U. Importance of obesity for the metabolic abnormalities associated with abdominal fat distribution. *Metabolism* 1989;38:572.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595.
- Wright DW, Hansen RI, Mondon CE, Reaven GM. Sucrose induced, insulin resistance in the rat: Modulation by exercise and diet. *Am J Clin Nutr* 1983;38:879.
- Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM. Fructose induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension* 1987;10:512.
- Reaven GM, Ho H, Hoffman BB. Attenuation of fructose induced hypertension in rats by exercise training. *Hypertension* 1988;12:129.
- Sims EAH, Berchtold P. Obesity and hypertension mechanism and implications for management. *JAMA* 1982;247:49.
- Clausen T. Regulation of active Na/K transport in skeletal muscle. *Physiol Rev* 1986;66:542.
- Landin K, Ingard F, Saltin B, et al. The skeletal muscle Na/K ratio is not increased in hypertension. Evidence for the importance of obesity and glucose intolerance. *J Hypertens* 1991; 9:65.
- Cannessa M, Brugnara C, Escobales N. The Li-Na exchange and Na-K-Cl cotransport systems in essential hypertension. *Hypertension* 1987;10 (Suppl-1):4.
- Stout RW. Insulin and atheroma: 20 gr perspective. *Diabetes Care* 1990; 13:631.
- Grundy SM, Greenland P, Herder A, Hueshsh JA, Jones RJ, Mitchell JH, et al. Cardiovascular and risk factor evaluation of healthy american adults. *Circulation* 1987;75:1340 A.
- Jarret RJ. Is insulin atherogenic? *Diabetologia* 1988;31:71.
- Houston CM. New insights and new approaches for the treatment of essential hypertension: Selection of therapy based on coronary heart disease risk factor analysis, hemodynamic profiles, quality of life and subsets of hypertension. *Am Heart J* 1989;117:911.
- Eschwege E, Richard JL, Tribault N, Ducimetiere P, Warnet JM, Claude JR, et al. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels: The Paris Prospective study ten years later. *Horm Metab Res* 1985;15 (Suppl.):41.
- Pyorala K, Sanvolainen E, Kaukola S, Haapaloksi J. Plasma insulin as coronary heart disease risk factor: A relationship to other risk factors and predictive value during 9 1/2 years follow-up of the Helsinki policemen study population. *Acta Med Scand* 1985;701:(suppl.):38.
- Berne C. Insulin resistance in hypertension a relationship with consequences? *J Intern Med* 1991;229(Suppl 2):65.
- Landin K, Tengborn L, Smith. Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor (PAI-I) in hypertension are related to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *J Int Med* 1990;227:273.
- Matthews DR, Hosker JP, Rodens AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostatic model assessment insulin resistance and B-cell-function from fasting plasma glucose and insuling concentrations in man. *Diabetologia* 1985;29:412.
- Modan M, Halkin H, Almog Sholmo, Lusky A, Eshkol A, Shell M. Hyperinsulinemia a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985;75:809.
- Singer P, Wolfang, Voigt S, Hajdu I, Weiss M. Postprandial hyperinsulinemia in patients with mild essential hypertension. *Hypertension* 1985; 7:182.
- Shen DC, Shieh SM; Fuhmt, WU DA, Chen DI, Reaven GM. Resistance to insulin-stimulated glucose up-take in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:580.

26. Zavaroni I, Bonora E, Plagiara M, et al. Risk factors for the coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989;320:702.
27. Ferrannini E, Haflner SM, Stern MP. Hipertensión esencial: Un estado de resistencia a la insulina. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15 (Suppl 5):S1.
28. Hamsten A, Walldius G, Szamosi A, Blomback M, Faire U, et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: Risk Factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987;1:3.
29. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia* 1991;34:457.
30. Laurenzi M, Mancini M, Menotti A, et al. Multiple risk factors in hypertension. Results from the Gubbio Study. *J Hypertens* 1990;8 (Suppl 1):7.
31. Nilsson TK, Sundell IB, Hellsten G, Hallman S. Reduced plasminogen activator inhibitor activity in high consumers of fruit, vegetable and root vegetable. *J of Internal Med* 1990;227:267.
32. Berne C. Metabolic effects of ace inhibitors. *J of Internal Med* 1991;229 (Suppl 2): 119.
33. Waite MA, Alpha I blockers RS: Antihypertensives whose positive metabolic profile with regard to hyperinsulinemia and lipid metabolism cannot be ignored. *J of Internal Med* 1991;229 (Suppl. 2):113.
34. Hedner T, Samuelsson O, Lindholm L. Effects of antihypertensive therapy on glucose tolerance: Focus on calcium antagonist. *J of Internal Med* 1991;229(Suppl 2):101.
35. Landin K, Tengborn, Smith V. Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both, blood pressure and metabolic risk factors. *J of Internal Med* 1991;229:181.

Agradecimientos

A la Sra. Elizabeth Martínez Carranza por su magnífica labor secretarial y en la preparación del manuscrito.