

## *Efecto del ramipril sobre el cociente glucosa/insulina y el índice de masa ventricular izquierda en pacientes con hipertensión arterial leve a moderada*

Ernesto Germán Cardona-Muñoz,<sup>\*,\*\*</sup> Jorge Noriega-Arellano,<sup>\*\*</sup> Abel Hernández-Chávez,<sup>\*</sup> Agustín López-Alvarado,<sup>\*\*</sup> Manuel González-Ortiz,<sup>\*\*</sup> Esperanza Martínez-Abundis,<sup>\*\*</sup> José Manuel Delgado Hurtado,<sup>\*</sup> César Ramos-Remus,<sup>\*\*</sup> Ivan Gamez-Nava,<sup>\*\*</sup> Mónica Ayub-Ayala<sup>\*</sup>

### Resumen

Este estudio longitudinal, prospectivo se diseñó para evaluar el efecto del ramipril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) sobre la masa ventricular, la función diastólica del ventrículo izquierdo (VI) y los valores de tensión arterial en pacientes con hipertensión arterial sistémica esencial (HAS) leve a moderada con hiperinsulinemia. La primera alteración del paciente hipertenso es la disfunción diastólica del VI y el dato de mayor peso como factor predictor de morbimortalidad cardiovascular en la HAS es la hipertrofia ventricular. Existen múltiples estudios que demuestran que no existe una correlación directa entre los valores de tensión arterial y el grado de hipertrofia o disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, motivo por el cual se asume la participación de otros factores en la génesis de estas alteraciones funcionales. Por otra parte, está descrito que la insulina posee efectos hipertensores por estimulación simpática, por retener sodio y agua a nivel renal y por estimular la expresión de protooncogenes con el subsecuente desarrollo de fibrosis e hipertrofia miocárdica y vascular. A pesar de que existe en el mercado una gran cantidad de fármacos antihipertensivos, algunos de ellos producen efectos metabólicos adversos, mientras que otros como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), los ARAll y los bloqueadores del calcio además de controlar los niveles de presión arterial tienen un efecto neutro o benéfico sobre dichos parámetros. Considerando el efecto de los IECAS sobre el perfil metabólico, se realizó un estudio con 24 pacientes hipertensos esenciales con hiperinsulinemia, a los cuales

### Summary

EFFECT OF RAMIPRIL ON THE GLUCOSE/INSULIN COEFFICIENT AND THE VENTRICULAR MASS INDEX IN PATIENTS WITH LIGHT TO MODERATE ARTERIAL HYPERTENSION

This longitudinal prospective study was designed to assess the effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) ramipril on ventricular mass, left ventricle (LV) diastolic function and blood pressure in patients with mild to moderate essential hypertension and hyperinsulinemia. LV diastolic dysfunction is the first target organ alteration occurring in hypertensive patients, while ventricular hypertrophy is the most relevant predictive factor for cardiovascular morbidity and mortality in systemic hypertension. Because several studies have demonstrated that there is no direct correlation between blood pressure values and the severity of LV hypertrophy or diastolic dysfunction, it is assumed that other factors are involved in the genesis of these functional alterations. Moreover, the hypertensive effect of insulin is caused by sympathetic stimulation, sodium and water renal retention and protooncogene stimulation leading to myocardial and vascular fibrosis and hypertrophy. We studied 24 hypertensive patients with hyperinsulinemia. All patients underwent an overall and cardiologic clinical evaluation, and electrocardiographic and ecocardiographic studies were performed at baseline and 6 months after being treated with 2.5 to 5 mg/day ramipril. Ramipril treatment significantly reduced systolic (12 mmHg) and diastolic (12 mmHg) pressure levels, basal insulin

\* Unidad de Investigación Cardiovascular del CUCS de la Universidad de Guadalajara.

\*\* Unidades Médicas del IMSS (HGR 45, HGZ 14, Clínica 51 y UIEC del CMNO) en la Delegación Jalisco.

Correspondencia:

Dr. Ernesto Germán Cardona Muñoz, Unidad de Investigación Cardiovascular del CUCS, Av. La Paz # 2758, Guadalajara, Jal.

E-mail: came\_1@lycos.com

Recibido: 15 de enero de 2002

Aceptado: 19 de diciembre de 2002

se les realizó evaluación clínica cardiológica y general, electrocardiograma y ecocardiograma en condiciones basales y después de 6 meses de tratamiento con ramipril a dosis de 2.5 a 5 mg/día. Los resultados muestran una reducción significativa de la tensión arterial sistólica (12 mmHg) y diastólica (12 mmHg), de los niveles séricos de insulina basal (23.62 pmol/dL vs 10.42 pmol/dL), y del índice de masa ventricular izquierda (143.8 g/m<sup>2</sup> vs 118.2 g/m<sup>2</sup>). En las variables que evalúan la función diastólica del VI no hubo diferencias estadísticamente significativas a excepción de la relación onda E/onda A del flujo transmitral en el grupo de mujeres. Ramipril fue bien tolerado y no se reportaron eventos adversos significativos.

**Palabras clave:** Ramipril. Hiperinsulinemia. Hipertrofia miocárdica. Hipertensión.  
**Key words:** Ramipril. Hyperinsulinemia, Myocardial hypertrophy. Hypertension.

## Introducción

La hipertensión arterial sistémica (HAS) debe concebirse como una enfermedad multifactorial con tendencia familiar, cuya expresión o evolución puede ser favorecida por ciertos hábitos o estilos de vida que involucran alteraciones hormonales, vasculares, orgánicas, metabólicas, etc. en donde el incremento de la tensión arterial es sólo una de las manifestaciones más obvias de la enfermedad, pero no el factor más importante que condiciona el daño orgánico. La Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA 2000) reportó un incremento de la prevalencia de la HAS en México alcanzando el 30.05% en adultos entre los 20 y los 69 años de edad, con una prevalencia por género de 34.2% en los hombres y de 26.3% en las mujeres. De igual forma, en los Estados del Norte de la República esta prevalencia es mayor (34%) que en los estados del sur (27%).<sup>1</sup>

El aumento en la prevalencia de la HAS se ha asociado con el incremento de la edad, con la obesidad y con el incremento de los niveles de glucosa e insulina (resistencia a la insulina).<sup>2</sup>

El término de resistencia a la insulina se define como una respuesta subnormal de los tejidos a una concentración óptima de insulina, motivo por el cual la hiperinsulinemia es sólo una de las respuestas compensatorias a la baja sensibilidad a la insulina de algunos tejidos, más no es el aumento de la insulina el factor más importante que condiciona la enfermedad cardiovascular, a pesar de que la insulina *per se* tiene múltiples efectos que pudieran explicarla. Se estima que el sín-

drome de resistencia a la insulina está presente en más del 50% de los pacientes con hipertensión.<sup>3,4</sup> A partir del estudio Framingham, la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) se acepta como un importante factor de riesgo cardiovascular<sup>5</sup> para incrementar la mortalidad general y cardiovascular,<sup>6-8</sup> la enfermedad arterial coronaria, las arritmias y la insuficiencia cardíaca.<sup>9-11</sup> La HVI es el resultado de la adaptación del tejido cardíaco a la sobrecarga de volumen o de presión, así como la activación de procesos neurohumorales.<sup>12</sup> La HAS, la resistencia a la insulina y el sobrepeso son condiciones patológicas relacionadas con la sobreactivación del sistema nervioso simpático (SNS), que puede ser causa y consecuencia del síndrome, generando un círculo vicioso que se debe evitar para impedir la progresión y el agravamiento del cuadro.<sup>13</sup> Además de los efectos metabólicos, la insulina produce importantes efectos cardiovasculares que se encuentran mediados por el SNS y por la vía de la L-arginina-óxido nítrico, ya que los sujetos con resistencia a la insulina muestran profundas alteraciones en la respuesta vascular a la insulina y a la estimulación simpática en el músculo esquelético en donde se involucra la capacidad para producir óxido nítrico.<sup>14</sup> El tratamiento de la HAS en pacientes con resistencia a la insulina se basa en disminuir el sobrepeso o la obesidad, ya que el propio control de dichas condiciones disminuye los valores de TA. Los beta-bloqueadores y los diuréticos aumentan la resistencia a la insulina y la probabilidad

de desarrollar diabetes no insulino dependiente<sup>15,16</sup>; sin embargo, la magnitud de los cambios varía de manera importante dependiendo del tipo de beta-bloqueador. El propanolol, el atenolol y el metoprolol reducen la sensibilidad a la insulina hasta un 32%<sup>17,18</sup>, mientras que los beta-bloqueadores con actividad simpaticomimética intrínseca como el pindolol la reduce en 17% y el dilevalol tan sólo en 10%.<sup>19</sup>

Los bloqueadores de los canales de calcio tienen un efecto neutro sobre el metabolismo de carbohidratos,<sup>20</sup> mientras que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), los ARAII y los bloqueadores alfa<sub>1</sub> mejoran la sensibilidad y el aprovechamiento periférico de la glucosa.<sup>21</sup>

Cuando se inhibe farmacológicamente la acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), por un lado se inhibe la producción de la angiotensina II y por el otro se aumenta la concentración de bradicinina, siendo esta última la responsable de incrementar la expresión de la NOSIII y la síntesis del NO con la consecuente producción de GMPc y la producción de los efectos benéficos de vasodilatación, antiproliferación, antifibrosis y antitrombosis, siendo esta vía de la bradicinina quizá el mecanismo cardioprotector más importante de los IECAS.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto del ramipril sobre los niveles séricos de insulina, el cociente glucosa/insulina y su efecto sobre la masa ventricular izquierda en pacientes con HAS e hiperinsulinemia.

## Material y métodos

### Pacientes

Previo al desarrollo del estudio, el protocolo fue aceptado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General Regional (HG) # 45 del IMSS.

Se seleccionaron 24 pacientes hipertensos, de la población de derechohabientes de la Clínica de Hipertensión Arterial del HGR 45 del IMSS, con edad entre 30 y 65 años, HAS esencial leve o moderada, de acuerdo a criterios de la OMS, con curva de tolerancia a la glucosa normal, hiperinsulinemia (valores de insulina basal igual o mayor de 15 pmol/dL o relación glucosa/insulina basal menor de 1.6) y que manifestaron su consentimiento por escrito para la participación en el estudio. Se excluyeron del estudio a los pacientes que no se adherían adecuadamente al tratamiento. No se incluyeron pacientes con diabetes, pacientes con niveles de creatinina sérica

mayor a 1.5 mg/dL o con alguna enfermedad aguda coexistente y pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica, antecedentes de evento vascular cerebral o que requieran de algún otro tratamiento concomitante que afectara la tensión arterial y/o el metabolismo de carbohidratos o lípidos así como las pacientes embarazadas o con proyecto de hacerlo durante el estudio.

Previo periodo de "lavado" durante 4 semanas, se administró una dosis de 2.5 a 5 mg de ramipril vía oral durante 6 meses, la dosis final de ramipril se determinó por las cifras de presión arterial, en donde cada paciente fue su propio control.

Considerando el efecto que tienen las modificaciones al estilo de vida, durante el estudio no se modificó la dieta ni la actividad física (ejercicio) de los pacientes.

Se evaluó la TA, el septum, el DDVI, el PPVI, el IMV, la relación E/A Mitral, el TRIVI y la concentración sérica de insulina y glucosa en condición basal y al final de los 6 meses de tratamiento. Durante el periodo de administración del ramipril se realizaron visitas mensuales, para el monitoreo de la presión arterial antes del corte final a los 6 meses.

La insulina se determinó por radioinmunoensayo (RIA), para el estudio ecocardiográfico se utilizó un equipo Siemens CF Plus con transductor de 2.5 MHz, la técnica aprobada por la Sociedad Americana de Ecocardiografía, para el cálculo de la masa ventricular se utilizó la fórmula de Devereux modificada ( $MVI=0.8(1.04((SepD+DDVI+PPVI)^3-(DDVI)^3)+0.6$  g). Donde **SepD** es el espesor del *septum* interventricular en diástole, **DDVI** el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, **PPVI** es el diámetro de la pared posterior del ventrículo izquierdo al final de la diástole.<sup>22</sup>

### Variables independientes:

Tensión arterial sistólica y diastólica

Niveles de insulina basal y la relación de glucosa/insulina.

### Variables dependientes:

**Hipertrofia ventricular izquierda:** medida por las variables del espesor del *septum* interventricular y de la pared posterior del ventrículo izquierdo (PPVI), y la masa ventricular izquierda.

**Disfunción diastólica:** medida por las variables de tiempo de hemipresión de la onda E del flujo de llenado del ventrículo izquierdo, relación onda E/onda A del flujo transmitral y el tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo (TRIVI).

**VARIABLES INTERVINIENTES:**

Edad, sexo, índice de masa corporal.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó el análisis descriptivo para todas las variables (media, desviación estándar, mínimo y máximo).

Para comparar los niveles basales y finales, se usó la prueba de Wilcoxon para dos grupos.

Para evaluar la correlación de las variables, se usó la correlación de Pearson.

Al analizar la influencia del género en las variables del estudio, se empleó la prueba de Mann-Whitney, para dos grupos independientes.

Todas las pruebas se consideraron como bilaterales (de dos colas). El nivel de significancia fue del 5% ( $\alpha = 0.05$ ).

**RESULTADOS**

Se incluyeron 24 pacientes que reunieron los criterios de inclusión (10 hombres y 14 mujeres) de un total de 76 sujetos evaluados.

En la *Tabla I* se muestran los valores de las variables estudiadas. Destaca la disminución de los niveles séricos de insulina a los 6 meses de tratamiento con respecto a la condición basal (23.62 pmol/dL vs 10.42 pmol/dL) con una  $P < 0.001$ , al igual que la relación glucosa/insulina (basal 1.07 y post-tratamiento 1.47) con una  $P < 0.001$  y la masa ventricular izquierda de 143.8 g/m<sup>2</sup> en condición basal a 118.2g/m<sup>2</sup> con una  $P = 0.05$  post-tratamiento.

No hubo cambios estadísticamente significativos en la función diastólica del VI con el tratamiento, aunque se mostró una tendencia hacia su mejoría.

Los valores de presión arterial disminuyeron en forma significativa, tanto en la TA diastólica 97.92 mmHg vs 85.17 mmHg con una  $P = 0.02$ , como en la TA sistólica (144.12 mmHg vs 132.21 mmHg)  $P = 0.04$ .

La *Tabla II* muestra el análisis de las variables por género, destaca que la disminución de la masa ventricular izquierda y de la presión arterial fue más importante en el grupo de varones, mientras que los niveles de insulina sérica mostraron una disminución más significativa en el grupo de las mujeres. No se observaron cambios significativos en ninguno de los géneros en el índice de masa corporal ni en la frecuencia cardiaca.

En la *Figura 1* se muestran de manera general los gráficos comparativos de los cambios metabólicos, hemodinámicos y morfológicos que produjo el tra-

tamiento con ramipril a dosis de 2.5-5 mg/día durante 6 meses en los pacientes con HAS e hiperinsulinemia tanto en hombres como mujeres.

**DISCUSIÓN**

Desde que Reaven en 1988 describió el llamado Síndrome X y estableció la asociación nosológica entre la HAS, las dislipidemias, la intolerancia a los carbohidratos y la hiperinsulinemia,<sup>23</sup> miles de investigaciones se han desarrollado para tratar de demostrar su asociación o causalidad mutua.

Sin duda las dos entidades sindrómicas que más se han relacionado con la génesis y progresión de la patología cardiovascular son la Resistencia a la Insulina y la Disfunción Endotelial, estando aún pendiente por definir si ambas patologías son una causa de la otra, si simplemente coexisten, o si son una misma enfermedad que comparte un tronco común fisiopatológico con diferente expresión fenotípica en el curso temporal de la enfermedad. Lo cierto es que difícilmente se concibe la patología cardiovascular sin la coexistencia de uno o varios elementos de la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial.

Los resultados obtenidos en este trabajo demuestran que el ramipril disminuye los niveles de insulina sérica en ayuno y mejora significativamente el cociente glucosa/insulina, situación que impacta de manera importante al correlacionarla con los resultados, en aquel tiempo inexplicables del estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation). Este demostró una reducción de 36% en la aparición de nuevos casos de *diabetes mellitus* en los pacientes tratados con ramipril vs placebo, así como las complicaciones cardiovasculares y el daño sobre órgano blanco, en especial el daño renal, demostrando una disminución en la aparición de nuevos casos de daño renal así como en la progresión del daño en los pacientes que lo presentaban.<sup>24-26</sup> Resultados similares se encontraron en el subestudio MICRO-HOPE donde se demuestra un beneficio adicional sobre la función renal, al esperado por la sola reducción de las cifras de presión arterial, proponiendo la existencia de un efecto vasculoprotector y renoprotector en estos pacientes.<sup>27</sup>

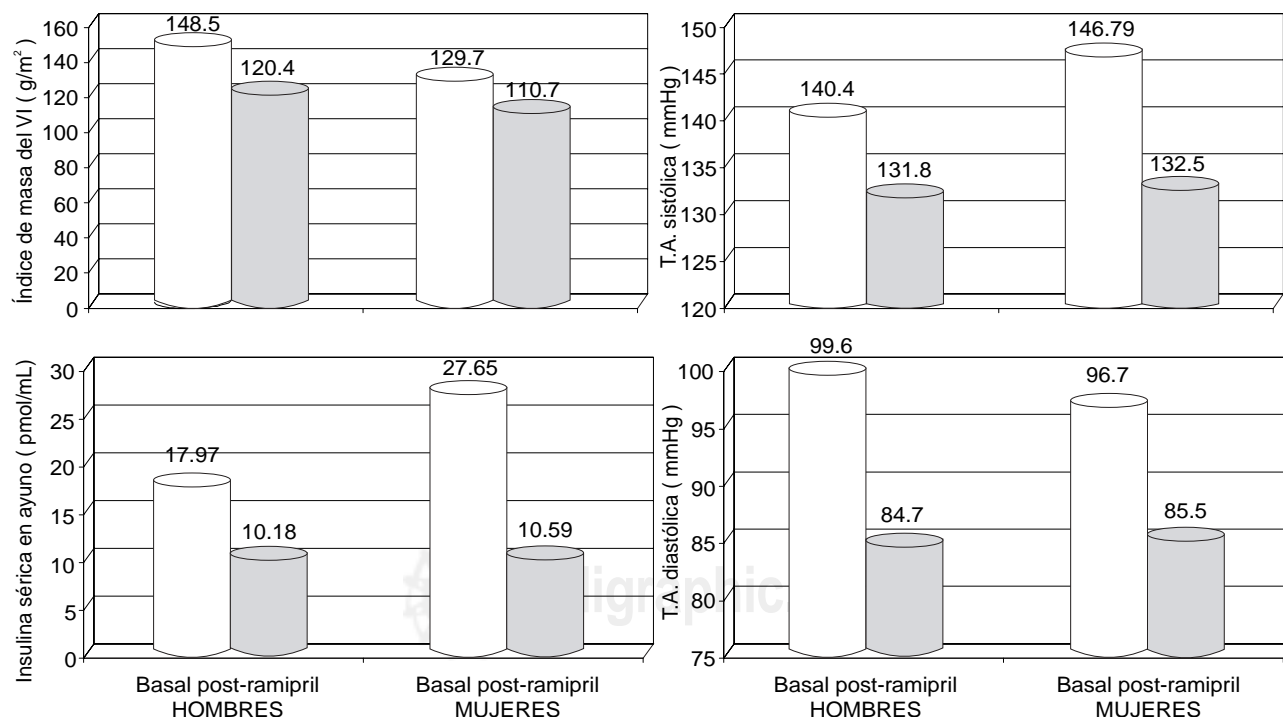
Aunque no se utilizó clamp para insulina, como sería lo ideal para estimar la resistencia a la insulina, la concentración sérica de insulina en ayuno y/o la relación glucosa/insulina se aceptan como indicadores fieles del síndrome, aunque no del proceso molecular de resistencia a la insulina.

**Tabla I.** IV: Interventricular. VI: Ventrículo izquierdo. TRIVI: Tiempo de relajación isovolumétrica.

Variable	Basal	6 meses	P
Índice masa corporal	29.90	29.83	0.54
Insulina ayuno (pmol/dL)	23.62	10.42	< 0.001
Glucosa/Insulina	1.07	1.47	< 0.001
Espesor septum IV (mm)	11.22	10.15	0.04
Pared posterior del VI (mm)	10.37	9.36	0.03
Índice masa ventricular Izq (g/m <sup>2</sup> )	143.8	118.2	0.05
E/A flujo transmitral (m/seg)	1.1	1.18	0.46
TRIVI (mseg)	114	109	0.09
Tensión arterial sistólica (mmHg)	144.12	132.21	0.04
Tensión arterial diastólica (mmHg)	97.92	85.17	0.02
Frecuencia cardiaca (latidos/min)	79.71	78.62	0.38

**Tabla II.** IV: Interventricular. VI: Ventrículo izquierdo. TRIVI: Tiempo de relajación isovolumétrica.

Variable	Hombres n=10			Mujeres n=14		
	Basal	6 meses	P	Basal	6 meses	P
Índice masa corporal	29.69	29.67	NS	30.05	29.95	NS
Insulina ayuno (pmol/dL)	17.97	10.18	< 0.01	27.65	10.59	< 0.01
Glucosa/Insulina	0.87	1.55	0.02	1.21	1.41	0.03
Espesor septum IV (mm)	11.84	10.41	0.04	10.78	9.96	0.05
Pared posterior del VI (mm)	10.51	9.40	0.03	10.26	9.33	0.04
Índice masa ventricular Izq (g/m <sup>2</sup> )	148.5	120.4	0.03	129.7	110.7	0.04
E/A flujo transmitral (m/seg)	1.39	1.35	NS	0.90	1.05	NS
TRIVI (mseg)	120.5	114.9	NS	109.5	105.9	NS
Tensión arterial sistólica (mmHg)	140.4	131.8	0.04	146.8	132.5	0.02
Tensión arterial diastólica (mmHg)	99.6	84.7	0.02	96.7	85.5	0.02
Frecuencia cardiaca (latidos/min)	80.4	77.4	NS	79.2	79.5	NS

**Fig. 1.** Efectos metabólicos, hemodinámicos y estructurales del ramipril (2.5-5 mg/día) en pacientes con HAAS e hiperinsulinemia.

El presente trabajo pretendió evaluar un método simple que pudiera ser utilizado, como marcador adicional de riesgo en el paciente hipertenso.

La mayor reducción de las cifras de tensión arterial, tanto sistólica como diastólica observadas en este trabajo, pudiera sugerir que los pacientes con hiperinsulinemia responden mejor al ramipril que la población hipertensa en general, sustentando dicha sugerencia en el posible impacto que pudiera tener la reducción en los niveles de insulina y sus consecuencias sobre menor potenciación simpática, menor efecto renal sobre la retención de sodio y agua y menor efecto trófico sobre vasos sanguíneos y miocardio, aunque esta explicación es meramente teórica y el número de pacientes estudiados es pequeño. Se requerirán estudios posteriores con muestras mayores y diseños cegados para determinar lo anterior.

Es importante enfatizar que gran parte del problema cardiovascular que genera la resistencia a la insulina se debe a que esta alteración no es homogénea, ya que la captación de glucosa es diferente en cada tejido y la sensibilidad a la insulina también, por lo que existen tejidos insulino-resistentes que por su volumen impactan en la concentración sérica de insulina y otros que son insulino-sensibles que por su capacidad de producir hormonas y agentes neurohumorales impactan la función cardiovascular.

Un efecto significativo del ramipril fue la reducción de la hipertrofia ventricular al disminuir el espesor del septum y la pared posterior del VI y por ende al no modificar el diámetro telediastólico del VI reduce obligadamente el índice de masa ventricular izquierda, condición que de acuerdo a múltiples reportes de la literatura reduce el riesgo absoluto de tener eventos cardiovasculares mayores. La explicación fisiopatológica de estos hallazgos se fundamenta en el efecto de los IECAS sobre la expresión de proto-onco-

genes, a su efecto sobre los niveles de NO y a su efecto también benéfico sobre la función endotelial, condiciones todas que impactan sobre el metabolismo de la colágena y la hipertrofia miocárdica, aunque obviamente en este trabajo sólo podemos hablar de asociación de hallazgos, sin poder establecer relaciones de causalidad.

El mayor efecto observado sobre los niveles de insulina en el grupo de mujeres, puede deberse a que las mujeres son más hiperinsulinémicas que los hombres y por ende la magnitud del efecto puede ser más obvio.

Por otro lado, aunque la mejoría en la función diastólica no es estadísticamente significativa, sí existe una tendencia a mejorar. Consideramos que la falta de significancia puede deberse a que la muestra es muy pequeña y/o al tiempo relativamente corto de seguimiento. Se requieren estudios posteriores para poder concluir al respecto.

### Conclusiones

Existe una correlación positiva con significancia estadística entre los niveles de insulina sérica y el grado de hipertrofia ventricular izquierda.

El ramipril a dosis de 2.5 a 5 mg/día en una sola toma, produce una mayor disminución de las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica en los pacientes con hiperinsulinemia en comparación a lo reportado para la población hipertensa general. Produce una disminución significativa de los valores basales de insulina y de la relación glucosa/insulina, así como una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda al producir una disminución significativa del espesor del septum, de la pared posterior del VI y del índice de masa ventricular izquierda.

No se presentaron efectos adversos y el medicamento fue bien tolerado, no habiéndose suspendido en ningún paciente.

### Referencias

1. VELÁSQUEZ MONROY O, ROSAS PERALTA M, LARA ESQUEDA A, PASTELÍN HERNÁNDEZ G, Grupo ENSA2000, Fause Attie, Roberto Tapia Conyer. *Hipertensión arterial en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000*. Arch Card Méx 2002; 72(1): 71-84.
2. GONZALEZ VILLALPANDO G, STERN MP, ARREDONDO PEREZ B, VALDEZ R, BRAXTON MITCHELL B, HAFFNER S: *Prevalence and Detection of Hypertension in Mexico*. Arch Med Res 1994; 25(3): 347-353.
3. LIND L, BERNE C, LITHELL H: *Prevalence of insulin resistance in essential hypertension*. J Hypertens 1995; 13: 1457-1462 .
4. REAVEN GM, LITHELL H, LANDSBERG L: *Hypertension and associated metabolic abnormalities—the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system*. N Engl J Med 1996; 334: 374-381.
5. SAVAGE DD, GARRISON RJ, KANNEL WB ET AL: *The spectrum of left ventricular hypertrophy in a gen-*

- eral population sample: the Framingham study.* Circulation 1987; 75 (Suppl. I): 126-133.
6. MACMAHON S, COLLINS G, RAUTAHARJU P, CUTLER J, NEATON J, PRINEAS R, CROW R, STAMLER J: *Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and effects of antihypertensive drug therapy in hypertensive participants in the Multiple Risk Factors Intervention Trial.* Am J Cardiol 1989; 63: 202-210.
  7. Multiple Risk Factors Intervention Trial Research Group: *Multiple Risk Factors Intervention Trial risk factor changes and mortality results.* JAMA 1982; 248: 1465-1477.
  8. KOREN MJ, DEVEREUX RB, CASALE PN, SAVAGE DD, LARAGH JH: *Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity in uncomplicated essential hypertension.* Ann Intern Med 1991; 114: 345-352.
  9. LEVY D, LARSON MG, VASAN RS, KANNEL WB, HO KK: *The progression from hypertension to congestive heart failure.* JAMA 1996; 275: 11557-11562.
  10. VASAN RS, LEVY D: *The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure: A clinical mechanistic overview.* Arch Intern Med 1996; 156: 1789-1796.
  11. AURIGEMMA GP, GAASCH WH, McLAUGHLIN M, MCGINN R, SWEENEY A, MEYER TE: *Reduced left ventricular systolic pump performance and depressed myocardial contractile function in patients >65 years of age with normal ejection fraction and high relative wall thickness.* Am J Cardiol 1995; 76: 702-705.
  12. GANAU A, DEVEREUX RB, ROMAN MJ, DE SIMONE G, PICKERING TG, SABA PS, VARGIU P, SIMONGINI I, LARAGH JH: *Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension.* J Am Coll Cardiol 1992; 19: 1550-1558.
  13. PALATINI P, JULIUS S: *Association of tachycardia with morbidity and mortality: pathophysiological considerations.* J Hum Hypertension 1997; 11(Suppl 1): S19-S27.
  14. SCHERRER U, OWLYA R, LEPORI M: *Body Fat and Sympathetic Nerve Activity.* Card Drug and Ther 1996; 10: 215-222.
  15. LUNDGREN H, BJORKMAN L, KEIDING P: *Diabetes in patients with hypertension receiving pharmacological treatment.* BMJ 1988; 297: 1512-1519.
  16. MYKKANEN L, KUUSISTO J, PYORALA K, LAAKSO M, HAFFNER SM: *Increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in elderly hypertensive subjects.* J Hypertens 1994; 12: 1425-32.
  17. LITHELL H, POLLARE T, VESSBY B: *Metabolic effects of pindolol and propranolol in a double-blind cross-over study in hypertensive patients.* Blood Pressure 1992; 1:92-101.
  18. POLLARE T, LITHELL H, SELINUS I, BERNE C: *Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomized, double-blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients.* Br Med J 1989; 298: 1152-1157.
  19. HAENNI A, LITHELL H: *Treatment with a beta-blocker with beta2-agonism improves glucose and lipid metabolism in essential hypertension.* Metabolism 1994; 43: 455-461.
  20. LITHELL HO: *Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose and lipid metabolism.* Diabetes Care 1991, 14: 203-209.
  21. LITHELL H: *Metabolic aspects of the treatment of hypertension.* J Hypertension (Suppl) 1995; 13(2): S77-S80.
  22. REAVEN GM: *Role of insulin resistance in human disease.* Diabetes 1988; 17: 1595-1607.
  23. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Effects on Angiotensin –Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Death from Cardiovascular Causes, Myocardial infarction, and Stroke in High-Risk Patients.* N Engl J Med 2000; 342: 145-153.
  24. The HOPE randomized trial: *Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril.* Ann Intern Med 2001; 134(8): 629-636.
  25. YUSUF S; GERSTEIN H, HOOGWERF B, POGUE J, BOSCH J, WOLFFENBUTTEL BH, ZINMAN B; HOPE Study Investigators. *Ramipril and the development of diabetes* JAMA 2001; 286(15):1882-5.
  26. HOPE Investigators: *Renal Insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial.* Ann Intern Med 2001; 134: 629-636.
  27. GERSTEIN H, BOSCH J, POGUE J, ET AL: *Rationale and design of a large study to evaluate the renal and cardiovascular effects of an ACE inhibitor and vitamin E in high-risk patients with diabetes: the MICRO-HOPE study.* Diabetes Care 1996; 19: 1225-28.

