

## Peran Resistensi Insulin dan Hiperinsulinemia Dalam Patogenesis Penyakit Kardiovasa

Oleh: Ahmad H. Asdie

Laboratorium/Unit Pelayanan Fungsional Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada/  
RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

---

### ABSTRACT

Ahmad H. Asdie – *Role of insulin resistance and hyperinsulinemia in cardiovascular disease*

Resistance to insulin-stimulated glucose uptake is present in the great majority of patients with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus, in first degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus, as well as in approximately 25% of non-obese individuals with normal oral glucose tolerance. Deterioration of glucose tolerance can be prevented if beta cell is able to produce more insulin resulting hyperinsulinemia.

The association between hypertension and diabetes mellitus is well recognized. Several reasons for the coexistence of these disorders have been postulated, i.e. as part of aging process, diabetes causes macrovascular and microvascular disease, renovascular stenosis which is enhanced by the development of hypertension. Insulin causes renal sodium reabsorption, stimulates the sympathetic nervous system, increases intracellular calcium, and is a vascular growth factor.

Insulin resistance, hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, increased plasma triglyceride, and decreased HDL-cholesterol concentration have been shown to be associated with increased risk of coronary heart disease. Based upon these considerations, it raised the possibility that insulin resistance and hyperinsulinemia are involved in the etiology and clinical course of three major related disease; the type 2 diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease.

*Key Words:* hyperinsulinemia – insulin resistance – cardiovascular disease – glucose homeostasis – aging

---

### PENGANTAR

Sudah lama diketahui bahwa pada sebagian besar penderita diabetes mellitus tidak bergantung pada insulin (diabetes tipe 2), gangguan toleransi glukosa, dan pada 25% orang normal terdapat resistensi jaringan terhadap ambilan glukosa yang diprakarsai insulin (*insulin-stimulated glucose uptake*) (Reaven, 1988). Pada keadaan ini, gangguan toleransi glukosa hanya dapat dicegah jika sel beta-pankreas masih mampu mengeluarkan

insulin lebih banyak dari normal (hiperinsulinemia). Apabila keadaan ini tidak dapat dicapai, maka akan terjadi gangguan homeostasis glukosa. Kadar glukosa darah akan meninggi (hiperglikemia), yang akan diikuti dengan segala kemungkinan yang diakibatkannya.

Pengetahuan tentang resistensi insulin membuka dimensi baru ilmu pengetahuan tentang hipertensi esensial (Asdie, 1992). Penderita hipertensi, diobati atau tidak diobati, adalah dalam keadaan resistensi insulin, toleransi glukosa terganggu, dan hiperinsulinemik. Namun begitu masih belum terjawab jelas: yang mana lebih dahulu, hiperinsulinemia atau hipertensi, serta bagaimana peran resistensi insulin dan hiperinsulinemia dalam patogenesis penyakit kardiovasa?

Dalam makalah ini akan diuraikan tentang peran hiperinsulinemia dan resistensi insulin dalam konteks risiko timbulnya penyakit kardiovasa. Untuk memudahkan pembahasan akan diuraikan tentang resistensi insulin dan hiperinsulinemia, hubungan hipertensi dengan diabetes mellitus, hubungan resistensi insulin dengan hipertensi, patogenesis hipertensi, dan patogenesis penyakit kardiovasa.

## PEMBAHASAN

### Resistensi insulin dan hiperinsulinemia

Insulin untuk memulai aksi biologisnya terlebih dahulu harus berikatan, dan berinteraksi, dengan reseptor spesifik yang terdapat pada permukaan membran sel sasaran (*target cell*) (Kahn, 1980). Aksi biologis insulin terutama pada pengaturan metabolisme intermedia untuk mengatur fluktuasi penyediaan nutrisi dan kebutuhan sumber tenaga. Peristiwa ini terjadi dalam waktu yang singkat (cepat). Efek langsung insulin adalah efek membran yang memudahkan masuknya glukosa dan beberapa asam amino ke dalam sel; aktivasi enzim  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$  ( $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-pump}$ ), suatu enzim yang memacu ambilan (*uptake*) ion K ke dalam sel dan Na ke luar sel.

Kadar insulin dalam serum merupakan gambaran dari sensitivitas jaringan sasaran terhadap insulin. Resistensi insulin adalah suatu keadaan yang ditandai oleh gangguan aksi biologis insulin, baik karena gangguan pada tingkat reseptor (*insulin insensitivity*) maupun pada tingkat pasca-reseptor (*insulin unresponsiveness*). Resistensi insulin dapat disebabkan oleh adanya zat anti-insulin dalam sirkulasi darah atau defek di jaringan sasaran. Dengan adanya resistensi insulin, maka tubuh berusaha mengatasi akibat yang ada (defisiensi insulin relatif) dengan meningkatkan sekresi insulin, sehingga terdapat hiperinsulinemia. Selama pankreas masih mampu memenuhi kebutuhan tubuh akan insulin (stadium kompensasi), maka metabolisme tubuh masih dapat dipertahankan dalam batas-batas normal. Status metabolisme tubuh pada keadaan ini adalah euglikemik-hiperinsulinemia. Jika pankreas tidak dapat lagi memenuhi tuntutan tubuh akan insulin, maka status metabolisme akan berubah menjadi hiperglikemik-hiperinsulinemia (terjadi gangguan toleransi glukosa atau gangguan metabolisme lipid).

Insulin selain menginduksi perubahan pada afinitas reseptor, dapat pula mengubah jumlah reseptor (Bailey *et al.*, 1984). Pada umumnya kenaikan konsentrasi insulin akan diikuti dengan penurunan jumlah reseptor, yang dikenal sebagai *down-regulation*. Fenomena *down-regulation* ini diduga terjadi pada waktu proses internalisasi sesudah terjadinya interaksi antara insulin dengan reseptornya (Bjontorp, 1990).

## Hubungan hipertensi dengan diabetes mellitus

Akhir-akhir ini resistensi insulin membuka era baru dalam patofisiologi hipertensi esensial, yang sejak dahulu hanya dianggap sebagai penyakit keturunan. Hipertensi lebih prevalen pada pengidap diabetes mellitus dibanding dengan populasi umum (Christlieb, 1973). Hubungan ini tidak seluruhnya dapat diterangkan sebagai akibat timbulnya nefropati. Selain itu, hubungan kadar glukosa darah dengan tekanan darah sudah terlihat pada kasus-kasus gangguan toleransi glukosa (*impaired glucose tolerance*) (NDDG, 1979; WHO, 1985). Diabetes mellitus yang tidak terkontrol seringkali menimbulkan kelainan pada vasa berupa mikroangiopati dan makroangiopati (Asdie, 1987), yang dapat menimbulkan hipertensi dan risiko terjadinya stenosis arteria renalis. Hiperглиkemia sedikit banyak akan menyebabkan hipervolemia, namun tidak seluruh kasus menunjukkan keadaan demikian (Christlieb *et al.*, 1975).

## Resistensi insulin dengan hipertensi

Welborn *et al.* (1966) melaporkan adanya hubungan antara hipertensi esensial dengan resistensi insulin. Stamler dan kawan-kawannya menyimpulkan bahwa pengidap hipertensi relatif menunjukkan adanya gangguan toleransi glukosa dibandingkan dengan kelompok non-hipertensi (Stamler *et al.*, 1975). Selain itu, pengidap hipertensi yang tidak diobati lebih hiperinsulinemik dibandingkan dengan kelompok normotensi (Modan *et al.*, 1985; Shen *et al.*, 1988).

Hubungan antara kadar insulin dan tekanan darah pada populasi dengan gangguan toleransi glukosa, dilaporkan oleh Christlieb *et al.* (1985) dengan populasi nara coba 195 pasien, usia antara 30-69 tahun, dengan gangguan toleransi glukosa. Penderita tersebut dikelompokkan menjadi tiga kelompok berdasarkan tekanan darah mereka: kelompok normal (tekanan darah <140/90 mmHg), hipertensi diastolik (tekanan diastolik >90 mmHg), dan hipertensi sistolik (jika tekanan sistolik >140 mmHg, tekanan diastolik <90 mmHg). Penelitian tersebut menunjukkan bahwa kadar insulin serum meninggi secara bermakna pada penderita-penderita hipertensi diastolik, dan menyokong hipotesis bahwa hiperinsulinemia merupakan mata rantai utama adanya kelompok penyakit hipertensi, diabetes, dan obesitas pada seseorang.

Sering dijumpainya kombinasi gangguan toleransi glukosa dan kadar insulin yang tinggi, menunjukkan adanya gangguan pada ambilan glukosa pacuan-insulin (*insulin-stimulated glucose uptake*). Selain itu, didapatkan pula adanya gangguan toleransi glukosa (toleransi glukosa terganggu dan diabetes mellitus), hiperinsulinemia, dan resistensi insulin pada pengidap hipertensi yang tidak mendapat pengobatan, dan pengidap hipertensi yang berhasil dinormalkan dengan obat-obat anti-hipertensi (Shen *et al.*, 1988).

Data dari San Antonio Heart Study (SAHS), suatu survei dengan populasi hampir 3000 laki-laki dan perempuan tidak hamil, usia 25-64 tahun, yang dipilih secara acak, dilakukan skrining uji toleransi glukosa oral standard, menunjukkan bahwa faktor-faktor variabel non-diabetik, normotensi, jenis kelamin laki-laki, usia, obesitas, dan distribusi lemak, semuanya berkaitan dengan tekanan darah sistolik dan diastolik serta kadar insulin yang lebih tinggi. Dan kalau semua ini diperhitungkan dengan variabel fisiologis tersebut, maka tekanan darah tetap berkaitan dengan kadar insulin serum. Pada populasi umum, pengidap hipertensi mempunyai kelainan metabolisme yang beraneka macam

(gangguan toleransi glukosa, hiperinsulinemia, dan dislipidemia), terdapat pola tumpang tindih antara obesitas, diabetes dan hipertensi (Ferrannini *et al.*, 1990).

Dari data tersebut dapat disimpulkan bahwa pengidap hipertensi yang *obese*, atau mengidap pula diabetes, atau mengidap keduanya, terdapat hiperinsulinemia dan resistensi insulin. Untuk memilah apakah hipertensi saja, tanpa obesitas atau diabetes, berkaitan dengan hiperinsulinemia dan resistensi insulin, Ferrannini *et al.* (1987) melakukan penelitian dengan teknik klem-insulin euglikemik terhadap 13 orang muda usia (rata-rata  $38 \pm 2$  tahun) dengan hipertensi esensial yang belum mendapat pengobatan, berberat badan normal dan non-diabetik. Pasca-beban semua penderita menunjukkan metabolisme glukosa normal. Respon sekresi insulin terhadap beban glukosa menunjukkan lebih tinggi pada kelompok pengidap hipertensi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Disimpulkan bahwa hipertensi esensial adalah suatu keadaan resistensi insulin.

Hal yang serupa, didapatkan pula oleh peneliti-peneliti lain, yaitu hiperinsulinemia diduga berperan utama dalam terjadinya hipertensi (Ferrannini *et al.*, 1987; Kaplan, 1989; Manicardi *et al.*, 1986; Modan *et al.*, 1985; O'Hare, 1988; Reaven, 1988). Penelitian epidemiologis juga menyokong adanya hubungan ini, dengan adanya orang yang hipertensi yang seringkali menunjukkan adanya gangguan toleransi glukosa dan resistensi insulin. Dan ada hubungan erat antara tekanan darah, gangguan toleransi glukosa, dan dislipidemia (peningkatan kolesterol serum dan trigliserida dan penurunan HDL-kolesterol). Keadaan demikian dijumpai pula pada anak dan dewasa muda (Florey *et al.*, 1976; Garrison *et al.*, 1987). Hubungan hipertensi dengan obesitas juga sudah seringkali dilaporkan (Christlieb *et al.*, 1985; Lucas *et al.*, 1985; Stamler *et al.*, 1975). Kadar insulin serum diduga berperan utama dalam hubungan hipertensi dengan obesitas.

### Patogenesis hipertensi

Insulin menyebabkan reabsorpsi natrium pada tubulus proksimalis ginjal meningkat (DeFronzo *et al.*, 1976; Ferrannini *et al.*, 1987; 1989; Kaplan, 1989; Manicardi *et al.*, 1986; Modan *et al.*, 1985; O'Hare, 1988; Reaven, 1988). Reabsorpsi natrium yang meningkat akan diikuti dengan peningkatan volume reabsorpsi atau retensi air (Baum, 1987). Dengan demikian maka terjadi hipervolemia relatif yang akan diikuti dengan peningkatan tekanan darah.

Insulin juga mempunyai efek pacu terhadap sistem saraf simpatik (Landsberg, 1986). Mekanismenya belum jelas diketahui. Diduga melalui aktivasi sentral di daerah hipotalamus. Aktivasi saraf simpatik, terutama pada reseptor  $\alpha_1$ -adrenergik, menyebabkan kadar norepinefrin meningkat. Peningkatan norepinefrin menyebabkan detak jantung bertambah cepat, vasokonstriksi, dan retensi natrium, sehingga tekanan darah akan meninggi.

Draznin *et al.*, (1988) melaporkan bahwa peningkatan insulin menyebabkan perubahan transportasi ion positif pada membran sel, sehingga natrium, kalium, magnesium dan kalsium masuk ke intraseluler. Masuknya natrium dan kalsium ke dalam sel dinding vasa akan menyebabkan dinding vasa menjadi lebih peka terhadap angiotensin II, noradrenalin dan NaCl. Selain itu, kenaikan Na intraseluler akan diikuti dengan masuknya air ke dalam sel, termasuk sel dinding vasa sehingga lumen vasa lebih sempit dan tahanan vasa akan meningkat dan diikuti dengan peningkatan tekanan darah.

Disamping aksi cepat insulin dalam metabolisme intermedia, insulin mempunyai efek pacu ringan terhadap pertumbuhan, pembelahan dan diferensiasi sel. Efek ini diduga melalui reseptor khusus yang berbeda dengan reseptor untuk metabolisme. Reseptor khusus tersebut disebut *insulin-like growth factors (IGFs)* (Kasuga *et al.*, 1981; Nakao *et al.*, 1985; Stout, 1987). Kedua macam reseptor insulin ini mempunyai kemiripan satu sama lain, dan dapat saling berinteraksi walaupun lemah (Zapf *et al.*, 1978). Dengan adanya hiperinsulinemia kronik, maka timbul perubahan pada sel dinding vasa akan meningkat (Lever, 1986). Proliferasi tunika media arteri dipacu pula oleh faktor mitogen yang berasal dari trombosit (*platelet-derived growth factor, PDGF*) dan faktor pertumbuhan lain yang dikeluarkan oleh dinding pembuluh darah (Dzau & Gibbons, 1988).

### Patogenesis penyakit kardiovasa

Resistensi insulin dan hiperinsulinemia berperan pula pada terjadinya dislipidemia pada penderita dengan gangguan toleransi glukosa (toleransi glukosa terganggu dan diabetes mellitus) (Asdie & Kusumo, 1985; Ferrannini *et al.*, 1987). Selain itu peningkatan aktivasi sistem saraf simpatik menimbulkan pula peningkatan kadar lemak darah, terutama bentuk hipertrigliseridemia (Reaven, 1988) dan penurunan HDL-kolesterol (Castelli, 1986). Hiperqlikemia kronik dan dislipidemia dapat menimbulkan gangguan pada endotel pembuluh darah (Lee *et al.*, 1989). Endotel pembuluh darah yang mengalami gangguan menyebabkan penurunan produksi *endothel-derived relaxing factor (EDRF)* dan prostanoid yang bersifat vasodilator; dan terjadi peningkatan endotelin yang bersifat vasokonstriktor (Dzau, 1990). Akibatnya terjadi vasokonstriksi dan kenaikan tekanan darah.

Dari uraian di atas dapat disimak bahwa adanya resistensi insulin diatasi oleh tubuh dengan sekresi insulin yang lebih banyak (hiperinsulinemia). Jika tubuh belum dapat mengatasi kelainan akibat resistensi insulin, walaupun sudah dengan hiperinsulinemia, akan terjadi gangguan toleransi glukosa dan dislipidemia dan kenaikan tekanan darah. Diabetes mellitus atau gangguan toleransi glukosa merupakan faktor risiko penyakit kardiovasa. Hipertensi, dislipidemia, dan gangguan toleransi glukosa dikenal sebagai faktor risiko utama terjadinya penyakit jantung koroner.

Reaven (1988) mengajukan suatu istilah sindroma X untuk urutan kejadian:

1. Resistensi insulin, hiperinsulinemia, gangguan toleransi glukosa (toleransi glukosa terganggu atau diabetes mellitus),
2. Hipertrigliseridemia (dan penurunan HDL-kolesterol), dan
3. Hipertensi.

Ferrannini *et al.* (1990) menambahkan faktor obesitas pada sindroma X sebagai faktor risiko untuk timbulnya penyakit kardiovasa pada penderita dengan resistensi insulin dan hiperinsulinemia. Kaplan (1989) mengajukan *the deadly quartet* untuk keadaan dengan obesitas android, gangguan toleransi glukosa (toleransi glukosa terganggu dan diabetes mellitus), hipertrigliseridemia, dan hipertensi. Keempat serangkai ini merupakan pembunuh diam-diam karena seringkali timbul tanpa gejala yang nyata. Dan keempat serangkai tadi didasari oleh resistensi insulin atau hiperinsulinemia. Selain itu, resistensi insulin dan hiperinsulinemia diyakini sebagai faktor risiko tersendiri

(independen) penyakit kardiovaskular (Jarrett, 1987; Stout, 1987). Keadaan ini akan menjadi masalah bagi pengidap hipertensi, terutama kalau *obese*, yang biasanya disertai pula dengan resistensi insulin (hiperglikemia, kadar trigliserida meningkat, dan diikuti pula dengan penurunan kadar HDL-kolesterol, yang dianggap sebagai faktor protektif penyakit jantung iskemik).

## KESIMPULAN

Walaupun informasi ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak, namun dapat disimpulkan sementara bahwa resistensi insulin dan hiperinsulinemia sangat mungkin sebagai dasar terjadinya hipertensi yang tidak diketahui penyebabnya (hipertensi esensial) pada seseorang.

Resistensi insulin dan hiperinsulinemia akan diikuti dengan gangguan toleransi glukosa, baik berupa diabetes mellitus atau gangguan toleransi glukosa. Selain itu, adanya resistensi insulin dan hiperinsulinemia akan disertai dislipidemia, terutama dalam bentuk hipertrigliseridemia dan penurunan kadar HDL-kolesterol.

Hipertensi, diabetes mellitus dan dislipidemia merupakan faktor risiko utama timbulnya penyakit jantung koroner. Jadi dapat diringkas bahwa resistensi insulin dan hiperinsulinemia berperan utama dalam patogenesis penyakit kardiovaskular.

## KEPUSTAKAAN

- Asdie, A. H. 1987 Hiperglikemia dan komplikasi kronik diabetes mellitus. *B. I. Ked.* 19(4):95-102.
- \_\_\_\_\_. 1992 Reseptor insulin dan resistensi insulin pada diabetes mellitus tipe 2. *B. I. Ked.* 24 (2):41-50.
- \_\_\_\_\_. & Kusumo, S. D. 1985 Penatalaksanaan hiperlipidemia pada diabetes mellitus. *Simp. Nas. Era Baru Pengobatan Hiperlipidemia*, Surabaya.
- Bailey, C. J., Lord, J. M., & Atkins, T. W. 1984 The insulin receptor and diabetes, dalam M. Natrass, & J. V. Santiago (Eds.): *Recent Advances in Diabetes*, pp. 27-44. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Baum, M. 1987 Insulin stimulates volume absorption in the rabbit proximal convoluted tubule. *J. Clin. Invest.* 79:1104-109.
- Bjontorp, P. 1990 Obesity and diabetes. *Diabet. Ann.* 5:373-95.
- Castelli, W. P. 1986 The triglyceride issue: A view from Framingham. *Am. Heart J.* 112:432-40.
- Christlieb, A. R. 1973 Diabetes and hypertensive vascular disease. *Am. J. Cardiol.* 32:592-606.
- \_\_\_\_\_, Assal, J. P., Katsilambros, N., Williams, G. H., Kozak, G. P., & Suzuki, T. 1975 Plasma renin activity and blood volume in uncontrolled diabetes. *Diabetes* 24:190-93.
- \_\_\_\_\_, Krolewski, A. S., Warman, J. H., & Soeldner, J. S. 1985 Is insulin the link between hypertension and obesity? *Hypertension* 7(suppl. II):54-7.
- DeFronzo, R. A., Golberg, M., & Agus, Z. S. 1976 The effects of glucose and insulin on renal electrolyte transport. *J. Clin. Invest.* 58:83-90.
- Draznin, B., Sussman, K. E., Eckel, R. H., Kao, M., Yost, T., & Sherman, N. A. 1988 Possible role of cytosolic free calcium concentrations in mediating insulin resistance of obesity and hyperinsulinemia. *J. Clin. Invest.* 82:1848-52.
- Dzau, V. J. 1990 Atherosclerosis and hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 15(suppl. 5):59-64.
- Dzau, V. J. & Gibbons, G. H. 1988 Cell biology of vascular hypertrophy in hypertension. *Am. J. Cardiol.* 62:30-35.
- Ferrannini, E., Buzzigoli, G., Bonadonna, R., Giorico, M. A., Oleggini, M., Graziadei, L., Fedrinelli, R., Brandi, L., & Bevilacqua, S. 1987 Insulin resistance in essential hypertension. *New Engl. J. Med.* 317:350-57.

- \_\_\_\_\_, & DeFronzo, R. A. 1989 The association of hypertension, diabetes, and obesity: A review. *J. Nephrol.* 1:3-15.
- \_\_\_\_\_, & Haffner, S. M., & Stern, M. P. 1990 Essential hypertension: An insulin-resistant states. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 15(suppl. 5):S18-25.
- Floreys, C. D., Uppal, S., & Lowy, C. 1976 Relation between blood pressure, weight, and plasma sugar and serum insulin levels in schoolchildren aged 9-12 in Westlang, Holland. *Br. Med. J.* 1:1368-71.
- Garrison, R. J., Kannel, W. B., Stokes, J. III., & Castelli, W. P. 1987 Incidence and precursors of hypertension in young adults. The Framingham Offspring Study. *Prev. Med.* 16:235-51.
- Jarrett, R. J. 1988 Is insulin atherogenic? *Diabetologia* 31:71-5.
- Kahn, C. R. 1980 Role of insulin receptors in insulin-resistant states. *Metabolism* 29:455-66.
- Kaplan, N. M. 1989 The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch. Intern. Med.* 149:1514-20.
- Kasuga, M., Van Obberghen, E., Nissley, S. P., & Rechler, M. M. 1981 Demonstration of two subtypes of insulin-like growth receptors by affinity cross linking. *J. Biol. Chem.* 256:5305-308.
- Landsberg, L. 1986 Diet, obesity and hypertension: An hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q. J. Med.* 236:1081-1090.
- Lee, T. S., Saltsman, K. A., Ohashi, H., & King G. L. 1989 Activation of protein kinase C by elevation of glucose concentration: Proposal for a mechanism in the development of diabetic vascular complications. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 86:5141-5.
- Lever, A. F. 1986 Slow pressor mechanisms in hypertension: A role for hypertrophy of resistance vessels? *J. Hypertens.* 4:515-24.
- Lucas, C. P., Estigarribia, Darga L. L., & Reaven, G. M. 1985 Insulin and blood pressure in obesity. *Hypertension* 7:702-706.
- Manicardi, V., Camellini, L., Bellodi, G., Coselli, C., & Ferrannini, E. 1986 Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 62:1302-304.
- Modan, M., Ito, H., Almog, A., Eshkol, A., Shefi, M., Shitrit, A., & Fuchs, Z. 1985 Hyperinsulinemia: A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J. Clin. Invest.* 75:809-817.
- Nakao, J., Ito, H., Kanayazu, T., & Murota, S. I. 1985 Stimulatory effect of insulin on aortic smooth muscle cell migration induced by 12-L-hydroxy-5, 8, 10, 14-eicosatetraenoic acid and its modulation by elevated extracellular glucose levels. *Diabetes* 34:185-91.
- NDDG (National Diabetes Data Group) 1979 Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose tolerance. *Diabetes* 28:1039-1057.
- O'Hare, J. A. 1988 The enigma of insulin resistance and hypertension: Insulin resistance, blood pressure and the circulation. *Am. J. Med.* 54:505-510.
- Reaven, G. M. 1988 Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-606.
- Shen, D. C., Shieh, S. M., Fuh, M. M. T., Wu, D. A., Chen, Y. D. I., & Reaven, G. M. 1988 Resistance to insulin-stimulated glucose uptake in patients with hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 6:580-83.
- Stamler, J., Rhomberg, P., & Schoenberg, J. A. 1975 Multivariate analysis of the relationship of seven variables to blood pressure, findings of the Chicago Heart Association Detection Project Industry, 1967-1972. *Am. J. Chron. Dis.* 28:527-48.
- Stout, R. W. 1987 Insulin and atheroma. *Lancet* 1:1077-9.
- Welborn, T. A., Breckenridge, A., & Rubenstein, H. T. 1966 Serum insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* 1:1336-7.
- World Health Organisation 1985 Diabetes mellitus. *WHO Techn. Rep. Ser. 727.*, Geneve.
- Zapf, J., Rinkerknecht, E., Humbel, R. E., & Froesch, E. R. 1978 Nonsuppressible insulin-like activity (NSILA) from human serum: Recent accomplishments and their physiologic implications. *Metabolism* 27:1803-828.