

Insulinooporność i metody jej rozpoznawania u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym

Insulin Resistance and Method of it Diagnosis in Patients with Essential Hypertension

Summary

Insulin resistance occurs in a considerable number of diseases, especially in all the patients with obesity and hypertension and in almost 50% of slim patients with essential hypertension. Mechanisms leading to prereceptor, receptor and postreceptor insulin resistance with special attention paid to those changes which may occur in essential hypertension have been discussed in this study. The methods used to diagnose insulin resistance are based on simultaneous measuring of insulin and glucose concentration in blood serum. The most exact methods of estimating insulin resistance consist in measuring glucose and insulin concentration in serum during steady-state, quantitatively defined glucose or insulin infusion at such a speed that the physiological glucose concentration in blood serum can be maintained. Both methods however — i. e. steady-state plasma glucose as well as metabolic clamp are laborious and tiresome for the patient. Nuclear magnetic resonance and administering marked glucose, insulin, amino acids and fats have been used to estimate the degree of insulin sensitivity. The insulin clamp method, however, still remains the golden standard.

High relationship between binding to erythrocyte receptors and insulin resistance measured by clamp technique gives the possibility of rapid and exact estimation of insulin sensitivity in patients with essential hypertension.

key words: insulin resistance, euglycemic insulin clamp, insulin receptors, essential hypertension

Arterial Hypertension 1999, vol. 3, no 4, pages 245–250.

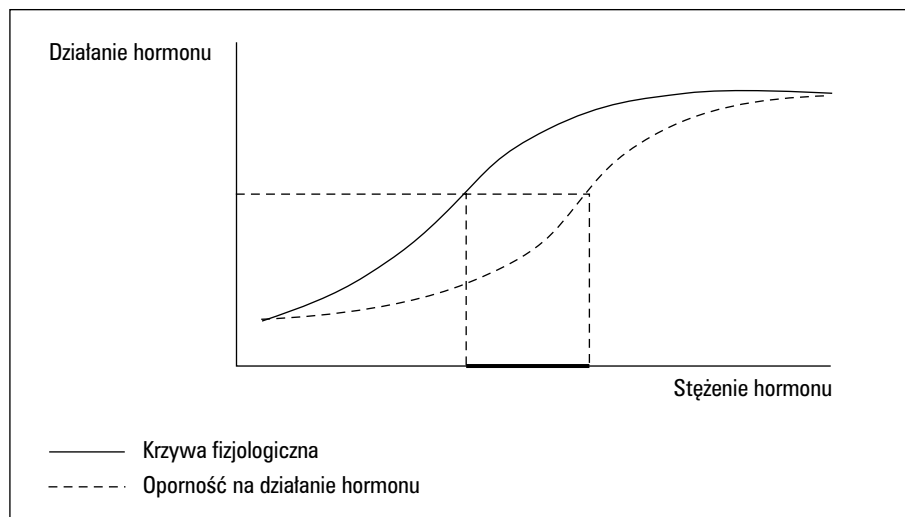
Hormony wywierają efekt na tkanki docelowe poprzez swoiste receptory. W patologii człowieka często zdarzają się schorzenia spowodowane zmniejszoną sekrecją jednego lub kilku hormonów, co prowadzi do określonego obrazu klinicznego. Znacznie rzadsze są schorzenia spowodowane opornością tkanek (znajdujących się tam receptorów) na działanie hormonu docierającego tam w fizjologicznym stężeniu. Wśród hormonów wyjątkowe miejsce zajmuje insulina, gdyż często zarówno w warunkach fizjologicznych (pokwitanie, ciąża), jak i w patologii występuje oporność na jej działanie. Wpływ hormonu na tkankę efektorową można przedstawić w postaci krzywej sigmoidalnej (ryc. 1) [1]. Przy bardzo wysokich stężeniach działanie hormonu jest maksymalne. W warunkach fizjologicznych stężenie hormonu, przy którym stwierdza się połowę jego siły działania, może być uważane za miarę wrażliwości na ten hormon. W patologii krzywa działania hormonu może mieć zmieniony przebieg (ryc. 1), a stężenie hormonu, które powoduje ten sam efekt, jest znacznie wyższe.

Definicja insulinooporności i jej rodzaje

Insulinoopornością nazywamy stan zmniejszonego działania insuliny na tkanki docelowe, pomimo prawidłowego lub podwyższonego stężenia insuliny w surowicy krwi. Na oddziale chorób wewnętrznych najczęstszymi schorzeniami, w których stwierdza się insulinooporność, są: cukrzyca typu 2, pierwotne nadciśnienie tętnicze, niewydolność nerek [2–4]. Od dawna wykazywano oporność na działanie tego hormonu u chorych z otyłością i nadwagą [4–6]. Niewielkie nasilenie insulinooporności spostrzega się wraz ze wzrostem wieku badanych [7].

Według niektórych autorów również palenie tytoniu może zwiększyć insulinooporność [8]. Patomechanizm wiodący do insulinooporności w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym nie został dotychczas wyczerpująco poznany. Rozróżnia się 3 rodzaje zaburzeń prowadzących

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. med. Jerzy Głuszek
Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Naczyń
Instytut Kardiologii, Akademia Medyczna w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: (061) 852–09–55, faks: (061) 851–52–53



Rycina 1. Zależność pomiędzy stężeniem hormonu a jego siłą działania na tkanki docelowe
Figure 1. Relationship between hormone concentration and its effect on target tissues

do oporności na działanie insuliny, a mianowicie insulinooporność przedreceptorową, receptorową i poreceptorową. Klasycznym przykładem oporności przedreceptorowej jest tak zwany zespół mutowanej insuliny, w którym wykazano genetycznie uwarunkowaną nieprawidłową budowę cząsteczki insuliny [9]. W zespole tym stwierdza się prawidłową reakcję na insulinę egzogenną, natomiast występuje insulinooporność w stosunku do endogennej, zmienionej cząsteczki insuliny. W cukrzycy insulinooporność wywołana jest często pojawieniem się przeciwciał (najczęściej klasy IgG) wiążących insulinę [10]. W nadciśnieniu wtórnym insulinooporność wynika z wysokiego stężenia w surowicy krwi hormonów przeciwnie działających do insuliny. U chorych z zespołem Cushinga do powstania insulinooporności przyczynia się zwiększenie wątrobowego wytwarzania glukozy, wynikające z pobudzenia glukoneogenezy przez kortyzol [11]. Nadciśnienie tętnicze występuje u 20–30% chorych z akromegalią. Hormon wzrostu wywiera efekt antyinsulinowy poprzez wpływ na obwodowe zużycie glukozy, jak i zwiększenie wątrobowej produkcji glukozy [12, 13]. Z kolei hormony tarczycy zmniejszają działanie insuliny w komórkach wątroby. W nadczynności tarczycy insulinooporność w stosunku do hepatocytów może wywoływać upośledzoną tolerancję glukozy [14].

Insulinooporność w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym

Zjawisko insulinooporności występujące u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym jest selektywne [15], gdyż dotyczy niemal wyłącznie metabolizmu

glukozy, tkankowo swoiste [16] — dotyczy przede wszystkim mięśni szkieletowych, oraz metabolicznie swoiste [17] — upośledzona jest komórkowa synteza glikogenu.

Jednym z podstawowych objawów insulinooporności w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym jest upośledzone działanie insuliny w obrębie tkanki mięśniowej, powodujące utrudnione przenikanie glukozy z surowicy krwi do wnętrza komórek. Ten stan nie prowadzi jednak do hiperglikemii, gdyż zapobiega mu wzrost stężenia insuliny w surowicy krwi. Tak więc hiperinsulinemia, a nie hiperglikemia, z reguły towarzyszy insulinooporności u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym.

W pierwotnym nadciśnieniu tętniczym wielu autorów wykazało zmniejszoną gęstość siatki naczyń włosowatych zaopatrujących tkankę mięśniową [18]. Prowadzić to może do ograniczonego dopływu glukozy z krwią do komórek mięśniowych, a także insuliny. Zmniejszona ilość insuliny dopływająca do receptorów komórek mięśniowych jest według niektórych autorów przyczyną insulinooporności w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym [19]. Insulinooporność może również rozwinąć się w następstwie zaburzeń w czynności lub strukturze receptora insulinowego. Gen receptora insulinowego zlokalizowany jest na krótszym ramieniu chromosomu 19. Receptor insulinowy jest glikoproteiną, składającą się z 2 podjednostek α i 2 podjednostek β . Po przyłączeniu insuliny do podjednostki α na powierzchni komórki dochodzi do autofosforylacji podjednostek β znajdujących się wewnątrz komórki i jednocześnie do endocytozy receptora. Internalizowany receptor zapoczątkowuje kaskadę

dalszych reakcji chemicznych (fosforylacji kinaz białkowych), po czym powraca do błony komórkowej, gdzie ponownie łączyć się może z nową cząsteczką insuliny, lub też podlega degradacji wewnątrzkomórkowej [20, 21]. Receptory insulinowe obserwuje się na powierzchni wszystkich komórek ustroju, najwięcej na powierzchni adipocytów i komórek wątrobowych. Nieliczne receptory znajdują się także na powierzchni krwinek czerwonych. Dotychczas opisano wiele mutacji genu odpowiedzialnego za budowę receptora insulinowego [22]. Mutacje te prowadzą do upośledzonego wiązania insuliny z receptorem, zmniejszenia aktywności kinazy tyrozynowej związanej z podjednostką β receptora, zaburzonego procesu transportu receptora do błony komórkowej lub zakłóconej syntezy cząsteczki receptora insulinowego. Obserwacje kliniczne wskazują na zmniejszone wiązanie insuliny do receptorów insulinowych krwinek czerwonych u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, co przemawia pośrednio za pierwotnym defektem receptorowym w tym schorzeniu i receptorowej przyczynie insulinooporności [23].

Insulinooporność może być także wywołana zaburzeniami poreceptorowymi. Wyróżnia się tu zaburzenia procesów sygnalizujących przyłączenie insuliny do receptora insulinowego, zaburzenia struktury i funkcji transporterów glukozy do wnętrza komórki oraz sytuacje kliniczne prowadzące do zwiększenia lipolizy. Część autorów uważa, że w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym (podobnie jak w otyłości) przyczyną insulinooporności jest zaburzona funkcja glukotransportera [24]; związek ten transportuje glukozę do wnętrza komórek mięśniowych i tłuszczowych. Zwiększenie lipolizy prowadzi do wzrostu stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu. Wzrost oksydacji kwasów tłuszczowych hamuje aktywność syntetazy glikogenu i jednocześnie upośledza procesy glikolizy.

Metody rozpoznawania insulinooporności

Wszystkie metody rozpoznawania insulinooporności oparte są na równoczesnych pomiarach stężeń glukozy i insuliny w surowicy krwi. Metody te można podzielić na takie, gdzie pomiary stężeń glukozy i insuliny dokonuje się w warunkach podstawowych, lub po dożylnym podaniu określonej ilości glukozy, względnie insuliny. Najdokładniejsze metody oceny insulinooporności polegają na pomiarach stężeń insuliny i glukozy w surowicy w warunkach stałego, określonego ilościowo, wlewu glukozy i insuliny lub też stałego wlewu insuliny i glukozy ze znaną szybkością, tak dobraną, aby utrzymać fizjologiczne stężenie cukru w surowicy krwi.

U wszystkich otyłych chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz u 40% szczupłych chorych z nadciśnieniem pierwotnym z prawidłowym stężeniem glukozy w surowicy stwierdza się zwiększone stężenie insuliny w surowicy krwi. Bliższe badania wykazały, że zależność pomiędzy stężeniem insuliny w surowicy krwi a insulinoopornością mierzoną dokładnymi metodami oceniającymi wnikanie glukozy do komórek mięśniowych, jakkolwiek istotna statystycznie, nie jest zbyt duża [23]. Spowodowane jest to zapewne wieloma czynnikami modulującymi stężenie insuliny w surowicy krwi. Najprostszą metodą oceny insulinooporności jest określenie wielkości ilorazu stężenia insuliny i glukozy w surowicy krwi. Iloraz stężenia insuliny (wyrażonego w $\text{m}\mu\text{l}$) do stężenia glukozy we krwi (wyrażony w mg/dl), wyższy niż 0,3, przemawia za insulinoopornością. Badanie można wykonać w warunkach podstawowych lub lepiej w godzinę po doustnym podaniu 75 g glukozy. Ocena stężenia insuliny w surowicy krwi w warunkach podstawowych, będąc prostą i tanią metodą oceny insulinooporności, znalazła szerokie zastosowanie w badaniach epidemiologicznych. [25]. Wynik tej metody w przybliżony sposób odzwierciedla stopień insulinooporności pod warunkiem niezaburzonej sekrecji insuliny przez gruczoł trzustkowy. W cukrzycy stwierdza się nie tylko hipoinsulinemię, spowodowaną upośledzonym wydalaniem insuliny przez komórki wysepek Largenhansa, lecz także obok insuliny w surowicy krwi zaobserwować można znaczny odsetek proinsuliny. Zwykle stosowane metody oznaczania insuliny obejmują zarówno insulinę, jak i proinsulinę, co prowadzi do błędnego oszacowania stopnia insulinooporności. W sytuacji, kiedy nie sposób oznaczyć stężenie insuliny w surowicy krwi (np. ze względów ekonomicznych), można posługiwać się nomogramami Berglunda i Lithella [26]. Autorzy ci zaproponowali nomogramy, z których na podstawie zachowania się stężenia glukozy, aktywności transaminaz w surowicy krwi oraz wartości wskaźnika masy ciała wyznacza się przybliżony stopień insulinooporności.

U chorych z cukrzycą znalazł zastosowanie matematyczny model HOMA (HOMeostatic Model Assessment oraz CIGMA (*Constant Infusion of Glucose with Model Assessment*) opracowany przez Matthews'a i Turnera [27] w celu poprawnego oszacowania insulinooporności w sytuacjach klinicznych przebiegających z upośledzoną sekrecją insuliny. Na podstawie stężeń glukozy i insuliny w warunkach podstawowych (HOMA) lub po dożylnym 1-godzinym wlewie określonej ilości glukozy (CIGMA) oblicza się współczynnik R. Wartość tego współczynnika w warunkach fizjologicznych wynosi 1, natomiast jego wyższe wartości przemawiają za insulinoopornością obwodową lub pochodzenia wątrobowego.

Z kolei w warunkach prawidłowej sekrecji tego hormonu przez gruczoł trzustkowy dokładniejsze przybliżenie wrażliwości na działanie insuliny można znaleźć, podając w ciągu 3 min glukozę w dawce 0,33 g/kg mc. badanej osoby. Badając w warunkach podstawowych i co 10 min w czasie testu stężenie glukozy i insuliny w surowicy krwi, uzyskuje się dane, które wprowadzone do specjalnego wzoru pozwalają wyznaczyć tak zwaną wartość K, wyrażającą współczynnik tkankowej asymilacji glukozy. Wartość tego współczynnika K u osób zdrowych wynosi 1,5–2,5, natomiast obniżenie jego wartości przy prawidłowym lub podwyższonym stężeniu insuliny w surowicy krwi przemawia za insulinoopornością. Wrażliwość na egzogenną insulinę można ocenić za pomocą podwójnego testu obciążenia glukozą. W tym celu wyznacza się współczynnik K w sposób omówiony poprzednio, a następnie podaje dożylnie glukozę (w dawce 0,33 g/kg mc. i jednocześnie insulinę w dawce 0,1 j./kg mc., po czym ponownie wyznacza współczynnik K. Różnica pomiędzy wartościami współczynników K jest miarą wrażliwości na podaną insulinę. Bergman i wsp. [28, 29] opracowali wzór matematyczny, pozwalający ocenić zarówno obwodową utylizację glukozy, jak i wątrobową produkcję tego cukru na podstawie wielokrotnych oznaczeń stężeń glukozy i insuliny w surowicy krwi po podaniu dożylnym 0,3 g glukozy/kg mc., a po kolejnych 20 min — dożylnym podaniu tolbutamidu.

Od wielu lat stosuje się test tolerancji insuliny. Polega on na jednorazowym podaniu dożylnym insuliny w dawce 0,1 j./kg mc., a następnie na wielu pomiarach stężenia glukozy w surowicy krwi. U osób insulinoopornych spadek stężenia glukozy w surowicy krwi jest stosunkowo nieznaczny, a u osób wrażliwych stężenie glukozy w surowicy krwi spada do wartości wynoszącej 50% glikemii wyjściowej. W licznych sytuacjach klinicznych test ten może wywołać nadmierne spadki stężenia glukozy w surowicy krwi i być niebezpieczny dla badanych osób.

Obecnie poleca się 2 bardziej precyzyjne metody oznaczania stopnia oporności na działanie insuliny. Pierwsza z nich (tzw. metoda supresji endogennej insuliny) polega na jednoczesnym dożylnym wlewie ze stałą prędkością insuliny, glukozy, adrenaliny i propranololu. Adrenalina hamuje wydzielanie insuliny przez komórki β wysp trzustkowych, a propranolol hamuje pobudzenie receptorów β -adrenergicznych. W 1977 roku Harano i wsp. [30] adrenalinę i propranolol zastąpili somatostatyną. Ten ostatni związek ma zahamować endogenną sekrecję insuliny przez trzustkę i jest znacznie bezpieczniejszy od poprzednio stosowanej metody. Po 180 min infuzji insuliny, glukozy i somatostatyny, ze ściśle określoną szybkością dla

każdego z tych preparatów, ustala się stały poziom insuliny i glukozy w surowicy badanej osoby. Miarą oporności na insulinę jest w tym teście poziom glukozy we krwi w ciągu ostatnich 60 min badania, tak zwany *steady-state plasma glucose* (SSPG). Wysoka wartość SSPG świadczy o dużej insulinooporności tkanek.

Konkurencyjną metodą precyzyjnej oceny stopnia oporności na działanie insuliny jest tak zwana klamra metaboliczna, inaczej: „klemp” insulinowy [31, 32]. Metoda ta również polega na stałej dożylniej infuzji insuliny ze znaną szybkością tak, aby utrzymać względnie stałe stężenie insuliny w surowicy krwi na poziomie zbliżonym do 200 μ j./ml. Po 150 min takiego wlewu insuliny wpływ wątroby i trzustki na gospodarkę węglowodanową jest minimalny. Jednocześnie podaje się glukozę w ciągłym wlewie dożylnym z tak dobraną szybkością, aby utrzymać stałe fizjologiczne stężenie tego cukru w surowicy krwi. W tym celu oznacza się stężenie glukozy w surowicy krwi co 10 min i wylicza z odpowiedniego wzoru ewentualną zmianę szybkości podawania jej roztworu. Miarą wrażliwości na działanie insuliny jest ilość dożylnie podanej glukozy. U chorych ze zwiększoną opornością na działanie insuliny ilość glukozy podana dożylnie będzie niewielka. U chorych insulinoopornych pod wpływem tego hormonu glukoza łatwo będzie przenikać z surowicy krwi do wnętrza komórek i wówczas, aby utrzymać stały poziom glukozy we krwi, należy dostarczyć znaczne ilości tego cukru dożylnie. Wyliczona na podstawie testu wartość M podawana w jednostkach: $\text{mg/m}^2 \times \text{min}$ jest odwrotnie proporcjonalna do insulinooporności badanego chorego. Omówioną metodą autorzy posługują się do oceny insulinooporności chorych z nadciśnieniem tętniczym. Odmianą omówionej klamry metabolicznej stosowaną w diabetologii jest badanie ze stałym lecz podwyższonym stężeniem glukozy we krwi. Test ten pozwala ocenić sekrecję insuliny w początkowych okresach cukrzycy typu 2, a także wpływ leków zwiększających sekrecję tego hormonu.

Ciągle poszukuje się nowych testów oceniających stopień wrażliwości na działanie insuliny. Shulman i wsp. [17, 33] opisali zastosowanie jądrowego rezonansu magnetycznego do oceny insulinooporności. Glukoza, która za pośrednictwem insuliny wnika do komórek mięśniowych, ulega przekształceniu do glikogenu. Dotychczasowe metody histologiczne nie pozwalają na dokładną ocenę ilości glikogenu produkowanego w komórce mięśniowej pod wpływem fizjologicznej hiperinsulinemii. Wspomniani autorzy zastosowali jądrowy rezonans magnetyczny do pomiaru ilości znakowanej glukozy wbudowywanej do glikogenu w komórkach mięśniowych u osób zdro-

wych i chorych z insulinoopornością. Jednoczesne określenie stopnia insulinooporności metodą kłamry metabolicznej i rezonansu magnetycznego wykazało dużą zgodność wyników obu metod. Udoskonalane są metody polegające na równoczesnym podawaniu dożylnym glukozy, insuliny i znakowanej glukozy [34] lub aminokwasów [35] czy tłuszczów [36], co pozwala śledzić metabolizm tych związków.

„Złotym standardem” oceny insulinooporności jest nadal metoda kłamry metabolicznej. Jak wykazały badania, powtarzalność tej metody jest bardzo wysoka, a współczynnik zmienności wynosi 10%, [31]; dla pozostałych metod waha się od 20% do 30% [37, 38].

Omówione dotychczas metody rozpoznawania insulinooporności są drogie lub pracochłonne i obciążające chorego długotrwałymi dożylnymi wlewami glukozy i insuliny. Zawiodły próby przybliżonego oszacowania insulinooporności na podstawie zachowania się aktywności reninowej osocza. Wykazano co prawda istotnie wyższą aktywność reninową u chorych z nadciśnieniem tętniczym i zwiększoną insulinoopornością, jednak odpowiednia korelacja pomiędzy badanymi parametrami wynosi zaledwie 0,32 [39].

Posługując się metodą Gambhira i wsp [40], autorzy wykazali u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym istotnie obniżone wiązanie insuliny do swoistych receptorów krwinek czerwonych [41]. Wiązanie to w nieznacznym stopniu korelowało ze stężeniem insuliny w surowicy tych chorych, natomiast w bardzo dużym stopniu ($r = 0,91$, $p < 0,001$) z insulinoopornością ocenianą metodą kłamry metabolicznej [41]. Tak wysoka zależność pomiędzy badanymi parametrami pozwala z bardzo dużym prawdopodobieństwem na dokładną ocenę stopnia insulinooporności chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym na podstawie badania wiązania insuliny do swoistych receptorów. To ostatnie badanie, w przeciwieństwie do metody kłamry metabolicznej, nie obciąża chorego, wystarczy bowiem jednorazowe pobranie krwi obwodowej. Konieczne są dalsze badania na dużej populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym w celu potwierdzenia przydatności oceny stopnia insulinooporności na podstawie wiązania insuliny do receptorów krwinek czerwonych.

Ocena insulinooporności u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, obok walorów poznawczych, ma obecnie także istotne znaczenie praktyczne. Jest ważnym elementem prognozowania (gorsze rokowanie u chorych z wysoką insulinoopornością), pozwala także zaplanować odpowiednią terapię, zwiększającą insulinooporność leczonych chorych. Pożądane jest wprowadzenie prostszych metod oceny stopnia insulinooporności do szerszej praktyki klinicznej.

Streszczenie

Insulinooporność występuje w wielu jednostkach chorobowych, w szczególności u wszystkich chorych z nadwagą i nadciśnieniem tętniczym oraz u prawie połowy szczupłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. W pracy omówiono mechanizmy prowadzące do insulinooporności przedreceptorowej, receptorowej i poreceptorowej, ze szczególnym uwzględnieniem tych zmian, które prawdopodobnie występują w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym. Metody służące rozpoznawaniu insulinooporności oparte są na równoczesnych pomiarach stężeń insuliny i glukozy w surowicy krwi. Najdokładniejsze metody oceny insulinooporności polegają na pomiarach stężeń insuliny i glukozy w surowicy w warunkach stałego, określonego ilościowo wlewu glukozy i insuliny lub też stałego dożylnego wlewu insuliny i glukozy z tak dobraną szybkością, aby utrzymać fizjologiczne stężenie tego cukru w surowicy krwi. Zarówno pierwsza metoda (tzw. *steady-state plasma glucose*), jak i kolejna (tzw. kłamra metaboliczna) są jednak pracochłonne i uciążliwe dla pacjenta. Wśród nowych metod, oceniających stopień wrażliwości na działanie insuliny, zastosowano jądrowy rezonans magnetyczny oraz podawanie znakowanych: glukozy, insuliny, aminokwasów i tłuszczu. Złotym standardem pozostaje jednak metoda klempu insulinowego. Wysoka korelacja pomiędzy wiązaniem insuliny do receptorów insulinowych krwinek czerwonych a stopniem insulinooporności zmierzonej metodą kłamry metabolicznej nasuwa możliwość szybkiej i dokładnej oceny wrażliwości na działanie insuliny u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym.

słowa kluczowe: insulinooporność, kłamra metaboliczna, receptory insulinowe, pierwotne nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie Tętnicze 1999, tom 3, nr 4, strony 245–250.

Piśmiennictwo

1. Ferrannini E., Mari A.: How to measure insulin sensitivity. *J. Hypertens.* 1998, 16, 895.
2. deFronzo R.A., Ferrannini E.: Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991, 14, 173–194.
3. Ferrannini E., Haffner S.M., Stern M.P.: Essential hypertension: an insulin-resistance state. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990, 15 (supl. 5), S18–S25.
4. Modan M., Almog S., Fuchs Z. i wsp.: Obesity, glucose intolerance, hyperinsulinemia, and response to antihypertensive drugs. *Hypertension* 1991, 17, 565–573.

5. Reaven G.M.: Abnormalities of carbohydrate and lipoprotein metabolism in patients with hypertension. Relation with obesity. *Ann. Epidemiol.* 1991, 1, 305–311.
6. Toft I., Bfnaa K.H., Jenssen T.: Insulin resistance in hypertension is associated with body fat rather than blood pressure. *Hypertension* 1998, 32, 115–122.
7. Ferrannini E., Natali A., Capalo B. i wsp.: Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for Study of Insulin Resistance. *Hypertension* 1997, 30, 1144–1149.
8. Facchini F.S., Hollenbeck C.B., Jeppesen J., Chen Y.D., Reaven G.M.: Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992, 339, 1128–1130.
9. Nanjo K., Miyano M., Kondo M.: Insulin Wakayama: familial mutant insulin syndrome in Japan. *Diabetologia* 1987, 30, 87–92.
10. Kahn R., Rosenthal A.S.: Immunologic reactions to insulin: insulin allergy, insulin resistance, and the autoimmune insulin syndrome. *Diabetes Care* 1979, 2, 283–295.
11. Nosadini R., Del Prato S., Tiengo A.: Insulin resistance in Cushings syndrom. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983, 57, 529–536.
12. Ikeda T., Terasawa H., Ishimura M. i wsp.: Correlation between blood pressure and plasma insulin in acromegaly. *J. Intern. Med.* 1993, 234, 61–63.
13. Wasada T., Aoki K., Sato A. i wsp.: Assessment of insulin resistance in acromegaly associated with diabetes mellitus before and after transphenoidal adenomectomy. *Endocr. J.* 1997, 44, 617–620.
14. Sandler M.P., Robinson R.P., Rabin D., Lacy W.W., Abumrad N.N.: The effect of thyroid hormones on gluconeogenesis and forearm metabolism in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983, 56, 479–485.
15. 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), I-29–I-33.
16. 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.
17. Shulman G.I., Rothman D.L., Jue T., Stein P., deFronzo R.A., Schulman 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.
18. Krotkiewski M.: Role of muscle morphology in the development of insulin resistance and metabolic syndrome. *Presse Med.* 1994, 23, 1393–1399.
19. Baron A.D., Brechtel-Hook, Johnson A., Hardin D.: Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993, 21, 129–135.
20. Kahn R., White M.F.: The insulin receptor and the molecular mechanism of insulin action. *J. Clin. Invest.* 1988, 82, 1151.
21. Kasuga M. i wsp.: The structure of insulin receptor and its subunits: evidence for multiple non reduced forms and a 210, 000 possible proreceptor. *J. Biol. Chem.* 1982, 257, 10392–10399.
22. Taylor S.I., Kadowaki T., Kadowaki K., Acci A., Cama A., McCleon C.: Mutation in insulin receptor gene in insulin resistance patients. *Diabetes Care* 1990, 39, 22–30.
23. Gluszek J., Szcześniak Ł., Banaszak F., Tykarski A., Rychlewski T.: Wiązanie insuliny przez receptory insulinowe erytrocytów chorych na nadciśnienie tętnicze pierwotne. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1999, 101, 191.
24. Ciaralini T.P. i wsp.: Role of glucose transport system in the postreceptor defect of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1982, 31, 1016.
25. Ferrannini E., Haffner S.M., Mitchell B.D., Stern M.P.: Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991, 34, 416–422.
26. Berglund L., Lithell H.: Prediction models for insulin resistance. *Blood Pressure* 1996, 5, 274–277.
27. Mathews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C.: Homeostasis model assessment insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985, 28, 41–419.
28. Bergman R.N., Finegood D.T.: Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocrinol. Rev.* 1985, 6, 45–86.
29. Bergman R.: Lilly Lecture: Towards physiological understanding of glucose tolerance — minimal model approach. *Diabetes* 1989, 38, 1512.
30. Harano Y., Ohgaku S., Hidaka H., Kikkawa R., Shigeta Y., Abe H.: Glucose, insulin and somatostatin infusion for the determination of insulin sensitivity. *J. Clin. Endocr. Metab.* 1977, 45, 1124–1127.
31. deFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R.: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 1979, 237, E214–223.
32. Greenfield M. S., Doberne L., Kraemer F., Tobey T., Reaven G.: Assessment of insulin resistance with the insulin suppression test and the euglycemic clamp. *Diabetes* 1981, 30, 387–392.
33. Jue t. Rothman DL. Tavitian BA. Shulman RG. Natural abundance ¹³C NMR study of glycogen repletion in human liver and muscle. *Proc. National. Acad. Sci.* 1989, 86, 1439–1442.
34. Groop L.C.: Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 1989, 84, 205.
35. deFronzo R.A., Ferrannini E., Hendler R., Felig P., Wahren J.: Regulation of splanchnic and peripheral glucose uptake by insulin and hyperglycemia in man. *Diabetes* 1983, 32, 35–45.
36. Gelfand R.A., Barrett E.J.: Effect of physiologic hyperinsulinemia on skeletal muscle protein synthesis and breakdown in man. *J. Clin. Invest.* 1987, 80, 1–6.
37. Hosker J.P., Matthews D.R., Rudenski A.S., Burnett M.A., Darling P., Bown E.G. i wsp.: Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and b-cell function in man. *Diabetologia* 1985, 28, 401–411.
38. Steil G.M., Murray J., Bergman R.N., Buchanan T.A.: Repeatability of insulin sensitivity and glucose effectiveness from the minimal model. *Diabetes* 1994, 43, 1365–1371.
39. Lind L., Reneland R., Andersson P.E., Haenni A., Lithell H.: Insulin resistance in essential hypertension is related to plasma renin activity. *J. Hum. Hypertens.* 1998, 12, 379–382.
40. Gambhir K.K., Archer A.J., Carter L.: Insulin radioreceptor assay for human erythrocytes. *Clin. Chem.* 1977, 29, 1590–1595.
41. Gluszek J., Boruckowska A., Szcześniak Ł., Banaszak F., Kosicka T.: High relationship between insulin binding to erythrocyte receptors and insulin resistance. *Streszczenia ERA-EDTA Madrid*, 1999, 81.