

# Obez veya Diabetik Olmayan Hipertansiflerde Glikoz Toleransı ve İnsülin Direnci

Uz. Dr. Melek ULUÇAM, Doç. Dr. Atiye ÇENGEL, Doç. Dr. Nuri ÇAKIR, Doç. Dr. Mehmet METİN, Prof. Dr. Övsev DÖRTLEMEZ, Prof. Dr. Halis DÖRTLEMEZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

## ÖZET

Doku insülin direnci, sekonder hiperinsülinemi, kan basıncı yüksekliği, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalığı arasındaki ilişkiler, ilginç tıbbi araştırma konuları arasındadır. Bu çalışmanın amacı, obez veya diabetik olmayan hipertansiflerin, aynı özellikleri taşıyan normotansiflere göre insülin direnci, trigliserid (TG) ve kolesterol düzeyleri açısından farklılık gösterip göstermediklerini incelemektir. İnsülin direncinin değerlendirilmesinde, indirekt bir metod olan, oral glikoz tolerans testi (OGTT) kullanılmıştır. Saptanan bulgulardan ilki, hipertansif grubun açlık insülin değerlerinin ortalamasının ( $11.1 \pm 5.5 \mu\text{U/ml}$ ), normotansiflerin insülin düzeyleri ortalamasına kıyasla ( $7.8 \pm 4.1 \mu\text{U/ml}$ ) önemli oranda yüksek olduğudur. Bu durumun, doku insülin direnci ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Çalışmadaki bir diğer bulgu, hipertansif hasta grubunda, OGTT bozukluğu prevalansının %33.3 oranında saptanmış olmasıdır.

**Anahtar kelimeler:** Hipertansiyon, insülin direnci, hiperinsülinemi

Son 25 yıldan beri, doku insülin direnci (azalmış insülin duyarlılığı) ve buna ikincil olarak ortaya çıkan hiperinsülineminin, kan basıncı yüksekliği, hiperlipidemi ve ateroskleroza yol açabileceğini düşündüren yayınlar yapılmaktadır. İnsülin, karbohidrat, lipid ve protein metabolizmasındaki etkilerini, insülin reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirir (1).

İnsülin direnci ise, kandaki belli bir insülin düzeyine, normalin altındaki biyolojik cevabı anlatır ve geniş bir spektrum gösterir. Normoglisemi ve yüksek insülin düzeylerinden, aşikar diabetes mellitus (DM)'e dek varan değişik tablolar olabilir. Bu direncin patogenezi konusunda yapılan araştırmalarda, preresseptör, reseptör veya postreseptör seviyelerde

oluşmuş bazı patolojik durumlar nedeniyle ortaya çıktığı fikrinde uzlaşmıştır (2).

İnsülin direnci, zayıf ya da obez, oral glikoz tolerans testi (OGTT) bozuk olan ya da olmayan, veya aşikar diabeti olanlarda sıklıkla rastlanabilen bir tablodur. Bu direnç, konpensatuar amaçla insülin hipersekresyonuna yol açar (3). Bu kompensasyon, kişiyi diabetik olmaktan tümüyle veya kısmen koruyabilir, ama öte yandan pahalı bir bedelle de sonlanabilir. İnsüline dirençli kişilerde klinik olarak; insülin etkisinin eksikliğinden kaynaklanan glikoz metabolizma bozuklukları, özel enzimatik defektler ve insülin fazlalığının doğal bir sonucu olan hipertansiyon, hiperlipidemi ve ateroskleroz görülmektedir (4).

Yapılan çalışmalarda, insülinin obezitede belirgin bir işaret olduğu, özellikle de abdominal yağ depolanması ile orantılı olduğu (5), en belirgin hiperinsülinemi ve hipertansiyonun bu kişilerde görüldüğü ifade edilmiştir. Ancak hiperinsülinemi ve hipertansiyon obezilere özgün bir durum olmayıp, zayıf hipertansiflerde de sıklıkla bir arada görülebilmektedir (6). Bunun yanısıra, OGTT bozuk olan kişilerde, hiperinsülinemi önemli oranda bulunmuş, bu kişilerde, normal popülasyona göre 2 kat yüksek kan basıncı prevalansı gözlenmiştir (7).

Çalışmamızda, obez veya diabetik olmayan hipertansiflerde, doku insülin direnci, OGTT'ne verilen insülin cevabı incelenerek, indirekt olarak tayin edilmiştir. Çalışmanın amacı, bahsedilen grupta, insülin direncinin, konpensatuar insülin hipersekresyonunun, trigliserid (TG) ve kolesterol düzeylerinin, normotansif kontrol grubuna kıyasla, önemli bir fark gösterip göstermediğini incelemektir. Hipertansif olan ama, obez veya diabetik olmayan hasta grubu, önce bütün olarak, daha sonra OGTT'ne verdikleri

Alındığı tarih: 7 Mayıs, revizyon 31 Ekim 1994  
Yazışma adresi: Uz. Dr. Melek Uluçam, Mahatma Gandhi Cad.  
No:51/26 06700-Gaziosmanpaşa-Ankara

cevaba göre alt gruplarına ayrılarak, insülin, TG ve kolesterol düzeyleri açısından kontrol grubu ile kıyaslanmıştır.

## MATERYEL ve METOD

Bu çalışma, (30/11/1992-30/11/1993) tarihleri arasında, G.Ü.T.F. Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Bu süre içinde kan basıncı yüksekliği nedeniyle başvuran bütün hastaların anamnezleri alınarak, fizik muayeneleri yapılmış, kan basınçları ölçülmüş ve retinaları incelenmiştir. Tam kan sayımı ve idrar tetkiki, kan biyokimyası, telekardiyografi, EKG, EKO, kısa zamanlı IVP, kreatinin klerensi ve lipid elektroforezi, yapılan tetkiklerdir.

Tüm bu değerlendirmelerden sonra, kan basınçları (160/95 mmHg)'dan fazla olan, en az son üç aydır herhangi bir ilaç kullanmayan, obez olmayan, yani [ağırlık (kg)/uzunluk<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)] formülüne göre hesaplanan vücut kitle indeksleri (BMI); erkeklerde 27, kadınlarda 26'dan fazla olmayan, aşikar DM, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı ve renovasküler hastalığı olmayan kişiler belirlenerek çalışmaya alınmış, bu özellikleri taşımayan hipertansif hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır.

Çalışma grubu, belirtilen özellikleri taşıyan 33 hipertansif ve bu kişilere yaş, cins, BMI yönünden farklı olmayan sağlıklı 20 gönüllü kişiden (kontrol grubu) oluşmuştur. Kontrol grubunu oluşturan vakalara da hasta grubu için kullanılan tüm testler uygulanmıştır.

Tüm vakalara, tetkiklerinin tamamlanmasından sonra, diyetleriyle ilgili herhangi bir kısıtlama yapılmaksızın ve 12 saatlik bir açlığı takiben, 100 gr glikozun suda dilüe edilmesiyle hazırlanan çözeltiyi içmesi sağlanarak, 3 saatlik OGTT'leri yapılmıştır. Açlıkta ve açlığı takip eden 30,60,90,120 ve 180. dakikalarda, hem glikoz, hem de insülinin incelenmesi için gereken kan örnekleri alınmıştır. Kan örneklerinde derhal glikoz tetkiki yapılmış ve OGTT sırasındaki kan glikoz profili belirlenmiştir. OGTT'nin 2. saatindeki tokluk kan glukozu (140-200 mg/dl), ve ilk 2 saatteki kan glikoz değerlerinden herhangi biri (200 mg/dl)'nin üzerinde çıkarsa, OGTT bozuk kabul edilmiştir (1). OGTT'nin 2. saatinde tokluk oluştuğu kabul edilmiştir.

İnsülinin inceleneceği kan örnekleri ise, (-20<sup>o</sup> C)'de deep-freeze'de saklanmıştır. Ölçüm, RIA ile yapılmış, çalışmada DPC'nin 101 no'lu TKIN-314 no'lu kiti, Biobak firmasından temin edilerek kullanılmıştır. Hasta ve kontrol grubundan elde edilen değerler, Student t testi ile değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Bu çalışmada incelenen hastalar, 3 grup olarak ele alınmışlardır (Tablo 1). Çalışmaya 33 hipertansif ve 20 sağlıklı gönüllü kişi katılmıştır. Kontrol (A) grubunu oluşturan vakaların yaş ortalaması (56.0±5.5) olup, 12'si kadın, 8'i erkektir. Hipertansif ve OGTT normal olan (B) grubunun yaş ortalaması (53.4±9.7) olup, 11'i kadın, 11'i erkektir. Hipertansif ve OGTT bozuk olan (C) grubunun yaş ortalaması ise, (57.2±8.5) olup, 5'i kadın, 6'sı erkektir. 3 grup arasında yaş ve cins açısından önemli bir fark yoktur (Tablo 1).

Bu çalışmaya, BMI'i erkeklerde 27, kadınlarda 26'dan fazla olan vakalar dahil edilmemiştir. Vakalara yapılan klinik ve laboratuvar değerlendirmeler sonucunda elde edilen veriler (Tablo 2) ve (Tablo 3) de belirtilmiştir.

Hasta grubunu oluşturan ve diabeti olmayan 33 kişinin, 11'inde (%33.3) OGTT bozuk bulunmuştur. Bu kişilerde insüline direnç olduğu kabul edilmiştir. Hipertansif hasta grubu (B+C) ile kontrol grubunun (A) açlık ve tokluk insülin değerleri arasında fark olup olmadığı incelenmiştir. Bu iki grubun açlık ve tokluk insülin değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 4'de görülmektedir.

Hipertansif vakaların (B+C) açlık insülin düzeyleri ortalaması 11.1±5.5 µU/ml, normotansif A grubu vakalarının ise 7.8±4.1 µU/ml olup, hipertansiflerde açlık insülin düzeyleri, normotansiflere göre önemli oranda yüksektir (t=2.47, p<0.05). Aynı analiz, tokluk insülin düzeyleri için yapılmıştır. Hipertansif vakaların tokluk insülin düzeyleri ortalaması 76.2±19.5 µU/ml, normotansif vakaların ise 43.9±18.9 µU/ml olup, arada istatistiki olarak önemli bir fark saptanmamıştır (t=1.7 p<0.05).

Bu değerlendirmeden sonra, hipertansif hasta grubu,

Tablo 1. Çalışma kapsamına alınan vakaların gruplandırılışı, yaş ve cins dağılımı ile vaka sayısı

Gruplar	Ortalama yaş	Cins	Vaka sayısı
A grubu: Kontrol grubu	56.0±5.5	12 K / 8 E	20
B grubu: OGTT'si normal hipertansifler	53.4±9.7	11 K / 11 E	22
C grubu: OGTT'si bozuk hipertansifler	57.2±8.5	5 K / 6 E	11

Tablo 2. Hipertansif hastaların yaş, cins, TG, kolesterol, OGTT sonucu ve açlık-tokluk insülin düzeyleri

Sıra no	AD	Yaş/Cins	TG (% mg)	Koles. (% mg)	Normal OGTT	Bozuk OGTT	İnsülin (açlık) (µu/ml)	İnsülin (tokluk) (µu/ml)
1	İ.K	55/E	100	200		+	4.6	51.0
2	Ş.A	60/E	100	200		+	15.4	247.2
3	Z.Ö	55/E	163	272		+	15.9	71.1
4	M.A	45/E	90	259		+	16.6	85.4
5	F.C	45/E	163	230		+	6.8	56.6
6	C.Ö	65/K	136	229		+	11.9	426.0
7	F.G	67/K	205	232		+	21.8	105.1
8	S.K	47/K	140	147		+	11.8	38.8
9	B.E	60/K	222	254		+	13.7	97.5
10	H.A	62/K	299	256		+	9.5	58.5
11	M.E	68/K	164	274		+	9.6	81.1
12	M.G	60/E	100	200	+		8.8	63.4
13	E.E	45/K	96	159	+		3.7	17.5
14	S.O	43/E	150	200	+		12.8	32.3
15	N.P	54/K	101	161	+		11.8	43.1
16	F.I	40/K	46	272	+		4.5	35.4
17	A.V	58/E	132	158	+		18.5	46.6
18	A.S	65/E	138	262	+		5.8	12.7
19	N.Ç	65/E	262	255	+		8.8	57.2
20	L.E	66/K	264	199	+		25.2	203.4
21	H.Ö	53/E	119	154	+		6.0	7.0
22	B.C	62/E	355	216	+		14.7	82.4
23	M.K	77/E	105	195	+		15.1	38.2
24	A.K	46/K	165	277	+		21.9	76.8
25	N.D	60/E	79	172	+		6.8	19.8
26	Z.G	44/E	144	201	+		10.3	82.9
27	G.B	50/K	109	241	+		7.5	29.5
28	K.B	42/K	114	219	+		9.0	40.5
29	H.Ç	46/E	173	214	+		4.0	44.0
30	N.Ö	42/K	273	255	+		9.0	44.0
31	G.S	53/K	88	185	+		7.2	40.2
32	M.H	52/K	112	221	+		5.3	35.0
33	İ.C	53/K	155	227	+		11.0	96.4

OGTT'lerinin bozuk veya normal oluşuna göre ikiye ayrılarak, tekrar ele alınmış ve üç grubun verileri yeniden incelenmiştir. Açlık insülininin incelenmesini sağlayacak veriler Tablo 5'de görülmektedir.

Tabloda belirlenen 3 grubun açlık insülini ortalamaları açısından farklı olup olmadığını araştırmak için yine Student t testi kullanılmıştır. Sadece C grubunun (yani OGTT'si bozuk olan hipertansiflerin) açlık insülin ortalaması, A grubuna (yani kontrol grubuna) kıyasla önemli oranda yüksek bulunmuş ( $t=2.76$   $p<0.05$ ), diğer ikili kıyaslanmalarda önemli fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Aynı analizler, her üç grup için, tokluk insülini açısından da yapılmıştır. Her üç grubun verileri Tablo 5'de görülmektedir.

Tokluk insülin ortalamalarının farklılığı, gruplar arasında incelendiğinde, yine sadece C grubunun tokluk insülin ortalamasının, A grubuna kıyasla önemli

oranda yüksek olduğu ( $t=2.03$   $p<0.05$ ), diğer ikili kıyaslanmalarda önemli bir fark olmadığı görülmüştür ( $p>0.05$ ).

A, B ve C gruplarını teşkil eden hastaların TG ve kolesterol düzeylerinin ortalamaları Tablo 5'de görülmektedir. Üç grup arasında, TG ve kolesterol düzeyleri açısından önemli bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

Çalışmamızdan elde edilen bulgular, daha önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olup, hipertansiflerde, açlık insülin düzeyleri ortalamasının kontrol grubuna göre, önemli oranda yüksek olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, daha önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur<sup>(8-10)</sup>. Ancak, hipertansif hasta grubu, OGTT sonuçları açısından iki gruba bölünüp, kıyaslamalar yeniden yapıldığında, sadece OGTT

Tablo 3. Kontrol grubunu oluşturan vakaların yaş, cins, TG, kolesterol, OGTT sonucu ve açlık-tokluk insülin değerleri

Sıra no	AD	Yaş/Cins	TG (% mg)	Koles. (% mg)	Normal OGTT	İnsülin (açlık) (µU/ml)	İnsülin (tokluk) (µU/ml)
1	K.Ö	51/K	175	210	+	1.0	5.3
2	M.U	50/K	112	240	+	5.3	18.8
3	Y.A	62/K	95	225	+	6.3	18.8
4	D.O	58/K	125	209	+	7.0	11.6
5	A.B	50/E	151	195	+	13.1	66.1
6	M.A	58/E	158	188	+	9.8	269.9
7	E.K	61/E	156	221	+	10.9	12.2
8	G.Y	55/K	168	226	+	5.2	64.7
9	A.Ş	55/E	192	210	+	12.1	31.6
10	M.K	54/E	141	208	+	4.8	13.7
11	T.Ü	65/K	160	241	+	6.1	13.8
12	Ş.U	62/K	162	156	+	5.1	20.2
13	S.V	53/E	170	179	+	3.1	41.5
14	S.G	51/E	172	181	+	7.2	49.9
15	H.D	56/E	164	211	+	13.8	94.0
16	L.K	69/K	140	220	+	5.0	12.1
17	M.İ	54/K	163	216	+	16.5	71.1
18	H.K	56/K	199	211	+	7.1	39.8
19	G.Ç	48/K	160	197	+	12.8	16.5
20	K.Ş	53/K	180	217	+	3.9	5.2

Tablo 4. Hipertansif ve normotansif vakaların açlık-tokluk insülin değerlerinin ortalaması ve standart sapması

	Ortalama açlık insülini (µU/ml)	Standart sapma	Ortalama tokluk insülini (µU/ml)	Standart sapma	Vaka sayısı
A grubu	7.8	± 4.1	43.9	± 18.9	20
B ve C grupları	11.1	± 5.5	76.2	± 19.5	33

Tablo 5. A, B ve C gruplarının açlık ve tokluk insülini, TG ve kolesterol düzeylerinin ortalamaları ve standart sapmaları

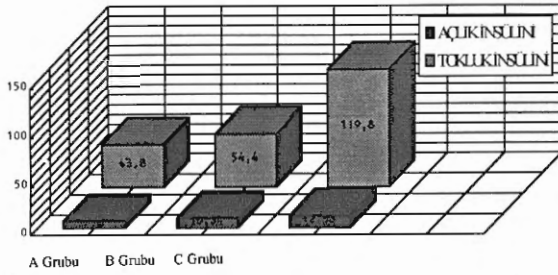
	Açlık insülini (Ort.±SD)	Tokluk insülini (Ort.±SD)	Trigliserid (Ort.±SD)	Kolesterol (Ort.±SD)
A grubu	7.8±4.1 µU/ml	43.8±18.8 µU/ml	% 157 mg±20.1	% 208 mg±20.7
B grubu	10.3±5.7 µU/ml	54.4±11.3 µU/ml	% 149 mg±75.2	% 211 mg±37.9
C grubu	12.5±4.8 µU/ml	119.8±26.1 µU/ml	% 162 mg±62.1	% 232 mg±38.0

bozuk hipertansiflerin (C grubu) açlık insülin değerleri ortalamasının, kontrol (A) grubuna kıyasla önemli oranda yüksek olduğu görülmüştür. Buna getirilebilecek yorum, hipertansiyonda görülen açlık hiperinsülinemisinin, OGTT bozuk olan hipertansiflerin sorumlu olduğudur.

Öte yandan, kontrol grubu ile hipertansifler arasında, tokluk insülin düzeyleri ortalaması açısından önemli bir fark saptanmamıştır. Bu sonuç, daha önceki bazı çalışmalarla farklılık göstermektedir (9,10). OGTT sonuçlarına göre yapılan subgrup analizlerinde ise, aslında, C grubunun, kontrol (A) grubuna

göre, tokluk insülin değerlerinin önemli oranda yüksek olduğu görülmüştür. Bu farklılığın hipertansif vakaları bir bütün olarak ele aldığımızda görülmemesi, global değerlendirmede, bu farklılığın çarpıcılığını, diğer vakaların normale yakınlığı nedeniyle yitirdiğini göstermektedir.

Bozuk OGTT vakalarında, önemli oranda hiperinsülinemi, hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve yüksek aterosklerotik kalp hastalığı riski bulunduğu, bazı yayınlarda bildirilmektedir (11,12,13). Bu çalışmada da, OGTT'si bozuk olan hipertansifler gerek açlık, gerekse tokluk insülin değerleri ortalaması açısından



Şekil 1. A, B ve C gruplarının açlık ve tokluk insülin değerlerinin ortalaması.

normal kişilere kıyasla önemli oranda yükseklik göstermektedir.

Birçok yayınlarda, obezite (14-15) ve diabette (1) sıklıkla insülin direncinin görüldüğü belirtilmektedir. Çalışma grubuna dahil edilen bütün vakaların, obez ve diabetik olmayan kişilerden oluşması nedeniyle, obezite ve diabetin doğal olarak sağladığı insülin direnci ve hiperinsülinemi ekarte edilebilmektedir. C grubundaki vakaların insülin değerlerinin yüksekliğinin, obeziteden bağımsız patofizyolojik mekanizmalardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu kişilerin OGTT bozukluğu gösteren kişiler olduğu görülmektedir. Buna en olası sebep, doku insülin direnci olabilir. Buna sekonder olarak, glikoz metabolizmasının bozulduğu, insülin değerlerinin yükseldiği ve hipertansiyonun buna paralel seyrettiği düşünülebilir. Aynı düşünceler, çarpıcılığı daha az olmakla birlikte, tokluk insülin düzeyleri için de geçerlidir.

Oysa B grubunu oluşturan, OGTT'si normal hipertansiflerde, gerek açlık, gerekse tokluk insülin düzeyleri normal kişilerden farklı değildir. Kuşkusuz her hipertansif, mutlaka hiperinsülinemi olmayabilir. Bu vakaların OGTT'si normal olduğuna göre, en azından glikoz metabolizmasında saptanabilir derecede bir bozukluk olmadığı bellidir ve insülin değerlerinde yükselmeyi gerektiren herhangi bir neden de yoktur. Bu kişilerde insülin direncinin olmadığını, hipertansiyonun diğer mekanizmalar (16-21) aracılığıyla oluştuğunu düşünmek mantıklı görünmektedir.

Doku insülin direncinin araştırılmasında, birçok yöntem kullanılabilir (16,22-24). Bu verilerden yola çıkarak, hipertansiflerde insülin direnci bulunup bulunmadığını, indirekt ve ekonomik yoldan araştırmak

için, OGTT'nin oldukça güvenilir bir laboratuvar testi olarak kullanılabileceği ileri sürülebilir.

Çalışma grubunu teşkil eden hipertansif, normoglisemik ve ilaç kullanmayan hastalarda, %33.3 oranında OGTT bozukluğu tesbit edilmiş olması da ilgi çekici bir sonuçtur. Bu oran, Modan ve ark.'nın çalışmalarında %52.9 olarak tesbit edilmiş olup (25), hipertansiyon ve OGTT bozukluğunun, obez olmayan kişilerde bile ne denli yüksek bir birliktelik gösterdiğini belirtmektedir. Karbohidrat metabolizmasını bozan nedenlerin, hipertansiyon seyrine katkıda bulunduğu akıld tutulmalıdır.

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, birçok lipoprotein anomalileri ile seyredebilir. Tedavi edilmiş hipertansiyonlularda, açlık ve tokluk insülini, kan basıncı, kolesterol ve TG düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiştir (9). Bu çalışmada her üç grubun TG ve kolesterol düzeyi ortalamaları birbirleriyle kıyaslandığında, kontrol grubuna göre, insülin düzeyleri yüksek olan C grubunda bile, A grubuna kıyasla TG ve kolesterol düzeylerinde farklılık saptanmamıştır. Hernekadar daha önceki çalışmaların sonuçları, hiperinsülinemik kişilerin lipid metabolizmalarının da bozulduğunu, TG ve kolesterol düzeylerinin yüksek olduğunu ifade etse de, çalışmamızın verileri bu sonuçlarla uyumlu değildir. Bu durum muhtemelen grupları oluşturan vaka sayısının azlığına bağlıdır.

Verilere bakılarak, hipertansiyonda, insülin direnci ve hiperinsülineminin mutlaka mevcut olmadığı, ancak, yüksek bir yüzdeyle birlikte seyrettiği söylenebilir. Öte yandan, hiperinsülinemi ve lipid metabolizma bozukluğu ilişkisi bu çalışmada saptanmamıştır. Orta derecede küçük bir grupta araştırma yapılmış olması, bu çalışmanın kısıtlı yönünü teşkil etmektedir. Obez hipertansifler çalışma kapsamında değildir. Bu kişilerin de incelenip, BMI'leriyle, hipertansiyon ve insülin düzeylerinin ilişkisinin araştırılması, bu konuda yapılacak daha ileri çalışmalar olabilir.

Bu çalışmanın klinik açıdan önemi ise, karbohidrat metabolizmasını ve doku insülin duyarlılığını kötü yönde etkileyen faktörlerin var olup olmadığını, hipertansiyon tedavisi sırasında düşünmek gerektiğini ortaya koymuş olmasıdır. Diyet ve egzersizin bu ko-

nudaki etkinliğinden yararlanmak ve b-blokerler ile tiazid diüretiklerin bu konuda problemler yaratabileceğini bilmek önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. **Olefsky JM:** Diabetes Mellitus: Cecil, Textbook of Medicine, 19th ed, Philadelphia, WB Saunders Co 1988. p.1291
2. **Moller DE, Flier JS:** Insulin resistance: mechanisms, syndromes and implications. *N Engl J Med* 325:939, 1991
3. **Ferranini E, Natali A:** Essential hypertension, metabolic disorders and insulin resistance. *Am Heart J* 121:1274, 1991
4. **Reaven GM:** Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dislipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J* 121:1283, 1991
5. **Landin K, Stigendal L, Eriksson A, Krotkiewski M, Risberg B, Tengborn T, Smith U:** Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated PAI-1. *Metabolism* 39:1044, 1990
6. **Reaven GM, Greenfield MS:** Diabetic hypertriglyceridemia, evidence for the clinical syndromes. *Diabetes* 30(Supl 2):66, 1981
7. **Harris MI:** Impaired glucose tolerance test in the US population. *Diabetes Care* 12:467, 1989
8. **Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dollery CT, Fraser TR:** Serum insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* 1:1336, 1966
9. **Manolio TA, Savage PJ, Burke GL, Ulu KL, Wagenknecht LE, Sidney S, et al:** Association of fasting insulin with blood pressure and lipids in young adults. The CARDIA Study. *Arteriosclerosis* 10:438, 1990
10. **Mitchell BD, Stern MP, Haffner SM, Hazuda HP, Patterson JK:** Risk factors for cardiovascular mortality in Mexican Americans and non-Hispanic whites: The San Antonio Heart Study. *Am J Epidemiol* 131:423, 1990
11. **Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarret RJ, Keen H:** Coronary heart disease and impaired glucose tolerance: The Whitehall Study. *Lancet* 1:1373, 1980
12. **Reaven GM:** Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1495, 1988
13. **Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM:** Fructose induced insulin and hypertension in rats. *Hypertension* 10:512, 1987
14. **Landin D, Krotkiewski M, Smith U:** Importance of obesity for the metabolic abnormalities associated with an abdominal fat distribution. *Metabolism* 39:1044, 1990
15. **Rocchini AP, Katch P, Kveselis D, Moorehead C, Mardin M, Lampman R, et al:** Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. *Hypertension* 14:67, 1989
16. **Baum M:** Insulin stimulates volume absorption in the rabbit proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 79:1104, 1987
17. **Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Landsberg L:** Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 30:219, 1981
18. **Fieretto P, Trevisan R, Doria A, et al:** High sodium-lithium countertransport activity in red blood cells (Na+/Li+CT) is associated with insulin resistance and cardiac and renal hypertrophy in IDDM before the onset of nephropathy. (Abstract). *Diabetologia* 33:A6, 1990
19. **Moore RD, Rabovsky JL:** Mechanism of insulin action on resting membrane potential of frog skeletal muscle. *Am J Physiol* 236:C249, 1979
20. **Levy J, Zernel MB, Sowers JR:** Role of cellular calcium metabolism in abnormal glucose metabolism and diabetic hypertension. *Am J Med* 87(Suppl 6A):75, 1989
21. **Axelrod L:** Insulin, prostaglandins and the pathogenesis of hypertension. *Diabetes* 40:1223, 1991
22. **Landsberg L:** Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involved insulin, the sympathetic nervous system and adaptive thermogenesis. *Acta Med* 61:1081, 1986
23. **Nosadini R, Crepaldi G, D'angelo A:** Diabetes Mellitus and hypertension: A physiologic basis for a rational therapeutic approach. *Am Heart J* 121:1289, 1991
24. **Moore RD:** Effects of insulin upon ion transport. *Biochim Biophys* 737:1, 1983
25. **Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shitrit A, Fuc Z:** Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose tolerance. *J Clin Invest* 75:809, 1985