ISSN 0025-7680

ARTICULO ESPECIAL

MEDICINA (Buenos Aires) 1996; 56: 183-194

SINDROME METABOLICO DE RIESGO VASCULAR E HIPERTENSION ARTERIAL

ALFREDO OSVALDO WASSERMANN, CRISTINA PATRICIA GROSSO

Comité de Hipertensión, Hospital Municipal de Vicente López, Dr. Bernardo A. Houssay, Buenos Aires

Resumen La hipertensión se asocia a alteraciones metabólicas vinculables a hiperinsulinemia, como posibles resultantes de nuestros hábitos de vida. Las relaciones entre obesidad central, hiperinsulinemia, actividad simpática, dislipemia, aterosclerosis, retención de sodio, reactividad vascular alterada e hipertensión, permiten establecer nexos fisiopatológicos que no son exhaustivamente comprendidos en la actualidad, pero con probable implicación etiológica. Aun sin establecer un puente entre la obesidad y la hipertensión a través de la hiperinsulinemia, el síndrome metabólico condiciona incremento tanto del riesgo vascular como de la presión arterial, y nos hace reconsiderar la definición de hipertensión esencial en estos pacientes.

Palabras clave: síndrome metabólico, riesgo vascular, hiperinsulinemia, resistencia insulínica, obesidad, hipertensión arterial

Los estudios epidemiológicos y guías de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) destacan con intensidad creciente la relación de esta entidad con variables metabólicas cuya expresión fenotípica parece vincularse a los hábitos de vida[1, 2].

Estas relaciones resultan evidentes en el Estudio del Corazón de San Antonio, en el cual se halló que el 75% de los pacientes tenían alguna alteración bioquímica ligada al metabolismo hidrocarbonado o lipídico, u obesidad asociada a la hipertensión. En especial, la presión arterial diastólica resultó directamente relacionada con la insulinemia tanto en ayunas como posterior a la sobrecarga de glucosa, aun después de realizar ajustes por edad, sexo, índice de masa corporal, relación entre la circunferencia del talle y circunferencia glútea (CT/CG), etnicidad y glucemia[3].

Desde que se dispone de la posibilidad de determinar la concentración sérica de insulina, se pudo establecer la presencia de insulinemias elevadas en los pacientes hipertensos[4]. A partir de entonces, diversos autores han reportado la presencia de hiperinsulinemia en pacientes que manifestaban lesiones vasculares coronaria, cerebral, o de miembros inferiores, con sintomatología isquémica o asintomáticos[5].

Posteriormente se demostró que la captación celular de glucosa mediada por insulina se hallaba alterada en los hipertensos, quienes presentaban curvas de tolerancia a la glucosa con concentraciones superiores a las halladas en individuos normotensos[6]. También las insulinemias basal y estimulada por sobrecarga de glucosa son más elevadas en los pacientes hipertensos[6]. Además, cuanto más elevadas las concentraciones de glucosa e insulina como respuesta a la sobrecarga de glucosa, menores resultan las concentraciones de HDL colesterol y más elevada la relación entre LDL y HDL colesterol[6]. Con la técnica de clamp euglucémico en hipertensos esenciales no obesos ni diabéticos, se ha observado insulino-resistencia, aun con insulinemias basales normales[7,9]. Sin embargo, este tema permanece controvertido y otros autores no encuentran relación entre la hiperinsulinemia y la hipertensión arterial[10, 13].

De todas maneras, se puede afirmar que los pacientes hipertensos no tratados, presentan anormalidades metabólicas hidrocarbonadas y

Recibido: 25-IX-1995 Aceptado: 21-XI-1995

Dirección postal: Dr. Alfredo O. Wassermann, Vergara 1641, 1602 Florida, Buenos Aires, Argentina

lipídicas que se correlacionan con riesgo cardiovascular incrementado, se vinculen estas anormalidades o no a la hiperinsulinemia. Tampoco existe acuerdo en las relaciones etiopatogénicas. Intentaremos describir algunos conceptos que permitan comprender las relaciones entre hiperinsulinemia e hipertensión arterial.

Hiperinsulinemia y resistencia insulínica

La resistencia insulínica puede entenderse como una respuesta biológica subnormal a una determinada concentración de insulina, y se determina a través de la hiperinsulinemia[14].

La insulino-resistencia se evalúa a través de la metodología del clamp glucémico[15], pero puede inferirse por la presencia de concentraciones elevadas de insulina en ayunas, sin hipoglucemia concomitante[16].

En conclusión puede decirse que cuando hay resistencia a la acción de la insulina sobre el metabolismo glucídico, se desarrolla hiperinsulinemia como mecanismo compensador para llegar a una nueva condición de equilibrio normoglucémico.

Mecanismos de resistencia insulínica

La homeostasis de la insulina está controlada por tres mecanismos coordinados:

- secreción de insulina.
- estimulación de la captación de glucosa por músculo e hígado.
- supresión de la producción hepática de glucosa.

Cada uno de estos factores puede ser causa de resistencia insulínica[17].

Teóricamente, la alteración de la tolerancia a la glucosa puede deberse a un defecto de la secreción de insulina o a resistencia de las acciones musculares o hepáticas[18].

Se ha postulado el desarrollo de resistencia insulínica en la obesidad[19], existe además evidencia preliminar en estudios realizados en los indios Pima que muestra una forma de herencia codominante en la resistencia insulínica[20].

La resistencia insulínica se presenta en pacientes con intolerancia oral a la glucosa y en forma más severa en la diabetes no insulino-dependiente (DNID), pero también se ha constatado en la obesidad y en el 6% de la población general sin intolerancia a la glucosa[21].

En algunos individuos la insulino-resistencia puede ser compensada por un aumento de la secreción; pero en otros la célula Beta, aunque secreta niveles supranormales de insulina, no logra alcanzar el requerimiento, manifestándose intolerancia a la glucosa y posteriormente DNID[18].

En estudios de perfusión en vasos del antebrazo, el sitio de la insulino-resistencia en la hipertensión esencial parecería ubicarse en el músculo esquelético[22]. Otros autores consideran la resistencia a la acción de la insulina como secundaria a factores hemodinámicos[23]; según esta teoría, el aumento de la resistencia periférica a nivel muscular produciría disminución del flujo sanguíneo, condicionando una deficiencia relativa en la acción de la insulina.

Mecanismos celulares de la resistencia insulínica

Normalmente la insulina se une a un receptor específico de la superficie celular[24]; este receptor es una glucoproteína de la membrana plasmática. El receptor consta de dos subunidades Alfa idénticas que fijan la insulina, y dos subunidades Beta que poseen actividad proteín-quinasa específica para la tirosina. La actividad tirosín-quinasa del receptor insulínico es fundamental para la acción de la insulina[14]. Una vez estimulado el receptor de insulina, se produce un segundo mensajero, el cual inicia una serie de eventos que afectan el metabolismo intracelular de glucosa. El segundo mensajero activado estimula el transporte de glucosa dentro de la célula[24, 25]. Este efecto es facilitado por la traslocación de un pool intracelular de transportadores de glucosa a la membrana celular. Cuando la acción insulínica se disipa, los transportadores regresan al compartimiento intracelular desde la membrana plasmática[24].

La insulino-resistencia puede aparecer cuando cualquiera de los diversos mecanismos se altera. El trastorno puede presentarse a nivel de los receptores, cuando el número o la afinidad de éstos disminuyen, o cuando carecen de capacidad para producir una señal transmembrana eficaz[24].

Se han demostrado defectos en el receptor y en el posreceptor que contribuyen a la insulino-

resistencia[26]. Por mutaciones en el ADN que codifica el receptor de insulina, puede producirse un receptor defectuoso incapaz de mediar los efectos insulínicos[20]. Hay evidencias que sugieren que defectos en el transporte de glucosa o en la acción insulínica a nivel del receptor, en general genéticamente determinados, serían los responsables de la insulino-resistencia[18], con aumento de la secreción de la célula Beta. También se demostró una disminución en el transporte de insulina al receptor, relacionada con un descenso del número de receptores, pero sin alteración en la afinidad de los mismos por la insulina[24]. Podrían existir defectos en la acción posreceptor responsables de la insulino-resistencia; dichos defectos se deberían a una alteración en la generación del segundo mensajero, a una disminución en el transporte de glucosa intracelular, o a un defecto en el transporte de algunas enzimas críticas involucradas en la utilización de los hidratos de carbono[24]. También podría implicarse la reducción del metabolismo no oxidativo de la glucosa (síntesis de glucógeno y glucólisis), con normalidad en el metabolismo oxidativo[7].

Mecanismos lipídicos de la insulino-resistencia

En los individuos obesos y en los diabéticos no insulino dependientes los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres (AGL) se encuentran aumentados, favoreciendo su captación celular y consecuentemente su oxidación[18].

El incremento de la oxidación lipídica a nivel muscular inhibe la captación de glucosa mediada por insulina, y limita la oxidación de glucosa por alteración del potencial redox e inhibición de pasos enzimáticos claves en la cascada glucolítica; también aumenta la gluconeogénesis hepática por inducción de enzimas involucradas en su regulación y provisión continua de energía (ATP) y sustratos[18]. Además, en la obesidad y en la DNID la captación hepática de precursores gluconeogenéticos circulantes se halla aumentada[18].

Insulina y Sistema Nervioso Simpático

Hace más de 30 años se demostró que la administración de insulina por vía carotídea inducía respuestas similares a la estimulación simpática, aun en ausencia de hipoglucemia[27].

Posteriormente se observó, tanto en perros[28] como en humanos[29], que la administración de insulina aumentaba los niveles de noradrenalina, y producía signos de estimulación simpática, sin hipoglucemia. Se acepta actualmente que tanto la hiperglucemia como la hiperinsulinemia pueden estimular el sistema nervioso simpático (SNS), en tanto que la hipoglucemia estimularía la médula suprarrenal[30]. Este efecto estimulador de la insulina sobre la actividad simpática, sugiere que probablemente el SNS se halle implicado en la hipertensión por obesidad[31].

La hipótesis de Landsberg presenta a la resistencia insulínica, y la hiperinsulinemia consecutiva, como un mecanismo compensador para limitar el almacenamiento excesivo de combustible en la obesidad, que además produciría estimulación simpática para aumentar la termogénesis y limitar el incremento de peso; la hipertensión sería una consecuencia de la hiperactividad simpática[31].

Los efectos de la insulina sobre el SNS son similares en obesos y normales, a pesar de que se observa una marcada diferencia en la sensibilidad insulínica[32]. Por otra parte, también se halló relación entre la obesidad central y la ingesta calórica con la excreción urinaria de noradrenalina, que puede ser tomada como índice de actividad simpática[33].

Como los niveles elevados de insulina provocan elevación de los niveles de noradrenalina aun en presencia de normoglucemia, y la obesidad provoca hiperinsulinemia, ésta podría ser responsable de un aumento del tono simpático, y en individuos predispuestos aumentaría la presión arterial, aunque aún no se ha demostrado esta teoría en forma definitiva.

Se han reportado complejas relaciones entre los niveles de catecolaminas, insulina, presión arterial y obesidad. Algunos autores hallaron correlación directa entre la obesidad central, presión arterial y los niveles de noradrenalina[33], en tanto otros no hallaron esta correlación[34]. Probablemente las catecolaminas posean un rol durante las etapas de variación de peso pero no en los períodos de peso estable.

El aumento del tono simpático en individuos normotensos puede llevar a una resistencia insulínica aguda secundaria a la vasoconstricción y la consiguiente disminución de flujo[35]. Estas

experiencias relacionan hemodinámicamente la hipertensión y la insulino-resistencia.

Otro factor a considerar es la acción antagónica del SNS sobre la actividad de la insulina a nivel de los mecanismos contrarreguladores[21]. Las catecolaminas disminuyen la captación muscular de glucosa, efecto mediado por el receptor beta[35] y bloquean la captación hepática de glucosa dependientes de insulina, defectos presentes en obesos y DNID[21]. Es importante destacar que, de esta manera, la actividad del SNS induce un círculo vicioso que perpetúa la resistencia insulínica y la hipertensión.

Resistencia insulínica, obesidad e hipertensión

Es reconocida la relación entre obesidad e hipertensión arterial[8, 36-39]. La hipertensión es más prevalente entre los obesos que en la población general, y la disminución del exceso de peso se acompaña de descenso en las cifras tensionales[40-44].

La obesidad es un factor de riesgo muy importante para el desarrollo tanto de HTA, como DNID. Esta asociación sugiere la presencia de un factor común para la obesidad, la HTA y la DNID, que podría ser la hiperinsulinemia secundaria a insulino-resistencia[8, 38].

La obesidad se asocia a hiperinsulinemia y resistencia insulínica independiente de intolerancia a la glucosa[45]. La concentración de insulina en ayunas demostró ser correlativa con la presión arterial en un grupo de mujeres obesas, y resultó más elevada en aquéllas que tenían historia familiar de hipertensión[46]. En otro estudio que incluyó adolescentes obesos normotensos, la insulinemia fue correlativa con el exceso de peso y la presión arterial; el descenso de peso se correlacionó tanto con descenso de los valores tensionales como de la insulinemia[47].

Estos y otros estudios[8, 12, 31] implican a la hiperinsulinemia de la obesidad como etiopatogénica para el desarrollo de hipertensión aunque existe controversia ya que la hiperinsulinemia pudo hallarse en obesos normotensos[48]. Sin embargo, en estudios en los que se ajustó el peso de acuerdo a otras variables, la insulina permaneció correlacionada con la presión arterial[49].

Distribución del tejido adiposo e hipertensión

Algunos estudios han demostrado que la distribución corporal de la masa adiposa es un determinante para el desarrollo de hipertensión más importante que la obesidad[50].

Cuando la obesidad humana fue dividida de acuerdo a la distribución corporal y número de adipocitos, se identificó un grupo con preponderancia de células adiposas distribuidas de manera androide, con acumulación de masa grasa en la región tóraco-abdominal y otro grupo con obesidad hiperplásica, preferentemente localizada en la región glúteo-femoral, característica ginoide[19].

El aumento adiposo predominantemente en la región tóraco-abdominal se ha denominado obesidad abdominal, troncal, de la parte superior del cuerpo, central o androide, en tanto el aumento adiposo predominante en la región glúteofemoral se ha denominado obesidad periférica o ginoide. Se ha utilizado la relación entre las circunferencias del talle y glútea (CT/CG), para distinguir entre el perfil predominantemente androide y el perfil ginoide[19, 51]. Los valores normales determinados en nuestro medio se observan en la tabla 1.

Se halló correlación entre la distribución central de la masa adiposa y el nivel de la presión arterial tanto sistólica como diastólica[52]. También se correlacionó la obesidad central con intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia, diabetes, gota, dislipemia y arterioesclerosis, en forma más frecuente que la obesidad ginoide[19].

Insulina y aterosclerosis

La insulina fue relacionada con la aterosclerosis desde la década del 60. Stout[53] y Sowers[54] realizaron recientemente completas revisiones acerca de este tema.

TABLA 1.- *Relación CT/CG*
Circunferencia del Talle/Circunferencia Glútea

Edad (años)	Sexo	
	Masculino	Femenino
20 - 39	0,85	0,71
40 - 60	0,89	0,76

Valores normales en Argentina. Brusco OJ, Ugarte AC[51]

En la diabetes experimental en conejos producida por aloxano, se pudo observar que si bien aumentaba la colesterolemia, disminuía la incidencia de ateromatosis. Dado que el aloxano no ejerce ninguna protección de la pared arterial, se postuló la idea de que la hipercolesterolemia no era el único factor aterogénico[55, 56]. El tratamiento de estos animlaes con insulina restablecía la deposición de colesterol en la aorta así como la ateromatosis[57, 58].

Estudios realizados en pollos alimentados con dietas ricas en colesterol mostraron que se favorecía la ateromatosis, que podía retrogradar si se administraba una dieta baja en colesterol. La administración de insulina evitaba el efecto de regresión durante la dieta hipocolesterólica, así como el efecto protector de la administración de estrógenos[59, 60]. El tratamiento de animales diabéticos con insulina, disminuye la colesterolemia, pero no la incidencia o severidad de las lesiones ateromatosas[61]. En perros diabéticos por aloxano, se administró insulina en una arteria femoral y solución salina en la otra; la arteria tratada mostró engrosamiento de la media y aumento del contenido de colesterol a las 26-28 semanas[61]. La administración prolongada de insulina a animales sanos alimentados con dietas normograsas, produjo también engrosamiento de la media e íntima, con aumento de los lípidos en las paredes arteriales con respecto a los animales control, sin variación de los lípidos plasmáticos[62, 63].

La insulina estimula la síntesis lipídica en la pared arterial. En ratas tratadas con insulina se comprobó una correlación positiva entre la concentración de insulina y el metabolismo de la pared aórtica[64], y con la captación de precursores lipídicos[65].

Por otra parte, si en experimentos de perfusión aórtica la presión es elevada hasta los valores observados in vivo, la insulina aumenta la incorporación de glucosa en los lípidos de la pared arterial, mientras que a las presiones habitualmente bajas de perfusión, la insulina carece de efecto sobre la íntima y la media, demostrando la interrelación entre la insulina y las variables hemodinámicas[66].

Se ha comprobado la estimulación de la proliferación de células musculares lisas en distintas especies animales[67, 68] y en el hombre a dosis fisiológicas[69]. El receptor para la proliferación parece no ser el mismo que el receptor metabólico[70], por lo cual podría explicarse una resistencia insulínica del segundo con actividad conservada del primero[53]. Algunos de los receptores insulínicos endoteliales también pueden unir los factores de crecimiento insulinosímiles I y II (FCI 1, FCI 2)[70, 71]. La insulina estimula la incorporación de timidina marcada en fibroblastos[72] y células del músculo liso vascular[68, 73]. De esta manera, pasos iniciales de la aterosclerosis, tal como la proliferación celular en la íntima arterial, pueden vincularse a la respuesta de las células musculares lisas vasculares a la insulina y FCI[74]. La insulina también aumenta la captación y esterificación, y disminuye la desesterificación y liberación de colesterol por las células musculares lisas[71, 73, 75].

Concentraciones elevadas de insulina como las halladas en la DNID y la HTA, así como durante la insulinoterapia en diabetes insulinodependiente, podrían contribuir directamente o en asociación a los FCI a la aceleración de la aterosclerosis observada en estas condiciones[54].

En la figura 1 hemos esquematizado los datos propuestos por el grupo de Sowers vinculando la insulina y la aterosclerosis[54, 76].

La insulina actúa fisiológicamente en el transporte iónico, por lo que el incremento de la concentración plasmática llevaría a desequilibrios de los mecanismos de control de la presión arterial[21, 77].

Sodio

Se ha demostrado que el contenido total de sodio se halla aumentado en los obesos[78, 79] y en los DNID[77, 78] hipertensos. Inversamente, la pérdida de peso se asocia a natriuresis, reducción de la presión arterial y disminución de los niveles de insulina plasmática[21, 77]. La hipertensión del obeso es sodio-sensible, como había postulado Dahl en 1958[80]. Más recientemente, Rocchini describe que la presión arterial en adolescentes obesos es altamente dependiente de la ingesta de sodio, vinculando la sensibilidad al sodio directamente con la hiperinsulinemia, además del hiperaldosteronismo y aumento del tono simpático observado en estos pacientes[81].

Ya en 1933 se había observado que la deprivación de insulina en pacientes diabéticos inducía natriuresis, la cual se reducía al reinstalar la terapéutica insulínica. Estos efectos eran inde-

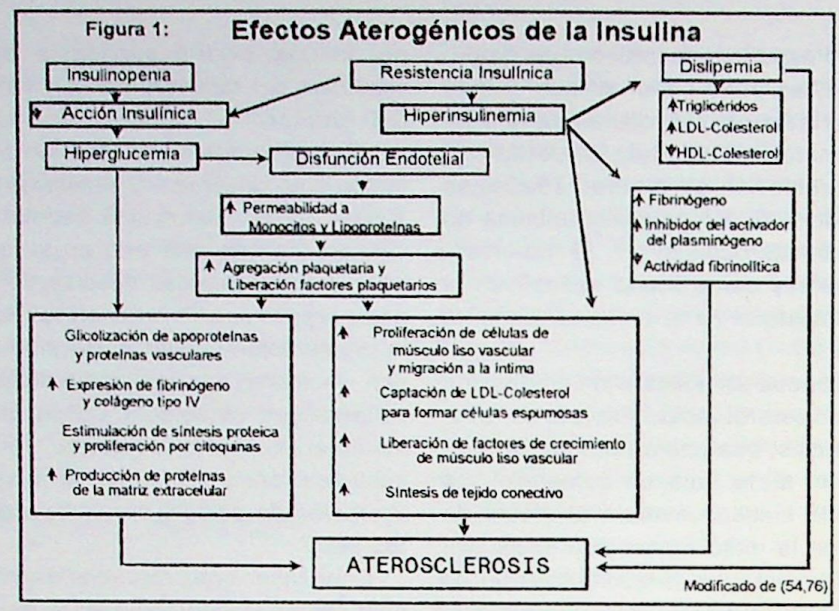


Fig. 1

pendientes de los cambios en la glucosuria o cetonuria[82]. Posteriormente se demostró que la administración de insulina a individuos normales inducía retención de sodio, al igual que la hiperinsulinemia secundaria a ingesta de carbohidratos después de ayuno prolongado en obesos[77].

Clásicamente se describía la acción antinatriurética de la insulina como producida tanto en el nefrón proximal como el distal, con incrementos de la reabsorción de sodio dentro de las concentraciones fisiológicas de insulina, o con las concentraciones observadas en obesos[83, 84]. Más recientemente, otros estudios que utilizaron la técnica de clamp euglucémico y clearance de litio como marcador de la reabsorción proximal de sodio en hipertensos no diabéticos[85], o bien la excreción fraccional de litio en adolescentes normotensos hijos de hipertensos con sobrecarga de glucosa[86], confirmaron la disminución de la reabsorción distal, pero no hallaron disminución de la reabsorción proximal.

El efecto antinatriurético de la insulina sobre el riñón se mantiene independientemente de constatarse insulino-resistencia en el metabolismo hidrocarbonado[87]. La captación de glucosa mediada por insulina y la reabsorción de sodio inducida por insulina se estudiaron en 35 hombres normotensos con historia familiar de hipertensión, comprobándose resistencia insulínica, aumento de la reabsorción tubular de sodio, y falta de la supresión de la secreción de aldosterona que podría incrementar la retención de sodio[88].

Se han realizado numerosas descripciones de las alteraciones de los intercambios iónicos de membrana en la hipertensión humana y experimental, y se han verificado cambios similares en los hijos normotensos de padres hipertensos, documentando el carácter genético de la hipertensión arterial[89]. La insulina actúa sobre estos intercambios de membrana, y la hiperinsulinemia podría poner de manifiesto un defecto subyacente[21]. La insulina, a través de la disminución de la actividad de la Na-K ATPasa, y el aumento de la actividad de la bomba Na-H produciría un incremento de sodio, calcio y pH intracelular, aumentando la sensibilidad de las células musculares lisas a las sustancias vasoconstrictoras y la proliferación celular por alcalinidad[21, 90].

Se podría postular que la hiperinsulinemia aumentaría la reabsorción de sodio a nivel renal, expandiendo el pool de sodio intercambiable y el líquido extracelular[91]. El aumento del líquido extracelular estimula en forma crónica la secreción de factor natriurético atrial (FNA), que a su vez alteraría los intercambios iónicos[91, 92]. Por otro lado, la acción del FNA se encuentra también alterada por los altos niveles de insulina que provoca reabsorción de Na a nivel tubular[93].

Calcio y Magnesio

El calcio libre intracelular se encuentra aumentado en los pacientes con hipertensión esencial. La homeostasis normal del calcio y del magnesio podría contribuir a la insulino-resistencia y a la HTA. Los hipertensos tienen reducido el magnesio libre intracelular, hecho que se relaciona en forma inversa con la presión arterial[16]. La obesidad, la presión arterial y la hiperinsulinemia se encuentran muy relacionadas con el calcio libre intracelular, el magnesio libre y el pH. Se ha observado en diabéticos hipertensos una alteración de la homeostasis del calcio celular por disminución de la actividad de la CaATPasa, con aumento del calcio intracelular.

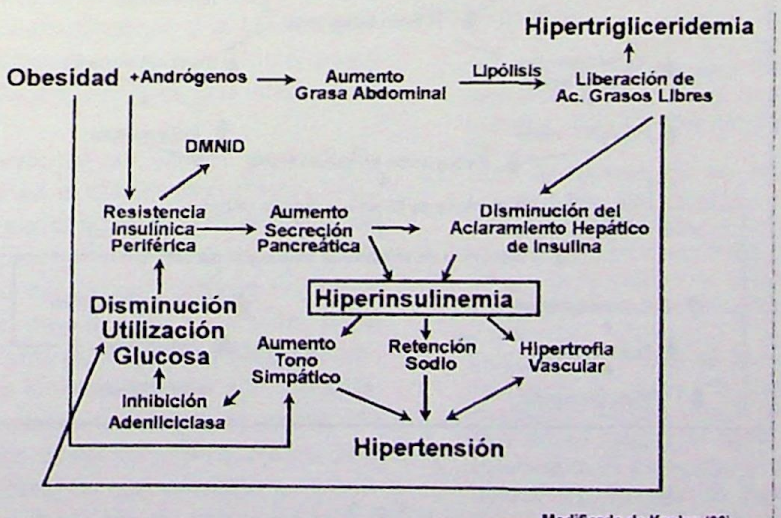
Hiperinsulinemia e hipertensión. ¿Implicación etiológica?

La insulino-resistencia produce incremento de la concentración plasmática de insulina para poder mantener la homeostasis de la glucosa. Dicha hiperinsulinemia podría actuar a través de diversos mecanismos que sugieren implicancias etiopatogénicas para desarrollar hipertensión arterial[16]. En efecto, hemos revisado cómo la insulina puede incrementar la actividad del sistema nervioso simpático o aumentar las concentraciones de adrenalina y noradrenalina circulantes, puede aumentar la reabsorción renal de sodio, o puede influenciar el intercambio de cationes celulares.

Dado que la obesidad provoca hiperinsulinemia, éste parecería ser el nexo entre obesidad e hipertensión. La resistencia insulínica se desarrollaría previamente a la hipertensión, como pudo demostrarse en hijos normotensos de padres hipertensos[94] y, en ocasiones, asociada a dislipemia[95]. El hallazgo de una disminución de la sensibilidad a la insulina en individuos prehipertensos sugiere que la insulino-resistencia podría preceder a la instalación de la hipertensión. Esta disminución de la sensibilidad a la insulina ha sido hallada en individuos jóvenes, delgados, y normoglucémicos, indicando que la resistencia a la insulina precedería la instalación de la obesidad y de la diabetes en aquellos individuos predispuestos, incluso hasta 10 años antes del desarrollo de estas anormalidades[96-98]. También se demostró la presencia de hiperinsulinemia e insulino-resistencia en hipertensos con índice de masa corporal normales. Estos individuos se comportarían como «metabólicamente obesos», por la presencia de mayor cantidad de grasa intrabdominal[99]. La correlación entre resistencia insulínica y presión arterial principalmente sistólica fue también demostrada en estudios que incluyeron niños desde los 5 años de edad[100]. En la figura 2 hemos realizado una interpretación de esta teoría, estableciendo una secuencia teórica desde la obesidad troncal hasta la hipertensión, a partir de un esquema previamente publicado por Kaplan[99].

Grunfeld[96] halló hiperinsulinemia y aumento del contratransporte sodio-litio en hijos normotensos

Figura 2: Obesidad Androide y Resistencia Insulínica



Modificado de Kaplan (99)

de padres hipertensos, pero no parecían relacionarse entre sí. Los autores interpretaron que, aunque desempeñando algún papel patogenético, estos hechos podrían no hallarse ligados, o ser producidos por un tercer elemento no descripto aún.

Otros mecanismos que vincularían etiopatogénicamente la hiperinsulinemia a la hipertensión postulan que la insulino-resistencia alteraría las necesidades de sustratos o energía celular, y los cambios resultantes sensibilizarían tanto directamente como por cambios en el flujo iónico celular, la respuesta del músculo liso vascular a noradrenalina o angiotensina II[21].

Otros autores no reconocen la hiperinsulinemia como causa de hipertensión. Por el contrario, interpretan, como Hall[40, 41, 43], que la insulina retiene sodio en forma aguda pero no crónica, que tiene un efecto vasodilatador directo, y que la disminución del flujo muscular producida por el aumento de la resistencia periférica propio de la hipertensión sería la causa de la resistencia insulínica, y por lo tanto de la hiperinsulinemia. En este mecanismo se destaca que el riñón en el paciente obeso presenta aumento de la filtración glomerular, del flujo plasmático renal, retención de sodio y estimulación del sistema renina angiotensina (figura 3) produciendo hipertensión. Según este autor, los niveles de insulina hallados en los obesos, tanto en humanos como experimentalmente en perros, no serían responsables de la retención de sodio. En cambio, considera posible un rol de la activación simpática de la obesidad como mecanismo hipertensógeno, en tanto reconoce que a través de un estímulo aún desconocido, se producen alteraciones de las presiones intrarrenales y cambios histológicos de la médula renal que alterarían el balance de sodio, desplazando la curva de presión-natriuresis[43].

Estudios experimentales demostraron que perros alimentados con dietas conteniendo elevada cantidad de grasas desarrollaron hiperinsulinemia, resistencia insulínica, retención de sodio e hipertensión asociada a taquicardia y aumento del volumen minuto[41]. Sin embargo, cuando el volumen minuto se expresa por unidad de peso corporal, no se observan diferencias entre obesos y normales tanto en perros[31] como en humanos[101]. El descenso de peso produce disminución de la presión arterial, que se relaciona con disminución de la volemia y el volumen minuto[101].

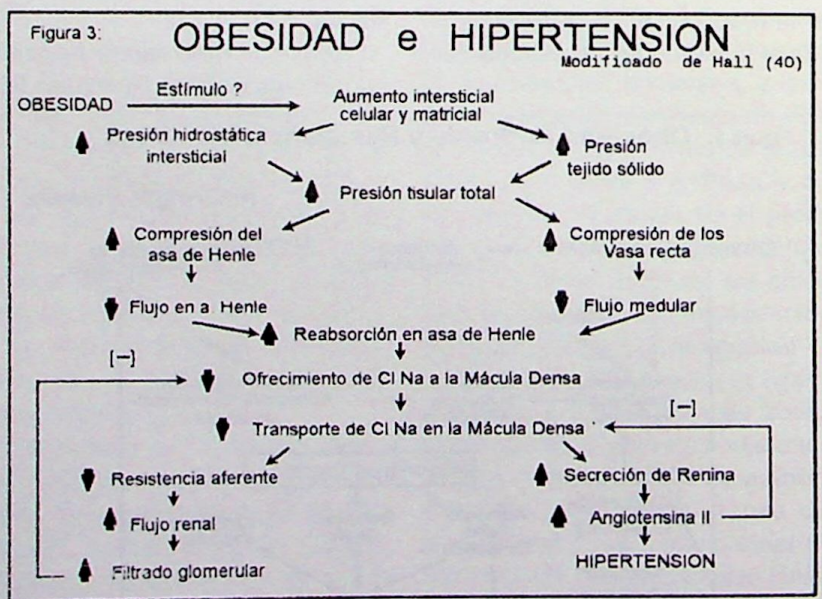


Fig. 3

Consideraciones finales

Reaven[75] ha denominado Síndrome X a la asociación de resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, aumento de VLDL-triglicéridos, disminución de HDL-colesterol e hipertensión.

Posteriormente Kaplan[99], destacando algunos componentes de este síndrome, lo denominó «El Cuarteto Mortal»: obesidad troncal, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia e hipertensión. DeFronzo[21] hizo referencia a una posibilidad etiopatogénica al hablar de síndrome de resistencia insulínica, abarcando diabetes mellitus no insulinodependiente, obesidad, hipertensión, dislipidemia y enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

La resistencia insulínica fue vinculada además a microalbuminuria, alteraciones lipídicas y alteraciones del ritmo circadiano de la tensión arterial, estableciendo un conjunto de elementos potencialmente patogénicos para complicaciones cardiovasculares[102].

Si bien es cierto que la enfermedad aterosclerótica tiene un impacto relevante en las arterias coronarias, también es cierto que la aterosclerosis es un proceso universal con afectación sistemática e impacto en los territorios cerebral, renal, ocular, enteral y periférico. Probablemente sea entonces más descriptiva la denominación de síndrome metabólico de riesgo vascular.

Sin la necesidad de abogar por alguna de las teorías expuestas, que vinculan hipertensión arterial e hiperinsulinemia, consideramos relevante destacar la elevada prevalencia de la asociación. La aterogénesis reconoce a la hipertensión como factor mecánico, y a la insulina como inductora metabólica a través de una variedad de efectos.

En concordancia con las últimas recomendaciones realizadas en el Quinto Reporte del JNC[1], o las publicadas por la Sociedad Internacional de Hipertensión/Organización Mundial de la Salud[2], destacamos la necesidad del tratamiento dirigido a la modificación de los hábitos de vida. Debe insistirse lo suficiente para lograr el peso adecuado en el paciente hipertenso. Más aún, considerando que la disminución de peso se acompaña de cierto descenso de las cifras tensionales, pero también de mejoría en los parámetros metabólicos, como ser descenso de colesterol total y LDL, y aumento de HDL, estas medidas pueden marcar la diferencia entre la prescindibilidad o necesidad de tratamiento farmacológico de la hipertensión.

Por otra parte pensamos en la conveniencia de reconsiderar el criterio de hipertensión arterial esencial. En efecto, si las cifras tensionales reingresan dentro del rango aceptado como normal con el descenso de peso y las modificaciones de los hábitos de vida (disminución de ingesta de alcohol, supresión del hábito de fumar, sedentarismo), probablemente resulte más adecuado incluir a estos pacientes como secundarios a estas condiciones.

Summary

Vascular risk metabolic syndrome and hypertension

Hypertension is associated with metabolic disturbances that may be related to hyperinsulinemia, both resulting from our lifestyle. Insulin resistance generated by central obesity, and complex relations with sympathetic activity, dyslipemia, atherosclerosis, sodium retention, altered vascular reactivity and hypertension, lead to pathophysiological connections, that are still to be understood. Even if obesity and hypertension were not related through hyperinsulinemia, the metabolic syndrome increases either vascular risk or hypertension, and it has to be re-evaluated whether essential hypertension is an adequate diagnosis for these patients.

Bibliografía

1. The fifth report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC V): *Arch Intern Med* 1993; 153: 154-83.
2. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension. Memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension Meeting. *Hypertension* 1993; 22: 392-403.
3. Ferrannini E, Natali A. Essential hypertension, metabolic disorders and insulin resistance. *Am Heart J* 1991; 121: 1274-82.
4. Berglund G, Larsson B, Anderson O, Larsson O, Svartsudd K. Body composition and glucose metabolism in hypertensive middle-aged men. *Acta Med Scand* 1976; 200: 163-9.
5. Ducimetiere P, Eschwege E, Papoz L, Richard JL, Claude JR, Rosselin G. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial

infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. *Diabetologia* 1980; 19: 205-10.
6. Fuh MMT, Shieh SM, Wu DA, Chen YDI, Reaven GM. Abnormalities of carbohydrate and lipid metabolism in patients with hypertension. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1035-8.
7. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-7.
8. Modan M, Halkin H, Almog S et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-17.
9. Swislocki ALM, Hoffman BB, Reaven GM: Insulin resistance, glucose intolerance, and hyperinsulinemia in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2: 419-23.
10. Stern MP, Mark AL. 'Sydrome X': is it a significant cause of hypertension *Hospital Practice* 1992; 27 (Suppl 1): 37-45.
11. Mbanya JCN, Thomas TH, Wilkinso R, Alberti K, Taylor R. Hypertension and hyperinsulinemia: a relation in diabetes but not essential hypertension. *Lancet* 1988; 1: 733-4.
12. Alberti KGMM, Dowse G, Finch C, et al. Study Group. Is blood pressure related to peripheral insulin levels? - a community study in Mauritius (Abs.). *Diabetes* 1988; 38 (Suppl 2): 92A.
13. Hall JE, Coleman TG, Mizelle L, Smith MJ Jr. Chronic hyperinsulinemia and blood pressure regulation. *Am J Physiol* 1990; 258: F722-F731.
14. Kahn C: Insulin resistance a common feature of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1986; 315: 252-4.
15. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1169-73.
16. Skyler J, Donahue R, Marks J, Thompson N, Schneiderman N. Insulin: A determinant of blood pressure? *In* Johnson, Gentry, Julius (eds): Personality, elevated blood pressure and essential hypertension. Hemisphere Taylor & Francis, Washington, 1992; 257-81.
17. Sussman K. Spectrum of defects in NIDDM. *Am J Med* 1985; 79(2B): 1-7.
18. DeFronzo RA. The triumvirate: β-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37: 667-87.
19. Pedersen O. The impact of obesity on the pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus: a review of current hypothesis. *Diabetes Metab* 1989; 5: 495-509.
20. Bogardus C, Lillioka S, Nyomber B: Evidence for a single gene, co-dominant mode of inheritance of insulin resistance in Pima indians. *Diabetes* 1988; 37 (Suppl I): (Abs) 91A.
21. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin Resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDIM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94.
22. Natali A, Santoro D, Palombo C, Cerri M, Ghione S, Ferrannini E. Impaired insulin action on skeletal muscle metabolism in essential hypertension. *Hypertension* 1991; 17: 170-8.
23. Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, Hardin D. Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993; 21: 129-35.
24. Olefsky J, Garvey W, Henry R, Brillon D, Matthaei S, Freidenberg G. Cellular mechanisms of insulin resistance in non-insulin-dependent (type II) diabetes. *Am J Med* 1988; 85 (Suppl 5A): 86-105.
25. Berger M, Berchtold P. Transporte de insulina y acción en las células objetivo. *En* Marble A, et al. Joslin Diabetes Mellitus. Intermédica, Buenos Aires 1990; 81-107.
26. Kolterman O, Gray R, Griffin J et al. Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1981; 68: 957-69.
27. Pereda SA, Eckstein JW, Aboud FM. Cardiovascular responses to insulin in the absence of hypoglycemia. *Am J Physiol* 1962; 202: 249-52.
28. Liang CS, Doherty JU, Faillace R et al: Insulin infusion in conscious dogs: Effects on systemic and coronary hemodinamics, regional blood flows, and plasma catecholamines. *J Clin Invest* 1982; 69: 1321-36.
29. 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: 219-25.
30. Landsberg L, Young JB. Insulin-mediated glucose metabolism in the relationship between dietary intake and sympathetic nervous system activity. *Int J Obes* 1985; 9: 63-8.
31. Landsberg L. Hyperinsulinemia: possible role in obesity-induced hypertension. *Hypertension* 1992; 19 (Suppl I): I-61-6.
32. O'Hare JA, Minaker K, Young JB, Rowe JW, Pallotte JA, Landsberg L. Insulin increases plasma norepinephrine (NE) and lowers plasma potassium equally in lean and obese men. *Clin Res* 1985; 33: 441A.
33. Troisi RJ, Weiss ST, Parker DR, Sparrow D, Young JB, Landsberg L. Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. *Hypertension* 1991; 17: 669-77.
34. Tuck ML. Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension. *Hypertension* 1992; 19 (Suppl I): 67-77.
35. Jamerson KA, Julius S, Gudbrandsson T, Andersson O, Brant DO. Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm. *Hypertension* 1993; 21: 618-23.
36. Stamler R, Stamler J, Reindlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure: findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA* 1978; 240: 1607-10.
37. Havlik RJ, Hubert HB, Fabsitz RR, Feinleib M. Weight and hypertension, *Ann Intern Med* 1983; 98: 855-9.
38. Dustan HP. Obesity and hypertension. *Diabetes Care* 1991; 14: 488-504.
39. Sims EAH, Berchtold P. Obesity and hypertension. *JAMA* 1982; 247: 49-52.

40. Hall JE: Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity. *Hypertension* 1994; 23: 381-94.
41. Hall JE, Brands MW, Dixon WN, Smith MJ Jr. Obesity-induced hypertension: renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension* 1993; 22: 292-9.
42. Rocchini AP. Cardiovascular regulation in obesity-induced hypertension. *Hypertension* 1992; 19 (Suppl I) I-56-60.
43. Hall JE, Herrera GA, Granger JP. Renal pathophysiology in obesity-induced hypertension. *(Abs) Hypertension* 1991; 18: 395.
44. Wassermann AO, Braccalenti CD, Scapicchio M et al. Need for vascular risk factor educational programs. XIII International Congress of Nephrology, Madrid 1995; 131.
45. Manicardi V, Camellini L, Bellodi G, Coscelli C, Ferrannini E. Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 1302-4.
46. Lucas CP, Estigarribia JA, Darga LL, Reaven GM. Insulin and blood pressure in obesity. *Hypertension* 1985; 7: 702-6.
47. Rocchini AP, Katch V, Schork A, Kelch RP. Insulin and blood pressure during weight loss in obese adolescents. *Hypertension* 1987; 10: 267-73.
48. Maxwell MH, Heber D, Waks AU, Tuck ML. Role of insulin and norepinephrine in the hypertension of obesity. *Am J Hypertens* 1994; 7: 402-8.
49. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990; 39: 167-74.
50. Donahue RP, Skyler JS, Schneiderman N, Prineas RJ. Hyperinsulinemia and elevated blood pressure: cause, confounder, or coincidence? *Am J Epidemiol* 1990; 132: 827-36.
51. Brusco OJ, Ugarte AC. Adipometría: estimación de la grasa corporal. *Prensa Médica* 1991; 78: 41-5.
52. Blair D, Habicht J, Sims E, Sylwestwr D, Abraham S. Evidence for an increased risk for hypertension with centrally located body fat and the effect of race and sex on this risk. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 526-40.
53. Stout RW: Insulin and atheroma. *Diabetes Care* 1990; 13: 631-54.
54. Sowers JR, Standley PR, Jeffrey LR, Scott J, Simpson L, Rose K. Hyperinsulinemia, insulin resistance and hyperglycemia: contributing factors in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. *Am J Hypertens* 1993; 6: 260S-270S.
55. Duff GL, McMillan GC. the effect of alloxan diabetes on experimental cholesterol atherosclerosis in the rabbit. I. The inhibition of experimental cholesterol atherosclerosis in alloxan diabetes. II. The effect of alloxan diabetes on retrogression of experimental cholesterol atherosclerosis. *J Exp Med* 1949; 89: 611-29.
56. McGill HC Jr, Holman RL. The influence of alloxan diabetes on cholesterol ahteromatosis in the rabbit, *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 72: 72-73.
57. Duff GL, Brechin DJH, Findelstein WE. The effect of alloxan diabetes on experimental cholesterol atherosclerosis in the rabbit. IV The effect of insulin therapy on the inhibition of atherosclerosis in the alloxan-diabetic rabbit. *J Exp Med* 1954; 100: 371-80.
58. Nordestgaard BG, Zilversmit DB. Large lipoproteins are excluded from the arterial wall in diabetic cholesterol-fed rabbits. *J Lipid Res* 1988; 29: 1491-500.
59. Stamler J, Pick R, Katz LN. Effect of insulin in the induction and regression of atherosclerosis in the chick. *Circ Res* 1960; 8: 572-6.
60. Marquie G. Effect of insulin in the induction and regression of cholesterol atherosclerosis in the rabbit. *Postgrad Med* J 1978; 54: 80-5.
61. Cruz AB Jr, Amatuzio DS, Grande F, Hay LJ. Effect of intraarterial insulin on tissue cholesterol and fatty acids in alloxan-diabetic dogs. *Circ Res* 1961; 9: 39-43.
62. Stout RW. Development of vascular lesions in insulin-treated animals fed a normal diet. *Br Med J* 1970; 3: 685-7.
63. Sato Y, Shiraishi S, Oshida Y, Ishiguro T, Sakamoto N. Experimental atherosclerosis-like lesions induced by hyperinsulinism in Wistar rats. *Diabetes* 1989; 38: 91-6.
64. Capron L, Housset E, Hartmann L. Effects of in vitro and in vivo exposure to insulin upon glucose carbon accumulation in rat aorta: different patterns of response for intima-media and adventitia. *Metabolism* 1980; 29: 859-65.
65. Stout RW, Buchanan KD, Vallance-Owen J. Arterial lipid metabolism in relation to blood glucose and plasma insulin in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 1972; 8: 398-401.
66. Capron L, Philippe M, Guilmot J-L, Fiessinger J-N, Housset E. Effects of insulin upon the metabolism of rat aortic media: influence of hydrostatic forces. *Arteriosclerosis* 1981; 1: 345-52.
67. Stout RW, Bierman EL, Ross R. Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. *Circ Res* 1975; 36: 319-27.
68. King GL, Buzney SM, Kahn CR, et al. Differential responsiveness to insulin of endothelial and support cells from micro- and macrovessels. *J Clin Invest* 1983; 71: 974-9.
69. Pfeifle B, Ditschuneit H. Effect of insulin on growth of cultured human arterial smooth muscle cells. *Diabetologia* 1981; 20: 155-8.
70. King GL, Kahn CR, Rechler MM, Nissley SP. Direct demonstration of separate receptors for growth and metabolic activities of insulin and multiplication stimulating activity (an insulin-like growth factor) using antibodies to the insulin receptor. *J Clin Invest* 1980; 66: 130-40.
71. Vinters HV, Berliner JA. The blood vessel wall as an insulin target tissue. *Diabetes Metab* 1987, 13: 294-300.
72. Rechler MM, Podskalny JM, Goldfine ID, Wells CA. DNA synthesis in human fibroblast: stimulation by insulin and by nonsuppressible insulin-like activity (NSILA-S). *J Endocrinol Metab* 1974; 39: 512-21.
73. Capron L, Jamet J, Kusandjian S, Honsset E. Growth promoting effects of diabetes and insulin on

arteries. *Diabetes* 1986; 35: 973-8.
74. King GL, Goodman AD, Buzney S, Moses A. Receptors and growth-promoting effects of insulin and insulin-like growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta. *J Clin Invest* 1985; 75: 1028-36.
75. Reaven GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
76. Standley PR, Bakir MH, Sowers JR. Vascular insulin abnormalities, hypertension, and accelerated atherosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1993; 21 (Suppl 3): 39-46.
77. DeFronzo RA. The effect of insulin on reanal sodium metabolism. A review with clinical implications. *Diabetologia* 1981; 21: 165-171.
78. Dustan HP. Mechanisms of hypertension associated with obesity. *Ann Intern Med* 1983, 98: 709-14.
79. Frohlich ED. Mechanisms contributing to high blood pressure. *Ann Intern Med* 1983; 98: 709-14.
80. Dahl LK, Silver L, Christie RW. The role of salt in the fall of blood pressure accompanying reduction in obesity. *N Engl J Med* 1958; 258: 1186-92.
81. Rocchini AP, Key J, Bondie D et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med* 1989; 321: 580-5.
82. Atchley DW, Loeb RF, Richards DW, Benedict EM, Driscoll ME. On diabetic acidosis. *J Clin Invest* 1933; 12: 297-326.
83. DeFronzo RA, Goldberg M, Agus ZS. The effects of glucose and insulin on renal electrolyte transport. *J Clin Invest* 1976, 58: 83-90.
84. Baum M. Insulin stimulates volume absorption in the rabbit proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 1987; 79: 1104-9.
85. Kageyama S, Yamamoto J, Isogai Y, Fujita T. Effect of insulin on sodium reabsortion in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1994; 7: 409-15.
86. Grunfeld B, Giménez M, Balzaretti M, Rabinovich L, Romo M, Simsolo RB. Efecto de la insulina en adolescentes hijos de hipertensos esenciales (Abs). *Medicina* (*Buenos Aires*) 1994; 54, 563.
87. Rocchini AP, Katch V, Kveselis D et al. Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. *Hypertension* 1989; 14: 367-74.
88. Endre T, Mattiasson I, Berglund G, Hulthén UL. Insulin and renal sodium retention in hypertension-prone men. *Hypertension* 1994; 23: 313-9.
89. Kaplan NM. *Primary hypertension:* Pathogenesis. *In* Kaplan NM (ed): Clinical hypertension, Williams and Willkins, Baltimore: 1994; 47-108.
90. Zerbini G, Ceolotto G, Gaboury C et al. Sodium-lithium countertransport has low affinity for sodium in hyperinsulinemic hypertensive subjects. *Hypertension* 1995; 25: 986-93.
91. Nosadini R, Fioretto P, Trevisan R, Crepaldi G: Insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. *Diabetes* 1991; 14: 210-9.
92. Blaustein MP, Hamlyn JR. Role of a natriuretic factor in essential hypertension: an hypothesis. *Ann Intern Med* 1983; 98 (part 2): 785-92.
93. Trevisan R, Fioretto P, Semplicini A et al. Role of insulin and atrial natriuretic peptide in sodium retention in insulin-treated IDDM patients during isotonic volume expansion. *Diabetes* 1990; 39: 289-98.
94. Beatty OL., Harper R, Sheridan B, Atkinson AB, Bell PM. Insulin resistance in offspring of hypertensive parents *BMJ* 1993; 307: 92-6.
95. Ferrari P, Weidmann P, Shaw A et al. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med* 1991; 91: 589-96.
96. Grumfeld B, Balzaretti M, Romo M, Giménez M, Gutman R. Hyperinsulinemia in normotensive offspring of hypertensive parents. *Hypertension* 1994; 23 (suppl I): I-12-I-15.
97. Jiang X, Srinivasan SR, Bao W, Berenson G: Association of fasting insulin with longitudinal changes in blood pressure in children and adolescents. The Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 1993; 6: 564-9.
98, Gordon MS, Gordon MB, Hollenberg NK, Williams GH. Nonmodulating trait may precede the development of hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7: 789-93.
99. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose, intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-20.
100. Jiang X, Srinivasan S, Bao W, Berenson G. Association of fasting insulin with blood pressure in young individuals. The Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med* 1993; 153: 323-8.
101. Weinsier RL, James D, Darnell BE, Dustan HP, Birch R, Hunter GR. Obesity-related hypertension: evaluation of the separate effects of energy and neuroendocrine status. *Am J Med* 1991; 90: 460-8.
102. Bianchi S, Bigazzi R, Valtriani C et al: Elevated serum insulin levels in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *Hypertension* 1994; 23 (part 1): 681-7.