MEDICINA AL DIA

HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA ESENCIAL COMO ENFERMEDAD METABOLICA

Dr. Mariano Defilló Ricart
FACP, FACC, FCCP, FAAP, FICA

Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Nacional Pedro Henriquez Ureña, (UNPHU)Santo Domingo R.D.

Profesor, Escuela de Medicina UNPHU

Jefe del Departamento de Cardiología
Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, Santo Domingo R.D.

Anormalidades en el metabolismo de carbohidratos, concernidas a la glucosa y a la insulina son comúnmente encontradas en hipertensos.[1-10]

Las incidencias actuales sugieren que los defectos en el metabolismo de la glucosa y la insulina pueden jugar un papel importante tanto en el origen como en la historia natural de la hipertensión arterial sistémica.[1]

Varios reportes señalan que los hipertensos son relativamente intolerantes a la glucosa en comparación con normotensos.[2-6] Ciertamente ha sido mostrado que hipertensos no tratados son hiperinsulinémicos comparados con normotensos.[7-11]

La combinación de intolerancia a la glucosa, a hiperinsulinemia, fuertemente sugiere que el efecto en la captación de glucosa inducida por insulina existe en algunos pacientes con hipertensión, conllevando al impedimento de la tolerancia a la glucosa.[1] Como resultado de esto, la concentración de glucosa plasmática tiende a

elevarse, estimulando las células beta de los islotes pancreáticos de Langerhans, a segregar mas insulina.[1]

Esto causa hiperinsulinemia, la que previene futura descompensación de la tolerancia a la glucosa.[1]

Existen fuertes evidencias de que esto mismo ocurre en varias entidades clínicas tales como diabetes mellitus no insulino-dependiente, obesidad, insuficiencia renal y el uso de esteroides o tiazidas.[1-12] Existen hoy evidencias indicando que cambios similares ocurren en pacientes con hipertensión.[13-15]

Por tanto resistencia a la captación de glucosa inducida por insulina, intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia son racterísticas de un cierto grupo de hipertensos.[1] Mas aún, estas anormalidades no necesariamente mejoran con el tratamiento farmacológico de la hipertensión.[1]

En conclusión podriamos decir que la resistencia a la insulina es un defecto básico en la hipertensión esencial.[1,14-18]

Esta resistencia a la insulina tiene las siguientes caracteristicas:

Es primaria, o sea independiente de obesidad o diabetes; selectiva, envuelve mayor o primordialmente el metabolismo de la glucosa; específica de tejidos, el tejido muscular esquelético juega el papel preponderante; específica de via metabólica, hasta ahora sola la síntesis de glucógeno se afecta y por último irreversible.[15] El estudio de Shen y col [18] mostró que pacientes hipertensos tratados y no tratados presentaban el mismo grado de resistencia a lainsulina.

El origen, el o los mecanismo(s) celular(es) y la base molecular del defecto de la acción de la insulina son desconocidos.[19]

Asociación epidemiológica y clínica entre insulina, resistencia a la insulina y presión arterial, son insuficientes para probar que el metabolismo anormal de carbohidratos está relacionado con la causa de la hipertensión artrerial del humano.[20] Sin embargo investigaciones de laboratorio han dilucidado varios mecanismos plausibles por medio de los cuales la insulina podría afectar la tensión arterial; resistencia a insulina e hiperinsulinemia, podrían elevar la tensión arterial.

Asi por ejemplo De Fronzo[21] encontróque la insulina favorecía la reabsorción tubular de sodio.

Otro mecanismo por medio del cual la insulina puede influenciar la tensión arterial, se relaciona a la habilidad de la ella para favorecer o promover la actividad del sistema nervioso simpático.[22] Aumento de la actividad simpática podría, a su vez, elevar la tensión arterial ya sea directa, indirectamente o ambos.[20]

Ademas el aumento del tono simpático causa vasoconstricción renal, reabsorción tubular de sodio y liberación de renina del aparato yuxtaglomerular, las cuales, todas, parecen incrementar mas la retención renal de sodio.[20]

La bomba Na^+-K^+ ATP asa es sensiblle a insulina.[23] Asi pues cuando hay resistencia a la insulina, la actividad de la bomba podría estar reducida.[20] Esto aumenta la concentración intracelular de Calcio, ya que el calcio intracelular es intercambiado por Na^+ extracelular.[20]

La insulina ha mostrado ser capaz de stimular la ATP asa de la membrana plasmática en varios tejidos.[24-27]

Este aumento de actividad puede ocurrir via varios mecanismos: 1) Por aumentar el contenido de calmodulina de la membrana. 2) Por aumentar la fosforilización de la calmodulina . 3) Por aumentar la afinidad de la calmodulina por calcio[24-27] o 4) por aumentar la expresión del gene para Ca^{2+} ATP asa.[26]

La función de esta bomba es en parte responsable para el mantenimiento óptimo del calcio[25] , la resistencia a la insulina podrá conllevar a aumentos o incrementos del calcio intracelular, el que a su turno podría resultar en una favorecida respuesta vascular a varios agonistas tales como norepinefrina, angiotensina II y vasopresina.[20]

Inequivocamente se ha demostrado disminuida actividad de la Ca^{2+} ATP asa de la membrana del eritrocito en diabéticos insulinoresistentes (tipo II) con hipertensión.[28-29] Aqui disminuida actividad de la bomba se acompañó de un aumento en las concentraciones del eritrocito, sugiriendo que el disminuido egreso de calcio por la membrana fue parcialmente responsable de los elevados niveles de calcio.[20] Disminuida actividad de la bomba CA^{2+} ATP asa del eritrocito, ha sido también observada en diabéticos insulinopresivos.[30]

Datos experimentales y epidemiológicos sugieren que la hiperinsulinemia acelera el desarrollo de ateroesclerosis. [20]

Estudios de cultivos celulares han mostrado que la insulina es un potente factor mutágeno [31] que estimula el músculo arteriolar liso subintimal y células fibroblásticas, aumentando su captación y esterificación de lipoproteina colesterol.[32] Asi pues, la hiperinsulinemia asociada con desordenes del metabolismo de carbohidratos, tales como las existentes en hipertensión esencial, asi como las de la diabetes mellitus, tipo II, podrían promover una acelerada aterogénesis ya sea de manera directa o secundariamente al inducir hipertensión. [26] Resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, están intimamente ligadas a disminución de HDL y elevados niveles de triglicéridos y, en un menor grado, con aumentados niveles de colesterol total y de LDL. [26,33-35]

Resistencia a la insulina e hiperinsulinemia también están asociadas con la expresión de múltiples anormalidades de lipoproteínas para individuo. [26,33]

Ya se ha descrito un sindrome que asocia obesidad, hiperglicemia, hiperlipidemia sobretodo hipertrigliciridemia e hipertensión, al que se conoce como Sindrome X. [36]

Personas con preponderanciade depósitos de grasa abdominal tienden a ser insulinoresistaentes y muestran varias anormalidades metabólicas que los situan en riesgo para un determinado perfil lipídico sanguineo. [20]

Los adipocitos abdominales tienen una mayor sensibilidad a las hormonas lipolíticas, si se comparan a adipocitos de la región gluteo-femoral, posiblemente porque poseen un menor número de receptores de insulina. [37]

Esto podría probablemente ser el mecanismo de aumentada lipolisis en individuos abdominalmente obesos[38-39] que generan un mentado "turn over" de ácidos grasos en la circulación porta y en la sistémica.

Los ácidos grasos libres inhiben el aclaramiento hepático de la insulina circulante y estimulan la gluconeogénesis hepática. [40-41]

Ademas el aumentado aporte de ácidos grasos al hígado estimula la síntesis hepática y la liberación de una lipoproteína rica en trigliceridos, VLDL.[20] Debido a la resistencia periférica a la insulina, existe una actividad reducida de la lipoproteina liposa unida al endotelio en el músculo esquelético y en adipocitos y es esta lipoprorteína liposa la que es responsable del metabolismo de particulas ricas en trigliceridos como VLDL y quilomicrones. [20]

De esta manera, los niveles de triglicéridos aumentan debido a una aumentadaproducción hepática de lipoproteínas ricas en triglicéridos, al igual que un reducido metabolismo periférico de VLDL.[20] A causa de un metabolismo de triglicéridos ineficiente, los niveles de HDL caen paralelamente. [20]

En condiciones normales, aproximadamente 50% de VLDL es meatabolizado a remanentes de VLDL, los cuales son aclarados o removidos de la circulación por recptores hepáticos apo B/E mientras que el otro 50% restante es convertido a LDL. [20] Cuando existe resistencia periférica a la insulina, la conversión de VLDL a remanentes de VLDL se reduce, resultando por tanto en aumentada conversión de VLDL a LDL, lo que explica el incrementado nivel de LDL en personas con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. [20]

En el músculo esquelético, los ácidos grasos compiten con la glucosa para la utilización como sustrato de combustión, energía, por tanto disminuye la energía de captación de gljucosa estimulada por insulina.[42] Este defecto aparenta estar unicamente confinado a la disposición de glucosa no oxidativa. [44]

Sin embargo, las condiciones donde exista insulinopenia (diabetes mellitus tipo I) los ácidos grasos han mostrado actualmente estimular la producción endógena de glucosa.[42] Entonces asi, los elevados niveles de glucosa en personas insulinoresistentes puede ocurrir ya sea por disminuida utilización o favorecida producción endógena de glucosa.[20] Mas aún, la reducida extracción hepática de insulina y la resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina, para el músculo estriado crean el escenario para la hiperinsulinemia, en reposo y post- prandial. [20]

Parece ser que para que estas alteraciones metabólicas lipídicas se hagan manifiestas,se requieren ciertas condiciones. [20]

La primera, y la mas importante, el excesivo consumo de calorías es probablemente

necesaria.[20] Aunque el patrón regional para depositos de grasa es grandemente determinado por herencia, al menos en un mínimo grado, ingreso calórico excesivo es probablemente requerido antes de que la mayoría de individuos desarrolle obesidad central, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.[20] Tanto la resistencia a la insulina como la hiperinsulinemia aparentan tener un componente hereditario,[25-26] pero numerosos estudios han demostrado que la restricción dietetíca revertirá la resistencia a la insulina y mejorará la tensión arterial y los lípidos séricos, demostrando asi una integración importante entre rasgos genéticos y exposiciones ambientales.[20] Ademas es una intrigante hipotesis la de que la hiperinsulinemia secundaria podría causar un mayor depósito de grasa, conllevando de esa manera a una mayor resistencia a la insulina.[20]

Hoy sabemos que la hiperglicemia también podría, intrigante posibilidad, aumentar el calcio citosólico libre y este conllevar a resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.[43] El aumento del calcio citosólico libre puede ser debido al factor paratiroideo humano hipertensivo.[43]

Resistencia a la insulina e hiperinsulinemia podrían también afectar los riegos para la enfermedad coronaria por varias vias.[20,44]

Estudios epidemiológicos han mostrado que la insulina per se es un factor de riesgo para la enfermedad coronaria.[20]

En un estudio finlandés los niveles plasmaticos de insulina estuvieron positivamente asociados con la incidencia de la enfermedad coronaria.[45] En otro estudio, Ducimitiere y col.[46] estudiaron mas de 7,000 sujetos de edad media, no diabéticos en Francia y encontraron que la insulina plasmática en ayuno y la relación insulina/glucosa eran factores de riesgo independienrtes para subsecuentes eventos coronarios.

Tal como hemos mencionado antes, son varias las vias por las cuales la hiperinsulinemia puede contribuir al desarrollo de ateromas.

Primero, hiperinsulinemia está asociada a otros factores de riesgo para aterosclerosis, tales como hipertensión e hiperglicemia, ambos a su vez capaces de acelerar el desarrollo de ateroma.[47]

Zavaroni y col.[48] examinaron la asociación de factores de riesgo de la hiperinsulinemia y mostraron que ademas de la hipertensión, una anormal distribución de lípidos estaba presente y esta tendería a predisponer a la formación de ateroma.[48]

Ademas los niveles plasmáticos de CHDL son inferiores en sujetos hiperinsulinémicos a controles pareados y estos datos mostraron que los niveles de CHDL están inversamente relacionados a riesgo cardiovascular.[50] En pacientes con deficiencia de insulina, la adminstración de insulina tiene un efecto sobre los niveles de lípidos plasmáticos, los que son potencialmente antiaterogénico.[50]

La primera lesión visible en el desarrollo de ateroma es la proliferación de células vasculares musculares lisas ($VSMC_s$) en la íntima de la pared de los vasos sanguíneos y está claro hoy dia que esta anormal regulación del crecimiento de estas celulas, es vital para el desarrollo de la compleja placa ateromatosa.[51]

Ha habido por lo tanto considerable interés en el estudio de factores que regulan el crecimiento de estas células vasculares musculares lisas, incluyendo el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDFG), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el factor de crecimiento parecido a la insulina 1 (1GF-1).[44] Storit, hapropuesto desde algunos años, que la insulina podría tener un rol per se como un factor regulador de crecimiento para $VSCM_s$.[31,54]

Varios estudios han mostrado que la insulina aumenta la rapidez de proliferación de $VSCM_s$ cultivados in vitro y aumenta la rapidez de proliferación de síntesis de DNA.[54-55]

Existen algunas evidencias de que este efecto puede ocurrir en vivo.[55]

La hiperinsulinemia sostenida podría aumentar la rapidez de crecimiento del $VSMC_s$.[44] Cuando la fución endotelial está afectada, ya sea por daño fisico o fuerzas de desgarro anormales, la hiperinsulinemia podría auspiciar la proliferación intimal de $VSCM_s$ y asi acelerar el desarrollo de ateroma.[44] Sin embargo, deben señalarse que la concentración de insulina en la circulación periférica de los humanos es muchas veces menor que aquella que

experimentalmente produce la máxima estimulación para crecimiento celular, por tanto el efecto de la hiperinsulinemia en vivo, permanece especulativa.[44]

Originalmente se asumió que las acciones de la insulina en el crecimiento de VSMC in vitro, estaban mediadas via el receptor de insulina.[44] Sin embargo hoy es bien claro que la acción de la insulina en las células puede ocurrir por unión al receptor para IGF-T.[44]

Es posible que algunos de los efectos favorecedores de crecimiento de la insulina sean secundarios a una alterada producción de otros factores celulares de crecimiento, los que entonces actuarían de manera autócrina sobre $VSMC_s$.[44] Existe sin embargo evidencias netas de que el efecto de la insulina para promover crecimiento celular es aditivo a aquellas de concentraciones efectivas máximas de otros mutágenos para células vasculares lisas, tales como PDGF, sugiriendo que los efectos de la insulina son independientes.[56] Queda una posibilidad sin embargo, el que la insulina pueda modificar los efectos de estos factores de crecimiento sobre $VSMC_s$.[44]
Es digno de ser mencionado el que la insulina ha sido reportada como capaz de aumentar la captación de LDL por los fibroblastos.[57] La LDL actua favoreciendo el crecimiento de $VSMC_s$

in vitro[51] y una aumentada captación en respuesta a insulina podría potencializar este efecto. Insulina también ha mostrado aumentar la unión a la membrana, de glomerulos renales para angiotensina II, AT II.44 Si esto representa una proliedad general de la insulina de aumentar en receptores de AT II, ella podría modificar algunas de las acciones de A II sobre $VSMC_s$[46] AT aumenta la proliferación de VSMCs cultivadas.[50]

Según Ferranini y De Fronzo[19] las potenciales relaciones entre hiperinsulinemia, hipertensión, injuria endotelial y ateroesclerosis en presencia de una resistencia primaria a la insulina, ocurrirían de la siguiente manera: la hiperinsulinemia favorece el aumento del tono vascular por hiperactividad adrenésica, conllevando a hipotensión arterial. Por otro lado la hiperinsulinemia conduce a una sobreactividad celular de Na/ H, PH celular y calcio, produciendo una hipertrofia vascular, creando un ciclo repetitivo de aumento del tono vascular y la hipertrofia vascular, ambos generadores de hipertensión.

La hiperglicemia per se favorece la hipertrofia vascular al estimular la proteina quinasa C de la célula arteriolar lisa. La hipertensión produce injuria o daño endotelial. Este daño del endotelio disminujye la liberación de prostaciclina, y el factor relajante derivado del endotelio/oxido nítrico, lo que favorece el crecimiento del tono vascular.

La hipertensión ademas aumenta el paso de macrocitos a la íntima de los vasos y si los niveles de producción y LDL están aumentados, LDL oxidados pueaden dañar el endotelio y en añadidura pueden ser englobados por los monocitos, los cuales se sobrrecargan de ellas y por ende de grasas.

Los monocitos pueden liberar factores de crecimiento y especies reactivas de oxigeno (ROS), los cuales pueden también contribuir a lainjuria vascular y a la ateroesclerosis.[19,60]

BIBLIOGRAFIA

1.- Reaven G M, Hoffman B B. Hypertension as a disease of carbohydrate and lipoprotein metabolism. Am J Med 1989; 87(6A): 25

2.- Stamler J, Rhomberg P, Schoenberg J, et al. Multivariate analysis of the relationship of seven variabales to blood pressure: findings of the Chicago Heart Association detection proyect in industry 1967-1972. J Chron Dis 1975; 28: 527

3.- Florey C, Du Uppal C, Lowry C. Relationship betweeen blood pressure, weight and plasma sugar and serum insulin levels in school children ages 9-12 years in Westland, Holland. Br J Med 1976; 1: 1368

4.- Jarrett Keen H, Mc Cartney M, et al. Glucose tolerance and blood pressure in two population samples: their relation to diabetes mellitus and hypertension. Int J Epidemiol 1978;15: 343

5.- Perksvey V, Dyer A, Stamler J, et al. The relationship between post-load plasma glucose and blood pressure at different resting heart rates. J Chron Dis 1979; 32: 263

6.- Voors A W, Radhakrishnamurathy B, Srinavasan S E, Webber L S, Berenson G S. Plasma glucose level related to blood pressure in 272 children ages 7-15 years; samples from a total biracial population. Am J Epidemiol 1981; 113: 347

7.- Reaven G M. Insulin resistance hyperinsulinemia and hypertriglyceridemia in the etiology and clinical course of hypertension. Am J Med 1991;90(2A):75

8.- Lcas C P, Estigarribia J A, Darga L L, Reaven G M. Insulin and blood pressure in obesity hypertension 1985; 7: 702

9.- Singer P, Godick W, Voigt S, Hajdu I, Weiss M. Postprandial hyperinsulinemia in patients with mild essential hypertension 1985; 7: 182

10.- Modan M, Hal:.in H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia link between hypertension obesity and glucose intolerance. J Clin Invest 1985; 75: 809

11.- Manicardi V, Camellini L, Belloidi G, Coscelli ,Ferrannini E. Evidence for an association of high blood pressure and hypearinsulinemia in obese man. J Clin Endocrinol Metab 1986; 62: 1302

12.- Drugs Facts and Comparisons.St. Louis, Division of JB Lippincot Co 1987;421 y 527

13.- Reaven G M, Olefsky J M. Role of insulin resistance in the pathogenesis of Hyperglycemia. Adv Mod Nutr 1978; 2: 229

14.- Ferranini E, Bezzigoli G, Bonadona R. Insulin resistance in essential hypertension. N Eng J Med 1987; 317: 350

15.- Ferranini E, Haffner S M, Stern M P. Essential hypertension: An insulin-resistant state. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 15 (5): 518

16.- De Fronzo R A, Ferranini E, Hendler R, Felig P, Wahren J.Regulation of splanchnic and peripheral glucose uptake by insulin and hypearaglycemia in man. Diabetes 1983; 32: 35

17.- Natali A, Santoro D, Palombo C, Ghione S, Ferranini E.Effect of insulin on skeletal muscle metabolism in essential hypertension. From Ferranini E, et al. J Cardiovasc Pharmacol 1990, 15(5): 518

18.- Shen D C, Shien S M, Fuh M T, Wu T A, Chen Y D L, Reaven G M. Resistance to insulin-stimulated glucose uptake in patients with hypertension. J Clin Endocrinol Metab 1988; 66: 580

19.- Ferranini E, De Fronzo R A. The association of hypertension, diabetes and obesity: A review. J Nephrol 1989 1: 3

20.- Flack J M, Sowers J R. Epidemiological and clinical aspects of insulin resistance and hyperinsulinemia. Am J Med 1991; 21: 165

21.- De Fronzo R A. The effect of insulin on renal sodiun metabolism: A review with clinical implications. Diabetología 1981; 21: 165

22.- Landsberg L, Krieger D R. Obesity metabolism and the sympathetic nervous system. Am J Hypertens 1989; 2: 125s

23.- Moore R D, Rabovsky J L. Mechanism of insulin action on resting membrane potential of frog skeletal muscle. Am J Physiol 1979; 236: C249

24.- Sowers J R, Levy J, Zemel M B. Hypertension and diabetes. Med Clin North Am 1988; 72: 1399

25.- Levy J, Zemel M B, Sowers J R. Role cellular calcium metabolism in abnormal glucose metabolism and diabetic hypertension. Am J Med 1989; 87(6A): 7S

26.- Sowers J R. Relationship between hypertension and subtle and overt abnormalities of carbohydrate metabolism. J Am Soc Nephrol 1990; 1: 39

27.- Sowers J R at the cutting edge: insulin resistance and hypertension Molecular and Cellular Endocrinology 1990; 74: C87

28.- Zemel M B, Beaford B A, Zemel P C, Sowers J R. Altered cation transport in noninsulin dependent diabetes hypertension. Effects of dietary calcium. J Hypertens 1988; 6: S228

29.- Sowers J R, Zemel M B. Clinical implications of hypertension in the diabetic patient. Am J Hypertens 1990, 3: 415

30.- Shafer W, Prieben J, Munhold R. Ca^{2+}- Mg^{2+}- ATP ase activity of human red blood cells in healthy and diabetic volunteers . Klin Wochenschr 1987; 65: 17

31.- Pfeifle B, Distchuneit H.Effect of insulin of growth of cultured human arterial smooth muscle cells. Diabetologia 1981; 20: 155

32.- Stolar M W. Atherosclerosis in diabetes: the role of hypereinsulinemia metabolism 1988; 37: 1

33.- Modan M, Halkin H, Lusky A, Segal P, Fuchs Z, Cheytrit A. Hyperinsulinemia is characterized by jointly

disturbed plasma VLDL, LDL and HDL levels. Arteriosclerosi 1998; 8: 227
glucose tolerance. N Eng J Med 1989; 320: 702

34.- Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L, Buonanno G, Bonati P, Bergonzani M, Gnudi L, Reaven G M. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal coronary heart disease mortality, in a middleaged population. Diabetologia 1980; 19: 205

35.- Olefsky J, Reaven G M, Farquhar J W. Effect of weight reduction on obesity. Studies of lipid and carbohydrate metabolism in normal and hyperlipoproteinemic subjects. J Clin Invest 1974; 53: 64

36.- Erkelens D W. Syndrome X: A new score for an old malady. Hypertension, Atherosclerosis and Lipids, page 7, Royal Society of Medicine Services.

37.- Jensen M, Haymond M, Rizza R, Cryer P, Miles J. Influence of body fat distribution on free faty acid metabolism in obesity. J Clin Invest 1989; 83: 1168

38.- Landin K,Lonnroth M, Krotkiewski M, Holm G, Smith U. Increased insulin resistance and fat cell lipolysis in obese but not lean women with a high waist/hip ratio. Eur J Clin Invest 1990; 20: 530

39.- OPstman J, Aarner P, Engfeldt P, Kager L. Regional differences in the control of lypolisis in human adipose tissue. Metabolism 1979; 28: 1198

40.- Svedberg J, Bjorntorp P, Smith U, Lonnoroth P. Insulin binding, degradation and action in rat hepatocytes is reduced in a dose-dependent way by free fatty acids (Abstr.) Intl J Obes 1989; 13: 556A.

41.- Peiris A N, Struve M F, Mueller R A, Lee M B, Kissebah A M. Glucose metabolsim in obesity. Influence of body fat distribution. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67: 760

42.- Ferranini E, Barrett E J, Bevilacqua S, De Fronzo R A. Effect of fatty acids on glucose production. J Clin Invest 1983; 72: 1737

43.- Resnick L M. XIII Simposio Internacional de Hipertensión. Factor Paratiroide Humano Hipertensivo. Madrid, España; 1992

44.- Connell J M C, Mclellan A R.Hypertension, Insulin and Atherogenesis. J Cardiovas Pharmacol 1991; 18(2): 545

45.- Pyorala K. Relationships of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two populations studies in Finland. Diabetes Care 1989; 2: 131

46.- Ducimetiere P, Eschwege E, Papoz L, Richard J L, Claude J R, Rosselin G. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and

47.- Steiner G. Diabetes and atherosclerosis, an overview. Diabetes 1981; 30(2): 1

48.- Zavaroni I, Bonar E, Pagliara M, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. N Eng J Med 1989; 320: 702

49.- Pekkanen J, Lin S, Heiss G, et al. Ten year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without pre-existing cardiovascular disease. N Eng J Med 1990: 32: 1700

50.- Taskinen M, Kussi T, Helve E, Nikkila E A, Yki-Jarvinen H. Insulin therapy induces antiatherogenic changes of serum lipoproteins in non-insulin-dependent diabetes. Arteriosclerosis 1988; 8: 168

51.- Ross R, Glomset J A. Atherosclerosis and the arataerial smooth muscle cell. Science 1973; 180: 1332

52.- Stout R W. Development of vascular lesions in insulin-treated animals fed a normal diet. Br Med J 1970; 3: 685

53.- Stout R W, Beirman E L, Ross R. Effect of insulin on the proliferation of cultures primate arterial smooth muscle cells. Circ Res 1975; 36: 318

54.- King G I, Goodman G A, Buzney S, Moses A, Kahn C. Receptors and growth-promoting efffects of insulin like growth factors in cells from bovine retinal capillaries and aorta. J Clin Invest 1985; 75: 1028

55.- Cruz A B, Amatuzio D S, Grande F, Kay L J. Effects of intraarterial insulin on tissues cholesterol and fatty acids in alloan diabetic dogs. Circ Res 1961; 9: 39

56.- Banskota N K, Taub R, Zeller K, Olsen P, King G L. Insulin, insulin like growth factor and platelet-derived growth factor interact additively in the induction of the protooncogene C-MYC and cellular proliferation in cultured bovine aortic smooth muscle cells. Mol Endocrinol 1989; 3: 1183

57.- Chait A, Bierman E L, Albers J J. Regulatory role of insulin in the degradation of low density lipoprotein by cultures human skin fibroblasts. Biochim Biophys Acta 1978; 529: 292

58.- Ballerman B J, Skorecki K L, Brenner B M. Reduced glomerular angiotensin II receptor density in early untreated diabetes in the rat. Am J Physiol 1984; 247: F 110

59.- Paquet J, Baudoin-Legros M, Brunelle G, Meyer P. Angiotensin II induce proliferation of aortic myocytes in spontaneously hypertensive rats. J Hypertens 1990; 8: 565

60.- Raij L. Hypertension, endothelium and cardiovascular risk factors. Am J Med 1991, 90(2A): 13S