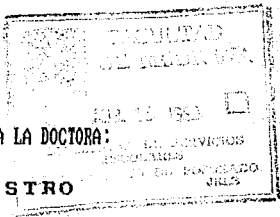


11226  
35  
205

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION  
I.S.S.S.T.E.

CLINICA DE MEDICINA FAMILIAR " DR. IGNACIO CHAVEZ "

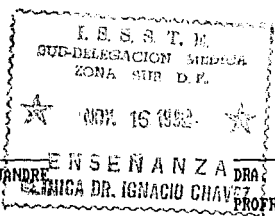
RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES CON HIPERTENSION ARTERIAL  
ESENCIAL EN LA CLINICA "DR. IGNACIO CHAVEZ"  
I.S.S.S.T.E.



TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA LA DOCTORA:

ARTEMIA ORTIZ CASTRO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD  
EN MEDICINA FAMILIAR



*[Signature]*  
DRA. MARTHA ROSALES ALEJANDRE ENSEÑANZA DRA. MARTHA ROSALES ALEJANDRE  
JEFA DE ENSEÑANZA. CLINICA DR. IGNACIO CHAVEZ PROFRA. TITULAR DEL CURSO.  
*[Signature]*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

I	.-	R E S U M E N
II	.-	I N T R O D U C C I O N
III	.-	M A T E R I A L Y M E T O D O
IV	.-	R E S U L T A D O S
V	.-	D I S C U S I O N
VI	.-	C O N C L U S I O N E S
VII	.-	G R A F I C A S
VIII	.-	B I B L I O G R A F I A

## R E S U M E N

La hipertensión arterial esencial es una enfermedad frecuente que se aplica con la edad, en ambos sexos y de ser un factor de riesgo para la enfermedad coronaria (EC).

Diversos estudios epidemiológicos demuestran que existe un vínculo entre la hiperinsulinemia y presión sanguínea.

En la clínica Dr. Ignacio Chávez del ISSSTE fueron estudiados 28 pacientes en un lapso de tiempo de 6 meses, 15 de ellos con hipertensión arterial esencial y 13 normotensos, de ambos sexos con un rango de edad de 29-61 años de edad, con un promedio de edad para el primer grupo de 51.7 años y para el segundo de 38.8 años.

A los dos grupos de pacientes se les realizó estudios de laboratorio de E.U. ES., EKG, Rx de tórax y lateral izquierdo siendo normales en ambos grupos, y una curva de tolerancia a la glucosa de dos horas, para valorar el estado de resistencia a la insulina, obteniéndose los siguientes resultados: la glucosa basal del grupo hipertenso fue de  $86-946 \text{ mg/dl} \pm 1.933$  con IC 95% y la del grupo control de  $78.076 \text{ mg/dl} \pm 4.039$  con IC 95% con una diferencia estadística significativa de  $p < 0.005$ , y la glucosa de dos horas de  $128.106 \text{ mg/dl} \pm 24.458$  con IC 95% para el primer grupo y de  $89.769 \text{ mg/dl} \pm 2.313$  con IC 95% para el segundo grupo con una diferencia estadística significativa de  $p < 0.005$ , concluyendo que los pacientes hipertensos cursan con un estado de resistencia a la insulina.

Palabra clave: Resistencia a la insulina.

Hipertensión arterial.

## A B S T R A C T

Essential high blood pressure is of frequent disease that increases with age, in both sexes and becomes a risk factor for coronary disease. Diverse epidemiologic studies demonstrate that exists a relationship between hyperinsulinemia and high blood pressure.

20 patients were studied in the clinic "Dr. Ignacio Chavez." ISSSTE during 6 months. 15 of them with essential high blood pressure and 13 normotense, both sexes with age range of 29-61 years with age average for the first group up to 51.7 years and for the second group up to 38.8 years.

Both groups had laboratory analysis: urinary electrolytes, serum electrolytes, EKG and X-Ray Chest being normal to both groups.

Also, we evaluated glucose tolerance curve for two hours to evaluate insulin-resistance status, obtaining the following results: basal glucose of hypertensive group.  $86.946 \text{ mg/dl} \pm 1.933 \text{ mg/dl}$  with correction index 95% and the for control group  $78-076 \text{ mg/dl} \pm 4.039$  with C.I. 95% with a significant statistical difference to  $p < 0.005$  and glucose up two hours for  $128.106 \text{ mg/dl} \pm 24.458$  with C.I. 95% for the first group and  $89.769 \text{ mg/dl} \pm 2.313$  with C.I. 95% for the second group with significant statistical difference to  $p < 0.005$ .

Concluding the hypertensive patients have a state of insulin resistance.

Key words: Insulin-Resistance.

High blood pressure.

## I N T R O D U C C I O N

Ciertos números de estudios han señalado que los pacientes hipertensos son tanto intolerantes a la glucosa como hiperinsulinémicos en comparación con personas normales, lo que sugiere fuertemente que existe algún defecto en la captación de glucosa estimulada por la insulina.

Welborn y cols. fueron los primeros en demostrar la presencia de concentraciones de insulina plasmática mayores que lo normal en pacientes con presión arterial elevada. Estudiaron 19 pacientes diagnósticados con hipertensión arterial, 10 de ellos no fueron tratados. Sin embargo las concentraciones de insulina plasmática en pacientes traspolados a los niveles de un control poblacional, el grupo hipertenso tuvo elevación significativa en las concentraciones de insulina plasmática. La hiperinsulinemia fué notada antes y en todos los puntos medidos después de la carga de glucosa oral, fué justo en ambos pacientes los tratados y no tratados quienes tuvieron hipertensión. Lucas et. al. en 1985 y manicardi et al. en 1986 demostraron una relación estadísticamente significativa entre los niveles de insulina plasmática y presión arterial.

Shen et al. en 1988 realizó una investigación donde comparó la respuesta a la glucosa y a la insulina plasmática producida por cargas orales de glucosa a individuos normales, en pacientes hipertensos no tratados y aquellos hipertensos cuya presión arterial se encontraba cerca de valores normales mediante tratamiento adecuado. Demostrando así que los dos últimos grupos de pacientes presentaban concentraciones de insulina y glucosa plasmática más elevada que los sujetos del grupo control.

También evaluó la capacidad de la insulina para promover la captación de glucosa en estas personas, utilizando una variante de la prueba de supresión de insulina. De acuerdo a este procedimiento los pacientes recibieron una infusión continua de somatostatina, insulina y glucosa; la somatostatina fue administrada para inhibir la secreción endógena de insulina, hasta alcanzar en cada paciente un estado basal constante y similar en las concentraciones plasmáticas de esta hormona.

Los resultados de este estudio demostraron que las concentraciones plasmáticas de glucosa en fase estable fueron más elevadas en ambos grupos de pacientes hipertensos que en las personas utilizadas como control, lo que indica que este tipo de pacientes son resistentes a la acción de la insulina. El hecho de que los pacientes hipertensos que recibieron tratamiento adecuado para su enfermedad, mostraron grados similares de resistencia a la insulina al de los pacientes sin tratamiento, indica que la homeostasis entre la glucosa y la insulina no necesariamente se restablece hasta lo normal después de un tratamiento antihipertensivo convencional.

Bengtson et al. y Swislocki et al. demostraron que la sensibilidad de la insulina y las concentraciones de insulina durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral están afectadas durante la combinación del tratamiento con la monoterapia con un diurético o un betabloqueador.

Ferrannini et al. demuestran que en la población general, los hipertensos tienen trastornos metabólicos (intolerancia a los carbohidratos, hiperinsulinemia y dislipidemia) y que existe un sorprendente patrón de sobreposición entre la obesidad, la diabetes y la hipertensión.

Estudios fisiológicos (la pinza euglicémica de insulina) han demostrado que la hipertensión es un estado de resistencia a la insulina por sí misma; en los individuos delgados e hipertensos vírgenes al tratamiento. Y que

existe una disminución promedio de 40% para la captura de glucosa en todo el cuerpo, estimulada por el estado de hiperinsulinemia fisiológica. Las otras acciones de la insulina están preservadas (supresión de la producción hepática de glucosa, lipólisis, oxidación de los lípidos y estimulación de la recaptura celular de  $K^+$ ). En los estudios de perfusión del antebrazo, la hiperinsulinemia local (intraarterial) induce tasas subnormales de captura de glucosa y síntesis de glucógeno en el músculo esquelético de los individuos con hipertensión arterial.

Desde hace muchos años se conoce que la diabetes mellitus e hipertensión arterial ocurren juntas y también se sabe que tanto los hipertensos como los diabéticos son también obesos. La prevalencia de estas tres entidades hipertensión, diabetes y obesidad aumentan con la edad, de una manera muy aguda, y más en el caso de la hipertensión.

Se ha estimado que para la quinta década de la vida sólo el 15% de los diabéticos son normotensos y no obesos y que por el contrario, sólo un 20% de los obesos tienen tolerancia normal a la glucosa y presión arterial normal; mientras que, sólo una tercera parte de los hipertensos está libre de sobrepeso y diabetes.

Existen dos posibles mecanismos mediante los cuales la hiperinsulinemia puede elevar la presión arterial.

Primer mecanismo, existe evidencia de que los incrementos en las concentraciones plasmáticas de insulina están asociadas a un incremento significativo en las concentraciones plasmáticas de las catecolaminas, independientemente de cualquier otro cambio en los niveles plasmáticos de glucosa.

La importancia de la actividad simpática neuronal en la etiología de la hipertensión, se encuentra actualmente establecida en forma concluyente.

El papel de la hiperinsulinemia en la génesis de la hipertensión a través de



este mecanismo, ha sido señalado en los resultados de las investigaciones que han demostrado que la alimentación con sucrosa a ratas hipertensas, produce un aumento de la actividad simpática y elevación de la presión arterial. Sin embargo, la relativa importancia de este efecto sobre la neurotransmisión que ejercen las catecolaminas, continúa por ser esclarecida.

El segundo mecanismo mediante el cual la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia asociada pueden intervenir para incrementar la presión sanguínea, incluye la participación del riñón.

Existe actualmente evidencia de que la insulina regula con precisión la reabsorción de agua y sodio a nivel renal habiéndose demostrado que además promueve la reabsorción tubular de sodio, siendo su principal efecto sobre el túbulo proximal.

Para demostrar una evidencia más directa sobre la relación entre la hiperinsulinemia que se produce por la resistencia a la insulina y la hipertensión arterial, Hwang et al. en 1987 realizó un estudio en el que alimento ratas Sprague-Dawley con dieta rica en fructuosa. Así demostrando que se podía desarrollar hipertensión arterial en estos animales en dos semanas y no existía diferencia en la ganancia de peso de estas ratas alimentadas con fructuosa y las ratas testigo, y el aumento de la presión arterial se relacionó con el desarrollo de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. También demostrando que el ejercicio incrementa la sensibilidad tisular a la insulina en las ratas entrenadas. Se estudiaron ratas normales alimentadas con dieta rica en fructuosa y se colocaron en jaulas convencionales, a las cuales se les permitió correr con más libertad. Demostrando así que las ratas sedentarias desarrollaron hiperinsulinemia, hipertensión y resistencia a la insulina, en comparación el grupo de ratas que pudieron hacer ejercicio estos cambios se vieron atenuados. también examinó la capacidad

de la somatostatina, que es un inhibidor potente de la función de la célula B, para modificar los efectos metabólicos y circulatorios de la dieta rica en fructuosa.

Observándose que la somatostatina era capaz de disminuir la hiperinsulinemia que ocurre cuando una rata normal come una dieta rica en fructuosa y también disminuye los incrementos de la presión sanguínea y de los triglicéridos que se asocian con la alimentación con fructuosa.

Se sabe que el hipertenso se asocia con trastornos del metabolismo de los carbohidratos y de las lipoproteínas, y de que existen relaciones importantes entre las diversas variables metabólicas.

Ahora bien, siendo la hipertensión arterial un factor de riesgo reconocido de la enfermedad coronaria (EC), y resultando difícil demostrar que el tratamiento de la hipertensión arterial disminuye la mortalidad por EC; Si tomamos en cuenta de que el tratamiento convencional de la hipertensión se asocia con cambios en el metabolismo de los carbohidratos, lo cual aumenta también el riesgo de EC.

Recientemente se demostró que la hiperinsulinemia es un factor de riesgo para la EC en tres estudios epidemiológicos prospectivos.

Más aún la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia ocasionan aumentos en la concentración plasmática de triglicéridos y disminución en la concentración de colesterol HDL que también aumentan al riesgo de EC, lo que origina el por qué la morbi-mortalidad por EC no ha disminuido con el tratamiento antihipertensivo, por lo que parece necesario considerar la posibilidad de que los trastornos del metabolismo de los carbohidratos y de las lipoproteínas son los responsables en cierta medida de esta situación tan decepcionante.

Por tanto es necesaria la prevención primaria de la hipertensión arterial,

pués el riesgo a enfermedad coronaria y enfermedad arterial periférica disminuyen. Es mejor exigir prevención más que normalización de presión sanguínea.

## MATERIAL Y METODO

Para valorar el estado de resistencia a la insulina en pacientes con hipertensión arterial esencial se realizó un estudio clínico, comparativo, prospectivo en orden secuencial. Se seleccionaron 15 pacientes con hipertensión arterial esencial y 13 sanos, mayores de 18 años de edad, de ambos sexos, derecho-habientes del ISSSTE que tuvieron hipertensión arterial o normotensos, se excluyeron pacientes con obesidad, intolerancia a la glucosa ya diagnosticada, DMIND, dislipidemia, hiperuricemia, situaciones de estrés (físico-orgánico). Se eliminaron del estudio los pacientes que no completaron o que lo abandonaron, se les efectuó historia clínica, peso, talla (con báscula bame), tensión arterial con baumanómetro yamasu japan libore y estetoscopio japan, se determinó curva de tolerancia a la glucosa, con aparato de autoanalizador para bioquímica, marca Breckman, electrolitos séricos y urinarios con aparato de autoanalizador para bioquímica, marca Breckman, electrocardiograma con aparato Marquette Electronics inc. y radiografía de tórax y lateral izquierdo con aparato CBR. Se presentan resultados en tablas, gráficas y se analizan con t student.

## R E S U L T A D O S

Se estudiaron 26 pacientes, 15 con hipertensión arterial esencial y 13 normotensos. Obteniéndose los siguientes resultados: de los 15 pacientes con hipertensión arterial, 7 correspondieron al sexo masculino y 8 al sexo femenino con un promedio total de edad de 51.7 años.

Los estudios de laboratorio de electrolitos séricos y urinarios se encontraron entre cifras normales, (table 1).

El EKG, Rx de tórax y lateral izquierdo fueron normales. Con respecto a la curva de tolerancia a la glucosa, se observó que la glucosa basal tuvo un promedio total de  $86.94 \text{ mg/dl} \pm 1.933$  con IC al 95%, a los 30X':  $131.96 \text{ mg/dl} \pm 15.291$  con IC al 95%, a los 60X':  $149.586 \text{ mg/dl} \pm 22.127$  con IC al 95%, a los 90X':  $137.026 \text{ mg/dl} \pm 22.235$  con IC al 95% y a los 120X':  $128.106 \text{ mg/dl} \pm 24.458$  con IC al 95% (tabla 2).

Del grupo control, 7 pacientes correspondieron al sexo masculino y 6 al sexo femenino, con una edad promedio de 38.8 años.

Los estudios de laboratorio de electrolitos séricos y urinarios, EKG y RX de tórax y lateral izquierdo fueron normales, (tabla 3).

La glucosa basal con un valor total de  $78.076 \text{ mg/dl} \pm 4.039$  con IC al 95% y a los 120X':  $89.769 \text{ mg/dl} \pm 2.313$  con IC al 95% (tabla 4).

Comparando ambos resultados se observó que la glucosa basal del grupo hipertenso tuvo un promedio de  $86.946 \text{ mg/dl} \pm 1.933$  con IC 95% y la del grupo control de  $78.076 \text{ mg/dl} \pm 4.039$  con IC al 95% existiendo una diferencia estadística significativa de  $p < 0.005$ .

A los 120X' una glucosa con un valor  $128.106 \text{ mg/dl} \pm 24.458$  con IC al 95% para el grupo hipertenso y de  $89.769 \text{ mg/dl} \pm 2.313$  con IC al 95% para el grupo control, también con una diferencia estadística significativa  $p < 0.005$  (tabla 5).

## D I S C U S I O N

En este estudio se observo que existe una diferencia estadística en ambos grupos, antes y después de la carga oral de glucosa.

Por lo que podemos decir que existe un estado de resistencia a la insulina en los pacientes hipertensos.

Por lo tanto nuestro estudio avala, lo que la literatura mundial aporta, de que los pacientes hipertensos cursan con un estado de resistencia a la insulina, en comparación con los pacientes normotensos.

## C O N C L U S I O N E S

De todo lo anterior concluimos que la hipertensión arterial esencial es una enfermedad frecuente, que se amplifica con la edad, y que los pacientes hipertensos cursan con un estado de resistencia a la insulina.

**TABLA 1.- SEXO EDAD Y RESULTADOS DE LABORATORIO DE PACIENTES  
HIPERTENSOS**

No.	SEXO	EDAD	Na+	k+	Cl-	BUN	Cr	NaU	K+U
1	MASC.	40	138	4.0	113	13.5	0.45	104	53
2	MASC.	60	138	3.4	95	8.8	0.18	60	19
3	FEM	43	146	3.6	95	7.0	0.60	67	17.5
4	MASC.	60	138	3.7	113	14	0.80	104	53
5	FEM	47	138	4.4	96	11	0.60	67	19
6	FEM	54	148	4.1	98	32	0.80	67	17.5
7	FEM	60	135	4.6	95	16	0.80	103	52
8	FEM	60	135	3.5	99	13	0.90	117	56
9	FEM	58	138	3.5	98	8.9	0.26	65	15.5
10	MASC	50	138	4.1	95	13.5	0.45	102	51
11	MASC	61	138	3.4	96	8.8	0.18	108	57
12	MASC	53	135	3.0	94	19.8	0.86	112	60
13	FEM	40	138	3.8	97	14.2	0.59	68	17
14	FEM	55	135	3.5	101	8.8	1.0	65	16
15	MASC	35	139	3.7	99	19.8	0.90	104	52

FUENTE : CLINICA "DR. IGNACIO CHAVEZ"



**TABLA 2 .- PRESION ARTERIAL Y CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA  
EN PACIENTES HIPERTENSOS**

No.	TA	GLUCOSA BASAL	30X'	60X'	90X'	120X'
1	130/90	81.6	125.7	143.4	147.2	126.3
2	150/90	80	154	222	217	203
3	160/90	87	119	133	126	119
4	130/90	80	168	198	111	87
5	120/80	85	108	112	104	99
6	110/70	86	89	94	96	100
7	130/90	93	96	98	101	104
8	170/100	88	191	169	131	93
9	120/80	94	147	167	165	163
10	130/90	83.6	127.7	145.4	149.2	128.3
11	150/90	82	156	224	219	215
12	120/80	109	145	152	169	186
13	150/100	85	118	129	107	96
14	140/90	87	120	131	109	98
15	140/100	83	115	126	104	94

**FUENTE : CLINICA "DR. IGNACIO CHAVEZ"**

**TABLA 3.- SEXO, EDAD Y RESULTADOS DE LABORATORIO DE PACIENTES  
NORMOTENSOS**

NO.	SEXO	EDAD	Na+	K+	Cl-	BUN	Cr	NaU	K+U
1	FEM.	37	130	3.2	93	9.3	0.25	104	53
2	FEM.	34	138	3.5	95	21.4	0.69	110	59
3	MASC.	30	135	3.5	97	6	0.53	105	54
4	FEM.	32	132	3.3	98	11	0.80	107	56
5	FEM.	31	138	3.0	96	19	0.58	102	51
6	FEM.	45	139	3.6	95	8.0	0.70	108	57
7	MASC.	60	137	3.8	99	14	0.65	68	23
8	MASC.	38	135	4.0	98	7.0	0.60	115	59
9	MASC.	54	130	3.1	92	12	0.70	67	25
10	FEM.	40	140	3.4	96	8.8	0.90	120	60
11	MASC.	29	146	3.6	95	7.0	0.59	119	58
12	MASC.	39	138	4.4	99	16	0.90	68	22
13	MASC.	36	148	4.0	101	13	0.80	67	26

FUENTE : CLINICA "DR. IGNACIO CHAVEZ"

**TABLA 4.- ARTERIAL Y GLUCOSA DE DOS HRS EN PACIENTES  
NORMOTENSOS**

<b>NO.</b>	<b>T/A</b>	<b>GLUCOSA MG/DL</b>	<b>GLUCOSA DE 2 HORAS</b>
1	120/70	67	92
2	120/80	80	90
3	120/70	85	90
4	110/70	80	84
5	120/80	75	84
6	130/90	80	89
7	130/90	85	94
8	120/80	80	92
9	130/90	85	94
10	120/80	68	91
11	110/70	83	84
12	120/80	80	89
13	120/70	67	92

**FUENTE : CLINICA "DR. IGNACIO CHAVEZ**

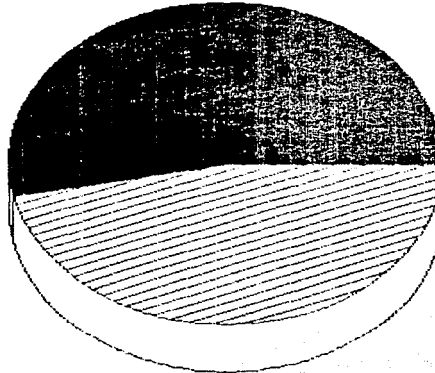
**TABLA 3.- COMPARACION DE GLUCOSA BASAL Y DE DOS HRS EN PACIENTES HIPERTENSOS Y NORMOTENSOS**

	GRUPO A	GRUPO B	DIFERENCIA	P
GLUCOSA BASAL	86.946 <sup>+</sup> -1.933 CON IC 95%	78.076 <sup>+</sup> -4.39 CON IC 95%	SI	<0.005
GLUCOSA 120X*	128.106 <sup>+</sup> -24.458 CON IC 95%	89.769 <sup>+</sup> -2.313 CON IC 95%	SI	<0.005

FUENTE : CLINICA "DR. IGNACIO CHAVEZ"

# DIST. DE SEXO EN PACIENTES HIPERTENSOS

FEMENINO  
53.3

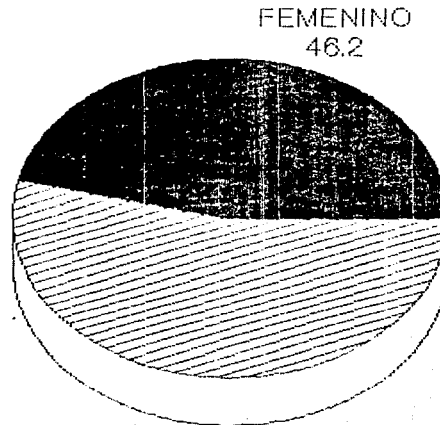


MASCULINO  
46.7

PORCENTAJES

FUENTE: CLINICA DR. IGNACIO CHAVEZ

# DIST. DE SEXO EN PACIENTES NORMOTENSOS

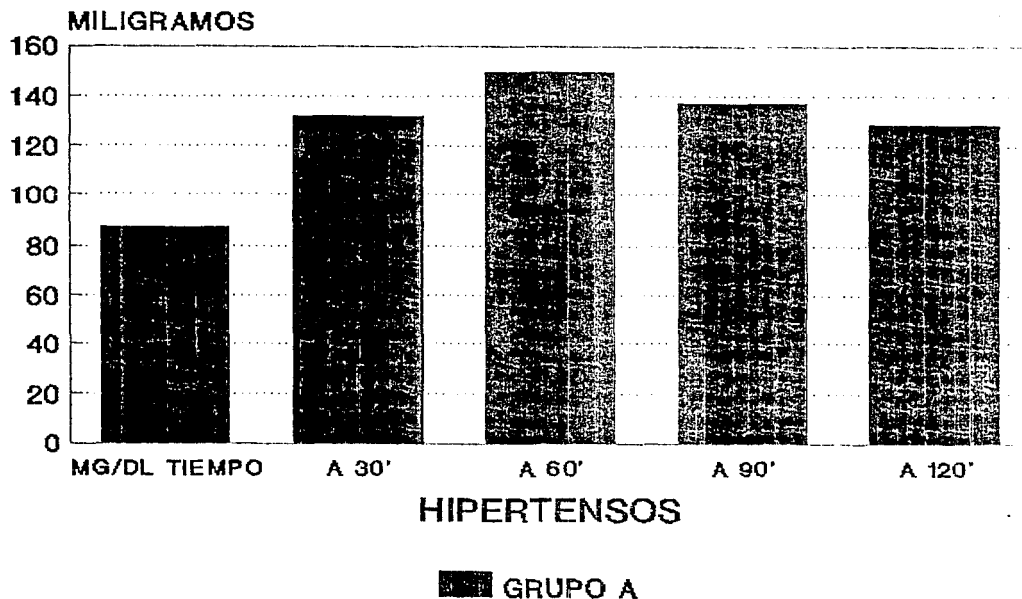


MASCULINO  
53.8

PORCENTAJES

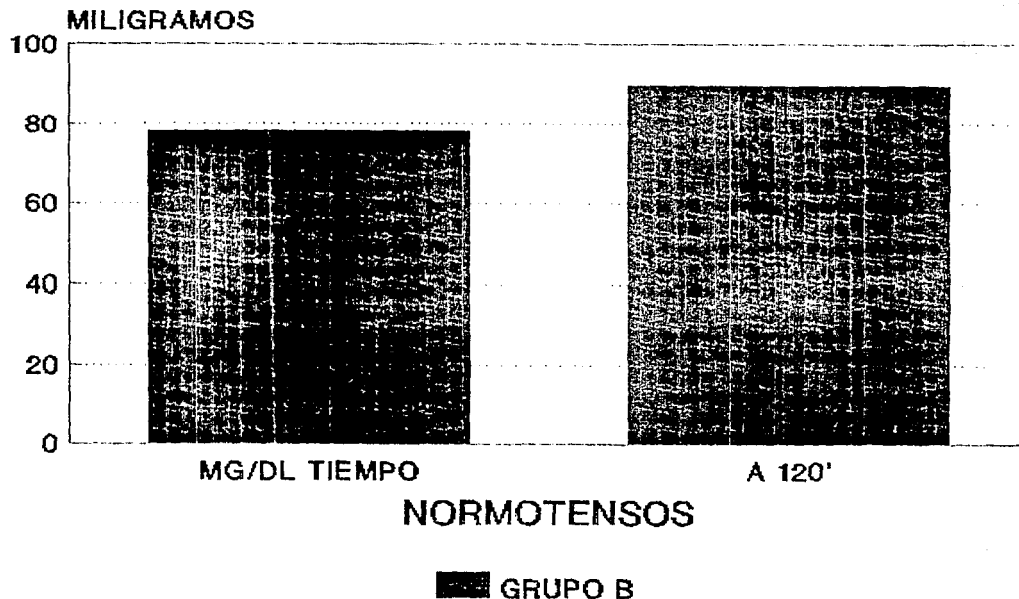
FUENTE: CLINICA DR. IGNACIO CHAVEZ

# DIST. DE LA CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA



FUENTE: CLINICA DR. IGNACIO CHAVEZ

# DIST. DE LA CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA



FUENTE: CLINICA DR. IGNACIO CHAVEZ



## B I B L I O G R A F I A

- 1.- P. Aarmario Garcia, B. Hernández del Rey. J.M. Garilla Raso. *Obesidad e Hipertensión Arterial*  
Rev. Clin. Española 1990 Vol. 187 No.5 pág.223-227.
- 2.- Alberto Lifehitz Guinzberg.  
*El Síndrome X*  
Rev. Méd. IMSS (Méx.) 1991 Vol. 29 No.9 pág. 221-224
- 3.- Alfredo Quiñones Galván y Eleuterio Ferrannini.  
*La Resistencia a la insulina mecanismo e implicaciones clínicas en seres humanos.*  
Rev. Méd. IMSS (Méx.) 1991 Vol. 29 No.1 pág.14-23.
- 4.- Beisin E.  
*Sodium and Obesity in the pathogenesis of hypertension.*  
Am. J. Hypertens, Feb. 1990 Vol.3 No.2 pág. 164-167.
- 5.- Co-Chairmen Joseph L. Izzo,WoksHhop III-INSULIN RESISTENCE IS IT TRULY THE LINK?  
THE American J. of Medicine Feb. 21 1991 Vol.90 No.21 pág.2A-26S y 2A-31S. (suppl 2A).
- 6.- Dietz G.; Wicklmary M. *Essential Hypertension and Diabetes Mellitus* Fortechr Med. Feb. 1990 Vol. 108 No. 6 pág. 103-106.
- 7.- Eduardo López de Nozales Gómez.  
*Factores de Riesgo Vascular en el Hipertenso.*  
991 Vol. II pág. 102-106.
- 8.- Eleuterio Ferrannini, M. D. and Andrea Natal, M.D.  
*Essential Hypertension, Metabolis disorders, and insulin resistance.* AM. Hear. J. Abril 1991 Vol. 121 No.4 pág.1274-1282.
- 9.- Ferrari P, Weidmann P.

- Insulin Sensitivity in humans alterations during drug administration and in essential hypertension/  
Miner-Electrolyte-Metab. 1990 Vol. 16 No.1 pág. 16-24.
- 10.- Gerald M. Reaven.  
Resistencia a la insulina y desarrollo de la enfermedad cardiovascular.  
Diabetes Care Vol. 14 No.6 Junio 1991 pág. 480-485.
- 11.- Gerald M. Reaven, M.D. Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, and Hypertriglyceridemia in the etiology and clinical course of Hypertension.  
The Am. J. of Medicine Feb.21 1991 Vol.90 pág.2A-7S y 2A-12S. (suppl2A).
- 12.- Hansol Lithell, M.D. PhD. Effect of Antihypertensive Drugs on insulin, Glucose, and Lipid Metabolism.  
Diabetes Care March 1991 Vol.14 No.3 pág. 203-209.
- 13.- Lewis Landeberg, M.D.  
Insulin and Hypertension Lessons from obesity.  
The New England J. of Medicine Aug. 1987 Vol.317 No.6 pág.378-379.
- 14.- Eleuterio Ferrannini, Steve M.Haffner.  
Essential Hypertension and Insulin -Resistance State.  
J. Cardiovasc. Pharmacol. Vol.15 (suppl.5) 1990 S18-S25.
- 15.- William B. Kannel, M.D. MPH, Peter Wt. Wilson, M.D.,  
The epidemiology of impaired glucose and hypertension.  
Am. Heart. J. April 1991 vol. 121 pág. 1268-1273.