

Ausencia de relación entre insulinemia y afectación orgánica en hipertensos no tratados grados 1-2

P. Armario, R. Hernández del Rey, M. Martín-Baranera, M. C. Almendros, N. Andreu, J. Ruigómez, L. M. Ceresuela y H. Pardell

Consorci Sanitari Creu Roja a Catalunya. L'Hospitalet de Llobregat. Universidad de Barcelona

Antecedentes. Aunque la hiperinsulinemia se comporta como un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria y cerebrovascular, sólo algunos estudios han investigado la relación entre la resistencia a la insulina y la afectación precoz de órganos diana en los sujetos hipertensos.

Objetivo. Valorar si el nivel de insulinemia es un determinante independiente de afectación temprana cardíaca o renal en pacientes no tratados con hipertensión arterial grados 1-2.

Pacientes y métodos. De la cohorte de pacientes hipertensos del estudio Hospitalet, 125 sujetos aceptaron participar en el estudio de la insulinemia que se determinó mediante radioinmunoensayo. A estos pacientes, formando parte del protocolo básico de la Unidad de Hipertensión Arterial, se les efectuó una determinación de la excreción urinaria de albúmina (EUA) de 24 horas por nefelometría y una ecocardiografía. Se consideró microalbúminuria una EUA entre 30 y 300 mg/24 horas. Se definió como hipertrofia ventricular izquierda un índice de masa ventricular izquierda superior o igual a 125 g/m².

Resultados. Los pacientes incluidos presentaron una edad media de 41,0 años (desviación estándar [DE]: 11,8). El 40,8% eran mujeres. La presión arterial diagnóstica media fue de 150,1 (DE: 10,5)/95,1 (DE: 5,0) mmHg. Se detectó hiperinsulinemia basal en un 8,8% de los pacientes, hipertrofia del ventrículo izquierdo en 26 sujetos (23,2%; IC 95%: 15,4%-31,0%) y microalbúminuria en 12 casos (13,3%; IC 95%: 7,1%-22,1%). Las determinaciones ecocardiográficas y la EUA no se correlacionaron de forma estadísticamente significativa con el nivel de insulinemia basal ni tras sobrecarga oral de glucosa. Tampoco se observaron diferencias en dichas variables al comparar únicamente a los pacientes en los terciles superior e inferior de los niveles de insulinemia.

Conclusión. No se ha observado asociación entre la insuficiencia basal o tras sobrecarga oral de glucosa y la afectación ecocardiográfica o el nivel de excreción urinaria de albúmina en sujetos con hipertensión grados 1-2 no tratados farmacológicamente.

Palabras clave: masa ventricular, microalbúminuria, hipertensión arterial ligera, resistencia a la insulina.

Absence of relationship between insulinemia and organic involvement in non treated hypertensive patients grades 1-2

Background. Hyperinsulinemia has been described as an independent determinant of coronary and cerebrovascular disease, but only a few studies have assessed the relationship between insulin resistance and early target-organ damage in hypertensive patients.

Aim. To assess the independent contribution of insulinemia as a determinant of early renal or cardiac damage in untreated patients with stages 1-2 hypertension.

Patients and methods. A hundred and twenty-five subjects from the cohort of hypertensive patients in the Hospitalet study, accepted to participate in the study of insulinemia, which was determined by radioimmunoassay. Following the protocol of the Hypertension Unit, those patients underwent an echocardiogram and a 24-hour albumin urinary excretion determination (AUE). Microalbuminuria was defined as an AUE between 30 and 300 mg/24 hours, and left ventricular hypertrophy as a left ventricular mass index greater or equal to 125 g/m².

Results. Patients' mean age was 41.0 (SD: 11.8) years, 40.8% were women. Diagnostic blood pressure was 150,1 (SD: 10.5)/95,1 (SD: 5,0) mmHg. Hyperinsulinemia was detected in 8.8% of the patients. Left ventricular hypertrophy was diagnosed in 26 subjects (23.2%; CI 95%: 15.4%-31.0%), and microalbuminuria in 12 (13.3%; CI 95%: 7.1%-22.1%). Echocardiographic variables and AUE showed no statistically significant correlation with either fasting plasma insulin or insulinemia after an oral glucose tolerance test. No differences were observed, neither in AUE nor in any of the echocardiography parameters, when comparing patients in the highest and lowest tertiles of insulin concentrations.

Conclusion. We did not observe any association between fasting or postprandial insulin concentrations and early renal or cardiac damage in untreated patients with stages 1-2 hypertension.

Key words: Left ventricular mass, microalbuminuria, mild hypertension, insulin resistance.

Correspondencia:

P. Armario.

Consorci Sanitari Creu Roja Catalunya.

Avenida Josep Molins, 29-41.

08906 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

E-mail: Pedro.Armario@chcr.scs.es

Introducción

Hace ya más de 30 años se puso de manifiesto por primera vez una elevación de la concentración de insulina en el suero de pacientes con

hipertensión arterial esencial (HTA)¹. Posteriormente se ha observado que como grupo los sujetos hipertensos presentaban unos mayores niveles de glucosa plasmática y de respuesta insulínica a la sobrecarga oral de glucosa con respecto a sujetos normotensos, tanto en hipertensos obesos como en no obesos². Estas mayores concentraciones de glucosa e insulina en los pacientes hipertensos resultan de una resistencia tisular periférica a la acción de la insulina para estimular la captación de glucosa y se ha propuesto que dichas anomalías desempeñarían un papel en la etiología y curso de la hipertensión^{3, 4}.

Los resultados del *San Antonio Heart Study* pusieron de manifiesto que los niveles basales de insulínemia predecían el desarrollo de hipertensión tanto en sujetos obesos como en individuos con normopeso⁵. Posteriormente, otros estudios prospectivos han observado que la hiperinsulínemia es un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria^{6, 7} que se asocia a un incremento en la mortalidad cardiovascular⁸ y en la incidencia de ictus⁹.

Menos conocida es la relación entre resistencia a la insulina y afectación precoz de órganos diana en los sujetos hipertensos. Algunos estudios han observado una asociación entre resistencia a la insulina o hiperinsulínemia e hipertrrofia ventricular izquierda y otras alteraciones de la geometría cardíaca¹⁰⁻¹⁴ o con la microalbuminuria^{15, 16}.

El objetivo de este estudio es valorar si el nivel de insulínemia es un determinante independiente de afectación temprana cardíaca (masa ventricular izquierda) o renal (excreción urinaria de albúmina) en pacientes con hipertensión arterial grados 1-2 no tratados.

Pacientes y métodos

Doscientos cuarenta pacientes con HTA ligera según la clasificación antigua de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Sociedad Internacional de Hipertensión (SIH) (vigente en el momento del diseño de este estudio¹⁷, que correspondería a la HTA grado 1-2 según la nueva clasificación de la OMS y de la SIH publicada en 1999¹⁸) no tratados farmacológicamente fueron incluidos en el estudio Hospitalat. Se consideraron criterios de exclusión un índice de masa corporal (IMC) superior a 35 kg/m², la diabetes mellitus, la insuficiencia renal definida como una creatinemia $\geq 140 \mu\text{mol/l}$, la existencia de enfermedad valvular u otras enfermedades cardíacas previas, el antecedente de complicaciones clínicas derivadas de la HTA o la presencia de enfermedades crónicas o graves que impidieran el seguimiento. La cifra de presión arterial (PA) basal para la inclusión del pa-

ciente en el estudio se obtuvo como la media de 3 determinaciones en 2 días diferentes, con un intervalo de al menos 4 semanas entre la primera y la tercera determinación. Las características principales de este estudio han sido publicadas previamente¹⁹.

Un subgrupo de 125 sujetos del estudio Hospitalat aceptaron participar en el estudio de insulínemia. Además del protocolo básico, en todos ellos se practicó una determinación de insulínemia basal y en 71 de ellos (57%) una determinación de insulina basal tras sobrecarga oral de 75 g de glucosa. La determinación de la insulina se realizó mediante radioinmunoensayo.

Valoración de la afectación de órganos diana

De los 125 sujetos incluidos en el estudio se llevó a cabo una determinación de la excreción urinaria de albúmina en orina de 24 horas (EUA) por nefelometría en 92 casos (74%). Previamenete a la recogida se les indicó que no realizaran actividad física intensa. Se consideró microalbuminuria la EUA entre 30-300 mg/24 h. En 40 sujetos se realizaron 2 determinaciones de EUA/24 h, obteniéndose un coeficiente de correlación intraclass igual al 87,8%.

Se obtuvo un ecocardiograma de buena calidad en 113 casos (89%). La metodología del estudio ecocardiográfico ha sido previamente publicada por nuestro grupo²⁰. De forma resumida, el estudio ecocardiográfico se realizó en modo M bajo control bidimensional con un Toshiba SSH-140A usando 2 transductores de 2,5 y 3,5 Mhz. Las medidas de las dimensiones internas del diámetro del ventrículo izquierdo (DVI) y de la aurícula izquierda (AI), así como del grosor de la pared posterior (PP) y del tabique interventricular (TIV) se realizaron en diástole siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía²¹ y se expresaron en milímetros, y el cálculo de la masa ventricular izquierda se realizó mediante la fórmula de la convención de Penn^{22, 23}, corrigiéndose posteriormente para el cálculo del índice de masa ventricular izquierda (IMVI). El grosor relativo de la pared (GRP) se calculó ($2 \times \text{PP}/\text{DVI}$). Se definió la hipertrrofia ventricular izquierda como la presencia de un $\text{IMVI} \geq 125 \text{ g/m}^2$ y la alteración del grosor relativo de la pared como un valor $\geq 0,45^{24}$.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS para Windows. Para las variables cuantitativas se presenta la media y una desviación estándar (media [DE]), o la mediana

y los valores mínimo y máximo. Para las variables categóricas se ha calculado la proporción correspondiente y el intervalo de confianza al 95%. Tras el estudio descriptivo inicial se analizó la asociación del nivel de insulínemia basal y tras sobrecarga oral de glucosa con las distintas mediciones ecocardiográficas y la excreción urinaria de albúmina. Dicho análisis se efectuó, en primer lugar, mediante la estimación del coeficiente de correlación de Pearson, o el de Spearman como alternativa no paramétrica, considerando todas las variables de forma cuantitativa. Además se aplicó una "t" de Student para datos independientes (o U de Mann-Whitney en caso de no cumplirse el supuesto de normalidad) para comparar la afectación cardíaca y renal en los pacientes situados en el tercilio superior y en el tercilio inferior de insulínemia, tanto basal como tras sobrecarga de glucosa. Todas las pruebas estadísticas han sido bilaterales, con un nivel de significación de 0,05.

Resultados

Los 125 pacientes incluidos en el estudio presentaron una media de edad de 41,0 años (DE: 11,8 años). El 40,8 % eran mujeres. En la mayoría de ellos la antigüedad del diagnóstico de hi-

TABLA 1
Principales características demográficas y clínicas de los pacientes hipertensos estudiados

Edad media (DE)	41,0 (11,8)
≤ 40 años	n = 58 (46,4 %)
> 50 años	n = 67 (53,6 %)
Sexo	
74 varones (59,2 %)	
51 mujeres (40,8 %)	
PA diagnóstica (mmHg)	
PAS media (DE)	150,1 (10,5)
PAD media (DE)	95,1 (5,0)
FC diagnóstica (latidos/min)	
Media (DE)	75,0 (8,3)
Antecedentes familiares	
HTA	n = 79 (64,2 %)
ACV	n = 25 (20,3 %)
Antigüedad de la HTA (meses)	
≤ 12 meses	62 %
> 12 meses	38 %
Tratamiento previo de la HTA	
No	n = 95 (78,5 %)
Sí	n = 26 (21,5 %)
No consta	n = 4

DE: desviación estándar; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; FC: frecuencia cardíaca; HTA: hipertensión arterial; ACV: accidente cerebrovascular.

pertensión arterial era inferior o igual a 12 meses (62%) y no se había instaurado tratamiento previo farmacológico antihipertensivo (78,5%). La PA arterial diagnóstica media en este grupo fue de 150,1 (DE: 10,5)/95,1 (DE: 5,0) mmHg. En la **tabla 1** se resumen las principales características de los 125 sujetos estudiados.

Con relación a los distintos factores de riesgo cardiovascular asociados a la hipertensión en estos pacientes (**tabla 2**), 38 sujetos (30,4%) presentaban un índice de masa corporal superior o igual a 30 kg/m²; eran fumadores 37 individuos (29,6%) y en 49 pacientes (39%) la colesterolemia total era superior o igual a 6,2 mmol/l. Se observó hiperinsulínemia basal en un 8,8% de los pacientes, situándose la mediana de insulínemia basal en 12,6 µU/ml (mínimo, 4; máximo, 125) y la mediana de insulínemia tras sobrecarga oral de glucosa en 59,4 µU/ml (mínimo, 9; máximo, 268).

En cuanto a la afectación temprana de órganos diana se encontró hipertrofia del ventrículo izquierdo en 26 sujetos (23,2%; IC 95%: 15,4%-

TABLA 2
Factores de riesgo cardiovascular en los pacientes hipertensos estudiados

Perfil lipídico	
Colesterol total (mmol/l)*	5,89 (1,2)
c-LDL*	4,08 (1,03)
c-HDL*	1,33 (0,43)
Triglicéridos*	1,36 (0,97)
Colesterol total	
< 6,2	n = 76 (61 %)
≥ 6,2	n = 49 (39 %)
< 5,2	n = 38 (30,4 %)
≥ 5,2	n = 87 (69,6 %)
c-HDL reducido	n = 20 (17,9 %)
c-HDL normal	n = 92 (82,1 %)
Triglicéridos elevados (≥ 2,3)	n = 13 (10,4 %)
Índice de masa corporal*	27,4 (3,8)
IMC < 25 (kg/m ²)	n = 30 (24 %)
IMC ≥ 25 y < 30	n = 57 (45,6 %)
IMC ≥ 30	n = 38 (30,4 %)
Tabaco	
No fumador	n = 88 (70,4 %)
Fumador	n = 37 (29,6 %)
Insulínemia basal y tras sobrecarga oral de glucosa (120')	
Basal	
Insulínemia ≥ 25 µU/ml	n = 11 (8,8 %)
Media (DE)	15,6 (14,7 %)
Mediana (mínimo-máximo)	12,6 (4-125)
Tras sobrecarga oral de glucosa	
Media (DE)	81,4 (61,1)
Mediana (mínimo-máximo)	59,4 (9-268)

* Media (desviación estándar); IMC: índice de masa corporal; DE: desviación estándar.

TABLA 3
Coeficientes de correlación entre la insulinemia y algunos factores de afectación de órgano diana

	INSULINEMIA BASAL	INSULINEMIA TRAS SOG*
Diámetro AI (mm)	-0,10	0,07
Masa VI (g)	-0,11	-0,07
Índice MVI (g/m ²)	-0,13	-0,14
GRP	-0,02	-0,12
Fracción de eyecación (%)	-0,00	-0,10
EUA (mg/24 h)	0,08	-0,17

* Insulinemia tras sobrecarga oral de glucosa; AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo; MVI: masa ventricular izquierda; GRP: grosor relativo de la pared; EUA: excreción urinaria de albúmina.

31,0%) y un incremento del GRP en 12 casos (10,6%; IC 95%: 4,5%-16,4%). En un total de 33 casos (29%; IC 95%: 21,0%-37,9%) se halló una ecografía patológica, es decir, con hipertrofia ventricular izquierda y/o incremento del GRP. Presentaron microalbuminuria 12 casos (13,3%; IC 95%: 7,1%-22,1%).

No se observó ninguna correlación estadísticamente significativa entre los distintos parámetros ecocardiográficos o EUA y el nivel de insulinemia basal o tras sobrecarga oral de glucosa (tabla 3).

Cuando se compararon los sujetos situados en el tercil inferior y el superior de insulinemia basal (tabla 4) o de insulinemia tras sobrecarga oral de glucosa (tabla 5) tampoco se observaron diferencias en los distintos parámetros ecocardiográficos ni en los niveles de EUA.

Discusión

En este estudio llevado a cabo en 125 sujetos de edad joven o mediana con HTA grado 1-2 y una corta duración conocida de su HTA no se observó ninguna relación entre el nivel de insu-

TABLA 5
Afectación precoz de órganos diana según el nivel de insulinemia tras sobrecarga oral de glucosa dividido en terciles

	TERCIL INFERIOR (< 46,7 µU/ml)	TERCIL SUPERIOR (≥ 87,7 µU/ml)
Edad (años)	44,6 (11,2)	42,2 (10,7)
Diámetro AI (mm)	34,5 (4,6)	37,0 (5,9)
Fracción eyecación (%)	64,9 (6,9)	60,2 (8,6)
Masa VI (g)	193,9 (56)	193,2 (51)
Índice MVI (g/m ²)	106,7 (27)	97,8 (22)
GRP	0,3 (0,07)	0,4 (0,06)
EUA*	10,0 (4,1-227,7)	9,0 (2,0-22,8)

* Mediana (valor mínimo-máximo); AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo; MVI: masa ventricular izquierda; GRP: grosor relativo de la pared; EUA: excreción urinaria de albúmina.

linemia basal y tras sobrecarga oral de glucosa con la afectación temprana de órganos diana, medida a través del estudio ecocardiográfico o de la excreción urinaria de albúmina.

La hiperinsulinemia ha sido asociada a retención hidrosalina²⁵, así como a activación del sistema nervioso simpático²⁶, factores ambos que pueden inducir hipertrofia ventricular izquierda, por lo que cabría esperar una posible asociación entre hiperinsulinemia e hipertrofia ventricular izquierda. Es interesante hacer notar que incluso en sujetos no hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda secundaria a estenosis aórtica se ha observado una asociación con resistencia a la insulina²⁷. Phillips et al²⁸ estudiaron sujetos no obesos con PA normal alta y observaron que la sensibilidad a la insulina estaba relacionada con la masa ventricular izquierda, independientemente de la PA.

Algunos autores han observado una relación entre resistencia a la insulina, determinada a través del estudio del clamp euglucémico hiperinsulinémico y engrosamiento de la pared ventricular izquierda^{11, 12}. Entre las limitaciones de este estudio hay que señalar que el nivel de insulinemia basal o tras sobrecarga oral de glucosa es un índice indirecto de resistencia a la insulina aunque, no obstante, es un marcador pronóstico independiente de enfermedad coronaria y otras enfermedades cardiovasculares⁶⁻⁹. A diferencia de lo observado por nuestro grupo, Ohya et al, en un estudio llevado a cabo en 210 normotensos y 180 sujetos con HTA ligera a moderada, no diabéticos, observaron que tanto los niveles de insulina tras sobrecarga oral de glucosa o la suma de insulinemia basal e insulinemia tras sobrecarga eran más elevados en los sujetos que presentaban hipertrofia concéntrica o remodelamiento concéntrico¹³. Hay que señalar, no obstante, que la prevalencia de alteraciones ecocardiográficas era baja en nuestro estu-

TABLA 4
Afectación precoz de órganos diana según el nivel de insulinemia basal en ayunas dividido en terciles

	TERCIL INFERIOR (< 10 µU/ml)	TERCIL SUPERIOR (≥ 14,5 µU/ml)
Edad (años)	41,0 (11,6)	39,0 (13,3)
Diámetro AI (mm)	34,7 (4,8)	35,9 (6,1)
Fracción eyecación (%)	61,0 (8,4)	60,8 (7,6)
Masa VI (g)	198,0 (57)	194,6 (57)
Índice MVI (g/m ²)	109,8 (27)	102,2 (26)
GRP	0,36 (0,08)	0,37 (0,06)
EUA*	10,6 (3,1-228,8)	9,3 (3,5-77,0)

* Mediana (valor mínimo-máximo); AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo; MVI: masa ventricular izquierda; GRP: grosor relativo de la pared; EUA: excreción urinaria de albúmina.

dio (23%), mientras que en el estudio anteriormente mencionado, un 59% presentaban hipertrofia ventricular izquierda y el 70% de los sujetos presentaban alguna alteración ecocardiográfica. Por otro lado, Verdecchia et al han observado en 101 sujetos hipertensos nunca tratados, no diabéticos, que la insulinemia tras sobrecarga oral de glucosa y el factor-1 de crecimiento de la insulina eran determinantes independientes y potentes de la masa ventricular izquierda y de la geometría cardíaca¹⁴. Scuteri et al en un número pequeño de pacientes de 50 a 80 años de edad también observaron una asociación entre hiperinsulinemia e incremento de la masa ventricular izquierda²⁹.

Un trabajo muy recientemente publicado³⁰ llevado a cabo en 50 sujetos no diabéticos de un rango de edad similar a la población estudiada por nuestro grupo y con una PA media de 72 a 132 mmHg, en el que se utilizó la técnica del clamp, no se observó una relación independiente (cuando se tuvo en cuenta la masa corporal y la presión arterial) entre concentración o secreción de insulina y masa ventricular izquierda. Tal como señalan los autores de este trabajo en la discusión de su manuscrito, la relación entre insulina y masa ventricular izquierda reportada en la literatura es heterogénea y conflictiva, dependiendo del tipo de pacientes estudiados (sanos, obesos, hipertensos, diabéticos o combinación de ellos), por lo que pueden existir múltiples factores de confusión.

Tomando como base los resultados de nuestro estudio, la ausencia de relación entre hiperinsulinemia y masa ventricular izquierda o microalbuminuria puede deberse a la población estudiada. Se trata de hipertensos jóvenes, en el rango de HTA ligera, no diabéticos y sin representación de sujetos con obesidad extrema (se excluyeron los individuos con IMC > 35 kg/m²) con una media de edad de 41 años y una historia reciente de HTA, por lo que no es comparable con estudios de otras poblaciones de hipertensos publicados en la literatura. Por otra parte estos resultados irían en contra del posible papel patogenético de la hiperinsulinemia en la génesis de la afección de órganos diana.

Como ya hemos mencionado anteriormente, tampoco se observó en este estudio ninguna correlación entre el nivel de insulinemia basal o tras sobrecarga y la EUA. En consonancia con nuestros resultados, Grandi et al³¹ y Pedrinelli et al³² tampoco observaron asociación entre microalbuminuria e insulinemia. Por el contrario, Redón et al, estudiando 49 hipertensos jóvenes con HTA ligera, vieron que tras ajustar por edad, sexo, índice de masa corporal y niveles de PA medio durante la monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas, el nivel de insulinemia basal se asociaba de

forma independiente con un incremento en la EUA y que las variaciones en los niveles de insulina explicaban un 33% de la varianza de la EUA¹⁵. Bianchi et al observaron que los hipertensos con microalbuminuria presentaban mayores niveles de insulinemia tras sobrecarga oral de glucosa que los sujetos normotensos¹⁶. Nuestro grupo también ha observado previamente que los sujetos con HTA ligera no tratada presentaban mayores niveles de insulinemia tras sobrecarga oral de glucosa, así como mayores niveles de excreción urinaria de albúmina con respecto a los normotensos³³, pero dentro del grupo de hipertensos no existía asociación entre microalbuminuria e insulinemia. Es difícil conocer el porqué de estos resultados contradictorios entre diferentes estudios. Algunos autores han observado una relación entre microalbuminuria y factores de crecimiento derivados del endotelio³⁴. No obstante, Olsen et al no han observado asociación entre disfunción endotelial y sensibilidad a la insulina³⁵, que podría ser un nexo de unión que explicara la asociación entre microalbuminuria e insulinemia observada por algunos autores.

En conclusión, en este trabajo de tipo transversal y llevado a cabo en sujetos hipertensos no tratados farmacológicamente, a diferencia de lo encontrado por otros autores, no hemos observado asociación entre el nivel de insulinemia basal o tras sobrecarga oral de glucosa y la afectación ecocardiográfica o el nivel de excreción urinaria de albúmina.

Bibliografía

1. Welborn TA, Breckenridge A, Dollery CT, Rubenstein AH, Russell Frasser T. Serum insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* 1966; i:1.336-1.337.
2. Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, and hypertension: parallels between human disease and rodent models. *Diabetes Care* 1991; 14:195-202.
3. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317:350-357.
4. Reaven GM, Hoffman BH. A role for insulin in the etiology and course of hypertension? *N Engl J Med* 1987; ii:435-436.
5. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP. Metabolic precursors of hypertension. The San Antonio Heart Study. *Arch Intern Med* 1996; 156:1.994-2.000.
6. Després JP, Lamarche B, Maury P, Cinti B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ. Hyperinsulinemia as an independent factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-957.
7. Pyörälä M, Miettinen H, Laakso M, Pyörälä K. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men. The 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation* 1998; 98:398-404.
8. Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Svenius J, Salonen JT. Hyperinsulinemia and the risk of cardiovascular death and acute coronary and cerebrovascular events in men. The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Arch Intern Med* 2000; 160:1.160-1.168.
9. Hyperinsulinemia and the risk of stroke in healthy middle-aged men. The 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Stroke* 1998; 29:1.860-1.866.

10. Sundström J, Lind L, Nyström N, Zethelius B, Andrén B, Hales N, et al. Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin resistance syndrome in elderly men. *Circulation* 2000; 101:2.595-2.600.
11. Lind L, Andersson PE, Andrén B, Hänni A, Lithell HO. Left ventricular hypertrophy in hypertension is associated with the insulin resistance metabolic syndrome. *J Hypertens* 1995; 13:433-438.
12. Watanabe K, Sekiya M, Tsuruoka T, Funada J, Kameoka H. Effect of insulin resistance on left ventricular hypertrophy and dysfunction in essential hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:1.153-1.160.
13. Ohya Y, Abe I, Fujii K, Ohmori S, Onaka U, Kobayashi K, et al. Hyperinsulinemia and left ventricular geometry in a work-site population in Japan. *Hypertension* 1996; 27 (part 2):729-734.
14. Verdecchia P, Rebaldi G, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Telera MP, et al. Circulating insulin and insulin growth factor-1 are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100:1.802-1.807.
15. Bianchi S, Bigazzi R, Valtriani C, Chiapponi I, Sgherri G, Baldari G, et al. Elevated serum insulin levels in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *Hypertension* 1994; 23 (part 1):681-687.
16. Redón J, Miralles A, Pascual JM, Baldo E, García Robles R, Carmen R. Hyperinsulinemia as a determinant of microalbuminuria in essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15:79-86.
17. Report of a WHO Expert Committee. Hypertension control. WHO Technical Report Series n.º 862. Geneva: World Health Organization, 1996.
18. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension: Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17:151-183.
19. Armario P, Hernández del Rey R, Torres G, Martín-Baranera M, Almendros MC, Pardell H. Relación entre reactividad cardiovascular al estrés mental y afectación temprana de órganos diana en la hipertensión arterial ligera no tratada. *Estudio Hospitalat. Med Clín (Barc)* 1999; 113:401-406.
20. Armario P, Hernández del Rey R, Sánchez P, Martín-Baranera M, Torres G, Juliá J, Pardell H. Determinants of left ventricular mass in untreated mildly hypertensive subjects. *Hospitalat Study in Mild Hypertension*. *Am J Hypertens* 1999; 12:1.084-1.090.
21. Sahn DJ, De María A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58:1.072-1.083.
22. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55:613-618.
23. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb G, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57:450-458.
24. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345-352.
25. DeFronzo RA, Cooke CR, Andrés R, Falona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975; 55:845-855.
26. Morgan HE, Baker KM. Cardiac hypertrophy. Mechanical, neural and endocrine dependence. *Circulation* 1991; 83:13-25.
27. Paternostro G, Pagano D, Gnechi-Ruscone T, Bonser RS, Camici PG. Insulin resistance in patients with cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res* 1999; 42:246-253.
28. Phillips RA, Krakoff LR, Dunaif A, Finegood DT, Gorlin R, Shimabukuro S. Relation among left ventricular mass, insulin resistance, and blood pressure in nonobese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:4.284-4.288.
29. Scuteri A, Di Bernardo MG, De Propis AM, Marigliano V. Insulin effects on the left ventricle in older hypertensive subjects. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:727-729.
30. Quiñones Galván A, Galeta F, Natali A, Muscilli E, Sroni AM, Cini S, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia. No independent relation to left ventricular mass in humans. *Circulation* 2000; 102:2.233-2.238.
31. Grandi AM, Santillo R, Zanzi P, Broggi R, Imperiale D, Colombo S, et al. Microalbuminuria in never-treated hypertensives: lack of relationship to hyperinsulinemia and genetic predisposition to hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13:353-358.
32. Pedrinelli R, Dell'Olmo G, Giampietro O, Giorgi D, Di Bellio V, Bandinelli S, et al. Dissociation between albuminuria and insulinaemia in hypertensive and atherosclerotic men. *J Hum Hypertens* 1999; 13:129-134.
33. Almendros MC, Armario P, Hernández del Rey R, Andreu N, Martín-Baranera M, Ruigómez J, Pardell H. Microalbuminuria y agregación de factores de riesgo cardiovascular en la HTA ligera en relación a sujetos normotensos. Influencia de la insulina. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1999; 11 (suppl 1):7.
34. Cottone S, Vadalà A, Mangano MT, Riccobene R, Vella MC, Neri AL, et al. Endothelium-derived factors in microalbuminuric and normalalbuminuric essential hypertensives. *Am J Hypertens* 2000; 13:172-176.
35. Olsen MH, Andersen UB, Wachtell K, Ibsen H, Dige-Petersen H. A possible link between endothelial dysfunction and insulin resistance in hypertension. A LIFE substudy. Losartan Intervention for Endpoint-Reduction in Hypertension. *Blood Press* 2000; 9:132-139.