

La teoría metabólica en la génesis de la hipertensión arterial. Agentes antihipertensivos e implicaciones farmacoterapéuticas

Antonio González Chávez,* Graciela Alexanderson,** Jaime Camacho,** Santa Quiñónez,** Pánfilo Mauricio Saucedo,** Héctor Hernández-Y-H,*** Martha Elena Luengas-E****

RESUMEN

La resistencia a la insulina y su resultante la hiperinsulinemia, son factores que a través de diversos mecanismos, favorecen entre otras alteraciones a la hipertensión arterial y a la aterosclerosis. Participan factores genéticos que al coexistir con estímulos ambientales permiten su expresión y la manifestación de la enfermedad. Los mecanismos participantes entre otros, son la retención renal de sodio, el estímulo de la actividad de la bomba $\text{Na}^+ - \text{H}^+$, la disminución de la actividad de la $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa dependiente de calcio, el aumento de la expresión del gene de la endotelina 1, el aumento en la síntesis del factor de crecimiento semejante a la insulina 1, la activación del sistema nervioso simpático y el crecimiento y proliferación de las células del músculo liso vascular. En todo hipertenso, se deberá considerar la posibilidad de que la resistencia a la insulina esté involucrada en la génesis de la enfermedad y tener un amplio conocimiento de los fármacos antihipertensivos para seleccionar el más conveniente, entre los que destacan los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores de los receptores AT1 y los calcioantagonistas.

Palabras clave: Resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, síndrome metabólico, génesis de hipertensión, antihipertensivos.

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico fue descrito por primera vez hace más de 30 años,¹ siendo redefinido por Reaven en 1988² y recientemente la OMS³ y el grupo mexicano de Consenso sobre resistencia a la in-

ABSTRACT

The resistance to the insulin and their resultant the hyperinsulinemia, they are factors that through diverse mechanisms, they favor among other alterations to the hypertension and the atherosclerosis. Genetic factors that allow their expression and the manifestation of the illness when coexisting with environmental stimuli participate. The participant mechanisms among other, are the renal retention of sodium, the one stimulates of the activity of the bomb $\text{Na}^+ - \text{H}^+$, the decrease of the activity of the $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa dependent of calcium, the increase of the expression of the gene of the endothelin 1, the increase in the synthesis of the factor of growth similar to the insulin 1, the activation of the nice nervous system and the growth and proliferation of the cells of the vascular flat muscle. In all patients, it will be considered the possibility that the resistance to the insulin this involved in the genesis of the illness and to have a wide knowledge of the antihypertensive drugs to select the most convenient, among those that highlight the inhibitors of the ACE inhibitors, the angiotensin II receptor blocker and the calcium antagonists.

Key words: Resistance to the insulin, hyperinsulinemia, metabolic syndrome, genesis of hypertension, antihypertensive drugs.

sulina y síndrome metabólico han definido los criterios generales para considerar el diagnóstico de dicho síndrome.⁴

Numerosos estudios han señalado la teoría de que los diversos componentes del síndrome metabólico, entre ellos la intolerancia a la glucosa, la obesidad central, el incremento de las VLDL colesterol y de los triglicéridos, la disminución del HDL colesterol y la hipertensión arterial son consecuencia de la hiperinsulinemia resultante de la resistencia a la insulina.⁴⁻¹²

En este contexto, la resistencia a la insulina y la resultante hiperinsulinemia son factores que a través de diversos mecanismos favorecen la pre-

* Jefe de Medicina Interna Unidad 108. Hospital General de México.

** Médicos adscritos a Medicina Interna Unidad 108. Hospital General de México.

*** Jefe de Rehabilitación Cardíaca, Hospital de Cardiología CMN S XXI

**** Jefe de Fomento de la Salud, Hospital de Cardiología CMN S XXI.

sencia de las numerosas alteraciones, entre ellas como se mencionó, el incremento anormal de la presión arterial.^{5,13-17} Se ha precisado recientemente que en pacientes hipertensos el solo control de la hipertensión arterial, sin considerar otros factores de riesgo o componentes del síndrome metabólico,^{18,19} disminuye la mortalidad por cardiopatía isquémica en un 18%, conocimiento que agregado al hecho de que con la terapia antihipertensiva con betabloqueadores o tiazidas, se incrementa el riesgo del paciente hipertenso para desarrollar diabetes mellitus tipo 2,²⁰ justifica el que se haga una reflexión sobre lo que significa esta teoría denominada metabólica en el desarrollo de la hipertensión arterial, ya que si se hace un análisis de estos últimos resultados bien podría explicarse que el riesgo no se explica por la sola presencia de la hipertensión arterial, que debe ser considerada como un componente del síndrome metabólico y que por lo tanto son sujetos que tienen resistencia a la insulina.²¹

Por lo tanto, consideramos necesario ante la evidencia de estos aspectos, el profundizar sobre los mecanismos moleculares involucrados en la teoría metabólica de la génesis de la hipertensión arterial esencial, ya que su conocimiento es necesario para poder dar un tratamiento racional, adecuado e integral al paciente hipertenso.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y RESISTENCIA A LA INSULINA

La relación entre resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hipertensión arterial esencial, sugiere la participación de factores genéticos que al coexistir con estímulos ambientales propicios, permite su expresión fenotípica y la manifestación de la enfermedad (Figura 1).^{4,16}

Se ha precisado que la hiperinsulinemia incrementa la presión arterial a través de diversos mecanismos como son:⁴

- Retención renal de sodio, efecto antinatriurético.⁵
- Estímulo de la actividad de la bomba $\text{Na}^+\text{-H}^+$, que ocasiona alcalosis intracelular, lo que activa factores de crecimiento y aumenta la síntesis de colágena y el acúmulo del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C LDL), alterando la función endotelial y contribuyendo a la formación de la capa lipídica.
- Disminución de la actividad de la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa dependiente de calcio, lo que incrementa el

calcio intracelular y aumenta la sensibilidad a las catecolaminas y a la angiotensina II.

- Aumento de la expresión del gene de la endotelina-1 elevando la producción y secreción de ésta en las células endoteliales.
- Aumento de la síntesis del factor de crecimiento semejante a la insulina-1 (IGF-1) y la densidad de sus receptores con lo que aumenta la síntesis de ADN y RNA y proteínas que inducen hipertrofia miocárdica y vascular que favorecen el desarrollo de aterosclerosis.
- Activación del sistema nervioso simpático que a su vez causa estimulación del sistema renina angiotensina,²²⁻²⁵ aunque también este sistema puede ser activado por expresión anormal del angiotensinógeno y por otros mecanismos.
- Por crecimiento y proliferación de las células del músculo liso vascular por sobreexpresión del protooncogene C-myc.
- A través de otros diversos mecanismos que involucran la participación de la leptina, vasopeptidasas, óxido nítrico y péptidos natriuréticos.

La insulina tiene efectos vasculotóxicos a nivel endotelial ya que condiciona un disbalance entre la producción de óxido nítrico y endotelina-1 a favor de esta última, la cual tiene propiedades vasoconstrictoras y mitogénicas, que contribuye al desarrollo de hipertensión arterial y aterosclerosis en sujetos con resistencia a la insulina. El mecanismo molecular que propicia esta alteración, involucra el paralelismo que hay en la producción de óxido nítrico y la activación de los receptores de insulina de la cascada enzimática, lo que conlleva al transporte y captación de la glucosa en el músculo. Se ha propuesto que la insulina en términos fisiológicos a nivel intracelular activa el tono vasomotor por dos

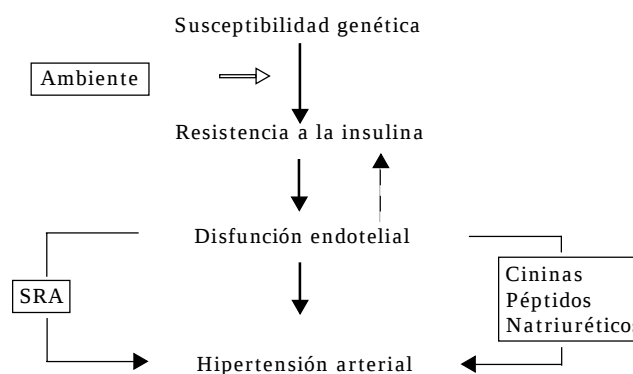


Figura 1. Resistencia a la insulina e hipertensión arterial.

mecanismos, la predominante del fosfoinositol trifosfato PPI-3 Kinasa, que activa el sistema enzimático de generación de óxido nítrico, favoreciendo así la vasodilatación y por otra parte, en menor magnitud estimulando la vía del sistema enzimático de la proteína Kinasa, eminentemente mitogénica, generadora de sustancias vasoactivas, vasoconstrictoras (endotelina-1) y de expresión de moléculas de adhesión (moléculas de adhesión intercelular tipo 1 y moléculas de adhesión celular vascular). Este mecanismo se invierte en el caso de resistencia a la insulina/hiperinsulinemia asociada a hipertensión arterial en el síndrome metabólico, es decir hay una predominante actividad de la proteína Kinasa y deficiente actividad de la PPI-3 Kinasa.¹³

SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA-HIPERINSULINEMIA

Hay numerosos reportes que sugieren una interrelación entre el sistema renina-angiotensina (SRA) y las acciones cardiovasculares de la insulina.^{24,27-30}

Se ha demostrado que la hiperinsulinemia causa una regulación a la alta ("upregulation") de los receptores AT1 por lo que induce a que la angiotensina II tenga un mayor efecto biológico sobre endotelio y demás órganos blanco.^{28,31,32}

El mecanismo por el cual la hiperinsulinemia interviene en la regulación de los receptores AT1, se explica ante la evidencia de que la insulina y la angiotensina II, modulan las mismas vías de transducción intracelular,³³ señalándose que los niveles elevados de insulina inducen a una mayor síntesis de la proteína mitogénica activada (MAP)-Kinasa, lo que implica un incremento del proceso transcripcional del RNA m del gene del receptor AT1.³⁴

La hiperinsulinemia es responsable de diferentes acciones, como son la inducción de la sobreexpresión de los receptores AT1²⁸ (Figura 2), el crecimiento y la proliferación de las células del músculo liso vascular,^{17,26,35} mayor reactividad de estas mismas células a los efectos presores de la norepinefrina y angiotensina II, condicionada por el incremento del sodio y calcio intracelular, el incremento de los niveles de LDL-colesterol, que se sabe también condicionan una mayor expresión del gene de los receptores AT1, una activación del factor transformador de crecimiento-B que induce a una mayor expresión de la endotelina,^{36,37} que en conjunto con las acciones propias de la angiotensina II, han sido implicadas como parte de los mecanismos iniciales de disfunción endotelial.³⁸

Se ha propuesto que la angiotensina II puede tener un papel en la perpetuación de la resistencia a la insulina/hiperinsulinemia, una explicación sencilla y conocida desde hace mucho tiempo es que la resistencia a la insulina podría resultar de una reducción en la utilización de la glucosa debido a la presencia de vasoconstricción a nivel muscular, sin embargo ya en estudios recientes se ha demostrado que la angiotensina II inhibe la fosforilación de la tirosina del sustrato del receptor de insulina-1 (SRI 1) y del fosfoinositol trifosfato (PPI-3) Kinasa lo que conduce a un decremento de la disponibilidad de los glucotransportadores^{39,40} y por otra parte a una mayor reactivación de la MAP-Kinasa como ya fue comentado anteriormente.

LEPTINA-HIPERINSULINEMIA

La leptina es una hormona recientemente descubierta en los adipositos²¹ gen ob específicos. Recientes estudios han demostrado niveles elevados de leptina en pacientes con hipertensión arterial, obesidad, resistencia a la insulina y con elevación de lipoproteínas de baja densidad.⁴¹

Para explicar la presencia de los niveles elevados de leptina en los pacientes con hipertensión arterial, se han involucrado algunos posibles mecanismos, entre ellos:

1. Que la hiperinsulinemia presente en los pacientes hipertensos, sea el estímulo para el incremento de la leptina.
2. Por la diferencia en la cantidad y distribución de grasa entre pacientes normotensos e hipertensos, así como en las señales que interviene en la cinética de los adipocitos entre estos dos grupos.⁴²
3. Como parte de una respuesta compensatoria a la resistencia a la leptina con la que cursan los pacientes hipertensos.⁴³⁻⁴⁶

Se ha demostrado que la leptina decremента los niveles del neuropéptido y en el hipotálamo,⁴³ lo cual eventualmente induce a una activación del sistema nervioso simpático, lo que a su vez activa al sistema renina angiotensina.

Se ha demostrado que los familiares de primer grado de los pacientes con hipertensión arterial tienen elevación de los niveles de insulina y leptina, por lo que indudablemente existen diversas vías aún no precisas que expliquen esta interrelación hormonal, siendo necesarios más estudios en esta área.⁴³

TEORÍA METABÓLICA-CONCEPTO UNIFICADOR

Es indudable que de acuerdo a los conocimientos antes expresados, la modulación que tiene el SRA sobre la insulina, se suma a la teoría metabólica que se ha involucrado en la génesis de la hipertensión arterial,^{47,48} en donde al parecer ésta se presenta como resultado de un desequilibrio de los mecanismos prohipertensivos y antihipertensivos,

con los que fisiológicamente cuenta el organismo, condicionado por la hiperinsulinemia, bloqueando o activando diversos factores a nivel enzimático, celular, intracelular, hormonal o de receptor.

La sobreexpresión de los receptores AT1 (prohipertensivos), inhibe o limita los efectos antihipertensivos de la activación de los receptores AT2, la hiperinsulinemia activa al SRA y la angiotensina II a su vez condiciona más resistencia a la insulina, y si bien falta establecer la posible relación entre la

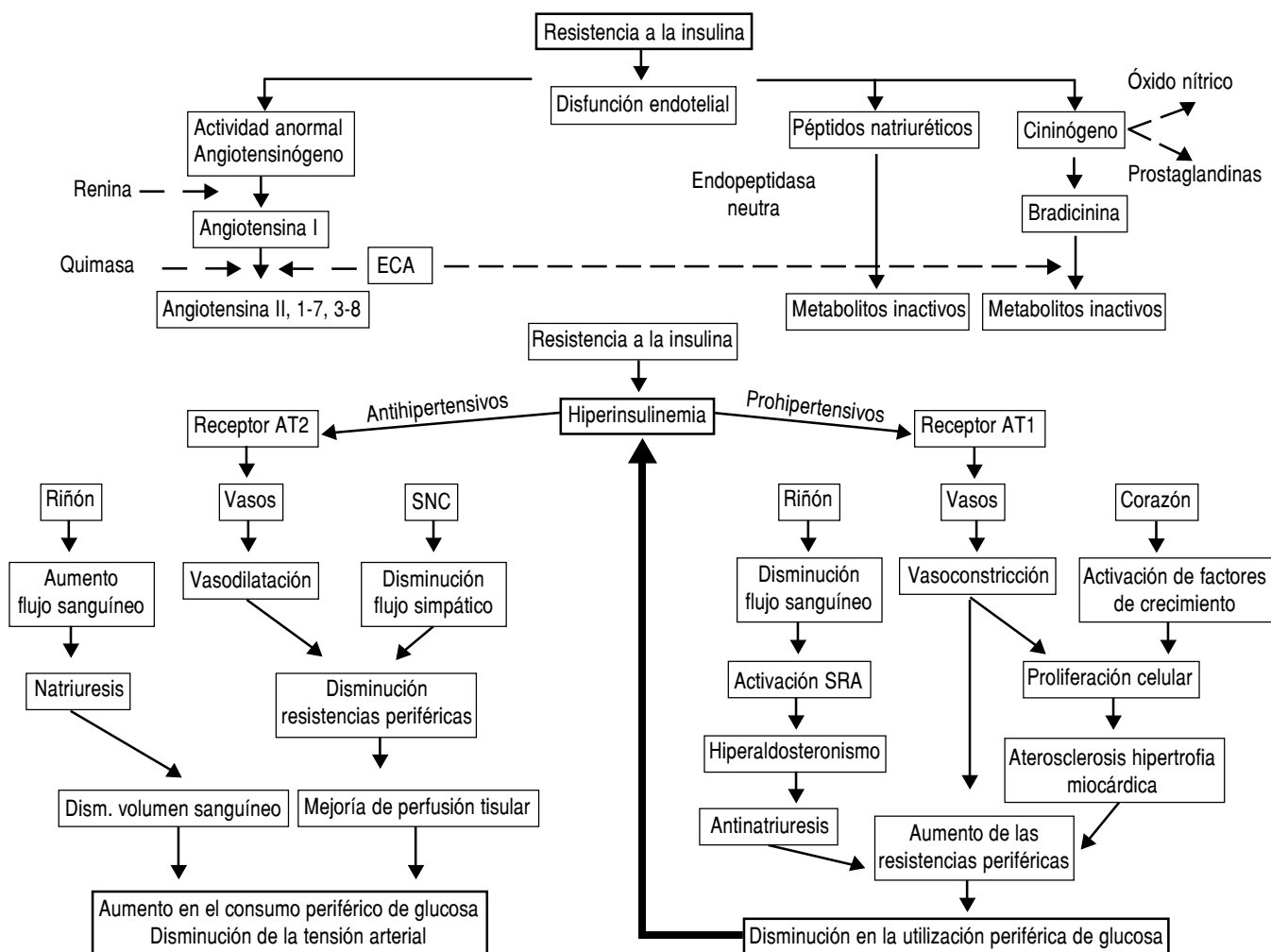


Figura 2. Fisiopatología de la hipertensión arterial. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia consecuente por activación de diversos factores que en conjunto finalmente condicionan disfunción endotelial. Dando como resultado el aumento de la actividad de los sistemas renina-angiotensina predominantemente la Ag. II y la Ag. 1-7, con el consecuente aumento de la actividad de los receptores de angiotensina, principalmente los AT1 y AT2; así como la disminución en la actividad de los sistemas de cininas y péptidos natriuréticos. La activación de los AT1 en todo el organismo al interactuar entre sí condiciona la aparición de hipertensión arterial, la cual a su vez perpetúa la hiperinsulinemia con sus efectos en los diferentes tejidos. A su vez la activación de AT2 ocasionaría efectos antihipertensivos con la consecuente disminución de la presión arterial y el aumento en la captación periférica de glucosa.

hiperinsulinemia con los péptidos natriuréticos,⁴⁹ lo más probable es que la hiperinsulinemia inhiba sus efectos fisiológicos eminentemente antihipertensivos (vasodilatación, natriuresis, diuresis, disminución de la liberación de aldosterona, disminución de las células de crecimiento, inhibición del sistema nervioso simpático, bloqueo del sistema renina angiotensina e inhibición en la producción de endotelina), y así en un continuo, se desencadenan en cascada la activación de otras sustancias u hormonas, o se alteran procesos enzimáticos que perpetuarán el desbalance de la producción de vasoconstrictores y vasodilatadores, lo que resulta en mayor formación de los primeros y menor producción de moléculas vasodilatadoras, favoreciendo la disfunción endotelial e hipertensión arterial. Las consecuencias de estas alteraciones conducen a un mayor daño endotelial, que incluye la agregación plaquetaria, liberación de citoquinas y factores de crecimiento que inician una respuesta inflamatoria que conducirá al desarrollo de aterosclerosis.

IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

El enfoque terapéutico que actualmente se debe tener en todo paciente hipertenso, es el de considerar que la resistencia a la insulina es un trastorno que se encuentra involucrado en la génesis de su hipertensión y por lo tanto, en el estudio clínico del paciente se deberá buscar intencionadamente alguna otra manifestación clínica de la hiperinsulinemia y precisar si la hipertensión arterial es sólo una de las manifestaciones del síndrome metabólico,⁴ situación que nos permitirá desde un principio contemplar una terapia más global (preventiva, de modificación del estilo de vida y farmacológica) con la atención concentrada en la corrección integral de todos los factores de riesgo.⁵⁰

En el caso de que la opción sea el tratamiento farmacológico, se deberá considerar que éste pueda corregir o cuando menos no complicar las diversas alteraciones metabólicas que se encuentren asociadas, lo que obliga tener un conocimiento muy preciso del mecanismo de acción, de los diversos fármacos antihipertensivos y su efecto sobre la resistencia a la insulina, aspecto que tendrá que ser primordial para decidir el tipo de fármaco que podrá ser indicado en este tipo de pacientes.

FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS Y SU EFECTO SOBRE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Diuréticos

Los diuréticos siguen formando parte del contexto farmacológico en el tratamiento de la hipertensión arterial sin embargo, el uso de tiazidas a dosis altas contribuirá a generar intolerancia a la glucosa y perpetuar la hiperglicemia, con la consecuente hiperinsulinemia que seguirá activando los mecanismos prohipertensivos referidos en la *figura 2*. Aunado a ello, aumentan las concentraciones de colesterol total, LDL colesterol, y ácido úrico. Por otro lado, a dosis bajas aumentan la excreción renal de sodio y agua, y disminuyen la reactividad vascular al sodio, efecto antagónico a la antinatriuresis generada por la hiperinsulinemia con lo que debería justificarse su uso; sin embargo al ser utilizadas por periodos prolongados, también muestran efectos adversos en la tolerancia a la glucosa.^{47,50-53} En pacientes diabéticos incrementan la mortalidad cardiovascular en 3.8 veces más, por lo que deberán considerarse dichas observaciones al momento de la prescripción.⁵⁴

BLOQUEADORES ADRENÉRGICOS

Betabloqueadores

Los betabloqueadores más empleados son los cardiosselectivos sin actividad simpática intrínseca; esta clase de fármacos podrían influir en la disminución de la descarga adrenérgica a través del sistema nervioso simpático, inhibiendo la síntesis de renina y por ende la producción de angiotensinas que activan los receptores AT1, cuya actividad aumentada es uno de los pilares que sustentan la teoría metabólica en la génesis de la hipertensión arterial (*Figura 1*). Sin embargo, varios estudios han demostrado efectos adversos en la tolerancia a la glucosa, aumentando la incidencia de diabetes mellitus en tratamiento a largo plazo con dichos fármacos.^{4,54-56}

Alfabloqueadores

Estos fármacos, según estudios de investigación con su efecto vasodilatador y disminución de la resistencia vascular periférica aumentan la captación periférica de glucosa y con ello la disminución de las concentraciones séricas de glucosa, además no in-

terfieren con la descarga adrenérgica ocasionada por episodios de hipoglicemia como lo hacen los betabloqueadores.^{4,57} Su uso está limitado por la intensidad de los efectos colaterales que producen, como cefalea, palpitaciones, mareo ortostático y edema.

CALCIOANTAGONISTAS

Los bloqueadores de los canales de calcio actualmente son muy utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial. En varios estudios clínicos no se ha observado que interfieran en el metabolismo de la glucosa, por lo que parece seguro su uso en pacientes con hiperinsulinemia. Además, recordando que uno de los efectos de la hiperinsulinemia es la modificación en el transporte de iones a través de la membrana celular incrementando los niveles de calcio citosólico de los tejidos vasculares o renales sensibles a la insulina, es de esperarse que los calcioantagonistas pudieran intervenir en la recaptación de calcio libre e interferir con los mecanismos prohipertensivos.^{54,58-61}

INHIBIDORES DE LA ECA (IECA)

Son una estrategia fundamental en el control de la hipertensión arterial según la teoría metabólica, ya que éstos interfieren en la síntesis de angiotensinas que interactúan con receptores AT1 y activan la cascada prohipertensiva ya referida anteriormente (*Figura 2*). En pacientes con hiperglicemia e hiperinsulinemia los IECA han mostrado una mejoría en la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos, principalmente en músculo esquelético, el mecanismo sugerido es un aumento en el flujo sanguíneo a ese nivel.⁶¹

Además de los efectos ya conocidos a nivel renal, evitan la constricción de la arteriola eferente, con la disminución de la presión glomerular con lo que se evita el daño renal progresivo ocasionado por la hiperglicemia.^{54,55,62-65}

BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES AT1

El bloqueo de los efectos derivados de la activación de los receptores AT1 evita varios de los efectos deletéreos de la hiperinsulinemia como son la antinatriuresis a nivel renal, la síntesis de factores de crecimiento, las alteraciones en el transporte de iones a nivel de la membrana celular y el aumento de

la liberación de endotelinas, disminuye la hipertrofia miocárdica, la liberación de vasopresina, la actividad noradrenérgica periférica y del sistema nervioso simpático, la oxidación del LDL colesterol e incrementan la síntesis de prostaciclina por el endotelio, también se ha descrito una ligera actividad uricosúrica; es de esperarse que con el bloqueo de los receptores AT1 aumente el sustrato molecular para la activación de los receptores AT2 y con ello se aumente la activación de la cascada antihipertensiva, sin embargo también cabría hacerse la pregunta si los receptores AT2 ante este aumento de sustrato modificarán esta respuesta fisiológica.^{36,66-70}

INHIBIDORES DE LAS VASOPEPTIDASAS

La inhibición de las vasopeptidasas es la innovación terapéutica en el tratamiento de la hipertensión arterial. Los inhibidores de las vasopeptidasas bloquean simultáneamente la ECA y la endopeptidasa neutra, con lo que se inhibe la producción de angiotensinas como las Ag. II, Ag. 1-7 y Ag. 2-8; bloqueando completamente los sustratos para la activación de los receptores AT1 y AT2. Además de que la endopeptidasa neutra metaboliza los péptidos natriuréticos a moléculas inactivas, el bloqueo de dicha enzima condiciona el aumento en las concentraciones sanguíneas de péptidos natriuréticos, como el péptido natriurético cerebral, el C y el D, con lo que se disminuye la resistencia periférica y la precarga, se incrementó de la capacitancia venosa y se promueve la natriuresis, hay reducción del tono simpático, inhibición de la liberación de catecolaminas y activación de las terminaciones vagales aferentes, suprimiendo la taquicardia refleja y la vasoconstricción; además de favorecer cambios estructurales de remodelación en el miocardio y mejoría en su función.

El efecto del bloqueo de la ECA y de la endopeptidasa neutra por los inhibidores de las vasopeptidasas, condiciona el bloqueo del mecanismo fisiopatológico a diferentes niveles, por lo que esta clase de fármacos serían una buena opción en el tratamiento de los pacientes con hipertensión arterial y resistencia a la insulina.⁷¹⁻⁷³

ANTIHIPERGLUCEMIANTES

Algunos de ellos, como la metformina, han demostrado reducción de las cifras tensionales en pacientes diabéticos y obesos como consecuencia de

una disminución de la resistencia a la insulina, así como disminución de la hipertrofia ventricular izquierda.⁷⁴

En este momento, faltan estudios para determinar los efectos de otros antihiper glucemiantes (inhibidores de la alfa glucosidasa y tiazolidinedionas), pero a futuro tendrá que ubicarse el papel de este grupo de fármacos, ya que podrían formar parte del tratamiento, en conjunto con las medidas de modificación del estilo de vida, previo al inicio de otro fármaco antihipertensivo.

CONCLUSIONES

La teoría metabólica pretende explicar la fisiopatología de la hipertensión arterial esencial, debiéndose considerar a ésta como un componente del síndrome metabólico; aún no se precisan con claridad muchos de los mecanismos moleculares del metabolismo intermedio, pero se espera que en un futuro próximo, las investigaciones aporten nuevos conocimientos en este campo.

Antes de elegir un medicamento para tratar un componente del síndrome metabólico, como en este caso sería la hipertensión arterial, se debe tener en cuenta los posibles efectos adversos que pudieran presentarse sobre la resistencia a la insulina u otros componentes del síndrome.

Podemos por ahora recomendar como fármacos antihipertensivos de primera elección en presencia de resistencia a la insulina a los inhibidores de la ECA, los bloqueadores de los receptores AT1 y los calcioantagonistas. El rápido avance que se está presentando en el conocimiento de estos padecimientos, nos obliga a estar alerta de las nuevas publicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesity: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculus disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 20-34
2. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
3. Prichard BNC, Smith CCT, Sen S, Betteridge DJ. Hypertension and insulin resistance. *J Cardiol Pharmacol* 1992; 2 (Suppl 1): 577-584.
4. Albert KG, Zimmet PZ. Definition diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a who consultation. *Diabetes Med* 1998; 15: 539-553.
5. González Chávez A. Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico. *Rev Mex Cardiol* 1999; 10(1): 3-19.
6. Ferrannini E, Natali A. Essential hypertension, metabolic disorders. And insulin resistance. *Am Heart J* 1991; 4: 1274-1282.
7. Haffner SM. Epidemiology of insulin resistance and its relation to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 84(Suppl 1A): 11J-14J.
8. Manicardi V, Camellini L, Bellodi G, Coscellini C, Ferrannini E. Evidence for an association of high blood pressure and hiperinsulinemia in obese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 1302-1304.
9. Christlieb AR, Krolewski AS, Warram JH, Soeldner JS. Is insulin the link between hypertension and obesity. *Hypertension* 1985; 7(suppl III): 54-57.
10. Turner R, Millns H, Neil HA et al. Risk factor for coronary artery disease in noninsulin dependent diabetes mellitus. United Kingdom Prospective Diabetes Study. *BMJ* 1998; 1316: 823-828.
11. Ward KD, Sparrow D, Vokonas PS, Willett WC, Landberg L, Weiss ST. The relationships of abdominal obesity, hiperinsulinemia and saturated fat intake to serum lipid levels: the Normative Aging Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18: 137-144.
12. Krieger DL, Landsberg L. Mechanisms of obesity-related hypertension; role of insulin and catecholamines. *Am J Hypertens* 1998; 1: 84-90.
13. Landsberg L. Insulin resistance and hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 885-894.
14. Cardillo C, Nambi S, Kilcogne CM. Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm. *Circulation* 1999; 100: 820-825.
15. Ferrari P, Weidmann P. Insulin, insulin sensitivity and hypertension. *J Hypertens* 1990; 8: 491-500.
16. Weidmann P, Bohlen L, de Courten M. Insulin resistance and hyperinsulinemia in hypertension. *J Hypertens* 1995; 13(Suppl): S65-S72.
17. Sowers JR, Sowers PS, Peuler JD. Role of insulin resistance and hyperinsulinemia in development of hypertension and atherosclerosis. *J Lab Clin Med* 1994; 123: 647-652.
18. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM. Obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194.
19. Machado LJC, Mihessen-Neto I, Marubayashi R, Reis AM, Coimbra CC. Hyperglycemic action of angiotensin II in feely moving rats. *Peptides* 1994; 16: 479-483.
20. Murakami E, Hiwada K, Kokubu T. Effect of insulin and glucagon on production of renin secretion by insulin like growth factors and angiotensins II in diabetic rats. *Diabetes* 1992; 41: 1100-1105.
21. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E. Hypertension and anti-hypertensive therapy as risk factor for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis risk in communities study. *N Engl J Med* 2000; 342(13): 905-912.
22. Collins S, Kuhn CM, Petro AE. Role of Leptin in fat regulation. *Nature* 1996; 380: 677.
23. Rowe JW, Young JB, Minaker KL et al. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic activity in normal man. *Diabetes* 1981; 30: 219-255.
24. Berne C, Fagius J, Pollare T, Hjemdahl P. The sympathetic response to euglycaemic hyperinsulinemia. *Diabetologia* 1992; 35: 873-879.
25. Taddei S, Virdis A, Mattei P. Vascular renin angiotensin system and sympathetic nervous system activity in human hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23(Suppl): s9-sl4.
26. Florence W, Laurence B, Alexander L. Effects of insulin on renal function, sympathetic nervous activity and forearm blood flow in normal human subjects. *Clin Invest Med* 1997; 20(5): 344-353.

26. Banskota NK, Taub R, Zellner K, Olsen P, King GL. Characterization of induction of protooncogene c-myc and cellular growth in human vascular smooth muscle cells by insulin and IGF-1. *Diabetes* 1989; 38: 123-129.
27. Katovich MJ, Pachori A. Effects of inhibition of the renin-angiotensin system on the cardiovascular actions of insulin. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2000; 2: 3-14.
28. Nickening G, Bohm M. Interaction between insulin and AT1 receptor: relevance for hypertension and arteriosclerosis. *Basic Res Cardiol* 1998; 93 (Suppl): 135-139.
29. Cheng HF, Burns KD, Harris RC. Reduced proximal tubule angiotensin receptor expression in streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994; 46: 1603-1610.
30. Udea Y, Aoi W, Yamachikas, Shikaya T. Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibitor on renal function and glucose homeostasis in diabetics with hypertension. *Nephron* 1990; 55: 85-89.
31. Nickening G, Roling J, Strehlow K, Schnabel P, Bohm M. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation* 1998; 98: 2453-2460.
32. Nickenig G, Sachinidis A, Michaelsen F, Bohm M, Seewald S, Vetter H. Upregulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by low density lipoprotein in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1997; 95: 473-478.
33. Stralfos P. Insulin second messengers. *Bio Essays* 1997; 19: 327-335.
34. Nickenig G, Murphy TJ. Enhanced AT1 receptor mRNA degradation and induction of polyribosomal mRNA binding proteins by angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Mol Pharmacol* 1996; 50: 473-751.
35. Stout RW, Bierman E, Ross R. Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. *Circ Res* 1975; 36: 318-327.
36. Dahm KJ, Allen TJ, Youssef S, Gilbert RE, Cooper ME. Is there a role for endothelin antagonists in diabetic renal disease? *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2000; 2: 15-24.
37. Gomez-Garre D, Ruiz-Ortega M, Ortego M. Effects and interactions of endothelin-1 and angiotensin II on matrix protein expression and synthesis and mesangial cell growth. *Hypertension* 1996; 27: 885-892.
38. Yoshihiro T, Yoshimasda A, Tamaya K. A possible link insulin resistance and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *J Am Diabetes* 2000; 149 (Suppl 1): A373.
39. Cheatham B, Vlahas CJ, Cheatham L. P13 Kinase activation is required for insulin stimulation of pp 70 S6 kinase DNA synthesis and glucose transport translocation. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 4902-4911.
40. Sanches-Margalet V, Golgine ID, Vlahas CJ. Role of P13 Kinase in insulin receptor signaling: studies with inhibition LY294002. *Biochem Biophys Res Comm* 1994; 204: 446-452.
41. Courten M, Zimmet P, Hodge A et al. Hyperleptinemia: the missing link in the metabolic syndrome? *Diabet Med* 1997; 14: 200-8.
42. Malmstrom L, Taskinen M, Karonen S et al. Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 993-6.
43. Makris TK, Stavroulakis GA, Krespi PG. Elevated plasma immunoreactive Leptin levels preexist in Healthy offspring of patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1999; 138(5): 922-925.
44. Bray G, York D. Leptin and clinical medicine: a new piece in the puzzle of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2771-6.
45. Rainwater D, Comuzzie A, Vandeberg J et al. Serum leptin levels are independently correlated with two measures of HDL. *Atherosclerosis* 1997; 132: 237-43.
46. Agata J, Masuda A, Takada M et al. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1171-4.
47. Akasu M. Avances recientes en la investigación de los receptores de angiotensina II. *Hypertension* 1998; 35: S14-S20.
48. Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. Progresos recientes en la investigación del receptor tipo 2 de angiotensina II en el sistema cardiovascular. *Hypertension* 1999; 33: 613-621.
49. Levin ER, Gardner DG, Sam Son. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 1339: 321-28.
50. Dedwania PC. Hypertension and Diabetes: New Therapeutic Options. *Archives of Internal Medicine*: 2000; 160(11): 1585-1594-
51. Samuelsson O, Hedner T, Berglund G et al. Diabetes mellitus in treated hypertension: incidence, predictive triazide diuretics during 15 years treatment of middle-aged hypertensive men in the Primary Prevention Trial Goteborg, Sweden. *J Hum Hypertens* 1994; 8: 257-263.
52. Fletcher AE. Adverse treatment effects in the trial of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *Am J Med* 1991; 90: 42S-44S.
53. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Arch Intern Med* 1998; 158: 741-751.
54. Mediratta MD, Fozailoff MD, Frishman MD. Insulin Resistance in Systemic Hypertension: Pharmacotherapeutic Implications. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 943-956.
55. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-720.
56. Lithell H, Pollare T, Berne C et al. The metabolic and circulatory response to beta-blockage in hypertensive men is correlated to muscle capillary density. *Blood Press* 1992; 1: 20-26.
57. Hamich C, Ciaven E, Sheridan B. Effect of the alpha blocker Doxazosin on insulin action in essential hypertension. *J Am Diabetes* 2000; 149(Suppl 1): A369.
58. Valesi P, Uzzan B, Attali JR, Perret G. Effects of nifedipine and nitrendipine on insulin secretion in obese patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (Suppl 1): S91-S93.
59. Schoen RE, Frishman WH, Shamooh H. Hormonal and metabolic effects of calcium-channel antagonists in man. *Am J Med* 1988; 84: 492-504.
60. Foot EA, Leighton B. Effect of calcium antagonists on insulin-mediated glucose metabolism in skeletal muscle. *Diabetes* 1994; 43: 73-79.
61. Anderson TJ, Elstein E. Estudio comparativo de inhibición de la ECA antagonismo de la angiotensina II y bloqueo de los canales de calcio sobre la venodilatación mediada por flujo en pacientes con enfermedad coronaria (Estudio Banff). *J Am Cardiol* 2000; 35: 60-6.
62. Torlone E, Britta M, Rambotti AM, Perriello G, Santeusano F, Brunetti P, Bolli GB. Improved insulin action and glycemic control after long-term angiotensin converting enzyme inhibition in subjects with arterial hypertension and type II diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16: 1347-1355.
63. Ferrannini E, Seghieri G, Muscelli E. Insulin and the renin-angiotensin system: influence of ACE inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (suppl 3): S61-S69.

64. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism on patients with hypertension. *New Engl J Med* 1998; 121: 868-873.
65. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramapril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
66. Bendersky M. Sistemas tisulares de formación de angiotensina II. *Boletín de la red Latinoamericana de hipertensión* 1999; 1: 6-7.
67. Lara TJ. La función biológica de las otras angiotensinas. *Boletín de la red Latinoamericana de hipertensión* 1999; 1: 11-12.
68. Esper RJ. El antagonismo farmacológico de los receptores AT1, una nueva forma de tratamiento y control de la presión arterial. *Boletín de la red Latinoamericana de hipertensión* 1999; 11: 15-18.
69. Seeger H, Mueck AO, Lippert TH. Effects of valsartan independent of the AT1-receptor: effects on LDL oxidation and endothelial prostacyclin synthesis, 2nd European Congress of Pharmacology, Budapest, Hungary 3-7 July 1999.
70. Muirhead N. Valsartan. Effect on microalbuminuria in patients with Type II diabetes and nephropathy, 2nd European Congress of Pharmacology, Budapest, Hungary 3-7 July 1999.
71. Weber M. Emerging Treatments for hypertension: Potential role of vasopeptidase inhibition. *Am J Hypertens* 1999; 12: 139S-147S.
72. Burnett JC Jr. Vasopeptidase inhibition, a new concept in blood pressure management. *J Hypertension* 1999; Suppl-17(1): S37-43.
73. Waeber B, Zanchetti A, Black HR. Omapatrilat, a vasopeptidase inhibitor, is an effective anti hypertensive agent in mild to moderate hypertension. *J Hypertension* 1999; 17 (suppl 3): S152-183.
74. Giobliano D, De Rosa N, Di Maro G, Marfella R. Metformin improves glucose, lipid metabolism and reduces blood pressure in hypertensive obese women. *Diabetes* 1993; 16(10): 1387-1390.

Dirección para correspondencia:

Dr. Antonio González Chávez
Unidad 108 Medicina Interna.
Hosp. General de México
Dr. Balmis No. 148
Col. Doctores
Delegación Cuauhtémoc
C. P. 06726 México D.F.
Teléfono 55782278