

11227

24.
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL CENTRO MÉDICO LA RAZA

RESISTENCIA A LA INSULINA EN PERSONAS
APARENTEMENTE SANAS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DRA. NORMA ISABEL LEYVA LEÓN

0271150



MÉXICO, D.F.

1999

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 esta 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.

Dr. Emilio Escobar Picasso

Jefe del departamento de Enseñanza e Investigación
Hospital General Centro Médico la Raza

Dr. Enrique Marquez Sanchez

Jefe del Servicio de Medicina Interna
Hospital General Centro Médico la Raza

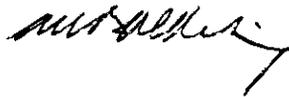


Dr. Leonel Villa Caballero

Titular del curso de especialización en Medicina Interna
Hospital General Centro Médico la Raza

Dr. Alfonso Nava Baldit

Asesor de tesis
Médico de base en Medicina Interna
Hospital General Centro Médico la Raza



A mis padres: Juan e Isabel, por el inmenso amor que siempre me han dado. Con orgullo, respeto y gratitud, - por darme la oportunidad de ser alguien en la vida

A mis hermanos: Juan Carlos, Marco Antonio y Juan Alberto, por el cariño y el apoyo que siempre me han brindado.

A mis amigos: Por su comprensión, aliento y motivación para superarme.

A mis maestros: que tanto me han enseñado y contribuido en mi formación, por su ayuda desinteresada, recomendaciones y consejos. Gracias

A todos los que me brindaron apoyo en su momento

M I L G R A C I A S

I N D I C E

I.	TITULO	1
II.	INTRODUCCION	2
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
IV.	ANTECEDENTES	4
V.	JUSTIFICACION	9
VI.	HIPOTESIS	10
VII.	OBJETIVOS	11
VIII.	DISEÑO	12
IX.	RECURSOS	15
X.	ASPECTOS ETICOS	15
XI.	RESULTADOS	16
XII.	DISCUSION.	24
XIII.	BIBLIOGRAFIA	27

T I T U L O

Frecuencia de resistencia a la insulina

en personas aparentemente sanas

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

Durante las últimas dos décadas se ha presentado un notable avance en el conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares que sustentan las distintas acciones de la insulina, la cual se considera como la hormona central de la regulación metabólica (1).

El interés por conocer los detalles de los mecanismos moleculares de la acción de la insulina se ha intensificado por la prevalencia de la resistencia a la insulina y por el hecho de que ésta juega un papel esencial en la patogénesis de muchos trastornos metabólicos, incluyendo obesidad (9,24,25,45,55), hiperlipidemia (2,15,19,38,47,48,49), hiperandrogenismo ovárico Diabetes Mellitus e Hipertensión arterial (1,2,3,4,15,16,17,19,21,22,23,29,31,36,47,50,51,55,57,60).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la frecuencia de la resistencia a la
insulina en personas aparentemente sanas ?

A N T E C E D E N T E S

A través de sus acciones integrales sobre el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos, la insulina ejerce un efecto predominante sobre la regulación de la homeostasis de la glucosa (5). Estos efectos glucorreguladores se ejercen de manera predominante en los tejidos hepático, muscular y adiposo (1,5,-34).

Las distintas acciones de la insulina se inicia mediante su interacción con un receptor transmembrana específico de proteínas. Este receptor se degrada en dos subunidades: alfa (α) que confiere unión a la insulina de alta afinidad y la beta (β) que es responsable de la transmisión de la señal de la insulina al interior de la célula (1,6,10). El receptor de la insulina tirosina cinasa, la expresión del segundo mensajero y la acción de la proteín cinasa C, pueden mediar algunos efectos tales como la translocación y la activación de proteínas transportadoras de glucosa (7,18,53,54).

En vista del papel primordial de los receptores de la insulina en la mediación de sus acciones, es de esperarse que su número y función se encuentren estrechamente regulados (1,6,7).

Además de la insulina misma otros factores fisiológicos, incluyendo ejercicio, dieta, hormonas (hormona de crecimiento y

esteroides principalmente), pueden modificar el número de receptores y por consiguiente su actividad en los diferentes tejidos (1,8,14,35,37,59).

Los mecanismos moleculares descritos para explicar la resistencia a la insulina se inicia con la unión de la insulina a su receptor, incluyendo cambios en la fosforilación del receptor y defectos en el propio receptor, autoanticuerpos hacia el receptor y la presencia de una hormona circulante, la amilina (1,53,34,54).

La resistencia a la insulina, descrita por Himsworth en el año de 1936 (9), se define como una respuesta biológica subnormal a una determinada concentración de insulina (1,4,17). La característica de la resistencia a la insulina es que hay un nivel circulante de insulina elevado, constituyendo la hiperinsulinemia, que se origina por aumento de la secreción de insulina por las células β pancreáticas y por el deterioro de la depuración de la insulina mediada por receptores de células blanco periféricas resistentes a su efecto (1,10,16,17).

Los mecanismos celulares de la resistencia a la insulina incluyen: a) defectos intrínsecos o primarios en la sensibilidad de las células blanco. Debido a que la acción de la insulina implica muchos productos de los genes (13), esos defectos de las células blanco podrían deberse a mutaciones (11,12), que afectan cualquiera de las proteínas entre el receptor y las proteínas finales reguladas por la insulina (1,7,8,11,12). Esos trastornos tienen patrones tanto dominantes como recesivos de la herencia (1,12).

Recientemente se ha estudiado la relación existente entre la insulina y el magnesio -importante ion cofactor de muchas enzimas-. Particularmente se ha demostrado que el magnesio juega - un papel de segundo mensajero para la acción de la insulina; - por otro lado la insulina en sí es un importante factor regulador de la acumulación de magnesio intracelular. Por ello se - ha propuesto que un contenido bajo de magnesio intracelular puede contribuir a la respuesta inadecuada y acción de la insulina (resistencia a insulina), asociándose a otros trastornos como son la D.M. y la HAS (38).

b) Los factores secundarios que afectan la sensibilidad del tejido blanco, incluyen los hormonales, infecciosos, estrés, - ayuno, embarazo, pubertad, envejecimiento (10,14,17,41,42,43, - 44).

Se considera la resistencia a la insulina como un síndrome multifactorial que puede manifestarse de diferentes formas, dependiendo de la carga genética particular de cada individuo (11, 13,17,37); y que ocurre con alta frecuencia en la población - general (4,16,17).

Reaven ha puntualizado recientemente que un 20% de la población general cursa con resistencia a la insulina (4,16,17,19, 22). Sin embargo en la mayoría de individuos la expresión fenotípica del gen es indetectable y raramente su contraparte - bioquímica - la hiperinsulinemia- es detectada, ya que la medición de la concentración de insulina plasmática no se realiza rutinariamente. Cuando el gen de la resistencia a la insulina

existe aunado a otro gen, por ejemplo el de la DM o HAS, la expresión fenotípica asume las características de este último (2,17).

La hiperinsulinemia, como respuesta compensatoria parcial a la resistencia a la insulina, no se manifiesta de igual manera en todos los tejidos insulino-sensitivos (9): a nivel renal la insulina promueve la absorción tubular renal del sodio y agua, controbuyendo al desarrollo de la HAS (1,20,21,47,52). En el músculo liso vaascular, la insulina interactua con el factor de crecimiento semejante a la insulina (FG-I), induciendo la proliferación de células endoteliales y posterior desarrollo de aterosclerosis (1,2,4,5,15,17,19,47,50,51,55,56,60). Además de originar el desarrollo de la placa ateromatosa, la hiperinsulinemia inhibe la reabsorción de las placas formadas (4,17). A nivel del sistema nervioso simpático induce el aumento de niveles plasmáticos de epinefrina y norepinefrina con la estimulación subsecuente del sistema cardiovascular (aumento del gasto cardiaco y las resistencias periféricas), reabsorción tubular renal de Na y agua, vasoconstricción renal y estimulación de la secreción de renina, contribuyendo todo ello al desarrollo de la HAS (17,20,21,23,46,52).

En el tejido hepático la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia dan lugar al aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos, disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumento en la síntesis de lipoproteínas de muy baja, intermedia y baja densidad (VLDL,IDL,LDL) (35,38,39,48,49), constituyendo todo ello, un bien conocido factor de riesgo para

desarrollar enfermedad arterial coronaria y complicaciones macrovasculares (1,2,4,5,6,15,17,22,23,24,46,51,55,60).

En el tejido adiposo se ha descrito aumento de la liberación de ácidos grasos libres, principalmente a nivel de tejido graso abdominal, llevando al aumento de su oxidación y la disminución de la sensibilidad de la insulina (39,40). Con un incremento de peso de 30% sobre el peso ideal, se calcula que la sensibilidad a insulina se disminuye un 30-40%, lo que estimula la sobreproducción de insulina por células pancreáticas, llevando a la hiperinsulinemia (4,17,57). En estas condiciones el más ligero desconsenso en la secreción de insulina resulta en el desarrollo de franca diabetes mellitus (12,25,37,41,47,57). También se ha observado que la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia se asocian a la fibrinólisis y aumento de los niveles plasmáticos del factor inhibidor del plasminógeno, lo que a su vez se asocia a enfermedades macrovasculares y enfermedad arterial coronaria (1,26,27,28,33).

Con el conocimiento de que la resistencia a la insulina es un complejo grupo de alteraciones y anormalidades bioquímicas, nos damos cuenta de la importancia que esto tiene en varias especialidades médicas, a fin de esclarecer el mecanismo responsable y buscar el desarrollo de una nueva clase de medicamentos "sensibilizadores de insulina", lo que incrementaría la utilización de esa insulina, regularizando el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas (4,17).

J U S T I F I C A C I O N

Sabemos que la resistencia a la insulina es un trastorno del metabolismo que ocurre con alta frecuencia en la población general, incluyendo individuos sanos (4,19,22). Se ha descrito una relación inversa entre la edad y la disminución de la sensibilidad a la insulina (14), sin embargo, se ha encontrado gran variabilidad aún en el mismo grupo de edad, lo que sugiere su etiología multifactorial.

En la mayoría de la gente, el incremento en la concentración plasmática de insulina ocasiona mínima o ninguna consecuencia; sin embargo cuando hay predisposición genética (37), la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia secundaria, pueden tener consecuencias clínicas importantes tales como la DM, HAS, hiperlipidemia, aterosclerosis, macroangiopatías y enfermedad arterial coronaria (1,2,15,19,47,50,51,58,56).

Por lo antes expuesto considero importante determinar la frecuencia de la resistencia a la insulina en la población aparentemente sana, así como los factores predisponentes, a fin de hacer profilaxis y/o dar tratamiento oportuno a cualquiera de las patologías relacionadas.

H I P O T E S I S

La resistencia a la insulina se presenta frecuentemente

en personas aparentemente sanas.

O B J E T I V O S

General

Conocer cuál es la frecuencia con que se presenta la resistencia a la insulina en personas aparentemente sanas.

Específico

Conocer los factores de riesgo que se asocian a la presencia de resistencia a la insulina en personas aparentemente sanas.

D I S E Ñ O

A) Tipo de estudio

El estudio es tipo prospectivo, transversal, descriptivo y observacional.

B) Universo de trabajo

Se incluye un total de 30 personas aparentemente sanas, - captadas en el HE CMR, seleccionadas al azar.

- * Criterios de inclusión:
1. mayores de 45 años de edad
 2. sexo masculino o femenino
 3. clínicamente sanos

- * Criterios de no inclusión:
1. menores de 45 años
 2. antecedente de enfermedad crónico-degenerativa
 3. no aceptación del paciente

C) VARIABLES DEL ESTUDIO

* Dependiente: Resistencia a la insulina, determinada por el cociente glucosa/insulina, donde resultados menores de 6 indican la presencia de resistencia a la insulina.

* Independiente: Personas mayores de 45 años aparentemente sanas
Índice de masa corporal, siendo límite normal de 27 para ambos sexos.
Edad
Sexo
Antecedentes heredo-familiares

D) FUENTE DE INFORMACIÓN

Es fuente primaria, obtenida directamente de las personas incluidas en el estudio.

E) LÍMITES

El estudio se desarrolló en instalaciones del Hospital de Especialidades C.M.R. durante el mes de febrero de 1994.

F) Metodología

Se seleccionaron al azar 30 personas aparentemente sanas que se encontraban en el Hospital de Especialidades Centro Médico la Raza. Previa aceptación de su inclusión al estudio, se les aplicó una encuesta obteniendo datos generales -edad, sexo, ocupación, actividad física, toxicomanías y antecedentes familiares-. Se obtuvo peso y talla determinando el índice de masa corporal (IMC), siendo límite normal hasta 27. Se tomaron muestras de sangre en ayuno para determinar niveles séricos de glucosa, colesterol y triglicéridos por técnicas convencionales; una segunda muestra para determinación de insulina por radioinmunoanálisis (RIA).

Una vez obtenidos los resultados se determinó la relación $\frac{\text{glucosa mg/dl}}{\text{insulina mU/ml}}$ donde los resultados menores de 6 indican la presencia de resistencia a la insulina.

G) Análisis estadístico

Se realizó análisis de varianza, frecuencias, porcentajes proporciones y la T de Student.

R E C U R S O S

* Humanos:

Asesor de tesis, un investigador (R3 MI), personal de laboratorio y de medicina nuclear, y el grupo de estudio.

* Materiales:

Instrumento de registro, báscula con estadímetro, material de laboratorio para determinaciones séricas de insulina y QS.

* Financieros:

Los proporcionados por el investigador para la elaboración de los registros y de la investigación en general.

ASPECTOS ETICOS

Este estudio de investigación se apega a las normas éticas internacionales aprobadas por la Declaración de Helsinki, - Tokio. Se ajusta a la Ley General de Salud de la República - Mexicana.

R E S U L T A D O S

Se estudiaron un total de 30 personas aparentemente sanas, captadas en la consulta externa del HE CMR; 19 mujeres (63%) y 11 hombres (37%), con edad promedio de 54.4 años (rango de 45 a 77). Se encontró antecedente de tabaquismo y sedentarismo en 16 personas (53%). De los antecedentes heredo-familiares se reportaron como negativos en 10 personas (30%), con Diabetes Mellitus en 13 (43%), con Hipertensión arterial sistémica en 4 (14%), con DM e HAS I (3%) y con Cáncer en 3 personas (10%).

De la relación peso/talla² o índice de masa corporal, obtuvimos que en 21 personas fue ≤ 27 (12 mujeres y 9 hombres); en 9 fue > 27 (7 mujeres y 2 hombres).

De los exámenes de laboratorio encontramos que los niveles séricos de insulina fueron normales y muy variables, sin relación con la edad, con rango de 4.6 a 26 mU/ml. Los niveles de glucosa también fueron normales, excepto en una persona reportada en 200 mg/dl. De la relación glucosa/insulina se obtuvo que en 9 personas (30%), 5 mujeres y 4 hombres, fue menor de 6, indicativo de resistencia a la insulina.

Se reportó hipercolesterolemia en 7 personas (23%), e hipertrigliceridemia en 10 (33%).

De los pacientes identificados con resistencia a la insulina encontramos predominio en sexo femenino, con relación 1.2:1. sin predominio de edad, con antecedentes HF de DM en 3 casos - de HAS en dos y de Cancer en 3. El indice de masa corporal - fue mayor de 27 en 4 casos (3mujeres y 1 hombre). Se identificó hipercolesterolemia en 3 casos, hipertrigliceridemia en 4, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en 2 casos,

En nuestro estudio obtuvimos que el un 30% de la población general se presenta resistencia a la insulina; sin embargo comparandolo con un grupo problema con cardiopatía isquémica, y mediante los métodos estadísticos de T de Student, la suma de rangos de Wilcoxon y Krukall Wallis no es significativo.

Observamos que nuestros casos de resistencia a la insulina se asociaron con antecedentes heredofamiliares, con obesidad (por IMC mayor de 27), en 50% de los casos con tabaquismo y sedentarismo. No encontramos relación entre niveles plasmáticos de insulina, relación glucosa/insulina y la edad de los sujetos estudiados. Por otro lado sólo encontramos dislipidemia en cuatro de los casos con resistencia a la insulina.

En conclusión, podemos decir que la resistencia a la insulina es frecuente en la población general que aparentemente es sana, pero significativa cuando se compara con grupo problema, y que como se refiere en la bibliografía encontramos asociación con predisposición genética, obesidad, sedentarismo y dislipidemia.

Características de la población aparentemente sana estudiada

No	sexo	edad	AHF	tab	IMC	HC	HT	Insulina mU/ml	G/I
1	F	49a	DFM	-	26	+	+	7.4	10.4
2	F	51	DM	+	34	+	+	5.0	20.6
3	F	77	DM	-	27	-	-	26	3.6
4	F	45	DM	-	24	-	-	4.7	15
5	F	65	DM	-	25	-	+	7.4	15
6	F	45	Ca	+	29	-	+	19.7	3.7
7	F	56	DM	-	28	-	-	17.2	4.8
8	F	49	DM	+	30	-	+	9.3	9.4
9	F	67	-	+	27	-	-	6.6	15.9
10	F	72	-	+	24	-	+	9.9	8.8
11	F	75	DM	-	30	-	-	13	16
12	F	70	-	-	30	-	-	18.	5.4
13	F	49	DM	-	25	+	-	5.8	14.4
14	F	58	DM	-	23	-	-	14.4	6.3
15	F	45	DM	-	28	-	-	9	8.7
16	F	52	-	-	25	-	-	6	15
17	F	45	HAS	-	26	-	-	14	5.7
18	F	46	-	+	26	-	+	9.0	10
19	F	65-	-	-	27	-	-	7.0	12

No	sexo	edad	AHF	Tab	IMC	HC	HT	insulina mU/ml	G/I
20	M	46	Ca	+	26	-	-	17	4.8
21	M	45	Ca	+	25	+	-	21	4.0
22	M	69	DM/HAS	+	25	+	+	17	4.5
23	M	48	HAS	+	26	-	-	12	7.5
24	M	62	DM	+	27	-	-	14	6.2
25	M	56	HAS	+	29	-	+	11	8.9
26	M	57	-	+	30	+	+	17	5.8
27	M	48	-	+	25	-	-	9	9.7
28	M	67	-	+	27	+	-	17	6.0
29	M	49	HAS	+	27	-	-	7.4	12.7
30	M	47	-	+	27	-	-	5	18

AHF= antecedentes heredo-familiares

Tab= tabaquismo

IMC= indice de masa corporal

HC= hipercolesterolemia

HT= hipertrigliceridemia

G/I= relación glucosa/insulina

Resistencia a la insulina en 9 casos identificados en personas aparentemente sanas de la población general.

No	sexo	edad	AHF	Tabaq	IMC	HC	HT	Insul	G/I
1	F	77a	DM	-	27	-	-	26	3.6
2	F	45	Ca	-	29	-	+	19.7	3.7
3	F	56	DM	+	28	-	-	17	4.8
4	F	70	--	-	30	-	-	18	5.4
5	F	45	HAS	-	26	-	-	14	5.7
6	M	45	Ca	+	25	+	-	21	4.0
7	M	46	Ca	+	26	-	-	17	4.8
8	M	69	DM/HAS	+	25	+	+	17	4.5
9	M	57	-	+	30	+	+	17	5.8

G/I= relación glucosa/insulina

AHF= antecedentes heredo-familiares

Tabaq= tabaquismo

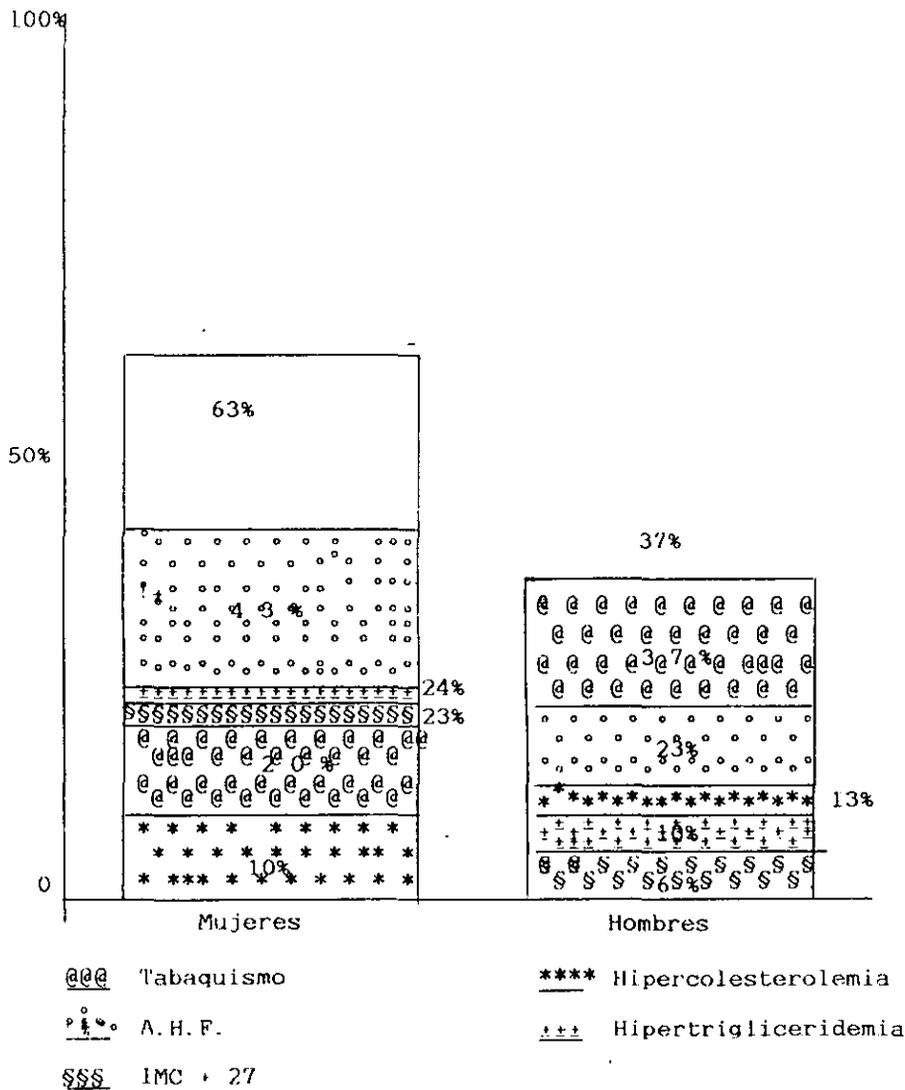
IMC= índice de masa corporal

HC= hipercolesterolemia

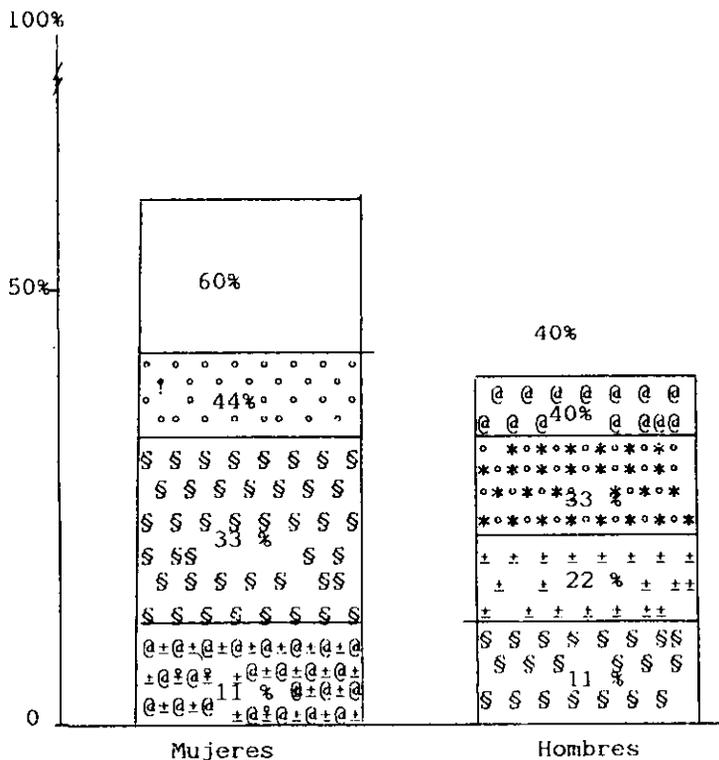
HT= hipertrigliceridemia

Insul= insulina

Porcentaje de presentación de factores de riesgo identificados en la población estudiada.



Porcentaje de presentación de factores de riesgo en la población identificada con resistencia a la insulina



- @@@ Tabaquismo
- ooo Antec. heredo-familiares
- \$\$\$ IMC +27
- *** Hipercolesterolemia
- +++ Hipertrigliceridemia

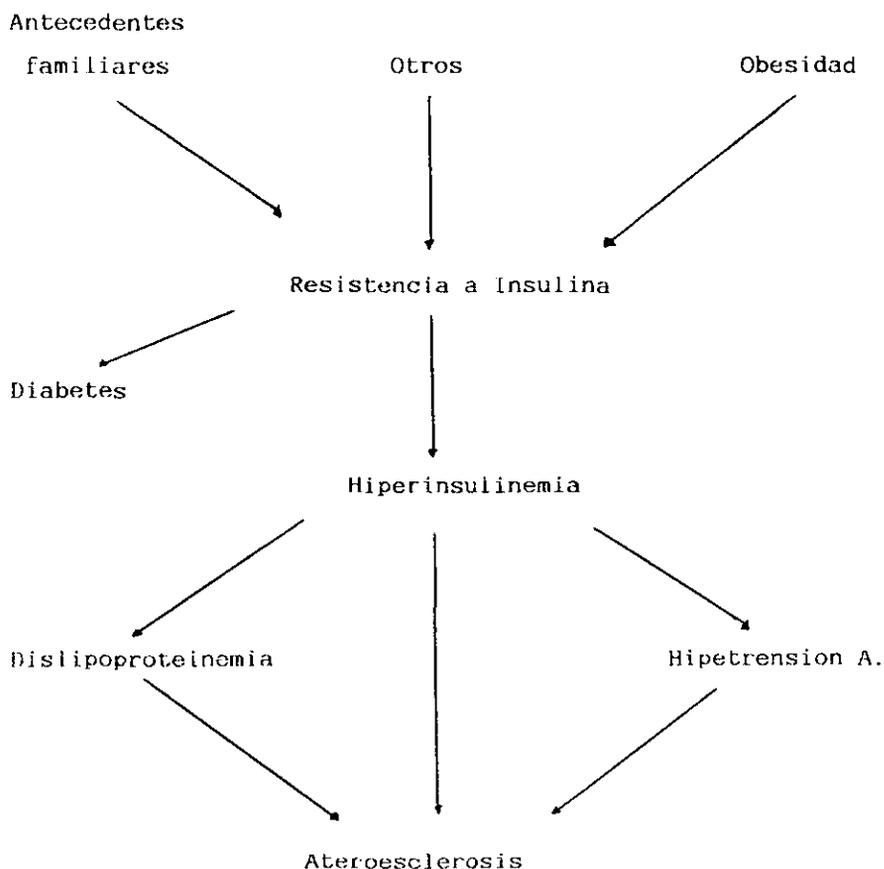
D I S C U S I O N

La resistencia a la insulina, una de las características metabólicas observadas en personas obesas, ha sido indentificada recientemente en personas aparentemente sanas y con peso corporal normal (9,22). En estos sujetos con resistencia a la insulina se ha encontrado hipertrigliceridemia, dismninución de liporpoteínas de alta densidad, elevación de las liporpoteínas de baja densidad y en algunos de ellos hiperinsulinemia. De hecho, los sujetos identificados con resistencia a la insulina y peso normal, han aumentado su grasa corporal cuando son comparados con sujetos insulino-sensitivos y con indice de masa corporal semejante (9).

Se ha demostrado que la resistencia a la insulina y la subsecuente hiperinsulinemia tienen una correlación predictiva - independiente con la enfermedad cardiovascular; aunado al conocimiento de que la insulina tiene acción biológica sobre el - metabolismo de lípidos, carbohidratos, proteínas, el tejido - muscular liso arterial y al regulación del sodio a nivel renal se ha propuesto que la anoprmalidad primaria es la hiperinsulinemia -secundaria a la resistencia a la insulina-, y que la dislipoproteinemia, aterosclerosis e hipertensión arterial - son fenómenos secundarios. La identificación de personas aparentemente sanas, con peso corporal normal y con resistencia a

la insulina apoyan esa propuesta (2.3,9,61).

Se puede estructurar un diagrama que muestra , en forma simple, la interrelación entre la resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, aterosclerosis y sus principales factores - de riesgo:



Una vez identificada la resistencia a la insulina, se debe iniciar una dieta balanceada y un programa de ejercicios bien estructurado. La actividad y pérdida de peso incrementa la acción de la insulina y disminuye los factores de riesgo para aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria en personas obesas, por lo tanto es razonable pensar que tenga el mismo efecto en personas con resistencia a la insulina y peso corporal normal. Aún no es posible prescribir medicamentos que incrementen la sensibilidad a la insulina sin un potencial hipoglicemia. Un mejor conocimiento de la patogenesis de la resistencia a la insulina en estos sujetos aparentemente sanos, se requiere antes de diseñar tratamientos farmacológicos efectivos.

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

1. Moller D, Flier J. Insulin resistance: mechanism, syndroms and implications. *N Engl J Med*, 1991;325:938-47.
2. Ferrari P, Weidmann P, Shaw S. and Guiachino D. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med*, 1991;91: 589-96.
3. Lager L. The insulin antagonistic effect of counterregulatory hormones. *J Intern Med*, 1991;229:41-47.
4. Eawers J. Insulin resistance, hyperinsulinemia, dyslipidemia, hypertension and accelerated atherosclerosis. *J Clin - Pharmacol*, 1992;32:529-35.
5. Cryer P. Regulation of glucose metabolism in man. *J Intern Med*, 1991;229:31-39.
6. Rosen O.M. Structure and function of insulin receptors. *Diabetes*, 1989;38:1508-11.
7. McClain D.A. Insulin action in cells expressing truncated or kinase-defective insulin receptors. *Diabetes Care*, 1990; 13:302-5.
8. Shimada F, Taira M. and Suzuky Y. Human diabetes associated with partial deletion of insulin-receptor gene. *Lancet* - 1990;335:1179-82.
9. Caro J. Insulin resistance in obese and nonobese man. *J. Clin Endocrin & Metabol*, 1991;73:691-96.

10. Lonnorth P. Regulation of insulin action at cellular level
J Intern Med, 1991; 229: 23-29.
11. Kadowaki T, Kadowaki H, Rechler M. et al. Five mutant alleles
of the insulin receptor gene in patient with genetic forms
of insulin resistance. J Clin Invest, 1990; 86: 254-64.
12. Odawara M, Yamamoto R. Human diabetes associated with mu-
tation in the tyrosine kinase domain of the insulin recep-
tor. Science, 1989; 245: 66-68.
13. Kahn B, Flier J. Regulation of glucose-transporter gene -
expression in vitro. Diabetes, 1990; 13: 548-64.
14. Fink R, Kolterman O, Kao M. and Olefsky J. The role of -
the glucose transport system in the postreceptor defect in
insulin action associated with human aging. J Clin -
Endocrinol Metab, 1984; 58: 290-95.
15. Reaven G.M, Hoffman B. Hypertension as a disease carbo-
hydrate and lipid metabolism in patients with hypertension.
Am J Med, 1989; 87: 2s-6s.
16. Eriksson J, Franssil K, Ekstrand A. et al. Early metabolic
in persons at increased risk for non-insulin dependent Dia-
betes Mellitus. N Eng J Med, 1989; 321: 337-43.
17. DeFronzo R, Ferrannini E. A multifaceted syndrome respon-
sible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and
atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care, 1991;
14: 173-94.
18. Lonroth P. Regulation of insulin action at the cellular
level. J Intern Med, 1991; 229: 23-29.

19. Kaplan N. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med*, 1989; 149: 1514-19.
20. Gans R and Donker A. Insulin and blood pressure regulation. *J Intern Med*, 1991; 229: 49-64.
21. Haffner S, Fong D, Hazuda H. et al. Hyperinsulinemia, upper body adiposity and cardiocascular risk factors in non-diabetics. *Metabolism*, 1988; 37: 338-45.
22. Reaven G.M. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988; 37: 1595-607.
23. Smith U, Gudbjörnsdottir and Landin. Hypertension as a metabolic disorder. *J Intern Med*, 1991; 229: 1-7.
24. Golay A, Felber J, Jequier E, DeFronzo R, Ferrannini. Metabolic basis of obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes*, 1988; 4: 727-47.
25. Felber J, Golay A, Meyer H. et al. Role of lipid oxidation in pathogenesis of insulin resistance of obesity and type II diabetes. *Diabetes*, 1987; 36: 1341-50.
26. Almer L. Fibrinolytic disorders in Diabetes Mellitus. *Diabetes*, 1988; 14: 519-22.
27. Landin K, Tengborn I and Smith U. Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor (PAI-I) in hypertension - *J Intern Med*, 1990; 227: 273-78. 3
28. Hamstern A, Faire U, Walldius G. et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma. *Lancet*, 1987; ii: 3-9.

29. Berne C. Insulin resistance in hypertension- a relationship with consequences? *J Intern Med*,1991;229:65-73.
30. Propuesta de lineamiento para la investigación biomédica en seres humanos. *Rev Gastroenterol Mex*,1988;52:34-37.
31. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R. et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Eng J Med*,1987;317:350-56.
32. Ferrannini E, Haffner S, Mitchel B. and Stern M. Hyperinsulinemia:the key feature of cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*,1991;34:416-22.
33. Scheider T, Nordt T. and Sobel B. Attenuated fibrinolysis and accelerated atherogenesis in type II diabetic patients. *Diabetes*,1993;42:1-7.
34. Pillay T. and Makgoba M. Molecular mechanisms of insulin resistance. *S Afr Med J*,1991;79:607-13.
35. Kern M, Tapscott E. and Downes D. Insulin resistance by high fat feeding is only partially reversed by exercise - training. *Arch Eur J Physiol*,1990;417:79-83.
36. Sowers J. Insulin resistance and hypertension. *Moll Cell - Endocrinol*,1990;74:87-89.
37. Clarke B. Pathophysiology of type II diabetes. *Pract - Diabetes*,1990;7:197-98.
38. Paolisso C, Scheen A, D'Onofrio F. and Lefebvre P. Magnesium and glucose homeostasis. *Diabetologia*,1990;33:511-14.
39. Groop L, Saloranta C. Shanb M. The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in - obesity. *J Clin Endocrinol Metab*,1991;72:96-107.

40. Rebuffe-Scrive, Anderson B, Olbe L and Björntrop P. Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots in severely obese men and women. *Metab Clin Exp*,1990;39:1021-25.
41. Pagano G. and Bruno G. Epidemiology and pathogenesis of diabetes in the elderly. *Arch Gerontol Geriatric*,1991;12:209-18.
42. Cacciatori V. Bora E. and Travia D. Comparison of elderly diabetes and mature age diabetes. *Arch Gerontol Geriatric* 1991;12:223-26.
43. Insulin resistance in the elderly. *Nutr Rev*,1991;49:257-8.
44. Amiel S, Caprio S, Sherwin R. et al. Insulin resistance of puberty. *J.Clin Endocrinol Metab*,1991;72:277-82.
45. O'Dea K. Westernisation, insulin resistance and diabetes in australian aborigens. *Med J Aus*,1991;115:258-64.
46. Paolisso G, De Raa S, Marrazzo G et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patient with chronic congestive heart failure. *Metab Clin Exp*,1991;40:972-77.
47. Reaven G.M. Resistance to insulin-stimulated glucose uptake and hyperinsulinemia. *Diabete Metabol*,1991;17:78-86.
48. Fruchart J. Insulin-resistance and lipoprotein abnormalities. *Fra Diabete-Metabol*,1991;17:244-48.
49. Eriksson J, Saloranta C, Widen E. et al. Non-esterified fatty acids do not contribute to insulin resistance. *Diabetologia*,1991;34:192-97.
50. Stout R.W. Insulin as a mitogenic factor: Role in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Med*,1991;90:62-65.

51. DeFronzo R. and Ferrannini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 1991;14:173-94.
52. Daly P and Landsberg L. Hypertension in obesity and NIDDM: Role of insulin and sympathetic nervous system. *Diabetes Care*, 1991;14:240-48.
53. Suzuki Y, Hashimoto N, Shimada F. et al. Defects in insulin binding and receptor kinase in cells from woman with type A insulin resistance and from her family. *Diabetologia*, 1991, 14:240-48.
54. Kida Y, Nyomba B, Bogardus C. and Mott D. Defective insulin response of cyclic adenosine monophosphate-dependent protein kinase in insulin-resistant humans. *J Clin Invest* 1991, 87:673-79.
55. McKeigue P, Shah B. and Marmot M. Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. *Lancet*, 1991;337:382-86.
56. Dean J, Jones D, Hutchison S. et al. Hyperinsulinemia and microvascular angina (Syndrome X). *Lancet*, 1991;337:456-57
57. Saad M, Knowler W, Pettitt D. et al. A two-step model for development of non-insulin dependent diabetes. *Am J Med*, 1991;90:229-35.
58. Reaven G.M. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia and hypertension. *Diabetes Care*, 1991;14:195-202.

59. Storlein L, Jenkins A, Chisholm D. et al. Influence of dietary fat composition on development of insulin resistance. *Diabetes*, 1991;40:280-89.
60. Ferrannini E, Haffner S, Mitchell B. and Stern M. Hyperinsulinemia: the key feature of cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*, 1991;34:426-22.
61. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M and Reaven G. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia. *N Eng J Med*, 1989;320:702-706.

o