

# Resistencia a la insulina e hiperinsulinemia en la hipertensión esencial. ¿Expresión de una alteración generalizada de membrana?

CARLOS A. FELDSTEIN <sup>Δ</sup>\*, MARINA KHOURY, MAIA AKOPIAN

\* Jefe del Programa Hipertensión Arterial del Hospital de Clínicas José de San Martín, Decano, Escuela de Medicina - Universidad de Ciencias de la Salud (Fundación Barceló)

Trabajo recibido para su publicación: 9/94. Aceptado: ?/94

Dirección para separatas: Larrea 770, (1030) Buenos Aires, Argentina

<sup>Δ</sup> Miembro Titular SAC

La resistencia a la insulina se asocia con factores de riesgo de aterosclerosis, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus no insulino dependiente, las dislipidemias y la obesidad. Esos factores de riesgo se hallan presentes a menudo en el mismo individuo. Existen controversias sobre si la relación de la resistencia a la insulina con la hipertensión arterial esencial es causal. La resistencia a la insulina e hiperinsulinemia activan el intercambio  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  aumentando el ingreso de  $\text{Na}^+$  al citosol. La insulina regula también la actividad de las bombas  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$ . Por su parte, la elevación de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico, la activación de la proteinocinasa y del contratransporte  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  pueden originar resistencia a la insulina. Se ha probado una semejanza estructural entre el receptor de membrana de LDL y los receptores ligados a la tirosinocinasa de la familia de receptores de insulina. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia se asocian con un perfil lipídico plasmático aterogénico. El análisis de estas complejas interrelaciones nos permite plantear la hipótesis de que esas alteraciones, observadas con una incidencia significativamente más elevada en la hipertensión arterial esencial, podrían ser una expresión de alteraciones funcionales y/o estructurales de la membrana celular. Estas tendrían una incidencia mucho mayor que la hasta ahora estimada y no serían exclusividad de la hipertensión esencial sensible a la sal. *Rev Arg Cardiol* 1994; 62 (6): 597-603.

**Palabras clave** Resistencia a la insulina - Aterosclerosis - Hipertensión arterial - Diabetes - Dislipidemia - Membrana celular

La resistencia a la insulina se asocia con factores de riesgo de aterosclerosis como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus no insulino dependiente, las dislipidemias y la obesidad. (1-22) Estos factores de riesgo se hallan a menudo en un mismo individuo. Reaven describió el síndrome X o síndrome metabólico cardiovascular que incluye a la hipertensión esencial, la obesidad, la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa, la diabetes no insulino dependiente y las dislipidemias. (14) Se ha sugerido que la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia pueden tener un papel patogénico en la hipertensión arterial. (4, 8-12) La metformina, droga hipoglucemiante que aumenta el efecto de la insulina a nivel celular, sería capaz de reducir las cifras tensionales en varones con hipertensión arterial no tratada. (23) La octeotrida, análogo de la somatostatina, que interfiere con la liberación posprandial de insulina y la estimulada por arginina, reduce la presión arterial en pacientes hipertensos

hiperinsulinémicos obesos. (24) Uno de los hallazgos en común en las entidades que integran el síndrome metabólico cardiovascular es la disminución del flujo sanguíneo periférico. (25)

No se conoce aún con precisión si la insulina *per se* es capaz de modificar la presión arterial y sus mecanismos de control. Los estudios epidemiológicos han mostrado que una elevada proporción de hipertensos esenciales tiene resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. (27-33) Sin embargo, esto podría tratarse de una mera asociación. Recientemente se ha comprobado resistencia a la insulina en jóvenes normoponderales y normotensos descendientes de padres hipertensos. (34)

Los mecanismos por los que la hiperinsulinemia podría aumentar la presión arterial son: el aumento de la retención renal de sodio, una mayor actividad del sistema nervioso simpático, la hipertrofia del músculo liso vascular inducida por la insulina *per se* o por el factor 1 de crecimiento tipo insulina y las

alteraciones en el transporte iónico a través de la membrana celular. (6, 9, 35-37) Resnik sostuvo que todas las entidades que integran el síndrome X de Reaven tienen en común alteraciones del metabolismo iónico intracelular que incluyen la elevación del calcio, la reducción del magnesio y el descenso del pH. (38) Este autor postuló que en la hipertensión arterial el grado en que se encuentran esas alteraciones se correlaciona con la presencia de hipertrofia ventricular izquierda y con la cuantía de la respuesta hiperinsulinémica a la sobrecarga oral de glucosa.

El objetivo de esta revisión es efectuar el análisis de las relaciones que existen en la hipertensión arterial esencial entre la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, el transporte iónico transmembrana, las concentraciones del calcio citosólico, la actividad simpática y las alteraciones de diversos receptores de la membrana celular. En base a ese análisis formularemos la hipótesis de que la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia forma parte de un trastorno generalizado de la membrana plasmática, presente en diversos grados en la hipertensión arterial esencial.

#### EL ORIGEN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA E HIPERINSULINEMIA Y SUS EFECTOS CELULARES

Aún cuando existe acuerdo en que el defecto bioquímico principal de la resistencia a la insulina es el trastorno en el metabolismo no oxidativo intracelular de la glucosa en las células del músculo esquelético, Vaaler sostuvo que en muchos individuos con resistencia a la insulina existe también un aumento de la glucogenolisis hepática. (39) El receptor de insulina en la membrana celular es una proteína tetramérica que contiene dos subunidades extracelulares alfa y dos subunidades transmembrana beta. (40, 41) El acoplamiento de la insulina a las subunidades alfa induce la autofosforilación (sobre los residuos de tirosina) de la subunidad beta intracelular, lo que activa al receptor. Diversos autores señalaron que en los adipocitos y las fibras del músculo estriado, los transportadores proteicos de glucosa, muy especialmente el Glut 4, son trasladados desde una fuente intracelular a la membrana plasmática, por efecto de la insulina. (42, 43) Estos transportadores facilitan la difusión de glucosa al medio intracelular. Para que la insulina produzca ese efecto, se requiere la activación de la tirosinocinasa, que sucede a la del receptor específico de la hormona. (44) Horton y colaboradores observaron en ratas Zuker (obesas e hipertensas, con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia) una anormalidad de los transportadores de glucosa en el músculo estriado. (45) Esta consiste en una falla en la traslocación de los transportadores desde la fracción microsomal de

baja densidad a la membrana plasmática. En la hipertensión arterial esencial, en la diabetes no insulino dependiente, en la obesidad y en el envejecimiento podría existir una alteración de esas proteínas unidas a la membrana celular, lo que explicaría, por lo menos parcialmente, la anormalidad en el transporte intracelular de glucosa en el músculo esquelético. A pesar de ello, no se comprobaron modificaciones estructurales de la subunidad beta del receptor de insulina en dichas entidades. (46) Sin embargo, la actividad de la tirosinocinasa dependiente de la insulina se halla deprimida. (47)

#### INTERACCION ENTRE LA RESISTENCIA A LA INSULINA E HIPERINSULINEMIA, LA ACTIVIDAD DEL CONTRATRANSPORTE $\text{Na}^+$ : $\text{H}^+$ Y LAS CONCENTRACIONES DEL CALCIO CITOSOLICO

El primer interrogante planteado es si la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia pueden ser factores etiopatogénicos de la hipertensión arterial esencial. La insulina *per se* posee un efecto vasodilatador, que se traduce en un aumento del flujo sanguíneo en el músculo esquelético, a pesar de elevar la actividad simpática. (36, 48, 49) Baron y colaboradores estudiaron los cambios hemodinámicos en normotensos, empleando el clamp euglucémico, en condiciones basales y durante la infusión de insulina. (25) En respuesta a la hiperinsulinemia, comprobaron tanto un aumento en el volumen minuto cardíaco como en el flujo sanguíneo de los miembros inferiores. Hall y colaboradores observaron que la hiperinsulinemia inducida en perros por infusión crónica de insulina no causa hipertensión. (50) Mathias y colaboradores señalaron que la administración de insulina causa hipotensión sin aumento compensatorio de la actividad simpática. (51) La prueba de sobrecarga oral a la glucosa induce reducción de la presión arterial, aún cuando provoca hiperinsulinemia. El efecto vasodilatador de la insulina se ha adjudicado a sus efectos sobre el lecho capilar. Eso contribuiría, en los normotensos, al mantenimiento de una resistencia periférica normal. Feldman y Bierbrier observaron que la infusión de insulina produjo un aumento de la distensibilidad en las venas del dorso de la mano, que se hallaban previamente contraídas por efecto de la fenilefrina; en esta reacción, el reclutamiento capilar no pareció ejercer efectos significativos. (49) Al comparar la sensibilidad vascular a la insulina en los hipertensos limítrofes y en normotensos, Feldman y Bierbrier hallaron que aquélla estaba reducida en los primeros. Estos autores postularon, por una parte, que la insulina posee una acción vasodilatadora directa y, por otra, que las alteraciones en la sensibilidad a la insulina observadas en los hipertensos podrían ser una expresión de un defecto generalizado

de la vasodilatación. Ese trastorno podría contribuir al aumento sostenido de la resistencia periférica, principal alteración hemodinámica de la hipertensión arterial. En un reciente estudio, Anderson y colaboradores sostuvieron que los efectos vasodilatadores de la insulina no existirían en los estados de resistencia a la insulina, pudiendo observarse en esas condiciones una vasoconstricción paradójica frente al aumento fisiológico de las concentraciones de insulina en sangre. (52) El mero incremento de la insulinemia no induciría hipertensión arterial, tal como señalaron Sawiki y colaboradores, en pacientes con insulinomas, que no mostraron diferencias en los niveles de la presión arterial respecto a los controles sanos y en los que no se produjo reducción de las cifras tensionales luego de la remoción quirúrgica del tumor.

La insulina modifica las concentraciones de algunos iones en los medios intra y extracelular. (6) En un reciente estudio, Standley y colaboradores mostraron que, en condiciones normales, la insulina atenúa el influjo de  $\text{Ca}^{2+}$  al músculo liso vascular, tanto por los canales voltaje como receptor-dependientes. (54) *In vivo*, el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, con frecuencia oscila, debido a las fluctuaciones en el ingreso del catión y/o su liberación desde los depósitos intracelulares. (55) Algunas de estas variaciones son el resultado de procesos mediados por receptores que activan la fosfolipasa C. Los efectos celulares de la insulina son mediados, en parte, por el  $\text{Ca}^{2+}$ . Así, la activación de las isoformas de la proteincinasa C es mediada por el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, lo que produce un aumento de la translocación de esas enzimas a la membrana plasmática. (57) Aquí, la proteincinasa C asume su forma activa, interactuando con diacilglicerol en algunos tejidos y tipos celulares, la respuesta a la insulina es  $\text{Ca}^{2+}$  dependiente y se asocia a la activación de la proteincinasa C y del contratransporte  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ . El acoplamiento de la insulina a sus receptores en la membrana celular y la autofosforilación de estos últimos, disminuyen por efecto de la activación de la proteincinasa C. (57) Recientes estudios sugirieron que las alteraciones del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, de la actividad de la proteincinasa C y del contratransporte  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  participan en la génesis de la resistencia a la insulina. (58) Wong y colaboradores comprobaron que la proteincinasa C induce la fosforilación de la calmodulina y regula la acción de la bomba  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa. (59) A su vez, Sowers y colaboradores sostuvieron que, en presencia de resistencia a la insulina, la reducción de los efectos de la hormona sobre el músculo liso vascular puede producir una disminución de la capacidad para modular el calcio citoplasmático en respuesta a los agonistas vasoactivos y al influjo del catión por los canales voltaje-dependientes. (11) Esto conduciría al aumen-

to de las concentraciones de  $\text{Ca}^{2+}$  citoplasmático y en consecuencia, al incremento de la fuerza de contracción del músculo liso vascular. Aviv postuló que, en la hipertensión esencial, la alteración de la regulación del  $\text{Ca}^{2+}$  es un proceso de fundamental importancia, mientras que, por el contrario, el trastorno de la regulación del  $\text{Na}^+$ , tanto a nivel celular como sistémico, sería una respuesta secundaria, que exacerba aún más a la primera. (60) Su hipótesis sostiene que las modificaciones del intercambio  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  y de la actividad de la proteincinasa C tienen papeles fundamentales en la relación  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Na}^+$  en la hipertensión arterial. La reducción de la actividad de la bomba  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa que se ha observado en modelos animales de hipertensión es otro factor que induce un aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico. (61) Lytton y colaboradores demostraron que la insulina es un regulador de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa. (62) Moore demostró que la insulina en concentraciones fisiológicas produce estimulación del intercambio  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ . (63) El contratransporte  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  media el intercambio de hidrogeniones citosólicos por el  $\text{Na}^+$  extracelular. En la superficie apical y basolateral del epitelio de los túbulos proximales renales se han identificado diferentes isómeros del contratransporte  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ . Moe y colaboradores demostraron que la actividad del contratransporte  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  en las vesículas de la superficie apical de la membrana celular de los túbulos corticales renales es la esencialmente comprometida en la reabsorción del  $\text{Na}^+$ , siendo modulada por el contenido de sal de la dieta. Las células poseen diversos mecanismos de transporte que proveen una poderosa protección contra los cambios del pH. (65) Recientes estudios sobre los efectos celulares de los factores vasoactivos y de crecimiento, efectuados en medios con amortiguadores fisiológicos conteniendo bicarbonato, mostraron la activación del contratransporte  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  sin alcalinización del citosol. (66) Por eso, se postula que la activación del contratransporte  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  no actúa fundamentalmente para alcalinizar el citosol, sino para proteger la célula contra una excesiva acidificación. (60) El contratransporte  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  es estimulado por la fosfolipasa C, esto se acompaña de un aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico y de la activación de la proteincinasa C. Se ha comprobado que, aún sin la activación de la fosfolipasa C, un aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico o de la proteincinasa C estimula el contratransporte  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  en una gran variedad de células, incluyendo a las plaquetas y las células musculares lisas. (67-70) El intercambio  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  se activa por acidificación del citosol y por aumento de la afinidad del contratransportador por el  $\text{H}^+$ , como ocurre al inducir una alcalinización del pH intracelular. Así, las células que tienen aumento de su actividad metabólica, elevación del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular o incremento de

su velocidad de recambio, tendrán un aumento de la actividad del contrartransporte  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , que se expresa por un cambio hacia un nivel más elevado del punto crítico del pH en el que se activa ese sistema. (60)

La hiperinsulinemia aumenta el intercambio  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , con mayor ingreso de  $\text{Na}^+$  al citosol. Estos efectos producen un aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico y una mayor resistencia a la insulina. Según Garay y colaboradores, las etapas finales en la secuencia de eventos que conducen a la hipertensión esencial incluyen el aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico y de las catecolaminas. (71) En la pared vascular, la inhibición de la bomba  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$  puede despolarizar parcialmente las membranas celulares. Al activarse los canales de calcio potencial-dependientes, aumenta la liberación de catecolaminas por las terminaciones noradrenérgicas, lo que estimula la apertura de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  receptor-dependientes y aumenta el influjo de ese catión a través del intercambio  $\text{Na}^+:\text{Ca}^{2+}$ . La consecuencia final sería una elevación del  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico y de la resistencia periférica. Ohno y colaboradores, empleando el clamp euglucémico y una prueba de tolerancia oral de la glucosa, comprobaron que la concentración del  $\text{Ca}^{2+}$  en las pla-

quetas fue significativamente mayor en los individuos con historia familiar de hipertensión que en los que no la tenían. (34) Postularon que la resistencia a la insulina y las alteraciones en el metabolismo del calcio existirían antes de que se instale la hipertensión arterial.

**ASOCIACION DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA E HIPERINSULINEMIA CON FACTORES ETIOPATOGENICOS DE LA HIPERTENSION ARTERIAL Y DE LA ATROSCLEROSIS**

La resistencia a la insulina e hiperinsulinemia se asocian con un perfil lipídico plasmático aterogénico, por aumento de la síntesis del VLDL y por lo tanto, hipertrigliceridemia. La eliminación progresiva de lípidos y apolipoproteínas de la partícula de VLDL conduce a un aumento en la formación de lipoproteína intermedia y de LDL, ambas aterogénicas. La insulina *per se*, es aterogénica pues aumenta el transporte de colesterol al interior de las células musculares lisas arteriolares, la síntesis de colágeno vascular, con estímulo de la formación y reducción de la regresión de las placas ateromatosas y activación de la producción de una variedad de

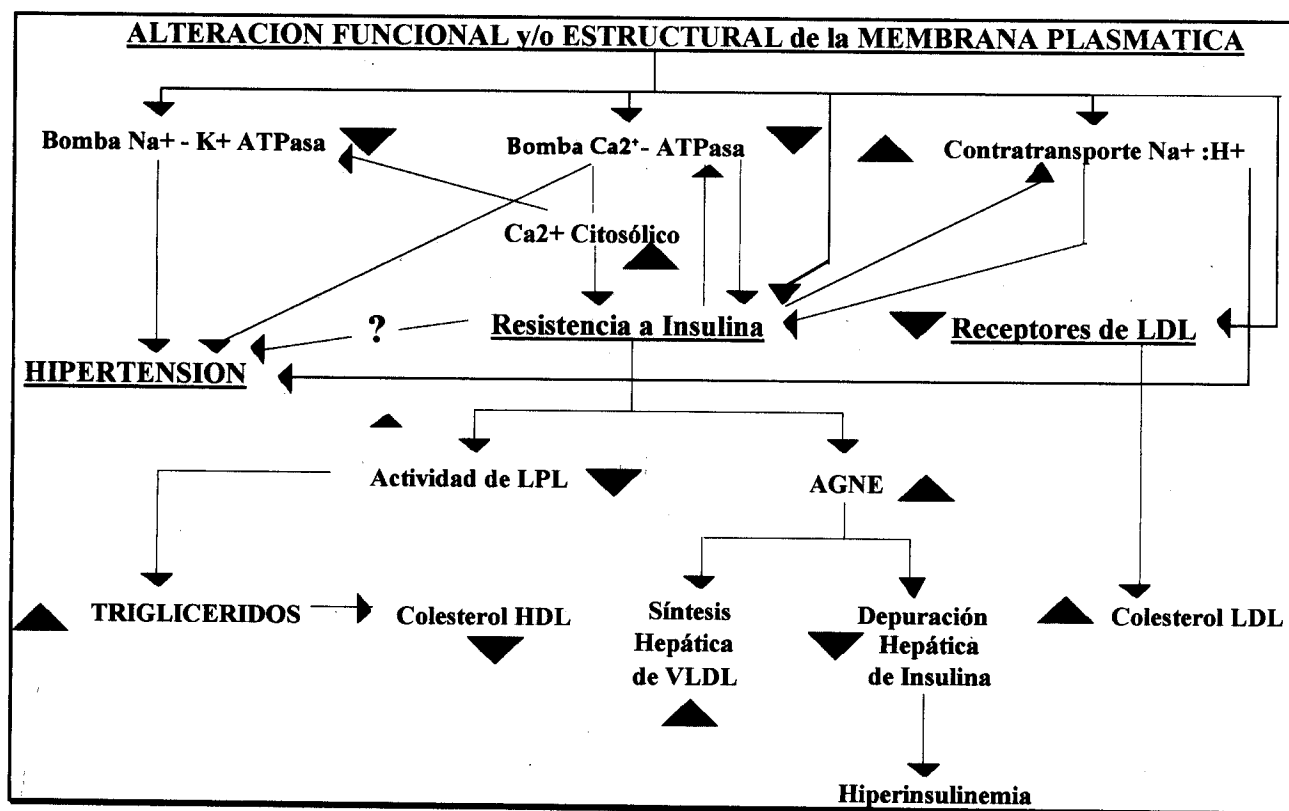


Fig. 1. Esquema general por el que la alteración en la membrana celular puede producir los trastornos en el transporte de iones y los cambios metabólicos que inducen hipertensión o se asocian a ésta.

factores de crecimiento. (37, 72, 73) Existen semejanzas estructurales muy importantes entre el receptor de membrana de LDL (de 22 aminoácidos) y los receptores ligados a la tirosino-cinasa (de la familia de receptores de insulina). (74)

Buhler y colaboradores, señalaron que las dislipidemias pueden alterar la homeostasis del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, al modificar su incorporación en la membrana plasmática o por activación de los receptores que promueven la movilización del  $\text{Ca}^{2+}$ . (75) Otras sustancias vasoactivas no se hallarían tan afectadas por estas alteraciones en la función de la membrana celular (como por ejemplo, las prostaglandinas y el óxido nítrico).

En una revisión del papel del sistema nervioso simpático en el síndrome metabólico cardiovascular, Kjeldsen y colaboradores señalaron que las catecolaminas plasmáticas tienen acciones metabólicas a concentraciones ligeramente superiores a las halladas en reposo, aumentando los niveles del colesterol total, los triglicéridos y la insulinemia, disminuyendo el colesterol-HDL y causando resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa. (76)

## CONCLUSIONES

En base a lo anteriormente expuesto, podemos postular la hipótesis de que existe una relación entre la resistencia a la insulina y los defectos de la membrana celular (Figura 1). Se ha postulado que estos últimos están presentes sólo en la hipertensión sensible a la sal y que tienen una prevalencia entre 35% a 50% en la hipertensión esencial. (77) Sin embargo, tal como puede inferirse del análisis efectuado en esta revisión, los trastornos en la función y/o la estructura de la membrana celular en la hipertensión arterial probablemente tengan una prevalencia mucho mayor, si es que se consideran los referidos a los receptores de insulina, de LDL y los relacionados con el contratransporte  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ . Dichas alteraciones explicarían la incidencia más elevada de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, dislipidemias y el aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico con estimulación del contratransporte  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  en los pacientes con hipertensión arterial esencial. (78)

## SUMMARY

### INSULIN RESISTANCE: HYPERINSULINEMIA IN ESSENTIAL HYPERTENSION

**Insulin resistance is associated with risk factors of atherosclerosis such as hypertension, non-insulin dependent diabetes mellitus, dyslipidemia and obesity. These risk factors are frequently present in the same individual. The causative relationship between insulin resistance/hyperinsulinemia and**

**essential hypertension is controversial. Insulin resistance activates  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  antiport. Insulin regulates both  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase and  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase pumps. The increase in cytosolic  $\text{Ca}^{2+}$ , protein kinase C activator and  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  antiport participate in insulin resistance. In the human LDL receptor, there is a tetrameric sequence shared by other cell surface proteins, including tyrosine kinase-linked receptors of the epidermal growth factor and insulin receptor family. Insulin resistance is associate with an atherogenic lipidemic profile. This paper proposed that these complex interrelationships among several alteration whose incidence is significantly higher in hypertension may be an expression of a functional and/or structural disorder of the cell membrane. The latter might have a greater incidence than estimated heretofore and would not be an exclusive feature of salt-sensitive hypertension.**

**Key words** Essential hypertension - Hyperinsulinemia  
Insulin resistance - Salt-sensitive hypertension

## BIBLIOGRAFIA

1. De Fronzo RA. Insulin resistance, hyperinsulinemia and coronary artery disease: a complex metabolic web. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (suppl 11): 1-16.
2. De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194.
3. Bell DS. Insulin resistance. An often unrecognized problem accompanying chronic medical disorders. *Postgrad Med* 1993; 91: 99-103.
4. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 3: 416-422.
5. Donahue RP, Skyler JS, Schneiderman N, Prineas RJ. Hyperinsulinemia and elevated blood pressure: cause, confounder or coincidence? *A J Epidemiol* 1990; 132: 827-836.
6. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-357.
7. Muller-Wieland D, Streicher R, Siemeister G, Krone W. Molecular biology of insulin resistance. *Ex Clin Endocrinol* 1993; 101: 17-29.
8. Passa P. Hyperinsulinemia, insulin resistance and essential hypertension. *Horm Res* 1992; 38: 33-38.
9. Prichard BN, Smith CC, Sen S, Betteridge DJ. Hypertension and insulin resistance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (suppl 11): 77-84.
10. Pollare T, Lithell JH, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990; 39: 167-174.
11. Sowers JR, Standley PR, Ram JL, Jacober S, Simpson L, Rose K. Hyperinsulinemia, insulin resistance and hyperglucemia: contributing factors in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. *Am J Hypertens* 1993; 6: 260S-270S.
12. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 20: 403-418.
13. Flack JM, Sowers JR. Epidemiologic and clinical aspects of insulin resistance and hyperinsulinemia. *Am J Med* 1991; 91 (suppl 1A): 115-125.
14. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.

15. Foster DM. Insulin resistance: a secret killer? *N Engl J Med* 1989; 320: 733-734.
16. Kaplan NM. The deadly quartet: upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-1520.
17. Denker PS, Pollock VE. Fasting serum insulin levels in essential hypertension. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1649-1651.
18. Istfan NW, Plaisted CS, Bistrian BR. Insulin resistance versus insulin secretion in hypertension of obesity. *Hypertension* 1992; 19: 385-392.
19. Rocchini AP. Insulin resistance and blood pressure regulation in obese and non obese subjects. *Hypertension* 1991; 17: 837-842.
20. Giugliano D, Salvatore T, Paolisso G. Impaired glucose metabolism and reduced insulin clearance in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 1992; 5: 345-353.
21. Zaninelli A, Boni E, Corda L, Nava C, Ceruti ED, Alicandri C, Fariello R. Insulin resistance in essential hypertension: differences between dippers and nondippers. *Am J Hypertens* 1994; 7: 68A (abstract).
22. Lind L, Lithell H, Polare T. Is it hyperinsulinemia or insulin resistance that is related to hypertension and other metabolic cardiovascular risk factors? *J Hypertens* 1993; 11 (suppl 4): 11-16.
23. Landin K, Tengborn L, Smith U. Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors. *J Intern Med* 1991; 229: 181-185.
24. Carreta R, Fabris B, Fischetti F. Reduction of blood pressure in obese hyperinsulinaemic hypertensive patients with somatostatin infusion. *J Hypertens* 1989; 7 (suppl 6): S196-S197.
25. Baron AD, Bechtel-Hook G, Johnson A, Hardin D. Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993; 21 (2): 129-135.
27. Ferrannini E, Natali A. Essential hypertension, metabolic disorders and insulin resistance. *Am Heart J* 1991; 121: 1274-1282.
28. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 198; 75: 809-817.
29. Modan M, Or J, Karasik A. Hyperinsulinemia, sex and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 1991; 84: 116-117.
30. Manicardi V, Camellini L, Bellodi G. Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 1302-1304.
31. Swislocki ALM, Hoffman BB, Reaven GM. Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2: 419-423.
32. Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH. Serum insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* 1966; 1: 1336-1337.
33. Kiang X, Srinivasan SR, Bao W, Berenson GS. Association of fasting insulin with longitudinal changes in blood pressure in children and adolescents. The Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 1993; 6: 564-569.
34. Ohno Y, Suzuki H, Yamakawa H, Nakamura M, Otsuka K, Saruta T. Impaired insulin sensitivity in young, lean normotensive offspring of essential hypertensives: possible role of disturbed calcium metabolism. *J Hypertens (England)* 1993; 11: 421-426.
35. De Fronzo R. The effect of insulin on renal sodium metabolism. *Diabetologia* 1981; 21: 165-171.
36. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilatation in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 2246-2252.
37. Pfeille J, Ditschuneit H. Receptors for insulin and IGFs in cultured arterial smooth muscle cells depends on their growth state. *Endocrinology* 1983; 96: 251-257.
38. Resnik LM. Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease, and related disorders. The mechanism of "syndrome X". *Am J Hypertens* 1993; 6 (suppl 4): 123-134.
39. Vaaler S. Carbohydrate metabolism, insulin resistance and metabolic cardiovascular syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (suppl 8): 11-14.
40. Bark RS, Hoals JC, Peacock ML. Insulin receptors in human endothelial cells: identification and characterization. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 699-702.
41. King GL, Johnson SM. Receptor-mediated transport of insulin across endothelial cells. *Science* 1985; 227: 1583-1586.
42. Kahn BB. Facilitative glucose transporter: regulatory mechanisms and dysregulation in diabetes. *J Clin Invest* 1992; 89: 1367-1374.
43. Bell GI, Kajano T, Buse JB. Molecular biology of mammalian glucose transporters. *Diabetes Care* 1990; 13: 198-208.
44. Klip A, Donen AG. Role of kinases in insulin stimulation of glucose transport. *J Membr Biol* 1989; 111: 1-23.
45. Horton ED, King PA, Hirshmann MF, Horton ES. Failure of insulin to stimulate glucose transporter translocation in skeletal muscle from obese (fa/fa) Zucker rats. *Diabetes* 1990; 39: 83A (abstract).
46. Kono S, Kuzuya H, Okamoto M. Changes in insulin receptor kinase with aging in rat skeletal muscle and liver. *Am J Physiol* 1990; 259: 27-33.
47. Standley PR, Rose KA, Tirupattur PR, Sowers. Insulin stimulation of glucose transport in vascular smooth muscle cells (abst). *The Physiologist* 1992; 35: A-13.
48. Creajer MA, Liang CS, Coffman JD. Beta-adrenergic-mediated vasodilator response to insulin in the human forearm. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 235: 709-714.
49. Feldman RD, Bierbrier GS. Insulin-mediated vasodilation: impairment with increased blood pressure and body mass. *Lancet* 1993; 342: 707-709.
50. Hall JE, Coleman TG, Mizelle HC. Does chronic hyperinsulinemia cause hypertension? *Am J Hypertens* 1989; 2: 171-173.
51. Mathias CJ, Da Costa DF, Fosbraey P. Hypotensive and sedative effects of insulin in autonomic failure. *Br Med J* 1987; 295: 161-163.
52. Anderson EA, Gudbjornsdottir S, Elam M. Insulin causes vasoconstriction and increases atherosclerotic plaque in obese insulin-resistant hypertensive humans (abs). *Hypertension* 1992; 20: 40.
53. Sawiki PT, Baba T, Berger M, Starke A. Normal blood pressure in patients with insulinoma despite hyperinsulinemia and insulin resistance. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3 (suppl 4): 64-68.
54. Standley PR, Zhang Z, Ram JL. Insulin attenuates vasopressin-induced calcium transients and voltage dependent calcium current in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1991; 88: 1230-1236.
55. Berridge MJ. Calcium oscillation. *J Biol Chem* 1990; 265: 9583-9585.
56. Tayaka J, Kimura M, Lasker N. Phorbol 12,13-dibutyrate binding to intact human platelets. The role of cytosolic free Ca<sup>2+</sup>. *Biochem J* 1991; 278: 411-415.
57. Siess W, Lapetina EG. Ca<sup>2+</sup> mobilization primes protein kinase C in human platelets. *Biochem J* 1988; 255: 309-318.
58. Draznin B. Cytosolic calcium and insulin resistance. *Am J Kidney Dis* 1993; 21 (6 suppl 3): 32-38.
59. Wong EC, Sacks DB, Laurino JP, McDonald JM. Characteristics of calmodulin phosphorylation by the insulin receptor kinase. *Endocrinol* 1988; 123: 1830-1836.
60. Aviv A. Cytosolic Ca<sup>2+</sup>. Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiport, protein kinase C trio in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7: 205-212.
61. Levy J, Sowers JR, Zemel MB. Abnormal Ca<sup>2+</sup> ATPase activity in erythrocytes of non-insulin dependent diabetic rats. *Horm Metab Res* 1990; 22: 138-142.
62. Lytton J, Lin JC, Guido G. Identification of two molecular

- forms of (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>) ATPase in rat adipocytes: relation to insulin of the enzyme. *J Biol Chem* 1985; 260: 1177-1184.
63. Moore RD. Stimulation of Na<sup>+</sup>: H<sup>+</sup> exchange by insulin. *Biophys J* 1981; 33: 203-210.
  64. Moe OW, Tejedon A, Levi M. Dietary Na Cl modulates Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiporter activity in renal cortical apical membrane vesicles. *Am J Physiol* 1991; 260: F130-F137.
  65. Tonnessen TI, Sandvig K, Olsenes S. Role of Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> and Cl-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> antiports in the regulation of cytosolic pH near neutrality. *Am J Physiol* 1990; 218: C1117-C1126.
  66. Ganz MB, Boyarsky G, Sterzel RB. Arginine vasopressin enhances pH regulation in the presence of HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> by stimulating three acid-base transport systems. *Nature* 1989; 337: 648-651.
  67. Livne A, Veitch R, Grinstein S. Increased platelet Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> exchange rates in essential hypertension: application of a novel test. *Lancet* 1987; 1: 533-536.
  68. Vigne P, Breittmayers JP, Ferlin C, Lazdunski M. Dual control of the intracellular pH in aortic smooth muscle cells by a cAMP-sensitive HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/Cl<sup>-</sup> antiporter and protein kinase C-sensitive Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiporter. *J Biol Chem* 1988; 263: 18023-18029.
  69. Goldsmith DJA, Tribe RM, Poston L. Leukocyte intracellular pH and Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> exchange activity in essential hypertension: an in vitro study under physiological conditions. *J Hypertens* 1991; 9: 645-653.
  70. Mc Cabe RD, Young DB. Evidence of a K<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>-ATPase in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1992; 262: H1955-H1958.
  71. Garay R, Rosari C, Meyer P. Na<sup>+</sup> transport in primary hypertension. *Annals New York Academy of Sciences* 1986; 488: 187-195.
  72. Stout RW. Insulin as a mitogenic factor: role in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Med* 1991; 90: 625-655.
  73. Ross R. The pathology of atherosclerosis: an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500.
  74. Chen WJ, Goldstein JL, Brown MS. NPXY, a sequence often found in cytoplasmic tails, is required for coated pit-mediated internalization of the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem* 1990; 265 (6): 3116-3123.
  75. Buhler RF, Tkachuk VA, Hahn AWA. Low- and high- density lipoproteins as hormonal regulators in platelets, vascular endothelial and smooth muscle cell interactions: relevance to hypertension. *J Hypertens* 1991; 9 (suppl 6): S28-S36.
  76. Kjeldsen SE, Rostrup M, Moan HH, Gjesdal K, Eide IK. The sympathetic nervous system may modulate the metabolic cardiovascular syndrome in essential hypertension. *J Cardiovas Pharmacol* 1992; 20 (suppl 8): 32-39.
  77. Williams GS. Hypertensive vascular disease. *En: Harrison's Principles of Internal Medicina*, New York, Mc Graw-Hill, 1994, 13<sup>a</sup> ed., pp: 1118-1119.
  78. Bonaa KH, Thelle DS. Association between blood pressure and serum lipids in a population. The Tromso Study. *Circulation* 1991; 83: 1305-1314.