

Hipertensão arterial e síndrome metabólica

Roberto Pozzan, Roselee Pozzan, Andréa A. Brandão,
Maria Eliane C. Magalhães, Maria de Fátima França,
Elizabete V. de Freitas, Emílio C. Zilli, Ayrton P. Brandão.

Setor de Hipertensão Arterial do Serviço/Disciplina de Cardiologia da
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Introdução

A hipertensão arterial, o diabetes mellitus, a hipertrigliceridemia, a redução do HDL e a hiperuricemia são condições freqüentes na população adulta, e que se apresentam em associação com uma prevalência maior do que a que seria esperada pelo mero acaso.

A idéia da associação de diferentes condições clínicas, compondo uma síndrome específica que determinaria uma elevação do risco cardiovascular, só se tornou difundida a partir do relato de Reaven¹ que identificou como componentes do quadro: a resistência insulínica, a intolerância à glicose, a hiperinsulinemia, o aumento de triglicérides na VLDL-colesterol, a redução do HDL colesterol e a hipertensão arterial.

Posteriormente, outros autores, resgatando um conceito descrito por Vague em 1956², incluíram a obesidade, notadamente aquela de distribuição central, considerando-a, inclusive, como um dos elementos desencadeadores da síndrome de resistência insulínica ou síndrome plurimetabólica³. Foi observado que, em adultos⁴, cada 5% de ganho de peso referido nos últimos 20 anos, estava associado a uma chance 20% maior de apresentar a conjunção de dislipidemia, hipertensão arterial e hiperinsulinemia, sendo tal achado verdadeiro mesmo na ausência de obesidade.

Em sua forma mais abrangente, a síndrome metabólica pode ser entendida como um estado

generalizado de anormalidades metabólicas no organismo⁵, cuja expressão clínica varia de um indivíduo para o outro.

Cada componente da síndrome está associado a um risco cardiovascular individual, porém quando associados, o risco aumenta de forma exponencial. Na análise dos mais de 300.000 homens de 35 a 67 anos do MRFIT, a presença de diabetes implicou num risco 3,5 vezes maior de coronariopatia num período de 12 anos, qualquer que fosse o nível de colesterol estudado⁶. Nesta mesma linha, estudos *post-mortem* em indivíduos de 2 a 39 anos demonstraram que a extensão das estrias gordurosas nas coronárias era 8,5 vezes maior naqueles com 4 a 5 fatores de risco registrados, quando comparados com os sem-fatores de risco⁷.

As alterações metabólicas associadas e/ou decorrentes da resistência insulínica, tais como a hiperinsulinemia compensatória, podem contribuir para o seu agravamento. Desta forma, é bastante complexo distinguir os fatores primários e secundários e até mesmo analisar separadamente cada um deles, dada a freqüente concomitância e inter-relação entre eles.

A análise ainda se torna mais difícil quando se pretende falar sobre a hipertensão arterial e sua relação com a resistência insulínica, uma vez que a doença parece ser multifatorial e a hiperinsulinemia não se encontra presente em todos os casos⁸⁻¹⁰.

Síndrome metabólica: critérios diagnósticos e prevalência.

Não existe nenhum consenso internacional para o diagnóstico da síndrome metabólica. Em 1998, a Organização Mundial de Saúde¹² propôs como critério a presença de intolerância à glicose e/ou resistência insulínica em conjunto com duas ou mais alterações: hipertensão arterial (PAS \geq 160 mm Hg e/ou PAD \geq 90 mmHg) triglicérides \geq 150 mg/dl e/ou HDL $<$ 35 mg/dl ($<$ 39 mg/dl para mulheres), índice de massa corpórea (IMC) \geq 30 Kg/m² e/ou relação cintura quadril aumentada e presença de microalbuminúria (excreção \geq 20 μ g/ml).

Já o *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III*¹³ sugere que, para fins de diagnóstico, se considere a síndrome metabólica presente, se existirem 3 ou mais das seguintes condições associadas: obesidade centrípeta (cintura maior que 102 cm em homens e maior que 88 cm em mulheres), níveis de triglicérides \geq 150 mg/dl, níveis de HDL $<$ 40 mg/dl em homens e $<$ 50 mg/dl em mulheres, pressão arterial sistólica \geq 130 mmHg ou pressão arterial diastólica \geq 85 mmHg, e glicemia de jejum \geq 110 mg/dl.

Em agosto deste ano, uma conferência do *American College of Endocrinology* e da *American Association of Clinical Endocrinologists*¹⁴ discutiu extensamente o tema, alertando para a característica epidêmica da síndrome, que segundo eles, afeta um em cada três norte americanos. Este grupo de especialistas propôs que quanto maior o número de fatores de risco abaixo listados, maior seria o risco da síndrome de resistência insulínica estar presente:

- Sobrepeso: IMC \geq 25 Kg/m² ou cintura $>$ 102 cm em homens e $>$ 88 cm em mulheres;
- Hábitos de vida sedentários;
- Idade acima de 40 anos;
- Etnia não caucasóide;
- História pessoal de intolerância à glicose, enfatizando que a glicemia 2hs após 75g de glicose oral \geq 140 mg/dl seria uma medida mais sensível do risco da síndrome metabólica que a dosagem da glicemia em jejum;
- História pessoal de diabetes gestacional;
- Diagnóstico de hipertensão arterial, dislipidemia ou doença cardiovascular;
- Presença de acantosis nigricans ou síndrome do ovário policístico;
- História familiar de diabetes tipo 2, hipertensão arterial ou doença cardiovascular.

Este último item é de grande relevância, dada a forte agregação familiar dos componentes da síndrome

metabólica. No Estudo do Rio de Janeiro, Magalhães¹⁵ evidenciou que os valores de índice de massa corporal, da pressão arterial, do HDL colesterol, dos triglicérides e da insulinemia de jejum apresentavam associação estatisticamente significativa entre os membros de uma mesma família. Neste estudo, foi observado que as mães apresentavam maior número de associações significativas do que os pais, levantando a hipótese de que características genéticas ou ambientais possam agir de forma sinérgica na expressão fenotípica da síndrome.

Os estudos epidemiológicos confirmaram a ocorrência da síndrome metabólica em diferentes grupos étnicos, incluindo os europeus, os afro-americanos, americanos de origem mexicana, asiáticos, chineses, aborígenes australianos, polinésios e micronésios¹⁶, sendo que a escassez de dados sobre a prevalência desta síndrome nas diferentes populações, justifica-se em parte pelas divergências em sua definição.

De Fronzo e Ferranini¹⁷ sugerem que a resistência insulínica seja uma condição endêmica na população, podendo ser de origem genética ou adquirida, como consequência de um ganho ponderal. Sugerem ainda que a expressão clínica da resistência insulínica possa variar na dependência da base genética e das condições ambientais específicas. Ainda segundo os autores, na maior parte da população, a expressão fenotípica da resistência insulínica não seria observada, a menos que se aferisse a sua contraparte bioquímica: a hiperinsulinemia.

Métodos de aferição da resistência insulínica

O método que tem sido considerado como padrão ouro para fins de estimativa da resistência insulínica é o Clamp Hiperinsulinêmico Euglicêmico¹⁸, cuja alta complexidade metodológica, dificulta a sua utilização em estudos epidemiológicos ou mesmo para fins clínicos¹⁹.

Desta forma, muitos autores, buscando alternativas mais factíveis na prática clínica diária, encontraram uma correlação entre a resistência insulínica, medida por métodos variados, e os níveis de insulina em jejum ou pós-estímulo²⁰. Nos indivíduos não-diabéticos e intolerantes à glicose, os níveis de insulina (logaritmizados) em jejum e 2h após glicose oral mostraram boa correlação com a captação corporal de glicose no clamp ($r = -0,68$ e $-0,74$, respectivamente). Já para os indivíduos

diabéticos, apenas os valores de jejum foram significativos ($r = -0,56$).

Utilizando o clamp como padrão ouro, já se relatou uma sensibilidade de 57% e especificidade de 82% para a insulinemia de jejum como forma de avaliar a resistência insulínica. Embora não exista consenso quanto ao ponto de corte a ser empregado para definição da presença de hiperinsulinemia, a maioria dos autores tem empregado o limite inferior do quinto quintil, ou seja, o percentil 80 da amostra estudada²¹⁻²⁴. Os níveis de insulina a partir dos quais se poderia supor a presença de resistência insulínica têm variado de 11 $\mu\text{UI/ml}$ a 20 $\mu\text{UI/ml}$, em populações de diferentes etnias.

Em uma série de casos de uma amostra populacional da cidade do Rio de Janeiro²⁵ o valor da insulinemia referente ao limite inferior do quinto quintil foi de 18,3 $\mu\text{UI/ml}$ em homens e de 16,7 $\mu\text{UI/ml}$ em mulheres. Nesta amostra, foi possível demonstrar que cerca de 50% dos indivíduos que tinham o maior quintil de insulina apresentava o aspecto fenotípico completo da síndrome metabólica.

Alguns autores consideram que qualquer método que pretenda avaliar a sensibilidade insulínica deve levar em consideração os níveis glicêmicos, uma vez que a captação de glicose é influenciada pelo seu nível circulante, especialmente em situações de baixos níveis séricos de insulina²⁶. Dentre os modelos matemáticos que associam os valores de insulina e glicose em jejum para estimativa da sensibilidade insulínica, o mais largamente empregado é o HOMA²⁷ (*Homeostasis Model Assessment*), descrito na década de 80. Existem duas fórmulas de HOMA: uma que avalia a produção de insulina pela célula β pancreática e outra que avalia a resistência a este hormônio. Esta última é descrita como HOMA-IR, cuja fórmula encontra-se expressa abaixo. Valores maiores de HOMA-IR denotam menor sensibilidade insulínica, ou inversamente maior resistência ao hormônio.

A validação do HOMA-IR em relação ao clamp foi realizada em poucos estudos. Os autores que descreveram a fórmula do HOMA-IR²⁷ relataram um coeficiente de correlação com a captação de glicose no clamp de $-0,83$ e $-0,92$, respectivamente em não-diabéticos e diabéticos.

São escassos os estudos da literatura que avaliam

os valores de HOMA-IR em amostras populacionais, não existindo definição do que se deveria considerar um valor alterado. Encontramos apenas um autor²⁸ que descreveu a distribuição percentual do HOMA-IR na população italiana. Neste grupo, o valor correspondente ao limite inferior do quinto quintil foi de 2,77, considerando-se homens e mulheres em conjunto. Nesta amostra populacional, valor elevado de HOMA-IR estavam presentes em 65,9% dos intolerantes à glicose, 83,9% dos diabéticos tipo 2, 84,2% dos indivíduos com hipertrigliceridemia, 53,5% daqueles com hipercolesterolemia, 88,1% dos com HDL reduzidos, 62,8% dos com níveis de ácido úrico elevados e 58% daqueles com hipertensão arterial.

Os valores do quinto quintil do HOMA-IR na população italianos encontram-se bem abaixo dos observados em uma série de casos na cidade do Rio de Janeiro²⁵, que foi de 4,5 em homens e 4,1 em mulheres. Tal diferença pode ser explicada pelo fato do primeiro estudo ter excluído indivíduos com sobrepeso, hipertensão arterial ou qualquer anormalidade metabólica. Neste estudo brasileiro, foi possível identificar que no último quintil de HOMA-IR encontravam-se 74,9% de indivíduos com sobrepeso ou obesidade, 61,8% com hipertensão arterial, 52,2% com hábitos sedentários, 69,5% com dislipidemia independente do lípide alterado e 38,1% com glicemia de jejum alterada ($> 110 \text{ mg/dl}$). Também foi possível evidenciar que 54,5% dos indivíduos localizados no último quintil de HOMA-IR apresentavam três ou mais componentes da síndrome metabólica, ou seja, o diagnóstico fenotípico completo.

Qualquer que seja o método empregado, parece bastante claro que os indivíduos com níveis elevados de insulina apresentam um maior risco cardiovascular, caracterizado pela presença de maiores médias de pressão arterial e de índice de massa corporal, pior perfil lipídico, maiores níveis glicêmicos e maior agregação de fatores de risco cardiovascular.

Resistência insulínica e hipertensão arterial

Um dos primeiros estudos a avaliar a relação entre hiperinsulinemia e hipertensão arterial ocorreu na década de 60²⁹, quando se observou que os pacientes hipertensos apresentavam maiores níveis

de insulina em jejum e em resposta à glicose oral. Desde então, esta associação tem sido estudada em diferentes populações, porém nem sempre se observando associações independentes.

Um estudo sobre o assunto, realizado em 1241 indivíduos da população israelense³⁰ demonstrou uma associação significativa entre os níveis de insulina de jejum e pós-estímulo com a pressão arterial. Os níveis de insulina foram significativamente maiores nos hipertensos, independente da presença de obesidade, intolerância à glicose, idade ou uso de anti-hipertensivos.

Já na população das ilhas do Pacífico³¹, a insulinemia de jejum e após estímulo, ajustadas pela idade e IMC não foram significativamente distintas entre hipertensos e não-hipertensos, qualquer que fosse o grau de tolerância à glicose analisado. Além disso, num estudo em índios PIMA³², apenas os hipertensos em tratamento apresentavam maiores níveis insulínicos.

Em um estudo brasileiro, menos de 50% dos hipertensos não tratados, apresentavam resposta insulínica aumentada³³, sendo este dado semelhante ao do estudo de Ferranini³⁴. No Estudo do Rio de Janeiro, em adultos jovens acompanhados longitudinalmente, os níveis de insulinemia de jejum e pós-estímulo apresentaram correlação positiva e significativa com a pressão arterial sistólica, mesmo após ajuste pela idade e pelo índice de massa corporal⁹.

Também no estudo CARDIA³⁵ realizado em adultos jovens negros e brancos, a insulinemia de jejum permaneceu com relação significativa e direta com a pressão arterial, mesmo após ajuste para o IMC.

Em uma amostra de 333 indivíduos de origem européia³⁶ com idade de 17 a 70 anos, onde foram excluídos os hipertensos e obesos mórbidos, a pressão arterial apresentou correlação direta com a insulinemia de jejum e inversa com a sensibilidade insulínica aferida pelo clamp, em ambos os sexos, independente da idade e do IMC. Da mesma forma, num grupo de indivíduos hipertensos, não-obesos e não-diabéticos da população urbana da Tanzânia³⁷, a sensibilidade insulínica encontrava-se reduzida quando comparada com aquela observada no grupo controle.

O clamp euglicêmico hiperinsulinêmico foi realizado numa amostra de 116 índios PIMA, 53

brancos e 42 negros, incluindo apenas indivíduos não-diabéticos e normotensos, com idade média de 30 anos³⁸. Após ajuste para idade, sexo, IMC e percentual de gordura corporal, a pressão arterial média apresentou correlação significativa e direta com a insulinemia de jejum e inversa com a sensibilidade insulínica apenas no grupo de brancos ($r=0,42$ e $r=-0,41$, respectivamente com $p<0,001$).

Outro grupo dos EUA³⁹ encontrou um resultado diferente do de Saad, analisando um grupo de 94 negros de ambos os sexos, com idade entre 28 e 30 anos, normotensos e hipertensos que não se encontravam em uso de medicação. Neste estudo, a captação de glicose ajustada pela massa magra apresentou correlação significativa com a pressão arterial sistólica ($r=-0,308$ $p<0,001$).

Quando comparados com um grupo de etnia caucasóide⁴⁰, os índios PIMA apresentaram maiores níveis circulantes de insulina, maior grau de obesidade, porém menor grau de atividade simpática avaliada pela neuromicrografia. Ambos os grupos do estudo eram normotensos e, ao contrário do observado nos brancos, a atividade simpática nos índios PIMA não apresentou relação com a gordura corporal ou com os níveis insulínicos. A menor ativação do sistema nervoso simpático, frente a um mesmo grau de obesidade e hiperinsulinemia, poderia ser um dos motivos da prevalência reduzida de hipertensão arterial nos índios PIMA, quando comparados com a população dos EUA em geral³².

Sugere-se que a hiperinsulinemia poderia estar etiológicamente relacionada com a hipertensão arterial através de diferentes mecanismos fisiopatológicos^{17,41}, entre eles o estímulo à atividade simpática, a retenção de água e sódio nos túbulos renais, o aumento da atividade da bomba Na^+/H^+ na musculatura lisa dos vasos levando ao incremento do cálcio e do pH intracelular, determinando por sua vez um estímulo à proliferação celular.

A observação de que a hiperinsulinemia crônica, decorrente da presença de insulinoma, ou do uso de insulina exógena para o tratamento do diabetes não está associada ao desenvolvimento de hipertensão arterial é uma evidência contrária a um efeito direto da insulina na gênese da hipertensão arterial⁴². De forma semelhante, a resistência insulínica associada à síndrome do ovário policístico também não está relacionada a uma maior prevalência de hipertensão arterial⁵.

Numa amostra de 14.481 brancos e negros americanos⁴³ a hipertensão arterial demonstrou ser uma condição de elevada prevalência, independente dos níveis de insulina ou grau ou de obesidade. Além disso, era a variável que menos freqüentemente se apresentava em associação com os demais componentes da síndrome metabólica. Nesta amostra, os autores concluíram que, embora a hipertensão arterial pudesse ser incluída com um dos fatores da síndrome de resistência insulínica, provavelmente deveriam existir mecanismos fisiopatológicos que são próprios desta condição e que não apresentariam qualquer relação com as demais.

Considerando-se os aspectos acima descritos, e as evidências de diferentes estudos demonstrando que nem todos os hipertensos são hiperinsulinêmicos³⁴, parece razoável supor que a influência da hiperinsulinemia na fisiopatologia da hipertensão arterial seja distinta em diferentes grupos populacionais, possivelmente na dependência das características genéticas e ambientais próprias de cada um⁴². Em outras palavras, embora a resistência insulínica e a hiperinsulinemia resultantes possam contribuir para a expressão clínica da hipertensão arterial, certamente outros fatores genéticos e/ou ambientais são necessários.

Conclusão

O conceito de síndrome metabólica trouxe uma nova dimensão para a compreensão da doença cardiovascular nas últimas décadas. Antes, a hipertensão arterial, o diabetes mellitus, a obesidade e a dislipidemia, mesmo quando coexistentes, eram tratados como entidades clínicas distintas. Nos dias de hoje, a presença de qualquer uma destas condições deve implicar na obrigatoriedade de se pesquisar as demais. Além disso, a redução do risco cardiovascular demanda necessariamente a atuação global sobre todas estas condições, bem como sobre os demais fatores de risco presentes.

Neste cenário, as evidências da literatura têm apontado insistentemente para a identificação e a correção dos múltiplos fatores de risco cardiovascular em todas as idades. Mais ainda, acredita-se hoje que qualquer intervenção que possa determinar impacto importante na redução da morbi-mortalidade cardiovascular passa necessariamente por uma postura preventiva a nível populacional e familiar, modificando hábitos de vida inadequados que têm predisposto ao aumento crescente da prevalência da síndrome metabólica.

Referências bibliográficas

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
2. Vague J: The degree of masculine differentiation of obesities: A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Ntr* 1956; 4:20-34.
3. Larsson B, Svardsudd K, Wellin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 12 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *BMJ* 1984; 288:1401-1404.
4. Everson SA, Goldberg DE, Helmrich SP, Lakka TA, Lynch JW, Kaplan GA, Saonen JT. Weight gain and the risk of developing insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998; 21:1637-1643.
5. Anwar AJ, Barnett AH, Kumar S. The Metabolic Syndrome and Vascular Disease. In: Johnstone MT, Veves A eds. *New Jersey. Diabetes and Cardiovascular Disease*. Humana Press Inc. 2001; p 3-22.
6. Stamler J, Wentworth D, Neatosn JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of coronary heart disease continuous and graded? Findings in 365.222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256:2823-2828.
7. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Watigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998; 338:1650-1656.
8. Pozzan R, Pozzan R. Silva SLD, Brandão AA. Hiperinsulinemia e hipertensão arterial sistêmica. *HiperAtivo* 1996; 2:122-126.
9. Pozzan R, Brandão AA, Silva SL, Brandão AP. Hyperglycemia, hyperinsulinemia, overweight and high blood pressure in young adults: The Rio de Janeiro Study. *Hypertension* 1997; 30(3pt2):650-653.
10. Roussoulières ALS. Insulinemia de jejum e sua relação com pressão arterial casual e avaliada pela monitorização ambulatorial em uma população de adultos. Tese (Mestrado em Cardiologia) Universidade do Estado do Rio de Janeiro 1997.
11. Muller-Wieland D, Kotzka J; Knebel B, Krone W. Metabolic syndrome and hypertension: pathophysiology and molecular basis of insulin resistance. *Basic Res Cardiol* 1998; 93 (suppl II):131-134.
12. Alberti KGMM, Zimmet PZ. WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications - Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.

13. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NECP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
14. Findings and recommendations from the American College of Endocrinology Conference on the Insulin Resistance Syndrome. 2002. www.ace.com
15. Magalhães MEC. Agregação familiar de fatores de risco cardiovascular em uma amostra populacional marcada pelo percentil de pressão arterial de crianças e adolescentes. Tese (Doutorado em Cardiologia). Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2002.
16. Zimmet PZ. Kelly West Lecture 1991: Challenges in diabetes epidemiology: From West to the rest. *Diabetes Care* 1992; 15:232-252.
17. De Fronzo RA, Ferranini E. Insulin Resistance. A Multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidemia, and Artherosclerotic Cardiovascular Disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194.
18. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. The glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 6: E214-E223.
19. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. *Diabetes Care* 1998; 21:310-314.
20. Laakso M. How good a Marker Is Insulin Level for Insulin Resistance? *Am J Epidemiol* 1993; 137: 959-965.
21. 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 middle-aged population. *Diabetologia* 1980; 19:205-209.
22. Kuusisto J, Mykkänen L, Pyörälä K, Laakso M. Hyperinsulinemic microalbuminuria. A new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation* 1995; 91:831-837.
23. Folsom AR, Szklo M, Stevens J, Liao F, Smith R, Eckfeldt JH. A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose and diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 1997; 20:935-942.
24. Pyörälä M, Miettinen H, Laakso M, Pyörälä K. Hyperinsulinemia predicts coronary heart risk in healthy middle-aged men. The 22-year Follow-up Results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation* 1998; 98:398-304.
25. Pozzan R. Hiperinsulinemia e agregação de fatores de risco cardiovascular em uma série de casos da cidade do Rio de Janeiro. Tese (Doutorado em Cardiologia). Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2002.
26. Groop LC, Widén E, Ferrannini E. Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: errors of metabolism or of methods? *Diabetologia* 1993; 36:1326-1331.
27. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher, DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-419.
28. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Aberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M. Prevalence of Insulin Resistance in Metabolic Disorders. The Bruneck Study. *Diabetes* 1998; 47:1643-1649.
29. Welborn TA, Breckenbridge A, Rubenstein AH, Dollery CT, Fraser TR. Serum insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* 1966; 1:1336-1337.
30. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, Shriti A, Fuchs Z. Hypersulinaemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75:809-817.
31. Collins VR, Dowse GK, Finch CF, Zimmet PZ. An inconsistent relationship between insulin and blood pressure in three pacific island population. *J. Clin. Epidemiol* 1990; 43:1369-1378.
32. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett P. Insulin and Hypertension. Relationship to obesity and glucose intolerance in Pima Indians. *Diabetes* 1990; 39:1430-1435.
33. Muscelli EOA, Saad MJA, Gontijo JAR. Insulinemia and blood pressure responses to oral glucose load in primary hypertensive patients. *Cardiology* 1991; 79:14-19.
34. Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrineli R, Brandi L, Bevilacqua S. 1987. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 317:350-357.
35. Manolio TA, Savage PJ, Burke GL, Liu K, Wagenknecht LE, Sidney S, Jacobs DR, Roseman JM, Donahue RP, Oberman A. Association of fasting insulin with blood pressure and lipids in young adults. The CARDIA Study. *Arteriosclerosis* 1990; 10:430-436.
36. Ferranini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Järven H. Insulin resistance, hiperinsulinemia and blood pressure. *Hypertension* 1997; 30:1144-1149.

37. Mgonda YM, Ramaiya KL, Swai ABM, Mclarty DG, Alberti GMM. Insulin resistance and hypertension in non-obese Africans in Tanzania. *Hypertension* 1998; 31:114-118.
38. Saad M, Lillioja S, Nyomba BL, Castillo C, Ferraro R, Gregorio M, Ravussin E, Knowler W, Bennett PH, Howard CK, Bogardus C. Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N Engl J Med* 1991; 324:733-739.
39. Falkner B, Kushner H, Tulenko T, Summer AE, Marsh JB. Insulin sensitivity, lipids and blood pressure in young American blacks. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1798-1704.
40. Weyer C, Pratley RE, Snitker S, S, Spraul M, Ravussin E, Tataranni PA. Ethnic differences in insulinemia and sympathetic tone as links between obesity and blood pressure. *Hypertension* 2000; 36:531-537.
41. Reaven GM, Lithell H, Ladsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities-The role of insulin resistance and the sympatoadrenal system. *N England J Med* 1996; 334:374-380.
42. Williams B. Insulin resistance: the shape of things to come. *Lancet* 1994; 344:521-524.
43. Schmidt MI, Watson RL, Duncan BB, Metcalf, Brancati FL, Sharrett AR, Davis CE, Heiss G. Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes, and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population. *Metabolism* 1996; 45:699-706.