

Hiperinsülinemik - Öglisemik Klemp Tekniği ile Periferik İnsülin Rezistansı Saptanan Esansiyel Hipertansiflerde Ace İnhibitörünün Periferik Rezistans Üzerine Etkisi

Dr. Mehmet Emin ERDEM, Dr. Yavuz ERYILMAZ, Prof. Dr. N. Temel YILMAZ*,
Doç. Dr. Kubilay KARŞIDAĞ*

SSK Göztepe Eğitim Hastanesi, 4. İç Hastalıkları Kliniği

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Diabet Bilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada, esansiyel (E) hipertansiyonun etyopatogenezinde insülin direncinin olası rolü ve ACE İnhibitörlerinin insülin duyarlılığı üzerine olası metabolik etkileri araştırıldı. Bu amaçla çalışma 10 hipertansif, 6 normotansif, tümü nonobes, nondiabetik, OGTT ile normal glukoz toleranslı olduğu saptanan toplam 16 kişi üzerinde planlandı. Ancak hipertansif gruptan bir kişi doğal nedenlerle vefat ettiğinden hipertansif grup toplam 9 kişi olarak çalışmaya alındı. Hipertansif grupla, normotansif kontrol grubu arasında yaş, seks, vücut kitle indeksi ortalamaları yönünden anlamlı bir fark yoktu. İki grubun periferik insülin duyarlılığı, diğer alternatif yöntemlere karşı tartışmasız üstünlüğü olduğu kabul edilen "öglisemik - hiperinsülinemik klemp tekniği" ile saptandı. İnsülin duyarlılığının direkt göstergesi kabul edilen, ortalama metabolize edilen glukoz miktarı (M_1), hipertansif grupta, normotansif kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. Yani E. hipertansif hastalar insüline dirençliydi. Sadece E. hipertansif grupta 12 hafta süresince uzun etkili bir ACE inhibitörü uygulandı ve öglisemik - hiperinsülinemik klemp tekrarlandı. M değeri (M_2), tedavi öncesi değere (M_1) göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu bulgular ışığında, E. hipertansiyon etyopatogenezinde insülin direncinin rolü olabileceği sonucuna varıldı. Çalışma sonucunda varılan diğer bir sonuç, E. hipertansiyon - insülin direnci ilişkisinin obesite ve bozulmuş glukoz toleransından bağımsız olduğudur. İnsülin direnci - E. hipertansiyon ilişkisinin, nedensel bir ilişki olması muhtemeldir. Bu çalışmadan varılan diğer önemli bir sonuç ise, ACE inhibitörlerinin insülin direncini azaltabileceği başka bir ifadeyle insülin duyarlılığımı düzeltebileceklerdir.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, insülin direnci, öglisemik klemp tekniği.

İnsülin direnci, normal miktarlarda insülin üretimine karşın, subnormal biyolojik yanıt durumu olarak tanımlanabilir.

İnsülinin aracılık ettiği, glukoz uptake'e direnç, yalnızca bozulmuş glukoz toleranslı şahıslar (2), tip II diabetes mellitus (3) veya obeslere (1,3,4), özgü bir özellik olmayıp, aynı zamanda esansiyel hipertansif hastalarda da görülmektedir (5,6).

Glukoz uptake'de azalmaya fizyolojik bir yanıt olarak, insülin sekresyonu artmakta ve kompensatuar hiperinsülineminin devamı süresince glukoz toleransının dekompanse edilmesi engellenebilmektedir (7).

Muhtemelen insülin etkisindeki bir defekt ve/veya birlikte bulunan hiperinsülinemi; plazma trigliseridlerinde, LDL kolesterolde artışa, HDL kolesterolde azalmaya ve hipertansiyona yol açmaktadır. İnsülinin stimüle ettiği glukoz uptake'e dirençle (periferik insülin direnciyle) birlikte bulunan bu klinik parametreler topluluğu, tip II diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner kalp hastalıklarının, etyoloji ve klinik seyrinde önemli rol oynayan bir sendrom olarak kabul edilmektedir (6,8). Bu sendroma "Metabolik Kardiyovasküler sendrom", "Sendrom X", "İnsülin Direnci Sendromu", "Reaven Sendromu" gibi değişik isimler verilmiştir.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Bu çalışma, 1993 Aralık - 1995 Haziran ayları arasında SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Dahiliye Polikliniklerine başvuran hastalar arasından seçilen, tümü nonobes, nondiabetik ve OGTT ile normal glukoz toleransına sahip olduğu saptanan toplam 16 kişi üzerinde planlandı. Hipertansif grupta 1 kişi doğal nedenlerle vefat ettiğinden periferik insülin duyarlılığı hesaplanma aşaması öncesinde çalışmadan

çıkarıldı ve hipertansif grup toplam 9 kişi olarak çalışmaya alındı. Böylece çalışma 9 tanesi hipertansif, 6 tanesi normotansif toplam 15 kişi üzerinde gerçekleştirildi. Obesite kriteri olarak vücut kitle indeksi (DMI) kullanıldı. BM'li 27.3'ün altında olanlar çalışma kapsamına dahil edildi (9). Çalışmaya alınan hastalardan, hipertansif gruba dahil olanlarda, hipertansiyon belirlenme süreleri en fazla beş yıla sınırlı tutuldu. Hipertansif hastalardan, yatar pozisyonunda, her iki koldan yapılan ve 5 dakikalık dinlenme periyodlarını takiben üç kez tekrarlanan ölçümleri sonucunda, diyastolik kan basınçları 90 mm Hg ve üzerinde olanlar çalışmaya alındı (10). Normotansif grupta ise diastolik kan basıncı, 90 mm Hg'nın altındaydı.

Çalışma öncesinde, polikliniğe başvuran nonobes, diabetik olmayan, hipertansiyonlu hastalarda, sekonder hipertansiyon nedenlerinin ve glukoz toleransını etkileyebilecek hastalıkların elenebilmesi için anamnez, fizik muayene ve vaka analiz formunun ilgili bölümlerindeki tahliller kullanıldı. Bu sonuçlara göre, kalan 15 hastaya dakikalık IVP yapıldı, normal bulundu. Böylece 5 erkek, 4 kadın toplam 9 adet esansiyel hipertansif, nonobes, normal glukoz toleranslı, hasta grubu olarak çalışmaya alındı. Bu grubun ortalama yaşı 51.2 ± 7.9 yıldır. Nonobes, nondiabetik, normal glukoz toleranslı, normotansif 3 erkek, 3 kadın toplam 6 kişi de kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Bu grubun ortalama yaşı 50.3 ± 3.9 yıldır.

Yukarıda tanımlanan işlemleri tamamlayan hastaların İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Merkezi (DE-TAM) bünyesinde faaliyette bulunan Diabet Araştırma Ünitesi'nde in vivo insülin duyarlılığı saptandı. In vivo insülin duyarlılığının saptanmasında "öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği" kullanıldı (11).

Test şöyle uygulandı: 12 saatlik bir açlık sonrasında sabah 8:30'da teste başlandı. Hasta, yatar pozisyonunda stabil şartlarda yerleştikten sonra, biri insülin ve glukoz infüzyonu için sol koldaki antekubital vene, diğeri de kan örneklerinin alınabilmesi için, sağ koldaki antekubital vene, retrograd yönde olmak üzere, iki küçük polietilen kanül yerleştirildi. 30 dakikalık bir stabilizasyon periyodunda, hastanın kanül takılmış olan sağ kolu bir ısıtıcı içinde 60°C 'lik bir ısıda bekletilerek, kanın arteriyelize olması sağlandı (12).

Verilecek insülin solüsyonu şöyle hazırlandı. 150 cc'lik % 0.9 NaCl içine, 45 IU kısa etkili, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen insan insülini kondu. Böylece 400 mU/ml konsantrasyonunda insülin solüsyonu hazırlanmış oldu. İnsülin infüzyonu, yukarıda tanımlanan 30 dk'lık stabilizasyon periyodundan sonra şöyle uygulandı (11).

0 - 1 dakika	127.5 mU/m ²
1 - 2 dakika	113.6 mU/m ²
2 - 3 dakika	101.2 mU/m ²
3 - 4 dakika	90.2 mU/m ²
4 - 5 dakika	80.2 mU/m ²
5 - 6 dakika	71.4 mU/m ²
6 - 7 dakika	63.6 mU/m ²
7 - 8 dakika	56.8 mU/m ²
8 - 9 dakika	50.4 mU/m ²
9 - 10 dakika	45.0 mU/m ²

İnsülin infüzyonuna, uygulanan bu 10 dakikalık "priming" dozundan sonra 11-20. dakikalar arasında 40 mU/m²/dk. sabit hızında devam edildi.

İnsülin infüzyonununun 4. dakikasının bitiminde 2 mg/kg/dk. dozunda glukoz infüzyonuna başlandı. İnfüzyon hızı, 10. dakikanın bitiminde 2.5 m/kg/dk. dozuna (11) çıkarıldı ve her 10 dakikada bir saptanan glisemi dozuna göre değiştirildi. Glisemi değerleri 10 saniyede sonuç verebilen glukoz analizörü ile saptandı. Bu değerlere göre, kan şekerini öglisemik düzeyde tutmak için glukoz hızı artırılıp, azaltıldı. Bu ayarlamaların yapılmasında De Fronzo'nun formülünden yararlanıldı (11). Formül şöyledir:

$$S_i = (G_d - G_i) \times 10 \times (0.19 \times BW) \times PF - (SM_{i-2}) \times G_b/G_i \times FM_{i-1} \times G_{inf} \times 15$$

S_i = Verilecek glukoz infüzyonu

G_d = İstenilen glisemi düzeyi

G_i = Saptanan glisemi düzeyi

$0.19 \times BW$ = Vücutta dağılan glukoz hacmi

PF = Pompa faktörü

SM_{i-2} = İki ölçüm önce metabolik komponent için saptanan glukoz infüzyon gereksinimi.

G_b = Basal glisemi (mg/dl)

FM_{i-2} = G_b/G_i formülüyle hesaplanan düzeltme formülü.

Test 120. dakikada sonlandırıldı. Daha sonra elde edilen veriler ışığında, periferik insülin duyarlılığının hesaplanmasına geçildi. Hesaplama şöyle yapıldı: 20 - 40, 40 - 60, 60 - 80, 80 - 100, 100 - 120. dakikalar arasında kullanılan glukoz miktarı önce ml. cinsinden bulundu, bu değer daha sonra grama çevrilip ortalaması alındı. Bulunan değer mg/kg/dk. dozunda hesaplanarak "M Value" elde edildi ki, M değeri metabolize olan ortalama glukoz miktarı olup, dokuların insülin duyarlılığının direkt göstergesi kabul edilmektedir (11). M değerinin normalinin alt sınırı 40 mU/m²/dak. insülin infüzyon hızında 4.7 mg/kg/dak'dır.

E. hipertansif gruptaki hastalara 12 hafta süre ile uzun etkili bir ACE inhibitörü (ramipril 5 mg/gün) uygulandı ve bu sürenin sonunda ikinci kez öglisemik klemp işlemi tekrarlandı. Böylece tedavi sonrası insülin duyarlılıkları yeniden saptanmış oldu.

Veriler ortalama standart sapma olarak hesaplandı. Gruplar arasındaki farkların hesaplanmasında Student's t, χ^2 ve Man Whitney U testleri kullanıldı. 0.05'ten küçük p değerlerinin istatistiksel anlam taşıdığı kabul edildi.

BULGULAR:

E. hipertansif hasta grubuyla, normotansif kontrol grubunun yaş, seks, BMI, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve öglisemik klemp testi sonucunda elde edilen M değerleri Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I'de görüldüğü gibi, her iki grubun yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları, ortalama vücut kitle in-

Tablo 1. Grupların Özellikleri

Parametre	Kontrol n= 6 (Nonobes, normal glukoz toleranslı, normotansif)	Hasta n = 9 (Nonobes, normal glukoz toleranslı, E.hipertansif)
Yaş	50.3 ± 3.9 (44 - 48)	51.2 ± 7.9 (41 - 66)
Erkek	3	5
Seks Kadın	3	4
Vücut kitle indeksi (BMI) kg/m ²	22.8 ± 2.9	25.9 ± 2.3
Sistolik kan basıncı, mmHg	120 ± 3 * p<0.001 (110 - 140)	168 ± 12 (155 - 190)
Diastolik kan basıncı, mmHg	74 ± 2 * p<0.001 (65 - 85)	94 ± 4 (90 - 100)
M değeri ⁽¹⁾ mg/kg/dak	6.9 ± 1.5 * p<0.001	3.7 ± 0.6 ⁽²⁾

(1) M değeri, öğlisemik klemp sonucunda saptanan, ortalama glukoz miktarıdır. In vivo insülin duyarlılığının direkt göstergesi kabul edilmektedir.

(2) E.hipertansif grupta ACE inhibitörü tedavisine başlamadan önce yapılan klemp ile elde edilen M değeri (M₁).

deks değerleri birbirine çok yakındı ve istatistiksel değerlendirilmelerinde anlamlı fark saptanmadı (p = 0.30, p = 0.32 ve p = 0.52).

İki grup arasında sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı değerleri yönünden, istatistiksel olarak çok anlamlı bir farklılık söz konusuydu. (p<0.001 ve p<0.001).

Öglisemik - hiperinsülinemik klemp işlemi sonucunda saptanan, M değeri ortalaması, kontrol grubunda 6.9 ± 1.5 mg/kg/dak; ACE tedavisi öncesi E.hipertansif hasta grubunda 3.7 ± 0.6 mg/kg/dak. bulundu. İki grup arasındaki fark, istatistiksel olarak çok anlamlı kabul edildi (p<0.001).

Tablo 2. E.Hipertansif Hasta Grubunun ACE İnhibitörü Tedavisi Öncesi ve Sonrası Toplu Sonuçlar

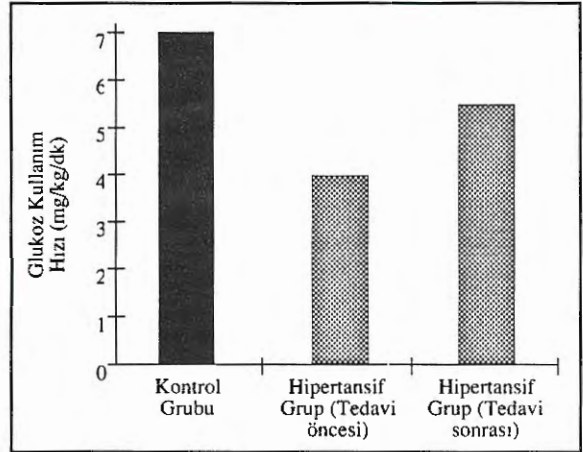
Parametreler	Tedavi Öncesi n = 9	Tedavi Sonrası n = 9
Vücut kitle indeksi (BMI) kg/m ²	25.9 ± 2.3	25.7 ± 2.4
Sistolik kan basıncı, mmHg	168 ± 12 *p<0.001 (155 - 190)	144 ± 14 (130 - 160)
Diastolik kan basıncı, mmHg	94 ± 4 *p<0.001 (90 - 100)	86 ± 6.9 (75 - 95)
M değeri mg/kg/dak	3.7 ± 0.6 *p<0.01 M ₁	5.3 ± 0.9 M ₂

Çalışmanın ikinci bölümünü oluşturan, E.hipertansif hasta grubunda 12 haftalık ACE inhibitörü tedavisini takiben elde sonuçlar Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2'de görüldüğü gibi, E.hipertansif hasta grubunda ortalama vücut kitle indeksi (BMI) değerleri birbirine çok yakın olup, aralarında anlamlı bir fark yoktu. (p = 0.49).

E.hipertansif hasta grubunda ACE inhibitörü tedavisinden önce yapılan öğlisemik klemp ile saptanan ortalama M değeri (M₁) 3.7 ± 0.6 mg/kg/dak; tedavi sonrası klemp ile saptanan ortalama M değeri (M₂) 5.3 ± 0.9 mg/kg/dak. bulundu. E.hipertansif hasta grubundaki ACE inhibitörü tedavisi öncesi ve sonrası M değerlerine ilişkin fark, çok anlamlıydı. (p < 0.01). Buna karşın, kontrol grubuna ait M değeri ile, tedavi sonrası E.hipertansif hasta grubuna ait ortalama M değeri (M₂) karşılaştırıldığında, arada anlamlı bir farkın kalmadığı gözlemlendi (p=0.17).

Grafik 1'de kontrol grubu ile ACE inhibitörü tedavisi gören E.hipertansif grupta, tedavi öncesi ve sonrası glukoz kullanımı hızı ("M Value") değerleri görülmektedir.



Şekil 1. Kontrol Grubu ile ACEI Tedavisi Gören Hipertansif Grupta Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Glukoz Kullanım Hızı ("M Value") Değerleri

TARTIŞMA

Son yıllarda E.hipertansiyon ile periferik insülin direnci ve/veya hiperinsülinemi arasında sıkı bir ilişki söz edilmektedir (7, 13). Bu ilişkinin nedensel bir ilişki olması muhtemeldir (13) ve yaş, obezite, bozulmuş glukoz toleransından bağımsız olduğu bildirilmektedir (14). Tüm bu gözlemler ışığında, E.hipertan-

sif hastalarda insülin duyarlılığının en doğru biçimde tayini, giderek daha büyük bir ilgi odağı haline gelmiştir. Araştırmacının kontrolü altında, insülin duyarlılığının kantitatif olarak ölçülmesi, tüm vücut glukoz uptake'in belirlenmesi anlamına gelir ⁽¹⁾. E.hipertansif olgularda insülin etkisinin kantitatif ölçümüne yönelik birçok sofistike yaklaşım olmakla birlikte [(OGTT'ne glukoz ve insülin yanıtlarının birbirine oranlanması, FSIGT (Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test = Sık aralıklı örneklenen İ.V glukoz tolerans testi), Minimal Model (FSIGT'nin bilgisayar programı ile yorumlanması)] öglisemik - hiperinsülinemik klemp tekniği, gerek klinik, gerekse bilimsel yönden, son derece tatmin edici, en güvenilir tanı aracı olarak kabul edilmektedir ^(13, 15).

Yukarıda sözedilen avantajları nedeniyle, E.hipertansif hasta grubu ve normotansif kontrol grubunda, insülin duyarlılığının nicel tayininde, literatüre uygun olarak öglisemik - hiperinsülinemik klemp tekniğini tercih ettik.

Çalışmamızın birinci aşamasında yaş, seks, BMI yönünden homojenize, nondiyabetik, nonobes, normal glukoz toleranslı E.hipertansif hasta grubuyla, normotansif kontrol grubu, test sırasındaki öglisemiye sürdürebilmek için gereken glukoz infüzyon hızı değerleri yönünden kıyaslandıklarında, hasta grubunun kontrol grubuna göre gereken glukoz infüzyon hızı değerinin anlamlı derecede düşük olduğunu gördük. Başka bir ifadeyle, E.hipertansif hasta grubunda, kontrol grubuna göre metabolize edilen glukoz miktarı (M değeri) anlamlı derecede düşüktü. Buradan, E.hipertansif hastaların insülin rezistan olduğu sonucuna vardık. Elde edilen sonuç genelde literatürle uygunluk içindedir: Abouchacra ve ark. ⁽¹⁷⁾, Shimomoto ve ark. ⁽¹⁸⁾, Ferrannini ve ark. ⁽¹⁹⁾, Shen ve ark. ⁽⁵⁾, yaş, seks ve BMI ortalaması yönünden homojenize edilmiş, nonobes, nondiyabetik E.hipertansif hasta gruplarında öglisemik klemp tekniğini kullanarak, çalışmamızla uyumlu sonuçlar bildirmişlerdir.

Çalışmamızın ikinci aşamasını oluşturan, E.hipertansif hasta grubunda insülin direncinin azaltılması, başka bir deyişle insülin duyarlılığının düzeltilmesi amacıyla, bu grup hastalara uygulanana 12 haftalık ACE inhibitörü (ramipril 5 mg/gün) tedavisi sonucunda, insülin duyarlılığında tedavi öncesi M değeri-

ne göre anlamlı bir artış olduğunu gözlemledik. Çalışmamızın 2. aşamasında elde ettiğimiz sonuç, genelde literatürle uyumluydu.

E.hipertansiflerde ACE inhibitörlerinin, insülin duyarlılığı ve glukoz metabolizması üzerine olası etkilerini araştıran, Seta ve ark. ⁽²⁰⁾, alacepril'in, Santoro ve ark. ⁽²¹⁾ silazapril'in, 2-3 aylık uygulanım sonucunda insülin duyarlılığını istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelttiğini bildirmektedirler.

Ludvik ve ark. ⁽²²⁾ ise 14 günlük ramipril tedavisinin insülin duyarlılığı ve glukoz metabolizması üzerine nötr etkisi olduğunu bildirmektedir.

Pollare ve ark. ⁽²³⁾, tiazid grubu diüretikler ve beta blokerlerin insülin duyarlılığını daha da bozarken, kaptoprilin bu parametreler üzerine olumsuz etkisi olmadığını bildirmektedirler. Sheu'ya ⁽¹⁶⁾ göre ACE inhibitörleri insülin duyarlılığı üzerine nötr veya olumlu metabolik etkiye sahiptir.

Sonuç olarak, E.hipertansiyon ile insülin direnci arasında obesite ve bozulmuş glukoz toleransından bağımsız, kozal bir ilişki sözkonusudur. Metabolik kardiyovasküler sendrom (Reaven sendromu = Sendrom X), insülin direnciyle birlikte, bozulmuş glukoz toleransı, tip II diabetes mellitus, e.hipertansiyon, android tipte obesite, dislipidemi, defektif fibrinolizis, hiperürisemiye kapsayan, bir anormal parametreler topluluğudur ⁽⁶⁾. Prospektif epidemiyolojik araştırmalar, patofizyolojik mekanizmaları henüz tamamen aydınlatılamamış olan bu sendromun, koroner kalp hastalığı ^(6,8) ve tip II diabetes mellitus için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. E.hipertansiyonun, bu sendromun bir elemanı olduğu gözönüne alınırsa, bir E.hipertansif hasta değerlendirilirken, hastanın insülin duyarlılığının saptanmasının, en az plazma renin aktivitesi veya mikroalbuminüri tayini kadar rutine girmesi gereken, önemli bir değerlendirme kriteri olduğunu düşünüyoruz. Bu değerlendirmenin -mümkünse- in vivo insülin duyarlılığının nicel ölçümü konusunda dünyada "altın standart" kabul edilen öglisemik - hiperinsülinemik klemp tekniği ile yapılmasının gerekliliğine inanıyoruz.

ACE inhibitörleri, insüline bağımlı glukoz uptake'i düzelterek, insülin konsantrasyonunda azalmaya yolaçmaktadırlar. Halen, ACE inhibitörleri, insülin

duyarlılığını düzelten tek ilaç grubu olarak kabul edilmektedirler. Bizim çalışmamız da, bu görüşü doğrular nitelikte sonuçlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bergman RN, Hope ID, Yang Y.J., et al: Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Diabet Metabolism Rev* 1989; 5: 411-429
2. Lillioja S, Mott DM, Howard BV, et al: Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action. *N Engl J Med* 1988; 318: 1217-1225
3. De Fronzo RA: Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35: 389-397
4. Kolterman OG, Insel J, Saekow M, et al: Mechanism of insulin resistance in human obesity and evidence for receptor and post receptor defects. *J Clin Invest* 1980; 65: 1272-1284
5. Shen DC, Shieh MM, Fuh DA, et al: Resistance to insulin-stimulated glucose uptake in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 580
6. Reaven GM: Role of insulin in human disease (Syndrome X): An expanded definition. *Annu Rev Med* 1993; 44: 121-131
7. Modan M, Halkin H, Shlomo A, et al: Hyperinsulinemia: A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-817
8. Reaven GM: Role of insulin resistance. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607
9. Olefsky JM: Obesity. JD Wilson et al. (eds). *Principle of Internal Medicine*. New York, McGraw-Hill Inc., 1991. p. 411.
10. The 1992 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 153-154
11. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 273: E 214-223
12. Liu D, Moberg E, Köllind M, et al: Arterial, arteriovenous, venous and capillary blood glucose measurements in normal man during hyperinsulinemia, euglycemia and hypoglycemia. *Diabetologia* 1992; 35: 287-290
13. Starke AA: Determination of insulin sensitivity: Methodological considerations. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 17-21
14. De Fronzo RA: Insulin resistance, hyperinsulinemia and coronary artery disease: a complex metabolic web. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 51-56
15. Bergman RN: Minimal model approach. *Diabetes* 1989; 38: 1512-1527
16. Sheu WHH, Swislocki ALM, Hoffman B: Comprasion of the effects of atenolol and nifedipine on glucose, insulin and lipid metabolism in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1991; 4: 199-205
17. Abouchacra S, Banies AD, Zinman B, et al: Insulin blunts the natriuretic action of atrial natriuretic peptide in hypertension. *Hypertension* 1994; 23: 1054-1058
18. Shimamoto K, Hirada A, Fukuoka M, et al: Insulin sensitivity and the effects of insulin on renal sodium handling and pressor system in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1994; 23: 129-133
19. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al: Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-357
20. Seta T, Fujii S: The effect of alacepril on insulin sensitivity in patients with essential hypertension. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi Folia Endocrinologica (abstr)* 1993; 69: 158-165
21. Santoro D, Natali A, Palombo L, et al: Effects of chronic angiotensin converting enzyme inhibition on glucose tolerance and insulin sensitivity in essential hypertension. *Hypertension* 1992; 20: 181-191
22. Ludvik B, Brunnbauer M: The effects of ramipril on glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18: 157-159
23. Pollare T: A comprasion of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321: 863-873