

Zależność między insulinoopornością a masą lewej komory u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym

Relationship between Insulin Resistance and Left Ventricular Hypertrophy in Essential Hypertension

Summary

Background Insulin resistance is a often phenomenon what can be observed in hypertensive patients. Relationship between insulin resistance and hypertension is not clear. In hypertension left ventricular pressure overload induces it's hypertrophy. The aim of the study was to find out a relationship between insulin resistance and left ventricular mass in patients with essential hypertension.

Material and methods The study population consisted of 30 non-obese patients with a mean age $43,6 \pm 6,6$ with mild and moderate hypertension. Left ventricular mass was evaluated with M.-mode echocardiography and indexed for body size according to Devereux. Insulin resistance was determined by means of euglycaemic hyperinsulinaemic clamp technique according to De Fronzo.

Results Left ventricular hypertrophy was observed in 43,3% patients. LVMI was correlated with SBP ($r = 0,45$; $p < 0,05$),

DBP ($r = 0,47$; $p < 0,05$) and duration of disease ($r = 0,53$; $p < 0,01$). M.-value-mediated glucose uptake was statistically lower in patients with LVH ($239,40 \pm 32,01$ vs. $314,41 \pm 34,80$ mg/(m² · min), ($p < 0,001$)/M.-value correlated with SBP ($r = -0,76$; $p < 0,001$), DBP ($r = -0,77$; $p < 0,001$) and BMI ($r = -0,59$; $p < 0,001$) examined patients. Left ventricular mass index was correlated with glucose uptake — M.-value ($r = -0,48$; $p < 0,01$).

Conclusions Significant correlations between SBP, DBP, duration of disease and LVMI are connected with LVH. This study revealed association between insulin resistance and left ventricular mass. As more insulin resistance the higher LVMI.

key words: insulin resistance, left ventricular hypertrophy, hypertension

Arterial Hypertension 2001, vol. 5, no 1, pages 47–53.


Wstęp

Już ponad 50 lat temu Haris i wsp., opisując w 1949 roku upośledzoną tolerancję glukozy u obserwowanej grupy osób z nadciśnieniem tętniczym, dostrzegli związek nadciśnienia tętniczego z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej [1]. W roku 1966 Welborn i wsp. zaobserwowali zwiększone stężenie insuliny w surowi-

cy krwi chorych z nadciśnieniem, co skłoniło do dalszych badań nad zjawiskiem hiperinsulinemii związanej z tym schorzeniem [2]. Dziś wiadomo, że nadciśnieniu tętniczemu towarzyszy zjawisko oporności na insulinę, dotyczące głównie otyłych chorych, ale obserwuje się je również u 40% szczupłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym [3, 4].

Przerost lewej komory (LVH — *left ventricular hypertrophy*) definiowany jest jako przyrost jej masy mięśniowej i zwykle uważany za proces przystosowawczy, kompensujący większe obciążenie hemodynamiczne serca, związane z takimi chorobami, jak nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe i otyłość [5]. Wiadomo już, iż u osób z nadciśnieniem tętniczym i LVH częściej dochodzi do powikłań ze strony

Adres do korespondencji: dr med. Anna Boruczowska
Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Naczyń
Akademii Medycznej w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
tel.: (061) 852-09-55, faks: (061) 851-52-53

 Copyright © 2001 Via Medica, ISSN 1428-5851

układu krążenia [6, 7]. Dane pochodzące z badania *Framingham* wykazały, że LVH jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka zawału serca, nagłego zgonu, zastoinowej niewydolności krążenia oraz innych chorób i zgonów sercowo-naczyniowych [8, 9]. Mechanizmy prowadzące do rozwoju LVH nadal są jedynie częściowo poznane. Mechanizmem podstawowym może być wzrost napięcia ścian oraz zwiększenie obciążenia pracą lewej komory [10]. Na wzrost obciążenia następczego, który jest związany z nadciśnieniem, serce reaguje zwiększeniem grubości ścian. Jednak korelacja między ciśnieniem a grubością ścian lewej komory jest słaba. Ponadto wykazano, że na powstawanie LVH wpływają też inne czynniki: demograficzne (wiek, płeć), nawyki żywieniowe (spożywanie alkoholu, soli), uprawianie sportu, układ renina-angiotensyna-aldosteron, układ współczulny, hormon wzrostu, insulinopodobny czynnik wzrostu [7, 11, 12].

W ostatnich latach ukazały się publikacje analizujące, czy i w jaki sposób insulina bądź insulinooporność może modulować rozwój nadciśnienia tętniczego i, czy może być czynnikiem wpływającym na przebudowę mięśnia sercowego. Badania te dotyczą na ogół oceny hiperinsulinemii, dużo rzadziej tkankowej oporności na ten hormon, obejmują przeważnie grupy osób starszych, a ich wyniki ciągle są niezgodne [13–15].

Celem pracy jest ocena zależności między insulinoopornością a masą lewej komory serca u młodych i nieotyłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

Materiał i metody

Badaniem objęto 30 pacjentów (15 kobiet i 15 mężczyzn) z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym łagodnym i umiarkowanym w wieku 31–57 lat (średnio $43,6 \pm 6,6$). Średni czas trwania choroby wynosił $5,05 \pm 2,38$ roku. Łagodne i umiarkowane nadciśnienie zostało zdefiniowane zgodnie z VI Raportem JNC w 3 pomiarach dokonanych za pomocą sfigmometru ręcznego. Żaden z pacjentów nie przyjmował leków hipotensyjnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Z badania wykluczono chorych na cukrzycę oraz osoby z upośledzoną tolerancją glukozy, chorobą niedokrwienną serca, a także pacjentów, u których zachodziło podejrzenie nadciśnienia wtórnego lub naczyniowo-nerkowego. Charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tabeli I.

U wszystkich pacjentów przeprowadzono badanie echokardiograficzne oraz oznaczenie insulinooporności. Badanie echokardiograficzne wykonano

Tabela I. Charakterystyka badanej grupy

Table I. Characteristic of the study group

BMI [kg/m ²]	24,25 ± 1,82
SBP [mm Hg]	156,32 ± 8,57
DBP [mm Hg]	99,22 ± 4,63
Trwanie nadciśnienia tętniczego (lata)	5,05 ± 2,38
Glukoza na czczo [mmol/l]	4,4 ± 0,2
Glukoza OGTT po 120 min	6,1 ± 1,3

aparatem Sonos 1000 (Hewlett Packard), wyposażonym w głowicę 3,5 MHz. Masę lewej komory serca (LVM — *left ventricular mass*) oznaczono na podstawie badania w projekcji jednowymiarowej, uzyskanej pod kontrolą badania dwuwymiarowego według wzoru Penna:

$$LVM = 1,04 [(IVST + LVID + PWT)^3 - LVID^3] - 13,6 \text{ g,}$$

gdzie:

LVID (*left ventricular internal diameter*) — wymiar wewnętrzny lewej komory,

IVST — *diameter interventricular septal thickness* — grubość przegrody międzykomorowej,

PWT (*posterior wall thickness*) — grubość ściany tylnej.

Wskaźnik masy lewej komory (LVMI — *left ventricular mass index*) obliczono, dzieląc wartość LVM przez powierzchnię ciała w m².

Wskaźnikiem przerostu lewej komory serca (LVHI) zgodnie z kryteriami Devereux była wartość LVMI > 134 g/m² dla mężczyzn oraz > 110 g/m² dla kobiet [16].

Oznaczenie insulinooporności wykonano metodą euglikemicznej kłamry metabolicznej (*hyperinsulinemic euglycemic clamp*) według De Fronzo w modyfikacji przyjętej w *Steno Diabetes Center* w Kopenhadze [17].

Insulinooporność określana jest jako odwrotność tkankowego wychwytu glukozy (M) obliczana według wzoru:

$$M = 200 \text{ mg/ml} \cdot IG_{dt} / (dt \cdot S) \text{ [mg/m}^2 \cdot \text{min]},$$

gdzie:

IG_{dt} — ilość glukozy podana w czasie dt,

dt — okres czasu dla obliczania wartości M = 30 min (po 150 min wlewu stabilizującego),

S — powierzchnia ciała [m²] — $0,007184 \cdot W^{0,425} \cdot h^{0,725}$,

W — masa ciała,

h — wzrost.

Wyniki

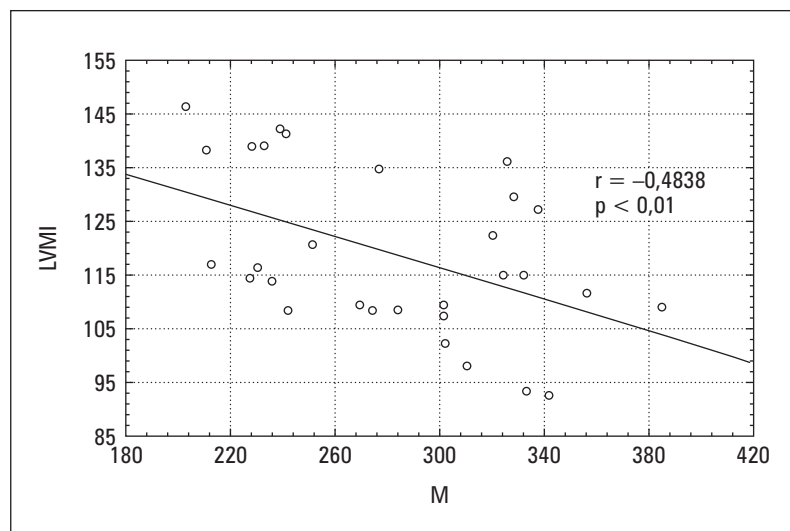
Wskaźnik masy lewej komory wynosił dla całej badanej grupy średnio $118,67 \pm 15,19 \text{ g/m}^2$, odpowiednio dla kobiet $107,74 \pm 8,24 \text{ g/m}^2$ i mężczyzn $129,59 \pm 12,41 \text{ g/m}^2$. U 13 osób (43,33%) jego wartości wskazywały na LVH, co dotyczyło 5 kobiet i 8 mężczyzn. Wskaźnik masy lewej komory korelował z ciśnieniem skurczowym (SBP — *systolic blood pressure*) — $r = 0,45$, $p < 0,05$ i rozkurczowym (DBP — *diastolic blood pressure*) — $r = 0,47$, $p < 0,05$ oraz czasem trwania choroby ($r = 0,53$; $p < 0,01$). Nie zaobserwowano zależności pomiędzy LVMI a wiekiem badanych osób. Tkankowy wychwyty glukozy (M) zawierał się w przedziale $202,6 \pm 385,2 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$ i wynosił średnio $281,91 \pm 50,22 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$. Był on statystycznie niższy w grupie chorych z LVH niż u chorych bez LVH [$239,40 \pm 32,01$ vs $314,41 \pm 34,80 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$, $p < 0,001$], korelował zarówno z SBP ($r = -0,76$, $p < 0,001$), jak i DBP ($r = -0,77$; $p < 0,001$) oraz z wskaźnikiem masy ciała (BMI — *body mass index*) — $r = -0,59$; $p < 0,001$ badanych chorych. Nie stwierdzono zależności między tkankowym wychwytem glukozy (M) a czasem trwania nadciśnienia. Zaobserwowano istotną statystycznie korelację między LVMI a wartością M ($r = -0,48$; $p < 0,01$). Nie znaleziono wzajemnych powiązań między wiekiem badanych a tkankowym wychwytem glukozy (M) (ryc. 1).

Dyskusja

Rezultaty przeprowadzonego badania wykazały, że w grupie chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym łagodnym i umiarkowanym LVH występuje w 43,33% przypadków. Jak wynika z badań Hammonda [18] i Savage [19], LVH jest obecny u 20% pacjentów tylko z nadciśnieniem łagodnym i u prawie 60% pacjentów z nadciśnieniem umiarkowanym. Podobną częstość LVH potwierdzają inni badacze, którzy stwierdzili przerost u 12–20% chorych z nadciśnieniem łagodnym [20] i u 50% pacjentów z nadciśnieniem umiarkowanym, u których nie występują objawy [21]. Niniejsza praca potwierdza spostrzeżenia tych autorów.

W analizie przeprowadzonej przez autorów niniejszej pracy LVMI korelował z SBP i DBP. Przegląd piśmiennictwa wskazuje, że współczynnik korelacji między masą lewej komory a ciśnieniem tętniczym wynosi 0,0–0,5. Według wielu, ale nie wszystkich, autorów związek między wartościami ciśnienia ocenianymi za pomocą monitorowania 24-godzinnego i masą serca jest większy, ale nawet w takim przypadku poziomy ciśnienia tętniczego tłumaczy około 30% zmienności indeksu masy [22, 23].

W badaniu przeprowadzonym przez autorów niniejszego opracowania nie stwierdzono zależności między LVMI a wiekiem pacjentów. W kilku badaniach wykazano, że grubość ścian lewej komory i jej masa rosną wraz z wiekiem [24, 25]. Analiza Dan-



Rycina 1. Zależność między LVMI i wartością M
Figure 1. Correlation between LVMI and M-value

nenberga przeprowadzona w badaniu *Framingham* wskazuje, że powyższa zależność nie jest oznaką starzenia się mięśnia sercowego, ale wynika z funkcji czynników pozasercowych, takich jak podwyższone ciśnienie tętnicze, otyłość, wady zastawkowe i utajona choroba wieńcowa, których częstość rośnie wraz z wiekiem [26]. W badaniu THOMS (*Treatment of Mild Hypertension Study*) potwierdzono powyższe spostrzeżenia, nie znajdując jednak związku między wiekiem i grubością ścian lewej komory po uwzględnieniu wartości ciśnienia tętniczego i LVMI [27]. Przerost lewej komory występuje u 1 na 10 osób między 65 a 69 rż. w populacji bez nadciśnienia tętniczego. U chorych z nadciśnieniem wiek w istotny sposób wpływa na częstość LVH, jest on obecny u 50% osób po 65 rż. [28]. Badana przez autorów populacja była znacznie młodsza.

W piśmiennictwie jest wiele prac poświęconych analizie zależności między hiperinsulinemią a wartościami ciśnienia tętniczego — wyniki ich są sprzeczne. Berglund i wsp. u osób z nadciśnieniem stwierdzili wyższe niż u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia stężenie insuliny na czczo oraz wyższe stężenie glukozy po obciążeniu doustnym [29]. Hafner i wsp., analizując podobne zależności w ramach *San Antonio Heart Study*, zaobserwowali dodatnie korelacje pomiędzy hiperinsulinemią a SBP i DBP [30], zaś Christlieb stwierdził powyższą zależność tylko dla DBP [31]. Niektóre badania nie ujawniły jednak podobnych związków. Grugni i wsp. nie wykazali zależności między nadciśnieniem i hiperinsulinemią, chociaż swoje badanie przeprowadzili w grupie otyłych pacjentów z nadciśnieniem, u których insulinooporność tkankowa występuje znacznie częściej niż u osób z prawidłową masą ciała [32].

Aktualny stan wiedzy sprawia, iż większość autorów skłania się do hipotezy, że nie sama hiperinsulinemia, lecz oporność tkanek na jej działanie ma istotne, choć nie do końca jeszcze poznane, znaczenie w rozwoju nadciśnienia [33, 34].

Istnieje kilka metod oceny wrażliwości tkanek na insulinę. Tematowi insulinooporności w nadciśnieniu tętniczym oraz metodom jej oznaczania była poświęcona poprzednia praca autorów [35]. Najdokładniejszą spośród nich, niestety najbardziej pracochłonną i ciągle pozostającą badaniem podstawowym, jest metoda oceny tkankowego wychwytu glukozy przy zastosowaniu euglikemicznej klamry metabolicznej.

Ferrannini i wsp., oceniając insulinooporność tkanek metodą klamry metabolicznej, wykazali, że tkankowy wychwyty glukozy jest u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym o 30–40% niższy niż u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia, a insulinooporność

istotnie korelowała z ciśnieniem tętniczym ($r = 0,76$, $p < 0,01$) [36]. Natali i wsp. zaobserwowali podobnie wysoką korelację [37]. W badaniu przeprowadzonym przez Barona i wsp., analizującym oporność na insulinę przy zastosowaniu euglikemicznej klamry metabolicznej, stwierdzono również wysoką zależność pomiędzy tkankowym wychwytem glukozy a ciśnieniem tętniczym ($r = 0,62$; $p < 0,01$) [38]. Agewall, oceniając insulinooporność i rolę czynników hemostatycznych u pacjentów z niskim i wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, stwierdził niższą niż poprzednicy korelację pomiędzy tkankowym wychwytem glukozy i ciśnieniem tętniczym [39]. W badaniu przeprowadzonym przez autorów niniejszej pracy zależność między wartością M a wartościami ciśnień była podobna jak w pracy Ferranniniego.

Fakt, iż insulinooporność jest zjawiskiem towarzyszącym otyłości nie budzi obecnie wątpliwości. Przeprowadzono wiele badań, w których wykazano silną zależność między insulinoopornością a ciśnieniem tętniczym u pacjentów z otyłością [3, 36, 40, 41].

W konsekwencji uznano, że hiperinsulinemia jest łącznikiem metabolicznym między nadwagą a nadciśnieniem. Dużo mniej badań dotyczy osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia i prawidłową masą ciała. Mimo, iż badana przez autorów grupa nie charakteryzowała się otyłością, zaobserwowano, podobnie jak u innych badaczy, istotną statystycznie korelację między tkankowym wychwytem glukozy a BMI. Istnieją hipotezy, że tkankowa oporność na insulinę u chorych z nadciśnieniem jest skojarzona raczej z zawartością tkanki tłuszczowej niż wartościami ciśnień. Toft i wsp. stwierdzili podobną statystycznie zależność między insulinoopornością tkanek a BMI, w badanej przez nich grupie osób zarówno z prawidłowymi, jak i nieprawidłowymi wartościami ciśnienia [42].

Rheeder i wsp. [13], analizując w ramach *The Rotterdam Study* zależność między opornością na insulinę i LVM w populacji osób powyżej 71 rż., stwierdzili, że insulina nie jest czynnikiem wpływającym bezpośrednio na LVM. Natomiast Sundstrom i wsp. [14], oceniając insulinooporność w grupach pacjentów bez LVH, z przerostem koncentrycznym oraz z rozstrzenią lewej komory, zaobserwowali zależność jedynie między tkankowym wychwytem glukozy i przerostem koncentrycznym.

Stwierdzona przez autorów istotna statystycznie zależność między tkankowym wychwytem glukozy obrazującym insulinooporność a LVMI może potwierdzić rolę, jaką to zjawisko metaboliczne odgrywa w rozwoju miażdżycy i powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Tkankowa insulinooporność najprawdopodobniej moduluje rozwój i przebieg nadciśnienia na drodze kilku me-

chanizmów: wzmożonej nerkowej retencji sodu, zmiany przepływu kationów przez błony komórkowe, proliferacji komórek śródbłonka i mięśni gładkich naczyń, pobudzenia układu współczulnego. Dodatkowo prowadzi do zaburzeń gospodarki lipidowej, zwiększając wątrobową syntezę triglicerydów, obniżając stężenie cholesterolu frakcji HDL, nasilając przyłączanie cholesterolu frakcji LDL do ściany naczyń. Procesy te przyspieszają aterosclerogenezę i zmniejszają podatność ścian naczyniowych. Wzrost oporu obwodowego, przyspieszenie czynności serca, wynikające dodatkowo z pobudzenia układu współczulnego, zwiększają obciążenie hemodynamiczne, powodując LVH.

Brak zależności między wartością M i wiekiem badanych oraz czasem trwania nadciśnienia może potwierdzać predyspozycję genetyczną do występowania insulinooporności. Hunt i wsp. opisali zespół rodzinnego nadciśnienia z towarzyszącą dyslipidemią i hiperinsulinemią [43].

Jak dotąd brak jednoznacznych dowodów na genetyczny charakter insulinooporności, ale dane pochodzące z badań kilku populacji wskazują na rodzinne występowanie tego zaburzenia.

Rola, jaką zjawisko insulinooporności odgrywa w rozwoju nadciśnienia tętniczego i miażdżycy, nie jest ostatecznie poznana. Ponieważ oporność na insulinę jest selektywna [44], swoista tkankowo [45, 46] oraz metabolicznie [47], jest możliwe, że u danej osoby stopień selektywności i specyficzności tkankowej determinuje udział tego zaburzenia w rozwoju powyższych chorób.

Wnioski

1. Istotnie dodatnie korelacje między wartościami ciśnienia i czasem trwania choroby a LVMI wskazują na udział tych czynników w LVH.

2. Istotnie niższy tkankowy wychwyty glukozy w grupie chorych z LVH niż w grupie bez LVH wskazuje na udział insulinooporności w mechanizmie przebudowy mięśnia sercowego.

3. U młodych, nieotyłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym istnieje dodatnia zależność między LVH a nasileniem insulinooporności.

Streszczenie

Wstęp Insulinooporność jest zjawiskiem obserwowanym u osób z nadciśnieniem tętniczym, jednak związek zachodzący między insulinoopornością a nadciśnieniem nie jest jednoznacznie określony. Przerost le-

wej komory serca jest uważany za proces przystosowawczy, kompensujący zwiększone obciążenie hemodynamiczne w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Celem pracy była ocena zależności pomiędzy insulinoopornością a LVH u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

Materiał i metody Badaniem objęto 30 pacjentów w wieku $43,6 \pm 6,6$ lat z nadciśnieniem tętniczym łagodnym i umiarkowanym. Badanie echokardiograficzne wykonano aparatem Sonos 1000. Masę lewej komory oznaczono w projekcji jednowymiarowej (*M-mode*) według wzoru Penna, a wielkość LVH określono według kryterium Devereux. Insulinooporność oznaczono metodą euglikemicznej klamry metabolicznej według De Fronzo.

Wyniki Przerost lewej komory stwierdzono u 43,3% badanych. Zaobserwowano istotne statystycznie korelacje między LVMI a SBP ($r = 0,45$; $p < 0,05$) i DBP ($r = 0,47$; $p < 0,05$) oraz czasem trwania choroby ($r = 0,53$; $p < 0,01$). Tkankowy wychwyty glukozy (M) był statystycznie niższy w grupie chorych z LVH ($239,40 \pm 32,01$ vs $314,41 \pm 34,80$ mg/(m² × min); ($p < 0,001$) i korelował z SBP ($r = -0,76$; $p < 0,001$), DBP ($r = -0,77$; $p < 0,001$) oraz z BMI ($r = -0,59$; $p < 0,001$) badanych chorych. Zaobserwowano istotną statystycznie korelację między LVMI a tkankowym wychwytem glukozy — M ($r = -0,48$; $p < 0,01$).

Wnioski Istotnie dodatnie korelacje pomiędzy wartościami SBP oraz DBP i czasem trwania choroby a LVMI wskazują na udział tych czynników w LVH. Istotnie niższy tkankowy wychwyty glukozy w grupie chorych z LVH niż w grupie pacjentów bez LVH wskazuje na udział insulinooporności w mechanizmie przebudowy mięśnia sercowego. U młodych, nieotyłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym istnieje dodatnia korelacja między LVH a nasileniem insulinooporności.

słowa kluczowe: insulinooporność, przerost lewej komory, nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie Tętnicze 2001, tom 5, nr 1, strony 47–53.

Piśmiennictwo

- Harris I.: Total serum-fat in hypertany. *Lancet*, 1949, II, 283.
- Welborn T.A., Breckenridge A., Rubinstein A.H. i wsp.: Serum insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* 1966, I, 1336.
- Ferrannini E., Haffner S.M., Stern M.P.: Essential hypertension: an insulin-resistance state. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990, 15 (supl. 5), 518–525.
- Modan M., Halkin H., Almog S. i wsp.: Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J. Clin. Invest.* 1985, 75, 809–817.
- Messerli F.H., Ketelhut R.: Left ventricular hypertrophy: an independent risk factor. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1991, 17 (supl. 4), 559–567.

6. Frohlich E.D.: Potential mechanisms explaining the risk of left ventricular hypertrophy. *Am. J. Cardiol.* 1987, 59, 91A–97A.
7. Kannel W.B.: Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. *J. Hypertens.* 1991, 9 (supl. 2), 3–9.
8. Kannel W.B.: Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am. J. Med.* 1983, 75 (supl. 3A), 4–11.
9. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., Kannel W.B., Castelli W.P.: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N. Engl. J. Med.* 1990, 322, 1561–1566.
10. Grossman W., Braunwald E., Mann T.: Contractile state of the left ventricle in man as elevated from end-systolic and pressure-volume relations. *Circulation* 1977, 56, 845–852.
11. Dahlöf B., Pennert K., Hansson L.: Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies. *Am. J. Hypertens.* 1992, 5, 95–110.
12. Karasek E., Witkowska M.: Czynniki neurohumoralne u chorych na naciśnienie tętnicze pierwotne z przerostem mięśnia lewej komory i bez przerostu. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2000, CIII, 1–2, 23–33.
13. Rhee P., Stolik R.P., Mosterd A., Pols H.A., Hofman A., Grobbee D.E.: Insulin resistance syndrome and left ventricular mass in an elderly population (The Rotterdam Study). *Am. J. Cardiol.* 1999, Jul. 15, 84 (2), 233–236.
14. Sundstrom J., Lind L., Nystrom N., Zethelius B., Andren B., Hales C.N., Lithell H.O.: Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin resistance syndrome in elderly men. *Circulation* 2000 Jun. 6, 101 (22), 2595–2600.
15. Scuteri A., Di Bernardo M.G., De Propriis A.M., Marigliano V.: Insulin effects on the left ventricle in older hypertensive subjects. *J. Am. Geriatr Soc.* 1999 Jun. 47 (6), 727–729.
16. Devereux R.B., Lutas E.M., Casale P.N. i wsp.: Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1984, 4, 1222–1230.
17. DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R.: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 1979, 3, E214.
18. Hammond I.W., Devereux R.B., Alderman M.H. i wsp.: The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986, 7, 639–650.
19. Savage D.D., Drayer J.I.M., Henry W.L., Mathews E.C., Ware J.H., Gardin J.M.: Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and function in hypertensive subjects. *Circulation* 1979, 59, 623–632.
20. Post W.S., Levy D.: New dev developments in the epidemiology of left ventricular hypertrophy. *Curr. Opin. Cardiol.* 1994, 9, 534–541.
21. Frohlich E.D., Apstein C., Chobanian A.V. i wsp.: The heart in hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1992, 327, 998–1008.
22. Fegard R., Lijnen P., Staessen J., Thijs L., Amery A.: Mechanical and other factors relating to left ventricular hypertrophy. *Blood Pressure* 1994, 3 (supl. 1), 5–10.
23. Prisant L.M., Carr A.A.: Ambulatory blood pressure monitoring and echocardiographic left ventricular wall thickness and mass. *Am. J. Hypertens.* 1990, 3, 81–89.
24. Messerli F.H., Sundgaard-Riise K., Ventura H.O., Dunn F.G., Oigman W., Frohlich E.D.: Clinical and hemodynamic determinants of left ventricular dimensions. *Arch. Intern. Med.* 1984, 144, 477–481.
25. Cardin J.M., Henry W.L., Savage D.D., Ware J.H., Burn C., Borer J.S.: Echocardiographic measurements in normal subjects: evaluation of an adult population without clinically apparent heart disease. *J. Clin. Ultrasound* 1979, 7, 439–447.
26. Dannenberg A.L., Levy D., Garrison R.J.: Impact of age on echocardiographic left ventricular mass in a healthy population (The Framingham Study). *Am. J. Cardiol.* 1989, 64, 1066–1068.
27. Liebson P.R., Grandits G., Prineas R. i wsp.: Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1993, 87, 476–486.
28. Kannel W.B., Gordon T., Offutt D.: Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence and mortality in the Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* 1969, 71, 89–105.
29. Berglund G., Larsson B., Andersson O. i wsp.: Body composition and glucose metabolism in hypertensive middle-aged males. *Act. Med. Scand.* 1976, 200, 1: 63–169.
30. Haffner S., Fong D., Hazuda H.P. i wsp.: Hyperinsulinemia upper body adiposity, and cardiovascular risk factors in non-diabetics. *Metabolism* 1988, 37, 338–345.
31. Christlieb A.R., Krolewski A.S., Warram J.H., Soeldner J.S.: Is insulin the link between Hypertension and Obesity? *Hypertension* 1985, 7 (supl. 2), 54–57.
32. Grugni G., Abruzzi A., Dubini A. i wsp.: No correlation between insulin levels and high blood pressure in obese subjects. *Horm. Metab. Res.* 1990, 22, 124–125.
33. Dupont A.G.: Insulin sensitivity and hypertension. *Eur. J. Int. Med.* 1991, 2, 143.
34. McCarty M.F.: Insulin resistance — not hyperinsulinemia — is pathogenic in essential hypertension. *Medical Hypothesis* 1994, 42, 236.
35. Gluszek J., Boruckowska A.: Rozpoznawanie insulinooporności w naciśnieniu. *Naciśnienie Tętnicze*, 1999, 3, 4, 216–269.
36. Ferrannini E., Buzzigoli G., Bonadonna R., Giorico A.A., Oleggini M., Graziadei L., Pedrinelli R., Brandi L., Bevilacqua S.: Insulin resistance in essential hypertension. *The New England Journal of Medicine*, 1987, Aug. 6.
37. Natali A., Santoto D., Palombo C. i wsp.: Impaired insulin action skeletal muscle metabolism in essential hypertension. *Hypertension* 1991, 17, 170.
38. Baron A.D., Brechtel-Hook G., Johnson A., Hardin D.: Skeletal muscle blood flow a possible link between insulin resistance and blood pressure.
39. Agewall S.: Insulin sensitivity and haemostatic factors in men at high and low cardiovascular risk. *Journal of Internal Medicine* 1999, 246, 489–495.
40. Pollare T., Lithell H., Berne C.: Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990, 39, 167–174.
41. Rocchini A.P., Katch V., Schork A. i wsp.: Insulin's role in blood pressure regulation during weight loss in obese adolescents. *Hypertension* 1987, 10, 267–273.
42. Toft I., Bona K.H., Jensen T.: Insulin resistance in hypertension is associated with body fat rather than blood pressure. *Hypertension* 1998, 32, 115–122.
43. Hunt S.C., Wu L.L., Hopkins P.N. i wsp.: Apolipoprotein, low density lipoprotein subfraction, and insulin associations with familial combined hyperlipidemia; study of Utah patients with familial dyslipidemic hypertension. *Arteriosclerosis* 1989, 9, 335–344.

44. Shimamoto K., Hirata A., Fukuoka M. i wsp.: Insulin sensitivity and the effects of insulin on renal sodium handling and pressor systems in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1994, 23 (supl. I), 29–33.
45. Natali A., Sontoro D., Palombo C., Cerri M., Ghione S., Ferrannini E.: Impaired insulin action on skeletal muscle metabolism in essential hypertension. *Hypertension* 1991, 17, 170–178.
46. Capaldo B., Lembo G., Napoli R. i wsp.: Skeletal muscle is a primary site of insulin resistance in essential hypertension. *Metabolism* 1991, 40, 1320–1322.
47. Shulman R.G., Rothman D.L., Jue T., Stein P., DeFronzo R.A., Shulman R.G.: Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects with non-insulin-dependent diabetes by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *N. Engl. J. Med.* 1990, 322, 223–228.

