

de modular el flujo sanguíneo, el funcionamiento de la bomba cardíaca y ciertos canales iónicos, incluyendo el canal L de Ca<sup>++</sup>.

En el ventrículo de ratón se han caracterizado 4 tipos de canales para el potasio<sup>64</sup>: 1) Los canales de K<sup>+</sup> rectificadores hacia dentro (I<sub>K1</sub>). 2) Los canales de K<sup>+</sup> independientes de calcio con dirección hacia fuera (I<sub>to</sub>). 3) Los canales rectificadores tardíos ultrarrápidos (I<sub>Kur</sub>). 4) Los canales de K<sup>+</sup> steady-state (I<sub>ss</sub>) que actúa como una corriente sostenida del ión.

Shimoni y colaboradores<sup>65</sup> han determinado cambios en los I<sub>ss</sub> en estados de hiperinsulinemia con una elevación crónica de las magnitudes de mismo, patrón que el metformin es capaz de revertir parcialmente. Este hallazgo es de particular importancia ya que la repolarización del cardiomiocito depende de un flujo iónico de Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>++</sup>, Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> adecuados. Según Shimoni, el prolongamiento de la repolarización mediado por defectos en la modulación insulínica del canal, produciría un alargamiento del intervalo QT con modificación del patrón de dispersión del QT<sup>67</sup>.

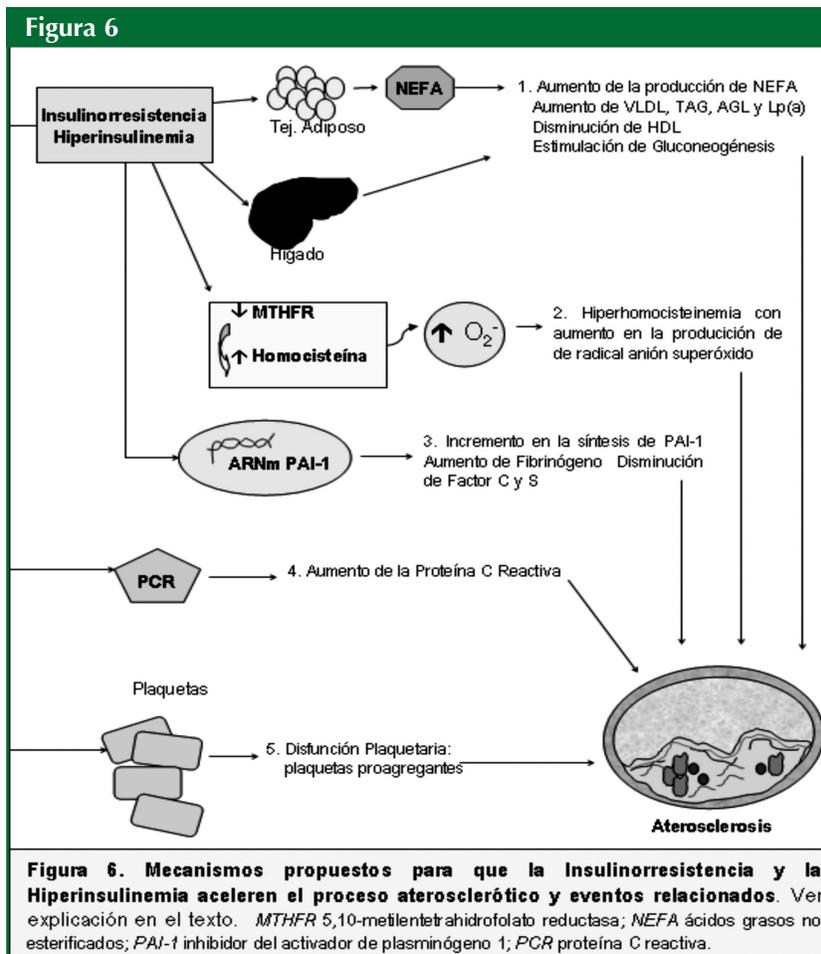
**Insulinorresistencia, hiperinsulinemia y aterosclerosis**

La aterosclerosis es un proceso que involucra varios sistemas y procesos celulares, como son: inmunológico, inflamatorio, crecimiento y proliferación celular, metabolismo de lípidos y trombosis y coagulación, todos los cuales puede conducir a la oclusión progresiva o súbita de la luz de la arteria que padece de la placa ateromatosa. Es un proceso que comienza desde la infancia (aunque muchos afirman desde la etapa prenatal) con la formación de la estría grasa y los sucesivos eventos (Ver Figura 6).

La base del proceso aterosclerótico es una injuria sostenida del endotelio gracias a un gran número de factores, entre los cuales se citan: cigarrillo, alcohol, hipercolesterolemia, complejos inmunes, estrés de la pared arterial por aumento de la presión arterial (sheer stress) y otros. El daño endotelial se manifiesta en un sin número de formas, sin embargo, lo más relevante es la pérdida de sus propiedades antiagregantes, la retención masiva de partículas lipídicas de tipo LDL en el subendotelio y el fallo de la maquinaria antioxidante. Con el tiempo, las LDL son oxidadas por radicales libres producidos por el propio endotelio (LDL-ox). Las LDL-ox son capaces de inactivar a la ON sintasa, inducir la quimiotaxis de los polimorfonucleares y de las células musculares lisas de la capa media, y producción de matriz extracelular. Por su parte, los

macrófagos que se encuentran en la subíntima tienen en su membrana un receptor barrendero denominado "Scavenger", capaz de detectar y fagocitar a las LDL-ox, las cuales se van acumulando hasta que el macrófago se encuentra lleno de éstas (células espumosas) y muere por explosión. Al morir, el macrófago libera LDL-ox a medio digerir y material oxidativo derivado de su lisosomas, agravando el escenario oxidativo subendotelial. A continuación, comienzan a depositarse detrito celular, LDL-ox, células inmunológicas y matriz extracelular en el lugar de la injuria, formándose la placa ateromatosa.

Según la American Heart Association on Vascular Lesions, las placas pueden dividirse en 6 tipos<sup>69</sup>, donde la estría grasa es el tipo III, las placas vulnerables son tipo IV-Va, y la placa complicada es tipo VI. De particular interés son los tipos IV-Va, ya que ligeros cambios en su microambiente causarían lo que se denomina accidente de la placa (cambio de geometría más trombosis aguda) transformándolos en tipo VI. Este tipo de fenómeno es el primero de una serie de eventos trombóticos que llevarán al infarto del miocardio y a enfermedades cerebrovasculares de tipo isquémico-trombótico. Entre los factores implicados<sup>70</sup> en estos accidentes tenemos hipercolesterolemia, Lp(a), aumento de fibrinógeno y del inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1).



Se ha sugerido que niveles elevados de insulina (o reflejados en elevados niveles de IR) se relacionan con el desarrollo de aterosclerosis<sup>71</sup>, tanto por efecto directo sobre la pared arterial, como indirectamente a través de sus efectos en lípidos y presión arterial. A continuación se presentan los principales efectos de la IR e hiperinsulinemia para el desarrollo acelerado de la aterosclerosis:

### 1. Dislipidemia

La insulina es la encargada de inhibir la maquinaria lipolítica en el tejido adiposo, lo cual indirectamente inhibe la secreción de VLDL/TAG a partir del hígado. Sin embargo, en estados de hiperinsulinemia aunque al principio existe la supresión, luego aparece una estimulación de la secreción de estas partículas lipoprotéicas. Se postula que este fenómeno de estimulación hiperinsulinémica se debe a la presencia de ácidos grasos no esterificados (NEFA) los cuales provienen de un tejido adiposo IR, capaces de estimular la gluconeogénesis, favorecer la secreción de VLDL a partir del hígado, favorecer a la acumulación de TAG en la célula  $\beta$ , lo cual produce una secreción inadecuada de insulina y por último, iniciar la apoptosis de la misma<sup>72</sup>.

La IR se caracteriza por un patrón lipídico<sup>73</sup> generalmente constante: niveles elevados de VLDL, LDL de pequeño tamaño y Lp(a) más una disminución de las HDL. El incremento de triacilglicéridos (TAG) en forma de VLDL puede entrar a la pared vascular acumulándose en las placas ateroscleróticas, además estas lipoproteínas pueden recibir ésteres de colesterol (EC) a través de la CETP (proteína de transferencia de ésteres de colesterol), capaz entonces de transportar más colesterol a la pared vascular. Bajos niveles de HDL y apo A-I reflejan la incapacidad de éstas para ejercer sus funciones antiaterogénicas, entre ellas, recolectar el colesterol de las paredes vasculares hacia el hígado y actuar como antioxidante. Cuando la balanza se encuentra a favor de los VLDL, las HDL se empobrecen de EC por lo que su receptor scavenger B1 en el hígado, encargado de llevar el núcleo lipídico hacia el hepatocito sin necesidad de endocitosis ni degradación de la partícula completa, disminuye su capacidad de captación. Las partículas de LDL pequeñas y densas son más aterogénicas ya que son más propensas a oxidación y son más fáciles de adherirse a las células endoteliales de la pared, por lo tanto aceleran el proceso aterosclerótico. La dieta CAP (cronobiológica, antioxidante y polarizante) ha demostrado su utilidad al permitir que se complete el ciclo de eliminación hepático, que sucede, coincidentemente en el mismo horario del ritmo circadiano, el de mayor susceptibilidad cardíaca, de 4:00 AM a 12:00 M.

### 2. Hiperhomocisteinemia

La homocisteína es un aa que deriva de la metionina, la cual puede ser transformada a su aa de origen por acción de la metioninsintetasa<sup>74</sup>, pero ésta enzima depende de la producción de 5-metil tetrahidrofolato mediante la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). El nivel

de insulina influye en el metabolismo de la homocisteína<sup>75</sup>, probablemente por estimulación de la MTHFR ó de la cistation  $\beta$ -reductasa. Por ende, en estados de IR, la activación dada por la insulina se verá aplacada, favoreciendo a la hiperhomocisteinemia.

La homocisteína es capaz de producir disfunción endotelial, por inhibición de la relajación inducida por el endotelio<sup>76</sup>, que depende de la producción de ON, relacionada a su vez con la producción de radical anión superóxido ( $O_2^-$ ), el cual parece provenir de la propia molécula de homocisteína. Se sabe que el  $O_2^-$  se une al ON formando peroxinitrito, que además de favorecer a la disfunción endotelial es capaz de inducir apoptosis<sup>76</sup>.

### 3. Perfil de Coagulación

Se han observado ciertos disturbios en el sistema de la coagulación asociados a IR e hiperinsulinemia, entre ellos tenemos:

**PAI-1:** El PAI-1 es sintetizado por hepatocitos, adipocitos y células endoteliales. La insulina estimula la síntesis de ésta proteína mediante una correlación interesante entre la vía de la PI3k y la MAPK. En efecto, al unirse la insulina con su receptor fosforila a IRS-1, éste se une a PI3k, la cual activa a varios subtipos de proteincinasa C ( $\zeta$ ,  $\eta$ ,  $\lambda$ ,  $\epsilon$ ), todas capaces de fosforilar y activar a la MEK-1, que a su vez induce la actividad de ERK2. La ERK2 se une a la región Sp1<sup>77</sup>, complejo nuclear de factores de transcripción, estimulando así la síntesis de ARNm de PAI-1. Abbasi y colaboradores<sup>78</sup> determinaron de forma inequívoca que los niveles del PAI-1 eran más elevados en mujeres insulinoresistentes, sin considerar edad, status menopáusico, terapia de reemplazo hormonal, obesidad (IMC), distribución del tejido adiposo ni presión arterial. Gracias a éste y otros estudios<sup>78-79</sup>, se considera que el grado de hiperinsulinemia se correlaciona con los niveles séricos de PAI-1.

**El Sistema Fibrinogénico:** Dentro del cuadro clínico de la IR se ha determinado que existe un estado de hipercoagulabilidad, caracterizado por niveles elevados de fibrinógeno<sup>80</sup> junto a una deficiencia de los factores C y S de la antitrombina III<sup>49</sup>, encargados de inhibir la formación del coágulo.

### 4. Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda la cual se une a vesículas que contienen isofosfatidilcolina y lipoproteínas. La PCR aparece en la enfermedad cardiovascular con daño a tejido miocárdico (isquemia y necrosis miocárdica) o sin él<sup>81</sup>, indicando la extensión y gravedad de la aterosclerosis. Se ha determinado que la PCR se asocia a IMC, TAG, HDL (inversamente) y presión arterial<sup>82</sup>. Aunque se ha establecido una relación entre los niveles de ésta proteína e IR/hiperinsulinemia, no se conocen muy bien los mecanismos. Sin embargo, se ha postulado varias hipótesis<sup>82</sup>: 1) La inflamación crónica es el factor detonante del síndrome IR/hiperinsuli-

nemia, lo que eventualmente llevará a diabetes mellitus 2. De acuerdo a ésta teoría la sobrenutrición produce una hipersecreción de citocinas (TNF- $\alpha$  IL-1 y IL-6) que interfieren el metabolismo intermediario y son capaces de estimular la síntesis de PCR. II) La disminución de la sensibilidad a la insulina aumenta la síntesis de PCR por falta de inhibición de la síntesis de proteínas de fase aguda. III) La inflamación tiene relación con los TAG y con el tejido adiposo corporal, porque la producción de TNF- $\alpha$  será mayor o menor de acuerdo al tipo de ácidos grasos que compongan los TAG.

### 5. Disfunción plaquetaria

La insulina sensibiliza las plaquetas a la acción antiagregante del ON y de la prostaciclina, a la vez que disminuye sus propiedades proagregantes. Se sabe que en éstas células existen receptores de insulina funcionantes, los cuales regulan en alta los receptores para prostaciclina, al mismo tiempo que regulan en baja los  $\alpha$ -adrenérgicos. Además la insulina impide la unión de las plaquetas al colágeno in vivo, efecto que se ve abolido en estado de IR<sup>83</sup>. Por lo tanto, las plaquetas en este ambiente presentan incremento del número de receptores para agonistas y para proteínas de adhesión, disminución de la fluidez de la membrana plasmática, alteración del recambio de fosfolípidos de membrana y respuestas defectuosas ante antagonistas, características que favorecen a los fenómenos trombóticos oclusivos a nivel de las placas ateromatosas.

### Insulinorresistencia, hiperinsulinemia e isquemia miocárdica

El metabolismo normal del miocardio involucra la oxidación de AGL durante el ayuno, y oxidación de la glucosa durante el estado postprandial. El primer paso del metabolismo de la glucosa en el cardiomiocito es su paso a través del sarcolema, el cual realiza mediante transportadores de glucosa tipo GLUT 1 y 4. El GLUT1 es el responsable del transporte basal de la glucosa en los cardiomiocitos, para luego ser trasladados velozmente al sarcolema en respuesta a la isquemia. Por otro lado, el GLUT4 se trastoca a la membrana desde su pool intracelular gracias al estímulo de la insulina, mientras que durante la isquemia miocárdica<sup>84</sup> lo hace por otros mecanismos activados por la hipoxia.

La hibernación<sup>86-87</sup> es un proceso adaptativo que aparece cuando existe un desequilibrio entre la función contráctil miocárdica y el flujo sanguíneo, alcanzando un estado metabólico que previene la necrosis. Durante la isquemia el tejido cardíaco se caracteriza por:

- Disminución tanto en la producción como en el almacenamiento de ATP.
- Incremento de glucógeno
- Acidificación del citosol mediante el lactato producido por la glucólisis anaerobia

- Liberación de Ca<sup>++</sup> por parte del retículo sarcoplásmico asociada a una mayor activación de los canales de K<sup>+</sup> dependientes de ATP por estimulación de la adenosina y el aumento de lactato.
- Acumulo de Fosfato (Pi) el cual reduce la función contráctil del cardiomiocito mediante su unión a proteínas contráctiles e inhibición de la ATPasa miofibrilar.
- Activación de enzimas lisosómicas y producción de radicales libres.
- Reducción de más de 50% de la función contráctil del miocardio mientras se lleva a cabo un cambio en el metabolismo energético a base de glucosa, el cual consume menos energía y produce menos cantidad de especies reactivas de oxígeno.

En estados de normoxia existe la degradación permanente dependiente de la ubiquitina del factor inducible por hipoxia-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )<sup>87</sup>. Sin embargo, durante la hipoxia esta degradación es limitada, dejando "libre" a esta proteína, la cual forma un heterodímero con el llamado traslocador nuclear arilhidrocarbono (ARNT). Este complejo HIF-1 $\alpha$ /ARNT es el encargado de estimular la síntesis y traslocación de GLUT1, GLUT4, enzimas de la vía glicolítica y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) cuando el lecho isquémico se recupera. Todas estas inducciones van a permitir la regeneración de vasos sanguíneos que ayudarán a una revascularización efectiva y a poner en marcha la maquinaria glicolítica mientras se recupera la función contráctil.

Un mecanismo modulador del complejo HIF1 $\alpha$ /ARNT es producido por la insulina. Zelzer y colaboradores<sup>88</sup> comprobaron que la insulina es capaz de mediar parte de sus efectos angiogénicos mediante la activación del complejo HIF1 $\alpha$ /ARNT, aunque no se ha sido esclarecido su mecanismo. Por lo tanto, el éxito de la revascularización total y la supervivencia del cardiomiocito dependen de una cascada insulínica íntegra.

lozzo y colaboradores<sup>89</sup> demostraron que en la hiperinsulinemia hay una respuesta disminuida con respecto a la toma de glucosa, asociado a una disminución de ARNm para GLUT1 y GLUT4, por lo tanto se puede inferir que en los primeros minutos de hipoxia, la traslocación inicial de las vesículas con transportadores presintetizados se ve comprometida, reduciendo las posibilidades de supervivencia del miocito isquémico. Además, el estímulo angiogénico necesario para la formación de nuevos vasos que permitan restituir un flujo acorde a las demandas energéticas del músculo se ve disminuido porque la cascada insulínica no podrá estimular la formación y estabilización del complejo HIF1 $\alpha$ /ARNT. La radical importancia de un sistema insulínico intacto y mecanismos que permitan un aporte de glucosa se evidencian en los efectos beneficiosos de las perfusiones de glucosa-insulina-potasio (GIK)<sup>90</sup> en pacientes con infarto del miocardio, en el cual se observa una reducción del tamaño del infarto y mejoría de la función ventricular.

## Insulinorresistencia, hiperinsulinemia y otras patologías cardiovasculares

### 1. Enfermedad Cerebrovascular

Las enfermedades cerebrovasculares (ECV) son una de las principales causas de déficit neurológico y muerte en los últimos años a pesar de un gran avance en las técnicas de manejo agudo del cuadro. Las ECV puede ser de tipo isquémico (trombótico in situ o embólico cardíaco, carotídeo o aórtico) o hemorrágico. Los arteriales se originan en placas ateromatosas, mientras que los de origen cardíaco se relacionan con la formación de trombos murales en las paredes atriales o ventriculares (izquierdas) de sujetos que padecen trastornos cardíacos como arritmias, cardiomiopatías o infarto del miocardio. El infarto lacunar ("silencioso") es un subtipo de ECV isquémico el cual se caracteriza por lesiones pequeñas, menores de 5mm, que suceden en las arteriolas que irrigan los ganglios basales, tallo cerebral, cerebelo y materia blanca profunda. Este tipo de infarto se asocia a hipertensión de larga data, por degeneración hialínica y necrosis fibrilar de sus arteriolas. Entre los principales factores de riesgo para ECV<sup>91</sup> están: EHE, hiperlipidemia, DM2, hábito tabáquico, enfermedad cardíaca, SIDA, abuso de drogas, alcoholismo e historia familiar de ECV.

Si tomamos en cuenta los principales factores de riesgo mencionados anteriormente, la IR y la hiperinsulinemia prolongan y dificultan el tratamiento de dichos factores, por lo tanto, un estado insulinorresistente incrementaría indirectamente las posibilidades para ECV. Shinozaki y colaboradores<sup>92</sup> analizaron 34 pacientes con ECV de tipo trombótico, cardioembólico y lacunar, determinando que la hiperinsulinemia se correlacionaba con los ECV isquémicos y no con los lacunares. Además, establecieron que la contribución de la IR y la hiperinsulinemia en la aparición de estos cuadros era la de iniciar y mantener niveles elevados de TAG, aumento de la presión arterial y disminución de la HDL. Por su parte, Erdos y colaboradores<sup>93</sup> examinaron el sistema de canales iónicos de las arterias de mediano calibre a nivel cerebral y establecieron que la IR influye en el metabolismo de los canales de  $K^+_{ATP}$  y  $K^+_{Ca^{++}}$ , por lo que la regulación del tono vascular se ve afectado. Por tanto, no es de sorprender que dentro de unos años, la IR y su hiperinsulinemia compensatoria sean factor de riesgo para ECV de tipo hemorrágico.

### 2. Hipertrofia ventricular izquierda (HVI)

El remodelamiento cardíaco<sup>94</sup> ocurre en respuesta a un reordenamiento de las estructuras ya presentes en el miocardio del ventrículo izquierdo, término que se ha relegado para hablar de enfermedad cardiovascular (ECV). El reordenamiento (mejor que remodelamiento) abarca tanto el miocardio como los vasos sanguíneos, estrés mecánico, isquemia, hormonas, péptidos vasoactivos, aumento de la precarga y cicatrices miocárdicas. La hipertrofia ventricular izquierda<sup>95</sup> también forma parte del espectro de ese reordenamiento cardíaco, caracterizado por una

hipertrofia del cardiomiocito (reorganización sarcomérica) e hiperplasia de fibroblastos y células endoteliales. El aumento del número de fibroblastos produce fibrosis debido a un incremento en la producción de colágeno (sobre todo el Tipo I), lo que conduce a un aumento de la rigidez miocárdica (falsa hipertrofia), heterogeneidad eléctrica (dispersión del QT) y actividad arritmogénica, especialmente por ser una de las formas más comunes del mecanismo de la reentrada.

Se ha relacionado la IR e hiperinsulinemia como factores asociados a la hipertrofia ventricular. McNulty y colaboradores<sup>96</sup> demostraron que la hiperinsulinemia se correspondía con una disminución del metabolismo proteico miocárdico (medido por el balance de la fenilalanina), que conduce a un enlentecimiento del recambio de las fibras colágenas. Las colagenasas destinadas a degradar el colágeno son activadas principalmente por la plasmina, cuya acción depende del activador de plasminógeno tisular. Por otra parte, en IR la síntesis del PAI-1 está aumentada, que compromete el trabajo efectivo de las colagenasas. Por último, Abel y colaboradores<sup>97</sup> utilizando modelos animales knock-out y heterocigotos para el gen de GLUT4 concluyeron que la hiperinsulinemia y el defecto de la bomba cardíaca inducen y agravan la hipertrofia ventricular de éstos animales. Hasta el presente muchos autores manifestaron predilección por la ecocardiografía para establecer el diagnóstico de HVI.

## Referencias

1. Williams, B. "Insulin resistance: the shape of things to come". *Lancet* 1994; 344:521-524.
2. Himsworth, H. "Diabetes Mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types". *Lancet* 1936; 1:127-130.
3. Luo R, et al. "Quaternary structure of the Insulin-Insulin Receptor Complex". *Science* 1999;283:1077-1080
4. White, M. "The IRS-signaling system: a network of docking proteins that mediate insulin and cytokine action". *Rescent Prog Horm Res* 1998; 53:119-138.
5. Cheatham B, Kahn C. "Insulin action and the insulin signaling network". *Endocr Rev* 1995; 16:117-142.
6. Le Roith, D, Zick Y. "Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance". *Diabetes Care* 2001; 24:588-597.
7. Pearson G, et al. "Mitogen Activated Proteins (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions". *Endocrin Rev* 2001;22(2):153-183.
8. Kusari A, et al. "Insulin-Induced Mitogen-Activated Protein (MAP) Kinase Phosphatase-1 (MKP-1) Attenuates Insulin-Stimulated MAP Kinase Activity: A Mechanism for the Feedback Inhibition of Insulin Signaling". *Mol Endocrinol* 1997;11(10):1532-1543.
9. Sadagurski M, Weingarten G, "Insulin Receptor Substrate 2 Plays Diverse Cell-specific Roles in the Regulation of Glucose Transport" *J Biol Chem* 2005; 280:14536-14544.
10. Wang Q, Bilan P, Klip A. "Opposite effects of insulin on focal adhesion proteins in 3T3-L1 adipocytes and in cells overexpressing the insulin receptor". *Mol Biol Cell* 1998;9(11):3057-3069.

11. WHO Nutrition Data Banks Global Database on Obesity and Body Mass Index (BMI) in Adults. [http://www.who.int/nut/db\\_bmi.htm](http://www.who.int/nut/db_bmi.htm)
12. Wajchenberg, B L. "Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: their relationship to the Metabolic Syndrome". *Endocrine Reviews* 2000;21(6):697-738.
13. Hill, J O; Peters, J C. "Environmental Contributions to the Obesity Epidemic". *Science* 1998; 280; 5368; 1371-1374
14. Bjorntorp, P. "The association between obesity, adipose tissue distribution and disease". *Acta Med Scand Suppl.* 1988; 723: 121-134.
15. Derpress, J P. "Abdominal obesity an important component of insulin resistance syndrome". *Nutrition* 1999; 9:452-459.
16. Koyama, K; Chen, G; Lee, Y; Unger, R. "Tissue Triglycerides, insulin resistance and insulin production: implications for hyperinsulinemia of obesity". *Am J. Physiol Endocrinol Metab* 1997;273:E708-E713.
17. Kahn B B; Flier, J S. "Obesity and Insulin Resistance". *J Clin Invest* 2000;106(4):473-481.
18. Koska J, Ortega E. "The effect of insulin on net lipid oxidation predicts worsening of insulin resistance and development of type 2 diabetes mellitus". *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E264 - E269
19. Roden M, et al. "Mechanism of free fatty acids-induced insulin resistance in humans". *J Clin Invest* 1996; 97:2859-2865.
20. Griffin M, et al. "Free fatty induced insulin resistance is associated with activity of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade". *Diabetes* 1999; 48:1270-1274.
21. Shulman, G. "Cellular mechanism of insulin resistance". *J Clin Invest* 2000; 102(2):171-176.
22. Stein D, et al. "The Insulinotropic Potency of Fatty Acids Is Influenced Profoundly by Their Chain Length and Degree of Saturation". *J Clin Invest* 1997; 100(2):398-403.
23. Hotamisligil G, Spiegelman B. "Adipose expression of tumoral necrosis factor  $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance". *Science* 1993; 259:87-91.
24. Qi C, Pekala P. "Tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced insulin resistance in adipocytes". *P.S.E.B.M* 2000; 233:128-135.
25. Kieffer TJ; Habener, JF. The adipoinular axis; effects of leptin on pancreatic  $\beta$ cell. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278:E1-E14.2000.
26. Taylor S, Barr V, Reitman M. "Does leptin contribute to diabetes caused by obesity?". *Science* 1996; 274(5290):1151-0.
27. Emilsson V, et al. "Hexosamines and Nutrient Excess Induce Leptin Production and Leptin Receptor Activation in Pancreatic Islets and Clonal  $\beta$ -Cells". *Endocrinology* 2001;142(10):4414-4419.
28. Hebert L, et al. "Overexpression of Glutamine:Fructose-6-Phosphate Aminotransferase in Transgenic Mice Leads to Insulin Resistance" *J Clin Invest* 1996;98(4):930-936.
29. Virkamäki A, et al. "Activation of the Hexosamine Pathway by Glucosamine in Vivo Induces Insulin Resistance in Multiple Insulin Sensitive Tissues". *Endocrinology* 1997;138(6):2501-2507.
30. Vossler K, et al. "Elevated nucleocytoplasmic glycosylation by O-GlcNAc results in insulin resistance associated with defects in Akt activation in 3T3-L1 adipocytes". *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(8):5313-5318.
31. Reaven G, Hoffman B. "A role for insulin in the a etiology and course of hypertension?" *Lancet* 1987;11:435-37.
32. Saad M; Rewers M, et al. "Insulin Resistance and Hypertension". *Hypertension.* 2004;43:1324.
33. Kotchen TA, Zhang HY, Covelli M, Blehschmidt N. "Insulin resistance and blood pressure in Dahl rats and in one-kidney, one-clip hypertensive rats". *Am J Physiol* 1991;261:E692-E697.
34. Reaven GM, Chang H. "Relationship between blood pressure, plasma insulin and triglyceride concentration, and insulin action in SHR and WKY rats". *Am J Hypertens.* 1991;4:34-38
35. Standley PR, Ram JL, Sowers JR. "Insulin attenuation of vasopressin-induced calcium responses in arterial smooth muscle from Zucker rats". *Endocrinology.* 1993;133:1693-1699
36. P. L. Hofman, F. Regan, Et all. "Hypothalamic PI3K and MAPK differentially mediate regional sympathetic activation to insulin". *J. Clin. Invest.*, 2004; 114(5): 652 - 658.
37. Mancía G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. "Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage". *Hypertension* 1999;34[part 2]:724-728.
38. Margolis RU, Altszuler N. "Insulin in the cerebrovascular fluid". *Nature.* 1967;215:1375-1376.
39. Muntzel MS, Morgan DA, Mark AL, Johnson AK. "Intracerebroventricular insulin produces nonuniform regional increases in sympathetic nerve activity". *Am J Physiol.* 1994;267:R1350-R1355.
40. Vollenweider P, Randin D, Tappy L, Jéquier E, Nicod P, Scherrer U. "Impaired insulin-induced sympathetic neural activation and vasodilation in skeletal muscle in obese humans". *J Clin Invest.* 1994;93:2365-2371.
41. Scherrer U, Randin D, Tappy L, Vollenweider P, Jéquier E, Nicod P. "Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects". *Circulation.* 1994;89:2634-2640.
42. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Bolla GB, Lanfranchi A, Colombo M, Giannattasio C, Brunani A, Cavagnini F, Mancía G. "Sympathetic activation in obese normotensive subjects". *Hypertension.* 1995;25[part 1]:560-563.
43. Verma S, Bhanot S, Yao L, McNeill J. "Defective endothelium-dependent relaxation in fructose-fed hypertensive rats". *Am J Hypertens* 1996;9:370-376.
44. Campbell W, et al. "Identification os epoxyeicosatrienoic acid as endothelium derived hyperpolarizing factors". *Circulation Research* 1996; 78:415-423
45. J. H. Capdevila, J. R. Falck, and R. C. Harris. "Cytochrome P450 and arachidonic acid bioactivation: molecular and functional properties of the arachidonate monooxygenase". *J.Lipid Res.*2000;41:163 181.
46. Miller A, et al. "Epoxyeicosatrienoic acid-induced relaxation is impaired in insulin resistance". *AJP-Heart Cir Physiol.* 2001;281(4):H1524-H1531.
47. Katakam P, Ujhelyi M, Miller A. "EDHF mediated relaxation is impaired in fructose fed rats". *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:461-467.
48. Miller A, Hoenig M, Ujhelyi M. "mechanism of impaired endothelial function associated with insulin resistance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;3:125-134.
49. McFarlane S, Banerji M, Sowers J. "Insulin resistance and cardiovascular disease". *J Ckin Endocrin & Metab.* 2001; 86(2):2713-2718.
50. Sowers J. "Insulin and IGF in normal and pathological cardiovascular physiology". *Hypertension* 1997; 29:691-699.
51. Sowers JR. "Effects of insulin and IGF-1 on vascular smooth muscle glucose and cation metabolism". *Diabetes.* 1996;45:47-51.
52. Chambers et al. "Serum Magnesium and Type-2 Diabetes in African Americans and Hispanics: A New York Cohort". *J. Am. Coll. Nutr.* 2006;25:509-513.
53. Dominguez L, Sowers J, Barbagallo M, Resnick L. "Magnesium responsiveness to insulin and IGF-1 in erythrocytes from normotensives and hypertensive subjects". *J Clin Endocrin Metab* 1998; 83(12):4402-4407.

54. Zeng G, "Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells". *Circulation* 2000;101:1539-1545.
55. McKay M, Hester R. "Role of nitric oxide, adenosine, and ATP sensitive potassium channels in insulin-induced vasodilation" *Hypertension*. 1996;28:202-208.
56. Schiffrin E. "Role of Endothelin-1 in hypertension". *Hypertension*, 1999; 34[part 2]:876-881.
57. Irving R, et al. "Activation of the endothelin system in insulin resistance". *Q J Med*. 2001;94:321-326.
58. Katakam P, Pollock J, Pollock D, Ujhelyi M, Miller A. "Enhanced endothelin-1 response and receptor expression in small mesenteric arteries of insulin-resistance rats". *AJP - Heart Cir Physiol*. 2001; 280(2):H522-H527.
59. Brands M, et al. "Insulin-induced hypertension in rats depends on an intact rennin-angiotensin system". *Hypertension*. 1997;29:1014-1019.
60. Rocchini AP, Moorehead C, DeRemer S, Goodfriend TL, Ball DL. "Hyperinsulinemia and the aldosterone and pressor responses to angiotensin II". *Hypertension*. 1990;15:861-866.
61. Zemel MB, Peuler JD, Sowers JR. "Hypertension in insulin-resistant Zucker obese rats is independent of sympathetic neural support". *Am J Physiol*. 1992;262:E368-E371.
62. Ferri C, et al. "Relationship between insulin resistance and non-modulating hypertension. Linkage of metabolic abnormalities and cardiovascular risk". *Diabetes* 1999;48:1623-1630.
63. Doria A, Fiotetto P, Avogaro A. "Insulin resistance is associated with high sodium-lithium countertransport in essential hypertension". *Am J Physiol* 1991;261:E684-E691.
64. Xu H, Gui W, Nerbonne J. "Four kinetically distinct depolarization-activated K<sup>+</sup> currents in adult mouse ventricular myocytes". *J Gen Physiol* 1999;113:661-677.
65. Shimoni Y, Severson D, Ewart H. "Insulin resistance and the modulation of cardiac K<sup>+</sup> currents". *AJP- Heart Cir Physiol*. 2000; 279(2);H639-H649.
66. Bermúdez-Arias, F. "Electrocardiografía diagnóstica". Editorial McGraw-Hill Interamericana de Venezuela. Caracas 2000, pp 64-36.
67. Watanabe T, Ashikaga T, et al. "Association of insulin with QTc dispersion". *Lancet* 1997;350:1821-1822.
68. Viskin S. "Long QT syndromes and torsade de pointes". *Lancet* 1999 ;354 :1625.
69. Strydom H, Chandler A, Sismore R, et al. "A definition of advanced type of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. Classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesion of the Council on Atherosclerosis. AHA". *Circulation* 1995;92:1355-1374.
70. Fuster V, Fayad Z, Badimon J. "Acute coronary syndromes: biology". *Lancet* 1999;353(suppl II):5-9.
71. Howard G, et al. "Insulin Sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study". *Circulation*. 1996;93:1809-1817.
72. Zammit V, Waterman I, Topping D, McKay G. "Insulin stimulating of hepatic triacylglycerol secretion and the etiology of insulin resistance". *J Nutr* 2001;131:2074-2077.
73. Ginsberg H. "Insulin resistance and cardiovascular disease". *J Clin Invest*. 2000; 106(4):453-458.
74. Durand P, Prost M, Loreau N, et al. "Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease". *Lab Invest* 2001;81:645-672.
75. Meigs J, et al. "Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study". *Diabetes Care*. 2001; 24:1403-1410.
76. Lang D, et al. "Homocystein-induced inhibition of endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta". *Art Thromb Vasc Biol* 2000;20:422.
77. Banfi C, et al. "Transcriptional regulation of plasminogen activator inhibitor type 1 gene by insulin". *Diabetes* 2001;50:1522-1530.
78. Abbasi F, et al. "Comparison of Plasminogen Activator Inhibitor-1 concentration in insulin-resistant versus insulin-sensitive healthy women". *Arterios Thromb Vasc Biol*. 1999;19:2818.
79. Juhan-Vague I, Alessi M. "PAI-1, obesity, insulin resistance and cardiovascular events". *Thromb Haemost* 1997;78:656-660.
80. Válek J, et al. "Increased fibrinogen levels in the offspring of hypertensive men. Relation with Hyperinsulinemia and the metabolic syndrome". *Art Thromb Vasc Biol* 1995;15:2229-2233.
81. Lagrand W, et al. "C-Reactive protein as a cardiovascular factor. More than an epiphenomenon?". *Circulation* 1999;100:96-102.
82. Festa A, et al. "Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study". *Circulation* 2000;102:42.
83. Westerbacka J, et al. "Inhibition of platelet-collagen interaction. An in vivo action of insulin abolished by insulin resistance in obesity". *Art Thromb Vasc Biol* 2002;22:167.
84. Russell R, et al. "Additive effects of hyperinsulinemia and ischemia on myocardial GLUT1 and GLUT4 translocation in vivo". *Circulation* 1999;98:2180-2186.
85. Heusch G. "Hibernating myocardium". *Physiol rev* 1998;78(4):1055-1085
86. Gamici P, et al. "Pathophysiological mechanisms of chronic reversible left ventricular dysfunction due to coronary artery disease (hibernating myocardium)". *Circulation* 1997;96:3205-3214
87. transportadores de glucose.
88. Zelzer E, Levy Y, et al. "Insulin induces transcription of target genes through the hypoxia-inducible factor HIF-1 $\alpha$ /ARNT". *EMBO* 1998;17:5085-5094
89. Iozzo P, et al. "Independent association of type 2 diabetes and coronary artery disease with myocardial insulin resistance". *Diabetes*. 2002;51:3020-3024.
90. Diaz R, Paolasso E, et al. "Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA Glucose-Insulin-Potassium pilot trial". *Circulation* 1998;98:2227-2234.
91. Sacco R. "Identifying patient populations at high risk for stroke". *Neurology* 1998;51(Suppl 3):S27.
92. Shinzaki K, et al. "Role of insulin resistance with compensatory hyperinsulinemia in ischemic stroke". *Stroke* 1997;27:37-43.
93. Erdos B, et al. "Alterations in calcium-activated and ATP-dependent potassium channel function in cerebral arteries of insulin resistant rats". *AJP-Heart Cir Physiol* 2002;10:1152.
94. Swynghedauw, B. "Molecular mechanisms of myocardial remodeling". *Physiol rev* 1999;79(1):215-262.
95. Weber T, Brilla C, Janicki J. "Myocardial fibrosis : its functional significance and regulating factors". *Cardiovasc Res* 1993;27:341-348.
96. McNulty P, et al. "Hyperinsulinemia inhibits myocardial protein degradation in patients with cardiovascular disease and insulin resistance". *Circulation* 1995;92:2151-2156.
97. Abel ED, Kaulbach H, et al. "Cardiac hypertrophy with preserved contractile function after selective deletion of GLUT4 from the heart". *J Clin Invest* 1999;104:1703-714.