

Síndrome metabólico e hipertensión arterial: una relación difícil

J. CABEZAS-CERRATO

Catedrático de Medicina (Departamento Universitario de Medicina) y Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Santiago. USC y SERGAS.

En el Congreso de Diabetes de la IDF celebrado en el mes de septiembre de 1999 en Helsinki estaba anunciada una sesión que la gran mayoría de los congresistas esperaban expectantes. Versaba sobre el síndrome de resistencia a la insulina y su marcador la hiperinsulinemia. El defensor de su importancia fisiopatológica era R.A. DeFronzo; el oponente, R.I. Jarret. La confrontación desilusionó a los cerca de 5.000 congresistas que abarrotábamos aquella enorme sala habilitada al efecto quitando los paneles de separación de otras tres. Sorprendió el modo como DeFronzo justificó la denominación de "síndrome" dado a la frecuente concurrencia de obesidad (OB), especialmente androide (OB-A), resistencia a la insulina/hiperinsulinemia (RI/HIINS), hipertrigliceridemia endógena (HITG-VLDL), HDL-C bajo, intolerancia a la glucosa (ITG) e hipertensión arterial (HTA). Lo hizo refiriéndose al Diccionario Stedman de Términos Médicos (1) que define el síndrome como "el agregado de signos y síntomas asociados con cualquier proceso morboso y constituyendo juntos el cuadro de la enfermedad" (Origen: Syn: juntos + dromos: corriendo, marchando). Lo que no dijo DeFronzo es que, tras la definición había una llamada que decía: ver también enfermedad; que en su segunda acepción nos indica que el síndrome es también el "conjunto de síntomas y signos que la definen".

Procede ahora hacerse una pregunta ¿en qué sentido hemos de entender el término síndrome? Si es en el segundo, la causa será una; si en el primero, serán varias. Los partidarios de una causa única (fisiopatología común como explicación del conjunto integrante del síndrome

metabólico) defienden que ésta es la RI y su marcador la hiperinsulinemia adaptativa. Los que defendemos la pluricausalidad lo hacemos en función de los resultados aportados por las investigaciones de casos y controles y del análisis factorial aplicado a importantes estudios epidemiológicos.

Si aceptamos para el diagnóstico del síndrome metabólico los criterios de la OMS (2) y los del Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) (3), la HTA esencial (PAS: 149/90 mmHg) es un integrante prominente del mismo; e igual ocurre si se adoptan los criterios del National Cholesterol Education Program (NCEP) en su tercer informe (4), aunque reduciendo los niveles tensionales a 130/85 mmHg.

Estas tres principales propuestas (Tabla 1) arrancan de la comunicación seminal de Reaven (5) quien acuñó los términos de "síndrome X" o "síndrome de resistencia a la insulina" para el conjunto de integrantes de la Tabla 2.

El Grupo de trabajo de Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes en su Documento de Consenso (6, 7) considera sinónimos las denominaciones de "síndrome metabólico", "síndrome X" y "síndrome de resistencia a la insulina", aunque Reaven (8) interesadamente insiste en que no lo son, al menos según los criterios del NCEP. Reaven defiende que la HIINS es el mecanismo subyacente y causal de los otros componentes originales del síndrome (Tabla 2), hoy ampliado para acoger un importante número de otras alteraciones (Tabla 3).

TABLA 1. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico/de resistencia a la insulina

Integrantes	OM ^(a)	NCEP ^(b)	EGIR ^(c)
RI			
HiINS Basal			>75 percentil
OB (IMC)			30
OB-A (C. Cintura)			
H	102	102	94
M	88	88	80
TG (mg/dl)	150	150	180
HDL-C (mg/dl)			<40
H	35	<40	
M	39	<50	
GB (mg/dl)			
ITG			
DM tipo 2			
Pas (mmHg)	140/90	130/85	140/90

Criterios diagnósticos: a) ITG o DM tipo 2 o RI, uno o más, y 2 o más de los otros integrantes; b) 3 o más de los integrantes; c) RI o HiINS en ayunas, y 2 o más de los otros integrantes.

Voy a defender, basándome en los datos aportados por el análisis factorial aplicado a múltiples estudios en los últimos 10 años y en los resultados de mi grupo, la existencia de múltiples mecanismos subyacentes a los integrantes del "componente principal" del síndrome

metabólico (glucemia basal alterada -GBA- ITG, HiTG-VLDLTG, HDL-C bajo, OBA), que la HTA no es un integrante de este "componente principal", y que la RI/HiINS no es un mecanismo implicado en su génesis.

La HTA como un estado de resistencia a la insulina

Todo arranca de la sugerencia de Modan (9) de que la hiperinsulinemia podía ser el nexo de unión entre la OB, la DM tipo 2 y la HTA. Dos años más tarde, Ferrannini (10) comunicó la existencia de RI en un grupo de hipertensos (estudiados con la técnica del "clamp euglicémico-hiperinsulinémico"), y en un grado semejante al que cabría esperar "si se tratara de sujetos obesos o diabéticos" (11). La propuesta ese mismo año del "síndrome X" por Reaven (5) y su fundamento fisiopatológico en la RI/HiINS hizo emerger un auténtico torrente de opinión que pretendió explicar holísticamente a través de la HiINS adaptativa la dislipemia, la OB, la DM tipo 2 y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. El título del artículo publicado en *Diabetes Care* (12) "Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease" es un fiel reflejo de esa corriente dominante. Hasta fecha muy reciente cualquier resultado opuesto a la hipótesis unificadora era ignorado o mantenido en

TABLA 2. Constituyentes del "Componente Principal o Central" del síndrome metabólico (a)

Autores	RI/HiINS	GBA	ITG	DM Tipo 2	TG- VLDL	↓HDL-C	OB	OB-A	HTA	MiAlb
G Reaven (S.X= S. RI, 1998) OMS (1999) NCEP (2001) EGIR (2002)										
<p>RI: Resistencia a la insulina. HiINS: Hiperinsulinemia reactiva. GBA: Glucemia basal alterada. ITG: Intolerancia a la glucosa. OB y OB-A: Obesidad y obesidad androide. HTA: Hipertensión arterial. (a): Reaven (8) ha expandido los integrantes originales (1988) con otros elementos (Tabla 3), y aún se postulan otros como la PCR, algunas citoquinas como la IL-6 y FNT , y factores de la coagulación.</p>										

TABLA 3. Alteraciones asociadas a la RI/HiINS

Metabolismo de la glucosa:
GBA
ITG
Metabolismo del ácido úrico:
Hiperuricemia
↓ Aclaramiento renal
Metabolismo lipídico:
TG-VLDL
↓ HDL-C
TG/HDL-C
LDL pequeñas y densas
Hiperlipemia postprandial
Neurológicas:
Actividad simpática
Hemodinámicas:
Antinatriuresis
PAs
Coagulación/Fibrinólisis:
PAI-1
Fibrinógeno
Disfunción endotelial:
Adhesividad Cel. Mononucleares
Moléculas Adhesión Celular
Concentración plasmática de la DAA
Ovario poliquístico

penumbra. Veamos, pues, de iluminar esos datos; datos que cuestionan fuertemente, descartan incluso, el papel de la RI/HiINS en la patogenia de la HTA esencial; aquellos que sitúan a la HTA esencial en la periferia del síndrome metabólico, y aquellos otros que niegan el papel unificador de la RI/HiINS en la fisiopatología del síndrome.

RI/HIINS Y HTA ESENCIAL

Algo después de que Ferrannini (10) diera a conocer la existencia de un grado tan elevado de RI en la HTA, Zavaroni (13), utilizando como sustituto de la RI a la HiINS en ayunas y a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa, solo lograba identificar como resistentes a la insulina al 50% de los hipertensos, que, además, cuando lo eran, no alcanzaban el nivel precitado.

Utilizando la técnica del "clamp euglicémico-hiperinsulinémico", otras investigaciones (14-16) redujeron la prevalencia de hipertensos con RI al 23, 16 y 14%, respectivamente. El propio grupo de Ferrannini (17) estimó más tarde que la RI estaba presente en no más de la tercera parte de los hipertensos. Esto es, un 5% inferior a la prevalencia de RI obtenida con la técnica del "clamp euglicémico-hiperinsulinémico" por el propio autor en un grupo de sujetos sin HTA, OB ni DM tipo 2, extraídos del pool de datos del proyecto EGIR (18). En otros estudios, o no se detectó RI en la HTA esencial (19-21), o no se evidenció una mayor RI cuando la OB coincidió con HTA (22, 23) o solo pudieron demostrarla en determinados subgrupos de hipertensos: hipertensos sensibles a la sal (24) o hipertensos con microalbuminuria (25).

RI en hipertensos delgados e hipertensos obesos

Con el objeto de eliminar cualquier factor confundente conocido hasta entonces, se seleccionaron para nuestros estudios (20, 23) hipertensos con un IMC < 27 kg/m² y sin dislipemia; sin alteraciones en el metabolismo de la glucosa (SOG); sin microalbuminuria ni antecedentes conocidos de OB o DM tipo 2, y sin eviden-

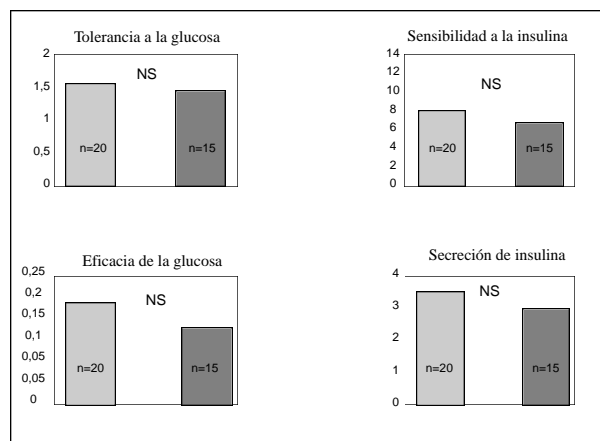


FIG.1. Se comparan los resultados obtenidos en un grupo de pacientes hipertensos con peso normal para su edad y sexo, y un grupo de controles. Los diferentes parámetros medidos con el "modelo mínimo aproximado del metabolismo de la glucosa" (eficacia de la glucosa para promover su propia captación), la sensibilidad a la insulina, la secreción de insulina y la tolerancia a la glucosa —medida nuevamente por el Kg— no fueron significativamente diferentes a los de los controles. Para más detalle, véase el texto.

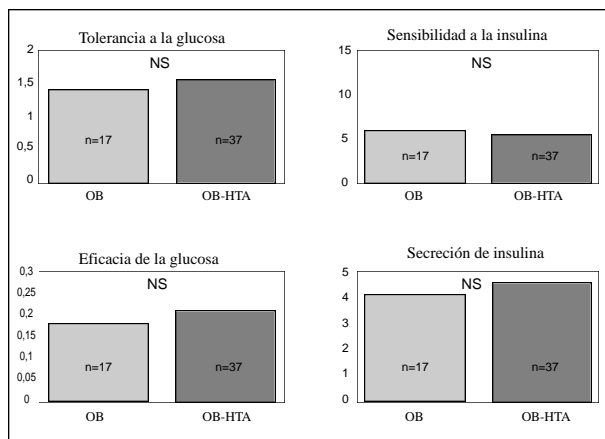


FIG.2. Se comparan un grupo de obesos sin hipertensión con otro con ella. La hipertensión no indujo más resistencia a la insulina ni mayor secreción de la misma. Para mayor detalle, véase el texto.

cia clínica de lesiones aterosclerótica. El grupo de obesos hipertensos fue seleccionado siguiendo las mismas directrices, de modo que fueran solamente obesos e hipertensos esenciales (Figs. 1 y 2). La sensibilidad a la insulina se estudió con el "modelo mínimo aproximado del metabolismo de la glucosa" (26). En la Fig. 3 se ilustra de forma pormenorizada lo que ocurre con los diferentes parámetros del modelo en la OB, sin otra alteración concurrente.

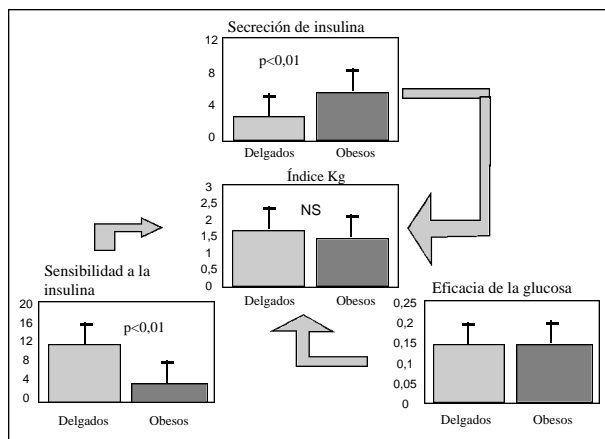


FIG.3. En un grupo de obesos sin hipertensión arterial seleccionados siguiendo los mismos principios con los que lo fueron los pacientes hipertensos y los hijos de hipertensos, se ilustran los resultados obtenidos con el "modelo mínimo aproximado del metabolismo de la glucosa". Obsérvese la efectividad de la glucosa semejante a la de los controles y la importante disminución de la sensibilidad a la insulina junto a la hipersecreción de la célula beta. La resultante es un Kg semejante a la de los controles.

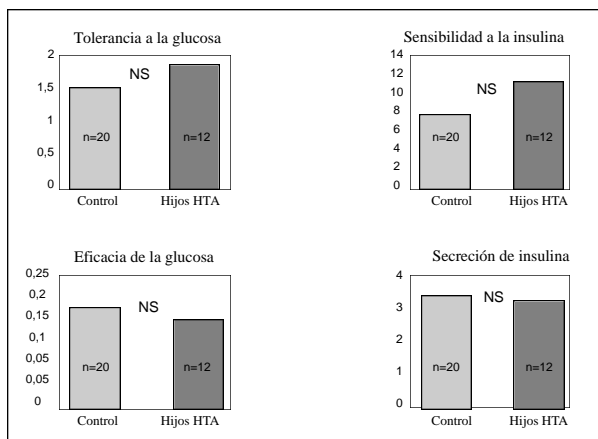


FIG.4. Se comparan los resultados obtenidos en un grupo de sujetos con peso normal para su edad y sexo (pero con uno de los padres hipertensos) y un grupo de controles. Los diferentes parámetros medidos con el "modelo mínimo aproximado del metabolismo de la glucosa" (eficacia de la glucosa para promover su propia captación), la sensibilidad a la insulina, la secreción de insulina y la tolerancia a la glucosa —medida nuevamente por el Kg— no fueron significativamente diferentes a los de los controles. Para más detalle, véase el texto.

RI en hijos de hipertensos

En el momento más favorable de la corriente en pro de que la HTA fuera un estado de resistencia a la insulina al igual que la DM tipo 2 y la OB, Ferrari et al (27) comunicaron que la sensibilidad a la insulina en los hijos de hipertensos superaba en más de un 30% a la de los controles. Emergió así un nuevo dato que elevaba la RI a la categoría de marcador endocrino-metabólico de la HTA, al mismo nivel de la detectada en los hijos de diabéticos tipo 2 (28). En nuestro estudio se siguió la misma secuencia que habíamos seguido en los estudios en hipertensos sin y con obesidad; seleccionando un grupo de estudiantes con uno de los progenitores hipertensos sin otra alteración de las citadas. No se detectaron diferencias significativas con los controles (Fig. 4) al igual que no lo había sido en otros estudios (29, 30). El estudio de Anderson (30) tiene especial relevancia, por cuanto había seleccionado hijos con ambos progenitores hipertensos, pese a lo cual no halló diferencias significativas entre ambos.

Mecanismos hipotéticos a través de los cuales la RI/HiINS induciría HTA

DeFronzo y Ferrannini (12) habían apuntado al menos cuatro mecanismos: la retención de sodio y de

agua, la alteración del intercambio iónico transmembrana, la hiperactividad simpática, y la proliferación del músculo liso de la pared arterial. La hiperinsulinemia reactiva a la RI sería la responsable de estas alteraciones.

Comencemos por señalar que varios estudios (15, 20, 31, 32) han mostrado que la HiINS no estaba relacionada con la tensión arterial o solo daba cuenta del 3% de la varianza de los PAs. Así se explica por qué los portadores de hiperinsulinemia crónica debida a insulinooma no presentan una prevalencia de HTA diferente a la de la población general (33); y por qué en los diabéticos del tipo 1, con tanta frecuencia sobreinsulinizados, excepcionalmente se hacen hipertensos hasta que desarrollan nefropatía (34).

El efecto antinatriurético y expansor de volumen de la insulina se pierde muy pronto (35), lo que puede ser explicado, en parte al menos, por el incremento inducido en el flujo plasmático renal y en la tasa de filtrado glomerular (incrementos estimados en un 30% sobre el basal). La ATPasa Na⁺-K⁺ del músculo liso de la pared arterial es insensible o muy poco sensible a la insulina (36). La estimulación simpática inducida por la infusión de insulina no elevó la presión arterial "normal" o "normal alta" en el hombre (37, 38) ni potenció el efecto presor de la infusión de norepinefrina en el perro (35) debido, posiblemente, al efecto vasodilatador dependiente de la formación de NO (39, 40). Por último, el efecto estimulante de la proliferación del músculo liso de la pared arterial atribuido a la insulina (que a través del tercer sustrato de su receptor -Shc- activaría la cascada mitógena: ras, raf, myc, ET-1, PAI-1, MAPK, MAPKK) es un efecto farmacológico más, y muy débil, de la hormona.

En la experimentación animal existía una discordancia importante en los modelos murino y canino. En el segundo hemos hecho referencia ya a las experiencias de Hall (35). La rata, en cambio, desarrolla con facilidad RI/HiINS cuando se la alimenta con una dieta rica en azúcar o fructosa (41, 42). Era, pues, importante repetir en este animal la experiencia de Hall en el perro, lo que hizo el grupo de DeFronzo (43), con un resultado espectacularmente negativo: la hiperinsulinemia mantenida durante 7 días, en el transcurso del "clamp euglicémico-hiperinsulinémico", no promovió hiperactividad simpática ni incrementó la reabsorción de sodio ni alteró la presión arterial.

Pese a este cúmulo de datos negativos, Reaven (8) "continúa por donde suele", y Ferrannini en un reciente artículo (18) de título significativo ("Insulin: in search of a syndrome"), producto del análisis del pool de datos del proyecto EGIR, insiste en la relación insulina PAs como consecuencia de que el grupo de sujetos no diabéticos considerados hiperinsulinémicos (nivel de insulina en el cuartil superior) presentaban unas PAs de 129/80 mmHg frente aquellos con RI aislada (valor M del "clamp euglicémico-hiperinsulinémico" en el cuartil inferior) cuyas PAs eran de 128/80 mmHg (P<0,05) para la presión sistólica ¡129 vs 128 mmHg!

Después de todo lo hasta aquí expuesto y discutido, ¿es posible seguir pensando que la hiperinsulinemia juega un papel en la génesis de la HTA digno de tenerse en cuenta?

Aportaciones del análisis factorial a la comprensión del síndrome metabólico

Aunque los libros de texto (44) nos dicen que el análisis factorial fue introducido hace algo más de 70 años, su uso, dentro de las ciencias sociales y de la vida, había quedado restringido al campo de la investigación psicométrica, hasta que en fecha muy reciente fuera introducido en el estudio del síndrome de resistencia a la insulina (45). Desde entonces numerosos estudios le han seguido, con la finalidad de detectar y comprender los mecanismos subyacentes a esa concurrencia de integrantes del síndrome metabólico y su valor predictivo del desarrollo de DM tipo 2 (5, 46) y de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (47).

En esencia, el análisis factorial incluye un conjunto de técnicas estadísticas encaminadas a reducir múltiples variables que guardan entre sí una correlación no casual (Tablas 2 y 3) a un limitado número de factores no relacionados entre sí pero que mantienen una fuerte correlación con las variables que integran (habitualmente, $r = 0,40, + \text{ ó } -$). Cada uno de estos factores sugiere la existencia de un mecanismo fisiopatológico distinto. Es cierto que no existe un criterio simple de obtención de factores, sino varios (de Kaiser y su variante de Joliffe, de *scree plot*, de la varianza y de comprensibilidad). En la práctica los criterios más utilizados (frecuentemente de forma conjunta) son los de Kaiser (que elimina todos los componentes con un *eigenvalue* < 1) y el de la varianza

TABLA 4. Estudios basados en el Análisis Factorial seleccionados por su importancia

Estudio	Muestra	Sexo	Edades Años	G. Étnico	Variables									Predicción			
					INS	G	P.Kg	HDL-C	TG	PAs	F. Coagulación	F. Fibrinólisis	F. Inflamación	Factores	DM Tipo 2	Mortalidad CV y G	
Meigs JB (49)	2458	H/M	26-82	C											3		
Edwads kl (50)	3159	H	71-93	Japo- Am											4		
Gray Rs (51)	4228	H/M	45-74	Indios Am											3*		
Lindbland U (52)	3274	H/M	>65	C- Hispan- Afro- Am											3		+
Hanley AjG (53)	1087**	H/M	40-69	C- Hispan- Afro- Am											2	+	+
Sakkinen PA (54)	322	H/M	65-100	C											7*		
Poulsen P (55)	364**	H/M	?	C											3*	+	
Hanson RL (56)	1918	H/M	5	Indios Pima											4*	+	
Lakka H-M (57)	1209	H	42-60	C											4*	+	+

C: Caucásico. CV: Cardiovascular. G: General. INS: Insulina basal y 2 hs post SOG. G: Glucemia basal y 2 hs post SOG. TG: Triglicéridos. F. Coagulación: Fragmentos 1 y 2 de la protrombina, dímero D- Fragmento de la fibrina, Factores VII-VIII-IX-X, Fibrinógeno y Fibrinopéptido A. F. Fibrinólisis: PAI-I y Plasmina- 2- Antiplasmina. F. Inflamación: PCR. *: Indica que las PAs constituyen un factor aislado. **: Significan que se estimó directamente la sensibilidad a la insulina ("modelo mínimo del metabolismo de la glucosa" y "clamp euglicémico-hiperinsulinémico").

(los factores obtenidos deben dar cuenta, idealmente, del 90% de la varianza total (44)).

El conjunto de los estudios que aplicaron el análisis factorial de la forma rigurosa que se ha indicado resaltan una serie de hechos difícilmente cuestionables: a) que en el síndrome metabólico existe un "componente principal o central" integrado por la GBA y la ITG, la RI/HiINS, la HiTG-VLDL, el HDL-C bajo y las LDL pequeñas y densas aumentadas, y la OB, especialmente androide; y una constelación de "componentes periféricos" nula o escasamente correlacionados entre sí; b) que las PAs caminan separadas de cualquier otro integrante en la gran mayoría de los estudios, separación que se observa incluso en la predicción del desarrollo de DM tipo 2 y de la morbi-mortalidad cardiovascular general,

morbi-mortalidad por cardiopatía isquémica, y morbi-mortalidad por todas las causas, y, c) que existen varios mecanismos (tantos como factores) para explicar el síndrome.

Para ilustrar estos extremos desde diferentes ángulos he seleccionado aquellos estudios que, en su conjunto, integran sujetos de ambos sexos con un amplio espectro de edades y grupos étnicos, inclusión de variables, y ortodoxia y rigor en el análisis factorial: Framingham Offsprings Estudio (47) Honolulu Heart Program (48), Strong Heart Study (49), Rancho Bernardo Heart Study (50), San Antonio Heart Study (51), Cardiovascular Health Study (52), EGIR Study (53), Pima Indians Study (54), y Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors Study (55, 56) (Tabla 4).

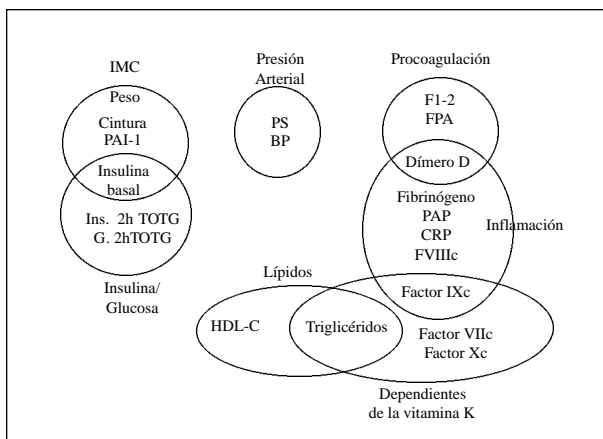


FIG.5. En este cluster de alteraciones detectado en el Cardiovascular Health Study (53), las PAs se sitúan una vez más a distancia del "componente principal o central" del síndrome metabólico (para más detalle véase texto).

Todos ellos dan cuenta de uno o más de los tres aspectos más atrás indicados, según se traten o no de estudios prospectivos. Así, el estudio prospectivo sobre los Indios Pima (54) indica sin ambigüedad que todos los integrantes del "componente principal o central" del síndrome metabólico predicen el desarrollo de diabetes tipo 2, pero no así el factor presión arterial. Y en el Cardiovascular Health Study (52), que es único, por varias razones: el extenso número de variables que incluye y el número de factores que analiza; su rigor estadístico, y por tratarse de una población, la que estudia, exclusivamente integrada por ancianos (65-100 años). Los factores de la coagulación-fibrinólisis e inflamación, que al emerger últimamente como factores de riesgo cardiovascular se intenta incluirlos dentro del síndrome metabólico (Tabla 3), quedan (excepto el PAI-1), sin ambigüedad alguna, fuera del "componente principal o central" del mismo. Demuestra, además, este estudio, que también en este extremo segmento de edad, las PAs ocupan un lugar periférico distante del "componente principal" (Fig. 5).

En resumen, que el análisis factorial aplicado al estudio del síndrome metabólico o de resistencia a la insulina, definitivamente consagra los hechos siguientes:

1. Que la HTA (quizás, más adecuadamente, "componente tensional", al tratarse de una variable continua) se sitúa en la periferia del síndrome metabólico; y lo hace con tanta constancia que resulta muy forzado aceptar su inclusión como integrante del mismo.

2. Que son varios los mecanismos fisiopatológicos (desconocidos hoy) que explicarían la génesis de sus diferentes integrantes, en lugar del único hasta ahora postulado y al que debe una de sus múltiples denominaciones ("síndrome de resistencia a la insulina").

3. Que, por ello, desde un punto de vista fisiopatológico, considerar "como un todo" a los integrantes del síndrome equivale, como señala Hanson en el Pima Indians Study (54), a perder información. Y desde una perspectiva preventiva y terapéutica, abordar la prevención y el tratamiento intensivo de cada uno de sus componentes es lo que cuenta en la práctica.

Finalmente, y al margen de todo lo anterior, la inclusión como componentes principales del síndrome metabólico a lo que serían las consecuencias del mismo (y a las cuales predice): DM tipo 2 (2), y enfermedad cardiovascular (4), (que, al fin y al cabo, es lo que hace el NCEP al equiparar a la diabetes en riesgo cardiovascular con la aterosclerosis carotídea asintomática, el aneurisma aórtico, la enfermedad vascular periférica y la cardiopatía isquémica establecida), no deja de ser un elemento de confusión más en este ya de por sí confuso síndrome.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stedman's Concise Medical Allied & Health Dictionary. Third Edition. Edit Willians & Wilkins. Baltimore, 1997.
2. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation, 1999.
3. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, Morris R, Zavaroni I, van Dam R, Feskins E, Gabriel R, Diet M, Nilsson P, Hedblad B. The European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and on alternative definition of an insulin resistance syndrome. Diabet Medicine 2002; 28: 364-376.
4. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-2497.
5. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-1607.
6. Grupo de trabajo Resistencia a la Insulina de la SED. Resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. Med Clin (Barc) 2002; 12: 458-463.
7. Consenso del Grupo del Trabajo de Resistencia a la Insulina de la SED. La resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes mellitus tipo 2. Med Clín (Barc) 2002 (supl 1): 1-15.

8. Reaven GM. Metabolic Syndrome. Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286-288.
9. Modan M, Halkin H, Almong S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M. Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-817.
10. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorgio MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-357.
11. Ferrannini E, DeFronzo RA. Insulin resistance. In GV Grill, S Efendic: Pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Edit Reaven Press. New York, 1988; pp 201-220.
12. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 3: 173-194.
13. Zavaroni I, Mazza S, Dall'Aglio E, Gasparini P, Passeri M, Reaven GM. Prevalence of hyperinsulinemia in patients with high blood pressure. *J Inter Med* 1992; 231: 235-240.
14. Capaldo B, Lembo G, Napoli R, Rendina V, Albano G, Sacca L, et al. Skeletal muscle is a primary site of insulin resistance in essential hypertension. *Metabolism* 1991; 40: 1320-1322.
15. Lind L, Berne C, Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1457-1462.
16. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990; 39: 167-174.
17. Natali A, Tadei S, Quiñones-Galvan A, Camastra S, Baldi S, Frascerra S, et al. Insulin sensitivity, vascular reactivity, and clamp-induced vasodilation in essential hypertension. *Circulation* 1997; 96: 849-855.
18. Ferrannini E, Balkau B. Insulin: in search of a syndrome. *Diabetes Medicine* 2002; 19: 724-729.
19. Abel ED, Ledingham JG. Impaired glucose tolerance in hypertension is associated with impaired insulin release independently of changes in insulin sensitivity. 1994; 12: 1265-1273.
20. Cabezas-Cerrato J, García-Estévez DA, Araújo-Vilar D. Lack of association between both insulin resistance and plasma insulin levels with blood pressure values in essential hypertension. *Horm Metab Res* 1997; 29: 561-565.
21. García JS, Stiefel P, Miranda M^a L, Vallejo I, Parmies E, Muños O, Carneado J, Vilar J. Efectividad de la glucosa y componentes del síndrome metabólico en pacientes con hipertensión arterial esencial de diagnóstico reciente. *Med Clin (Barc)* 2002; 14: 527-530.
22. Bonora E, Bonadonna RC, Del Prato S, Gulli G, Solini A, Matsuda M, DeFronzo RA. In vivo glucose metabolism in obese and type II diabetic subjects with or without hypertension. *Diabetes* 1993; 42: 764-772.
23. Cabezas-Cerrato J, García-Estévez DA, Araújo D, Iglesias M. Insulin sensitivity, glucose effectiveness and beta cell function in obese males with essential hypertension: Investigation of the effects of treatment with a calcium channel blocker (diltiazem) or an ACE-inhibitor (quinapril). *Metabolism* 1997; 46: 173-178.
24. Sharma AM, Schorr U, Distler A. Insulin resistance in young salt-sensitive normotensive subjects. *Hypertension* 1993; 21: 273-279.
25. Bianchi S, Bigazzi R, Quiñones-Galvan A, Muscelli E, Baldari G, Pecori N, et al. Insulin resistance in microalbuminuric hypertension. Sites and mechanism. *Hypertension* 1995; 26: 789-795.
26. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1979; 236: E667-E677.
27. Ferrari P, Weidmann P, Shaw S, Giachino D. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med* 1991; 91: 589-596.
28. Cabezas-Cerrato J, García-Estévez DA, Araújo-Vilar D. Insulin sensitivity and beta cell function in essential hypertension and normotensive first-degree relatives of hypertensive subjects. *Diabetes Metab* 1997; 23: 402-408.
29. Widgren BR, Urbanavicius V, Attvall S, Persson B. Insulin sensitivity is more related to fat distribution than to heredity for hypertension in normotensive men. *Metabolism* 1994; 43: 883-886.
30. Andersen UB, Dige-Petersen H, Ibsen H, Skott P, Bruun NE, Vestergaard H, Christiansen C. Insulin resistance, exercise capacity and body composition in subjects with two hypertensive parents. *J Hypertens* 1999; 17: 1273-1280.
31. Collins VR, Dowse GK, Finch CF, Zimmet PZ. An inconsistent relationship between insulin and blood pressure in three Pacific Island populations. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 1369-1378.
32. Muller DC, Elahi D, Pratley RE, Tobin JD, Andres R. An epidemiological test of the hyperinsulinemia-hypertension hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 544-548.
33. Sawicki PT, Heinemann L, Starke A, Berger M. Hyperinsulinemia is not linked with blood pressure elevation in patients with insulinoma. *Diabetologia* 1992; 75: 649-652.
34. Cabezas-Cerrato J. Master hipertensión.
35. Hall JE, Brands MW, Kivlighn SD, Mizelle HL, Hildebrandt DA, Gaillard CA. Chronic hyperinsulinemia and blood pressure. Interaction with catecholamines?... *Hypertension* 1990; 15: 519-527.
36. Hall JE, Coleman TG, Mizelle HL, Smith MJ. Chronic hyperinsulinemia and blood pressure regulation. *Am J Physiol* 1990; 258: F722-F731.
37. Simmons DA, Winegrad AI. Insulin does not regulate vascular smooth muscle Na⁺-K⁺ ATPase activity in rabbit aorta. *Diabetologia* 1993; 36: 212-217.
38. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Landsberg L. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 1981; 30: 219-225.
39. Anderson EA, Balon TW, Hoffman RP, Sinkey CA, Mark AL. Insulin increases sympathetic activity but not blood pressure in borderline hypertensive humans. *Hypertension* 1992; 19: 621-627.
40. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 2246-2252.
41. Petrie JR, Ueda S, Webb DJ, Elliot HL, Connell JMC. Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. A Physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. *Circulation* 1996; 93: 1331-1333.
42. Wright DW, Hansen RI, Mondon CE, Reaven GM. Sucrose-induced insulin resistance in the rat: Modulation by exercise and diet. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 879-883.
43. Zavaroni I, Sanders, Scott S, Reaven GM. Effect of fructose feeding on insulin secretion and insulin action in the rat. *Metabolism* 1980; 29: 970-973.
44. Koopmans SJ, Ohman L, Haywood JR, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Seven days of euglycemic hyperinsulinemia induces insulin resistance for glucose metabolism but not hypertension, elevated catecholamine levels or increased sodium retention in conscious normal rats. *Diabetes* 1997; 46: 1572-1578.

45. Tucker LR, MacCallum RC. Exploratory factor analysis. 1997.
46. Edwards KL, Austin MA, Newman B, Mayer E, Krauss RM, Selby JV. Multivariate analysis of insulin resistance syndrome in women. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1940-1945.
47. Consensus development conference on insulin resistance. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1998; 21: 310-314.
48. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Haffner SM. Development of the multiple metabolic syndrome. On epidemiologic perspective. *Epidemiol Rev* 1998; 20: 157-172.
49. Meigs JB, D'Agostino RB, Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM and Singer DE. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 1997; 46: 1594-1600.
50. Edward KL, Burchfiel CM, Sharp DS, Curb JD, Rodriguez BL, Fujimoto WY, Lacroix AZ, Vitiello MV and Austin MA. Factors of the insulin resistance syndrome in nondiabetic and diabetic elderly. Japanese-American men. *American Journal of Epidemiology* 1998; 147: 441-447.
51. Gray RS, Fabsitz RR, Cowan LD, Lee ET, Howard BV and Savage PJ. Risk factor clustering in the insulin resistance syndrome. The Strong Heart. *American Journal of Epidemiology* 1998; 148: 869-878.
52. Lindbland Ulf, Langer RD, , Wingard DL, Thomas RG, Barrett-Connor EL. Metabolic Syndrome and Ischemic Heart Disease in Elderly Men and Women. *American Journal of Epidemiology* 2001; 153: 481-489.
53. Hanley AJG, Karter AJ, Festa A, D'Agostino R, Jr, Wagenknecht LE, Savage P, Tracy RP, Saad MF and Haffner S. Factor Analysis of Metabolic Syndrome Using Directly Measured Insulin Sensitivity. *Diabetes* 2002; 51: 2642-2647.
54. Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP. Clustering of procoagulation inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 897-907.
55. Poulsen P, Vach K, Del Pratos, Bedx-Nielsen H. Factor analysis of the variables included in the metabolic syndrome (Abstract)- buscar
56. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 3120-3127.
57. Kuusisto Jh, Lempäinen P, Mykkänen L, Laakso M. Insulin Resistance Syndrome Predicts Coronary Heart Disease Events in Elderly Type 2 Diabetic Men. *Diabetes Care* 2001; 24: 1629-1633.
58. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in