

Συσχέτιση επιπέδων ινσουλίνης νηστείας με βιολογικές παραμέτρους της ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση

Περίληψη

Β. Άθωρος
Α. Παπαγεωργίου
Μ. Αβραμίδης
Μ. Δούμας
Χ. Ζαμπούλης
Α. Κοντόπουλος
Γ. Μπουρίκας*

Η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί ενδογενή υπερινσουλιναιμία και αποτελεί παράγοντα κινδύνου της ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση των μηχανισμών με τους οποίους η διαταραχή αυτή του μεταβολισμού συμβάλλει στην εκδήλωση της ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου. Μελετήθηκαν 40 ασθενείς (20 άνδρες και 20 γυναίκες), μέσης ηλικίας 40.2 ± 9.6 χρόνων, με ανεπίπλεκτη ιδιοπαθή υπέρταση, σε σύγκριση με 20 υγιείς εθελοντές. Προσδιορίστηκαν: αρτηριακή πίεση, καρδιακή συχνότητα, ινσουλίνη και γλυκόζη νηστείας, HbA_{1c}, δραστικότητα ρενίνης πλάσματος, αλδοστερόνη ορού, λιποπρωτεΐνες και αποπρωτεΐνες ορού, δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας της καρδιάς καθώς και η συστολική και η διαστολική της λειτουργία, δείκτης μάζας σώματος και ο λόγος περιμέτρου μέσης προς περίμετρο γοφών. Τα επίπεδα της ενδογενούς ινσουλίνης νηστείας του ορού των ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση, που αντανακλών αξιόπιστα την αντίσταση στην ινσουλίνη, συσχετίζονται θετικά με τη διαστολική αρτηριακή πίεση, τη δραστικότητα ρενίνης πλάσματος, τα επίπεδα αλδοστερόνης του ορού, τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και της VLDL του ορού, το δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας, το δείκτη μάζας σώματος και το λόγο περιμέτρου μέσης προς περίμετρο γοφών. Αρνητική συσχέτιση διαπιστώθηκε προς την HDL χοληστερόλη και την αποπρωτεΐνη A-I. Με τη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη συμβάλλει στην εκδήλωση ή/και ενισχύει σημαντικούς προϋπάρχοντες ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου της ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου όπως η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιποπρωτεϊναιμία και η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς.

Β' Προπαιδευτική
Παθολογική Κλινική
του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου,
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο,
Θεσσαλονίκη
*Πανεπιστημιακή Παθολογική
Κλινική ΔΠΘ,
Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

Τα τελευταία χρόνια διαπιστώθηκε ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναιμία που αυτή προκαλεί αποτελούν παράγοντα κινδύνου της ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου¹⁻⁶. Σημαντικά στοιχεία που επιβεβαιώνουν τη διαπίτωση αυτή προέκυψαν από επιδημιολογικές μελέτες (Paris Civil Servants Prospective Study¹, San Antonio Study², South Asian Men Study³, Helsinki Policemen Study⁴), από τη μετα-ανάλυση επιδημιολογικών και κλινικών μελετών της τελευταίας 20ετίας από τον Stout⁵ και από την ανασκόπηση των μέχρι τώρα στοιχείων

από τους De Fronzo και Ferrannini⁶.

Η άποψη ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη, που οδηγεί στην ενδογενή υπερινσουλιναιμία, συνδέεται άμεσα με την αρτηριακή υπέρταση διατυπώθηκε για πρώτη φορά το 1966 από τους Welborn και συν.⁷ Η υπόθεση αυτή ξεχάστηκε για πολλά χρόνια, για να επανέλθει στο προσκήνιο μόλις πρόσφατα, στην προσπάθεια να εξηγηθεί η εμπειρική διαπίστωση ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II είναι συχνότερος στους υπέρτασικούς απ' ό,τι στο γενικό πληθυσμό⁸. Η επικάλυψη αυτή των δύο παθήσεων φαίνεται να αυξάνεται με την ηλικία⁹ και να συνδέεται συχνά με παχυσαρκία¹⁰. Υπολογίζεται ότι την 5η δεκαετία της ζωής μόνο 15% των διαβητικών έχουν φυσιολογικό βάρος και αρτηριακή πίεση, ενώ το 20% των παχύσαρκων έχει φυσιολογική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης και αρτηριακή πίεση¹¹. Το 4-5% του ενήλικου πληθυσμού των δυτικών χωρών παρουσιάζει συνδυασμένα αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και παχυσαρκία, κυρίως κεντρικού τύπου¹¹. Πολλοί από τους ασθενείς αυτούς παρουσιάζουν και διαταραχές του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών, κυρίως αύξηση των τριγλυκεριδίων-VLDL και ελάττωση της HDL¹². Ο συνδυασμός αυτός των διαταραχών απαρτίζει κατά τον Reaven το «σύνδρομο Χ»¹³ και κατά τον Karlan «το θανατηφόρο κουαρτέτο»¹⁴. Οι ασθενείς που πάσχουν από αυτό είναι εκτεθειμένοι σε σοβαρό κίνδυνο ανάπτυξης ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου: άνδρας 40 ετών στον οποίο συνδυάζονται οι παραπάνω διαταραχές, παρουσιάζει περισσότερο από 50% πιθανότητα εμφάνισης κλινικά εκδήλης στεφανιαίας αθηρωσκλήρωσης μέσα στα επόμενα οκτώ χρόνια¹⁵.

Η υπόθεση, που διατυπώθηκε από μερικούς ερευνητές, ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη - υπερινσουλιναιμία αποτελεί κεντρικό αιτιολογικό παράγοντα της ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης και ότι γι' αυτό το λόγο θα πρέπει να θεωρούμε την υπέρταση που οφείλεται σε αυτές ως δευτεροπαθή¹⁶, δεν έχει ακόμη τη γενική αποδοχή για δύο κυρίως λόγους: α) ύπαι οι υπερινσουλιναιμικοί δεν έχουν αρτηριακή υπέρταση και πολλοί υπέρτασικοί δεν πάσχουν από τύπου II διαβήτη¹⁷, β) η μείωση των επιπέδων της ενδογενούς ινσουλίνης του ορού μετά χορήγηση οκτριοτιδης (ανάλογο σωματοστατίνης), δεν ελάττωσε την αρτηριακή πίεση σε υπερινσουλιναιμικούς ασθενείς που έπασχαν από ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση¹⁸. Στην τελευταία αυτή διαπίστωση αντισταθεί το επιχείρημα ότι κυρίαρχη διαταραχή εί-

ναι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η αυξημένη παραγωγή ενδογενούς ινσουλίνης είναι δευτεροπαθής. Έτσι καταστέλοντας την παραγωγή της προσλαβούμε με την παρεμπόδιση της εκδήλωσης ενός παράλληλου φαινομένου να αντιμετωπίσουμε αιτιολογικά την υπέρταση.

Υπάρχει και η διαμετρικά αντίθετη άποψη, που εκφράζεται από ερευνητές όπως ο Jarrett¹⁹ και θέλει την υπερινσουλιναιμία να μη σχετίζεται με την ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου, κυρίως σε ασθενείς που πάσχουν από τύπου II σακχαρώδη διαβήτη.

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης παίζει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Πλην της δυσανεξίας στη γλυκόζη που παρατηρείται στον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό²⁰ οι αλληλοεπιδράσεις του συστήματος με το μεταβολισμό των υδατανθράκων δεν έχουν διερευνηθεί. Το συμπέρασμα πρόσφατων μελετών ότι η αναστολή της δράσης της αγγειοτενσίνης II μπορεί να ελαττώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη²¹, βάζει το θέμα της εμπλοκής του συστήματος στην εκδήλωση της ινσουλινοαντοχής και υπερινσουλιναιμίας ή το αντίστροφο: την αύξηση της δραστηριότητας του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης από την υπερινσουλιναιμία, μέσω διέγερσης του συμπαθητικού συστήματος²² ή και απευθείας, μέσω κατακράτησης Na²³. Φαίνεται ότι χρειάζεται συνδυασμός αιτιολογικών παραγόντων, ένας από τους οποίους μπορεί να είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, για την εκδήλωση αρτηριακής υπέρτασης¹¹: ευαισθησία στο αλάτι, αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, διαταραχή της αντιμεταφοράς Na-Li, διαταραχή της ομοιόστασης του ενδοκυττάρου Ca κ.ά.

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε η επίδραση των επιπέδων της ενδογενούς ινσουλίνης νηστείας στην αρτηριακή πίεση, την καρδιακή συχνότητα, το μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιποπρωτεϊνών, καθώς και στη μάζα και λειτουργία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς, στην προσπάθεια να διαπιστωθούν συσχετίσεις των επιπέδων ινσουλίνης του ορού με παραμέτρους που σχετίζονται με την ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου και να διαφωτιστούν οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους η υπερινσουλιναιμία μπορεί να συμβάλει στην εκδήλωση της σοβαρής αυτής νόσου.

Υλικό - Μέθοδοι

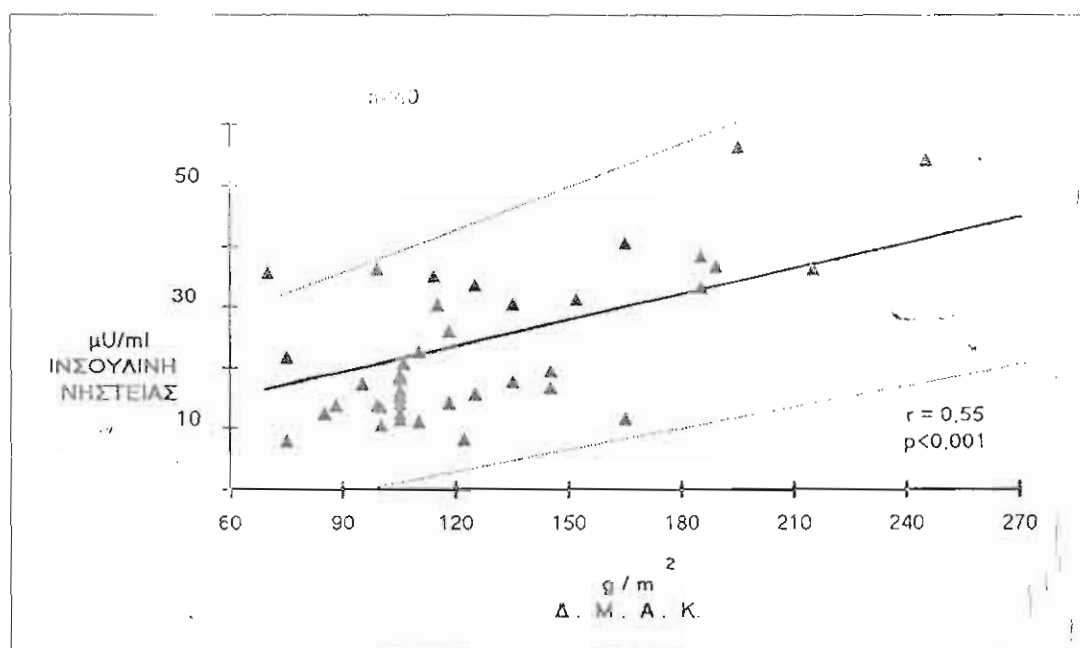
Μελετήθηκαν 40 ασθενείς (20 άνδρες και 20 γυναίκες), μέσης ηλικίας $40,2 \pm 9,6$ ετών, με ανεπλήρη ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση. Οι ασθενείς παρουσίαζαν αυξημένη αρτηριακή πίεση από 6 μήνες έως 20 χρόνια (μέσος όρος 6 χρόνια). Αποκλείστηκαν εξ αρχής ασθενείς με βαριά ή κακοήγη υπέρταση ή ασθενείς που παρουσίαζαν βλάβη σε όργανα στόχους, μεταξύ των οποίων η ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου, καθώς και ασθενείς με σωματικό βάρος μεγαλύτερο κατά 50% του ιδανικού. Η ομάδα αυτή αναφέρεται εφεξής ως ομάδα Υ (υπερτασικοί).

Χρησιμοποιήθηκε επίσης 20μελής ομάδα ελέγχου (10 άνδρες και 10 γυναίκες) από υγιείς εθελοντές με ανάλογα βιολογικά χαρακτηριστικά (Πίν. 1) προς τους υπερτασικούς (ηλικία, φύλο, σωματική κατασκευή, κ.ά.). Η ομάδα αυτή αναφέρεται εφεξής ως ομάδα Ε (ελέγχου).

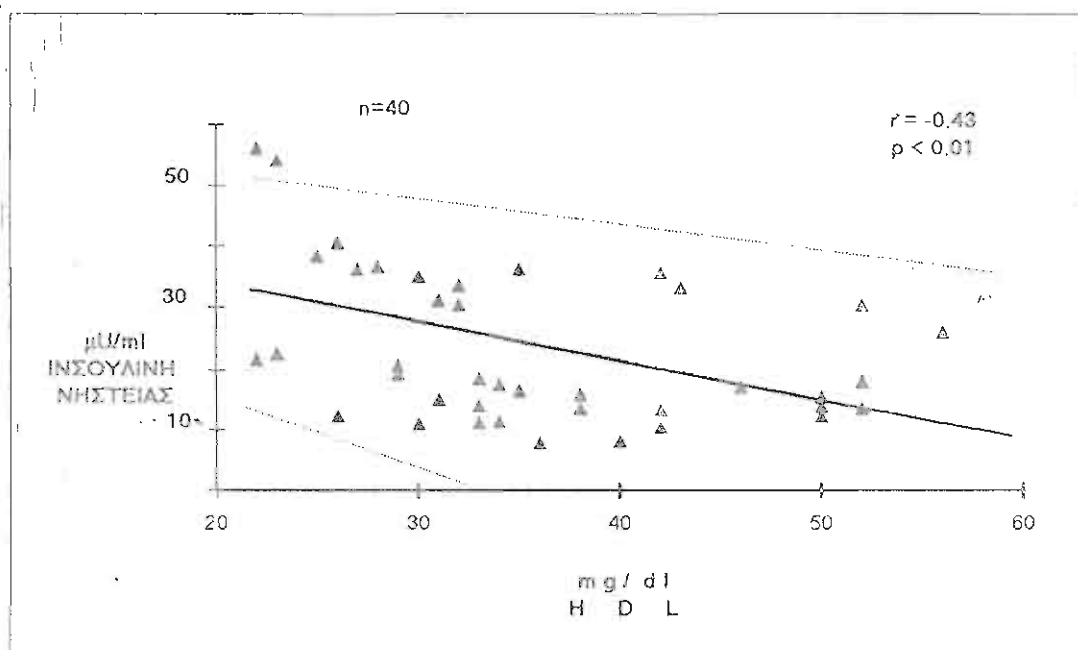
Μετά από περίοδο έκπλυσης, από προηγούμενη αντιυπερτασική αγωγή, διάρκειας 2 εβδομάδων (28/40 διέκοψαν αναποτελεσματική αντιυπερτασική αγωγή, ενώ οι υπόλοιποι 12/40 δεν είχαν πάρει ποτέ αγωγή) και περίοδο placebo διάρκειας 2 εβδομάδων, καταγράφηκε στα άτομα της ομάδας Υ η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) με συνεχή 24ωρη καταγραφή (συσκευή Profilomat) και η

καρδιακή συχνότητα (ΚΣ) με Holter Monitor. Προσδιορίστηκε η γλυκόζη και η ινσουλίνη ορού μετά 12ωρη νηστεία, η HbA_{1c} αίματος, η δραστικότητα ρενίνης πλάσματος και η αλδοστερόνη ορού μετά 2ωρη κατάκλιση. Ο προσδιορισμός της ινσουλίνης, της δραστικότητας ρενίνης πλάσματος και των επιπέδων της αλδοστερόνης έγινε με ραδιοανοσολογικές μεθόδους. Χρησιμοποιήθηκαν συσκευασμένα αντιδραστήρια: Coat-A-Count Insulin, Renk και Aldock-2 αντίστοιχα. Ο προσδιορισμός των επιπέδων της HbA_{1c} έγινε με φωτομετρική μέθοδο και χρησιμοποιήθηκαν Glucaffin G Hb υλικά.

Προσδιορίστηκαν οι δείκτες μεταβολισμού των λιπιδίων του ορού: ολική χοληστερόλη (TC), τριγλυκερίδια, LDL, VLDL, HDL, οι λόγοι TC/HDL, LDL/HDL, HDL/LDL + VLDL και οι αποπρωτείνες Β-100 και Α-1. Η ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια μετρήθηκαν με φωτομετρική μέθοδο Monotest Cholesterol και Triglycerides Enzymatic Colorometric Method αντίστοιχα. Ο διαχωρισμός των κλασμάτων VLDL, LDL και HDL έγινε με ηλεκτροφόρηση λιποπρωτεϊνών σε μεμβράνη οξικής κυτταρίνης και εν συνεχεία Direct Scanning Densitometry. Ο προσδιορισμός των αποπρωτεϊνών του ορού Β-100 και Α-1 έγινε με φωτομετρική - ανοσολογική μέθοδο (ανοσονεφρομετρία) με συσκευασμένα αντιδρα-



Σχ. 1. Γραφική παράσταση της συσχέτισης των επιπέδων της ινσουλίνης νηστείας με το δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας σε 40 ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση.



Σχ. 2. Γραφική παράσταση της συσχέτισης των επιπέδων της ινσουλίνης νηστείας με την HDL χοληστερόλη του ορού σε 40 ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση.

στήρια Reichem Spira Aπο Β και Aπο A-I αντίστοιχα.

Το πάχος των τοιχωμάτων και η μάζα της αριστερής κοιλίας (ΑΚ), ο δείκτης βράχυνσης της ΑΚ (αντανακλά τη συστολική λειτουργία της ΑΚ), η μέγιστη ταχύτητα της πρώιμης και όψιμης διαστολικής της πλήρωσης, καθώς και ο λόγος τους (αντανακλά τη διαστολική λειτουργία της ΑΚ) προσδιορίστηκαν με ηχοκαρδιογράφο M mode, 2-Διαστάσεων και Doppler. Οι μετρήσεις του οπίσθιου τοιχώματος της ΑΚ (ΟΤΑΚ), του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (ΜΚΔ), της τελοδιαστολικής διαμέτρου (ΤΔΔΑΚ) και της τελοσυστολικής διαμέτρου (ΤΣΔΑΚ) έγιναν σε πέντε καρδιακούς κύκλους και χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος τους. Η μάζα της ΑΚ υπολογίστηκε με τον τύπο: $1,04 [(ΤΔΔΑΚ + ΟΤΑΚ + ΜΚΔ)^3 - (ΤΔΔΑΚ)^3] - 13,6$ (Devereux και Reich²⁴), διορθωμένο ως προς την επιφάνεια σώματος: δείκτης μάζας ΑΚ (ΔΜΑΚ). Ο δείκτης βράχυνσης της ΑΚ υπολογίστηκε με τον τύπο: $ΤΔΔΑΚ - ΤΣΔΑΚ / ΤΔΔΑΚ \times 100$. Ως δείκτες της διαστολικής λειτουργίας χρησιμοποιήθηκαν ο λόγος $E/A^{2.5}$, δηλαδή της μέγιστης ταχύτητας της πρώιμης διαστολικής πλήρωσης της ΑΚ που συμβολίζεται με το γράμμα E, προς τη μέγιστη ταχύτητα της όψιμης (κολπικής) διαστολικής πλήρωσης που συμβολίζεται με το γράμμα A, καθώς και ο

λόγος E/A /ηλικία, για να εξουδετερωθεί η συμβολή της ηλικίας στη διαμόρφωση του παραπάνω δείκτη.

Οι ίδιες παράμετροι προσδιορίστηκαν και στα άτομα της ομάδας E.

Τα αποτελέσματα των παραμέτρων που μελετήθηκαν εκφράστηκαν ως αριθμητική μέση τιμή \pm σταθερό σφάλμα, καθώς και ως εκατοστιαίες μεταβολές.

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων που προέκυψαν έγινε με ηλεκτρονικό υπολογιστή. Δημιουργήθηκε βάση δεδομένων (d Base IV) και χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα Stat Graphics III. Η διερεύνηση της συσχέτισης των διαφόρων βιολογικών παραμέτρων με τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας έγινε με μονή ανάλυση και χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Pearson's Correlation Coefficiency με σταθερή παράμετρο την ινσουλίνη ορού και ανεξάρτητες τις άλλες παραμέτρους. Χρησιμοποιήθηκε επίσης η μέθοδος Spearman Rank Correlations για τη διαπίστωση συσχέτισης μεταξύ των ανεξαρτήτων παραμέτρων. Όπου έγιναν συγκρίσεις τιμών χρησιμοποιήθηκε το Student's t test (paired για την ίδια ομάδα και unpaired για διαφορετικές). Όριο σημαντικότητας των διαφορών θεωρήθηκε η τιμή $p = 0,05$. Όπου υπήρχε μεγάλη διασπορά τιμών χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Wilcoxon.

Αποτελέσματα

Η ΑΠ (Πίν. 1) βρέθηκε στην ομάδα Υ $161,9 \pm 2,3/105,1 \pm 1,6$, ενώ στην ομάδα Ε $127,2 \pm 1,4/78,4 \pm 1,1$ mm Hg ($p < 0,001$). Η ΚΣ της ομάδας Υ ήταν $79,9 \pm 2,0$, ενώ της ομάδας Ε $73,4 \pm 1,3$ /min ($p = NS$).

Τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας της ομάδας Υ βρέθηκαν αυξημένα $23,1 \pm 1,9$ μ U/dl και ήταν σημαντικά υψηλότερα από εκείνα της ομάδας Ε $5,6 \pm 0,6$ μ U/dl ($p < 0,001$).

Τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας και της HbA_{1c} των δύο ομάδων δεν παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους.

Η δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος στην ομάδα Υ βρέθηκε $2,3 \pm 0,4$ ενώ στην ομάδα Ε $0,9 \pm 0,08$ ng A-I/ml/h ($p < 0,001$). Δεν διαπιστώθηκε όμως άμεση συσχέτιση των επιπέδων της με το ύψος της ΑΠ συστολικής ή διαστολικής.

Η αλδοστερόνη παρουσίασε ανάλογα αυξημένα επίπεδα $16,5 \pm 1,2$ ng/dl στην ομάδα Υ, σε σύγκριση με την ομάδα Ε $9,1 \pm 0,9$ ng/dl ($p < 0,01$).

Η ολική χοληστερόλη (TC) της ομάδας Υ βρέθηκε $228,3 \pm 3,7$ mg/dl και τα τριγλυκερίδια του ορού $132,5 \pm 4,3$ mg/dl. Η LDL βρέθηκε $163,1 \pm 2,4$ mg/dl και η HDL $35,8 \pm 1,5$ mg/dl. Οι αθηρωματικοί δείκτες TC/HDL ήταν $6,4 \pm 0,1$ και LDL/HDL $4,6 \pm 0,1$, ενώ ο λόγος HDL/LDL + VLDL $0,19 \pm 0,009$. Η αποπρωτεΐνη B-100 βρέθηκε $112,6 \pm 3,6$ mg/dl και η A-I $119,3 \pm 3,2$ mg/dl. Ο αποπρωτεϊνικός δείκτης B-100/A-I ήταν $0,96 \pm 0,03$. Όλοι οι δείκτες μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών και των αλοπρωτεϊνών της ομάδας Υ είχαν σημαντική διαφορά από εκείνους της ομάδας Ε (Πίν. 1).

Υπερτροφία της ΑΚ διαπιστώθηκε σε 27/40 ασθενείς της ομάδας Υ. Η αξιολόγηση της υπερτροφίας της ΑΚ έγινε με σύγκριση του δείκτη

Πίνακας 1. Σύγκριση βασικών χαρακτηριστικών της ομάδας των υπερτασικών με εκείνα της ομάδας ελέγχου από υγιείς εθελοντές

Χαρακτηριστικό	Ομάδα υπερτασικών n = 40	Ομάδα ελέγχου n = 20	Υ έναντι Ε Σημαντικότητα
Αριθμός ασθενών	40	20	-
Άνδρες	20	10	-
Γυναίκες	20	10	-
Μέση ηλικία (χρόνια)	40,2	43,4	p = NS
Μέση διάρκεια υπέρτασης (χρόνια)	6,0	-	-
Μέσο σωματικό βάρος (Kgr)	77,5	75,3	p = NS
Συστολική ΑΠ (mm Hg)	$161,9 \pm 2,3$	$127,2 \pm 1,4$	p < 0,001
Διαστολική ΑΠ (mm Hg)	$105,1 \pm 1,6$	$78,4 \pm 1,1$	p < 0,001
Γλυκόζη ορού (mg/dl)	$86,2 \pm 1,4$	$82,6 \pm 1,6$	p = NS
HbA _{1c} (%)	$6,9 \pm 0,2$	$6,3 \pm 0,3$	p = NS
Ινσουλίνη ορού νηστείας (U/dl)	$23,1 \pm 1,9$	$5,6 \pm 0,6$	p < 0,001
Δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος (ngA-I/ml/h)	$2,3 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,08$	p < 0,001
Αλδοστερόνη ορού (ng/dl)	$16,5 \pm 1,2$	$9,1 \pm 0,9$	p < 0,001
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	$228,3 \pm 3,7$	$203,4 \pm 7,3$	p < 0,05
LDL Χοληστερόλη (mg/dl)	$163,1 \pm 2,4$	$142,3 \pm 5,1$	p < 0,05
HDL Χοληστερόλη (mg/dl)	$35,8 \pm 1,5$	$44,6 \pm 2,4$	p < 0,001
Δείκτης Μάζας ΑΚ (g/m ²)	$136,6 \pm 4,6$	$90,2 \pm 7,0$	p < 0,001
Δείκτης Διαστολικής Λειτουργίας:λόγος Ε/Α	$0,946 \pm 0,02$	$1,482 \pm 0,2$	p < 0,001
Δείκτης Βράχυνσης ΑΚ (%)	$42,1 \pm 0,8$	$45,4 \pm 1,6$	p = NS
Δείκτης μάζας σώματος (Kg/m ²)	$26,5 \pm 0,3$	$25,3 \pm 0,5$	p = NS
Λόγος περ. μέσης/περ. γοφών	$0,99 \pm 0,02$	$0,87 \pm 0,01$	p < 0,05

Οι τιμές εκφράζονται σε μέση τιμή \pm σταθερό σφάλμα (m \pm SEM).

μάζας της ΑΚ των ασθενών με αυτόν της εικοσαμελούς ομάδας ελέγχου, που δεν έπασχαν από υπέρταση ή καρδιακή νόσο. Ο προσδιορισμός του δείκτη μάζας της ΑΚ έγινε στο σύνολο των υπερτασικών ασθενών και βρέθηκε $136,6 \pm 4,6 \text{ g/m}^2$, ενώ της ομάδας Ε $90,2 \pm 7,0 \text{ g/m}^2$ ($p < 0,001$). Όσον αφορά τους δείκτες της διαστολικής λειτουργίας της ΑΚ παρατηρήθηκε ότι η τιμή τους ήταν χαμηλότερη από εκείνων της ομάδας ελέγχου: λόγος Ε/Α από $0,946 \pm 0,02$ και $1,482 \pm 0,2$ αντίστοιχα ($p < 0,001$) και Ε/Α/ηλικία $0,024 \pm 0,001$ και $0,033 \pm 0,004$ αντίστοιχα ($p < 0,001$).

Η ινσουλίνη νηστείας στην ομάδα Υ (Πίν. 2) βρέθηκε ότι παρουσιάζει θετική συσχέτιση με τη ΔΑΠ ($r = 0,42$, $p < 0,01$), τη δραστικότητα ρενίνης πλάσματος ($r = 0,35$, $p < 0,05$), την αλδοστερόνη του ορού ($r = 0,54$, $p < 0,001$), τα τριγλυκερίδια του ορού ($r = 0,36$, $p < 0,01$), τη VLDL χοληστερόλη ($r = 0,33$, $p < 0,05$), το δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας ($r = 0,55$, $p < 0,001$), το δείκτη μάζας σώματος ($r = 0,64$, $p < 0,001$) και με το λόγο περιμέτρου μέσης προς περίμετρο

γοφών ($r = 0,46$, $p < 0,01$). Αρνητική συσχέτιση παρουσίαζε η μέση τιμή της ινσουλίνης νηστείας με τα επίπεδα HDL χοληστερόλης ($r = -0,43$, $p < 0,01$) και της αποπρωτεΐνης Α-I ($r = -0,31$, $p < 0,05$).

Δεν διαπιστώθηκε διαφορά στα επίπεδα ινσουλίνης και των συσχετίσεων τους με άλλες παραμέτρους μεταξύ της ομάδας υπερτασικών που μέχρι ένα μήνα πριν έπαιρναν αντιυπερτασική αγωγή και της ομάδας που δεν είχε πάρει ποτέ.

Τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας της ομάδας Ε δεν βρέθηκαν να συσχετίζονται με τα επίπεδα των άλλων παραμέτρων, πλην οριακά με την ΔΑΠ (Πίν. 2).

Ο έλεγχος της συσχέτισης των ανεξαρτήτων παραμέτρων μεταξύ τους με τη μέθοδο Spearman Rank Correlations έδειξε θετική συσχέτιση της αλδοστερόνης με τη ρενίνη ($r = 0,53$, $p < 0,001$), της αλδοστερόνης και της ρενίνης με το ΔΜΑΚ ($r = 0,61$, $p < 0,001$ και $r = 0,34$, $p < 0,05$ αντίστοιχα), καθώς και αρνητική συσχέτιση της αλδοστερόνης και της ρενίνης με την HDL ($r = -0,44$, $p < 0,01$ και $r = -0,31$, $p < 0,05$ αντί-

Πίνακας 2. Συσχέτιση των τιμών της ινσουλίνης νηστείας ορού με τις τιμές βιολογικών παραμέτρων ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση και υγρών ατόμων (Pearson's Correlation Coefficiency)

	Υπερτασικοί n = 40	Ομάδα ελέγχου n = 20
Συστολική αρτηριακή πίεση	$r = 0,21$, $p = \text{NS}$	$r = 0,12$, $p = \text{NS}$
Διαστολική αρτηριακή πίεση	$r = 0,42$, $p < 0,01$	$r = 0,27$, $p = 0,07$
Καρδιακή Συχνότητα	$r = 0,24$, $p = \text{NS}$	$r = 0,18$, $p = \text{NS}$
Γλυκόζη νηστείας	$r = 0,21$, $p = \text{NS}$	$r = 0,19$, $p = \text{NS}$
HbA _{1c}	$r = 0,30$, $p = 0,08$	$r = 0,09$, $p = \text{NS}$
Δραστικότητα ρενίνης πλάσματος	$r = 0,35$, $p < 0,05$	$r = 0,17$, $p = \text{NS}$
Αλδοστερόνη ορού	$r = 0,54$, $p < 0,001$	$r = 0,14$, $p = \text{NS}$
Ολική Χοληστερόλη	$r = 0,18$, $p = \text{NS}$	$r = 0,09$, $p = \text{NS}$
Τριγλυκερίδια	$r = 0,36$, $p < 0,01$	$r = 0,12$, $p = \text{NS}$
VLDL Χοληστερόλη	$r = 0,33$, $p < 0,05$	$r = 0,09$, $p = \text{NS}$
LDL Χοληστερόλη	$r = 0,15$, $p = \text{NS}$	$r = 0,08$, $p = \text{NS}$
HDL Χοληστερόλη	$r = -0,43$, $p < 0,01$	$r = -0,08$, $p = \text{NS}$
Λόγος TC/HDL	$r = 0,38$, $p < 0,05$	$r = 0,05$, $p = \text{NS}$
Λόγος LDL/HDL	$r = 0,21$, $p = \text{NS}$	$r = 0,13$, $p = \text{NS}$
Λόγος HDL/LDL + VLDL	$r = 0,28$, $p = 0,6$	$r = 0,14$, $p = \text{NS}$
Αποπρωτεΐνη B-100	$r = 0,12$, $p = \text{NS}$	$r = 0,06$, $p = \text{NS}$
Αποπρωτεΐνη Α-I	$r = -0,31$, $p < 0,05$	$r = 0,10$, $p = \text{NS}$
Λόγος B-100/Α-I	$r = 0,19$, $p = \text{NS}$	$r = 0,06$, $p = \text{NS}$
Δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας	$r = 0,55$, $p < 0,001$	$r = 0,14$, $p = \text{NS}$
Δείκτης διαστολικής λειτουργίας αριστερής κοιλίας: Λόγος Ε/Α	$r = 0,19$, $p = \text{NS}$	$r = 0,11$, $p = \text{NS}$
Δείκτης μάζας σώματος	$r = 0,64$, $p < 0,001$	$r = 0,42$, $p < 0,01$
Λόγος περ. μέσης/περ. γοφών	$r = 0,46$, $p < 0,01$	$r = 0,35$, $p < 0,05$

στοιχα).

Συζήτηση

Σκοπός της μελέτης ήταν η ανεύρεση συσχετίσεων των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας του ορού με άλλες βιολογικές παραμέτρους ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση που σχετίζονται με την ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου, στα πλαίσια της διερεύνησης των μηχανισμών με τους οποίους η υπερινσουλιναμία, που οφείλεται σε αντίσταση στην ινσουλίνη, εμπλέκεται στην παθογένεση της νόσου αυτής, δεδομένου ότι επιδημιολογικές παρατηρήσεις τη θεωρούν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου^{1-6,26}.

Δεν είναι γνωστό εάν η υπερινσουλιναμία είναι η κυρίαρχη διαταραχή ή απλώς το αποτέλεσμα της αντίστασης στην ινσουλίνη, πάντως τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας (12 ωρών) αποτελούν μέγεθος που αντανακλά αξιόπιστα τη συγκεκριμένη διαταραχή του μεταβολισμού της ινσουλίνης²⁷. Η υπερινσουλιναμία αυτή πιθανώς δεν αποτελεί δευτεροπαθή απάντηση στην υπεργλυκαιμία, αλλά πιθανότατα αποτελεί κληρονομούμενη διαταραχή ή επίκτητη λόγω παχυσαρκίας.

Δεν αποτελούσε στόχο της μελέτης αυτής η διερεύνηση της υπόθεσης που θέλει την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη συνακόλουθη υπερινσουλιναμία να αποτελούν αιτιολογικό παράγοντα της ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης ή της αντίθετης που θέλει την αντίσταση στην ινσουλίνη αποτέλεσμα της υπέρτασης. Απλώς επελέγησαν ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση χωρίς σακχαρώδη διαβήτη για να μελετηθούν, επειδή παρουσιάζουν πολυάριθμους παράγοντες κινδύνου της ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου μεταξύ των οποίων και η αντίσταση στην ινσουλίνη, χωρίς όμως υπεργλυκαιμία, η οποία μπορούσε να επηρεάσει τις συσχετίσεις που θέλαμε να διερευνήσουμε. Η προηγούμενη λήψη αντιυπερτασικής αγωγής δεν φαίνεται να επηρεάζει τα ευρήματα, γιατί δεν διαπιστώθηκε διαφορά ανάμεσα σε αυτούς που έπαιρναν αγωγή (28/40) μέχρι και ένα μήνα πριν τη μελέτη και σε αυτούς που δεν είχαν πάρει ποτέ (12/40). Ούτε η χρονική διάρκεια της υπέρτασης φαίνεται να επηρεάζει τα αποτελέσματα, γιατί μελέτη με ασθενείς που πρόσφατα διαπιστώθηκε η υπέρταση²⁷ παρουσίασε ευρήματα, τουλάχιστον όσον αφορά τη συσχέτιση υπέρτασης με αντίσταση στην ινσουλίνη, παρόμοια

με τα δικά μας. Πάντως σύμφωνα με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης η αντίσταση στην ινσουλίνη και η συνακόλουθη υπερινσουλιναμία φαίνεται να συσχετίζεται θετικά με την αυξημένη διαστολική πίεση, την αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος, τα υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης ορού, τη δυσλιποπρωτεϊναιμία της αρτηριακής υπέρτασης, την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς και την παχυσαρκία κεντρικού τύπου.

Τα παραπάνω ευρήματα, όσον αφορά στη διαστολική αρτηριακή πίεση και στη διαταραχή του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών συμφωνούν με εκείνα προγενεστέρων μελετών^{11,13,14,28}.

Για την επίδραση της ινσουλίνης στη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος και τα επίπεδα αλδοστερόνης του ορού υπήρχαν μέχρι τώρα μεμωνωμένες ενδείξεις μόνο από μελέτες σε πειραματόζωα^{22,23}. Πρόσφατη (1992) μελέτη σε ανθρώπους, για πρώτη φορά διαπίστωσε συσχέτιση των επιπέδων της ινσουλίνης ορού νηστείας με τη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος και τα επίπεδα της αλδοστερόνης του ορού²⁹. Η συσχέτιση των επιπέδων ινσουλίνης με τις δύο αυτές παραμέτρους πιθανόν οφείλεται στην κατακράτηση Na που αυτή προκαλεί^{6,23}.

Όσον αφορά την επίδραση στη μάζα της αριστερής κοιλίας, οι μέχρι τώρα ενδείξεις από μελέτες σε πειραματόζωα θεωρούν ότι, εκτός από την απευθείας δράση της ινσουλίνης³⁰, είναι απαραίτητη η αύξηση των επιπέδων της αγγιωτενσίνης II³¹ και της αλδοστερόνης³² του ορού. Η επίδραση στη μάζα της αριστερής κοιλίας πιθανόν δεν σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλά φαίνεται να οφείλεται αποκλειστικά στα αυξημένα επίπεδα της ινσουλίνης, η οποία προκαλεί αύξηση του μεγέθους των μυοκαρδιακών ινών μέσω παραγωγού του γονιδίου της πρώιμης ανάπτυξης (Early Growth Response Gene - 1)³³. Η αυξητική δράση της αλδοστερόνης στο μυοκάρδιο φαίνεται ότι ασκείται απευθείας, χωρίς τη μεσολάβηση του υποδοχέα των κορτικοειδών τύπου 1, γιατί η δράση αυτή δεν αναστέλλεται από τον ανταγωνιστή της (σπειρονολακτόνη)^{32,34}. Η δράση αυτής καθαυτής της υπεργλυκαιμίας στην υπερτροφία της αριστερής κοιλίας αποκλείστηκε στη μελέτη αυτή, επειδή δεν περιλήφθηκαν διαβητικοί ασθενείς.

Η ραδιοενζυματική μέθοδος με την οποία προσδιορίστηκε η ινσουλίνη του ορού στη μελέτη αυτή, όπως οι περισσότερες που χρησιμοποιούνται, δεν μπορεί να τη διαχωρίσει από τις

προϊνσουλίνες με αποτέλεσμα αυτές να συνυπολογίζονται με την ινσουλίνη. Οι προϊνσουλίνες φαίνεται να είναι *in vitro* λιγότερο δραστικές βιολογικά από την ινσουλίνη και μπορεί να δίνουν την εντύπωση της υπερινσουλιναϊμίας, ενώ ουσιαστικά η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να συνοδεύεται από ανεπάρκεια ινσουλίνης, κατάσταση η οποία σε κυτταρικό επίπεδο δεν διαφέρει ουσιαστικά από την έλλειψη ινσουλίνης που παρατηρείται στον τύπου I σακχαρώδη διαβήτη³⁵. Το επιχείρημα αυτό χρησιμοποιείται από ερευνητές όπως ο Durrington, που πιστεύουν ότι η υπερινσουλιναϊμία δεν είναι αθηρωγόνος ή από άλλους που δίνουν κεντρικό ρόλο στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Αυτό όμως δεν καταργεί τελείως το ρόλο της υπερινσουλιναϊμίας, γιατί αφενός δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος ο ρόλος των προϊνσουλινών *in vivo*, κατά πόσο δηλαδή συμβάλλουν στην αθηρωσκληρωτική διαδικασία μέσω δυσλιποπρωτεϊναιμίας ή και απευθείας και αφετέρου γιατί στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι ο μοναδικός μηχανισμός πρόκλησης ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου δεν είναι η στεφανιαία αθηρωμάτωση, αλλά και η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς, με απευθείας δράση της υπερινσουλιναϊμίας ή μέσω πρόκλησης ή συντήρησης της ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης. Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, η οποία για πρώτη φορά με τη μελέτη αυτή συνδέεται άμεσα με την αντίσταση στην ινσουλίνη και τα αυξημένα επίπεδά της στον ορό, μπορεί να προκαλέσει ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου και αυξημένη καρδιακή νοσηρότητα ή θνητότητα ανεξάρτητα από το βαθμό και την έκταση της αθηρωσκληρωτικής στένωσης των στεφανιαίων αγγείων, όπως έδειξαν οι Cooper και συν.³⁶

Τα παραπάνω θα μπορούσαν να ερμηνευτούν ως εξής: συμπαθητικό και υπερινσουλιναϊμία έχουν σχέση αμοιβαίας διέγερσης. Η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα, που παρουσιάζουν αρκετοί υπέρταστικοί³⁷, μπορεί να προκαλέσει την αντίσταση στην ινσουλίνη³⁸ και αυτή, όταν αποτελεί πρωτοπαθή διαταραχή, μαζί με την υπερινσουλιναϊμία που προκαλεί και σε συνεργασία με άλλους παράγοντες, ένας από τους οποίους είναι η συμπαθητική διέγερση³⁹ την οποία προκαλεί⁴⁰, συμβάλλει στην εκδήλωση της αρτηριακής υπέρτασης^{41,42}. Η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα, ανεξάρτητα από την αιτία που την προκάλεσε, προκαλεί μέσω των β₁ αδρεργικών υποδοχέων του ρενινοεκκριτικού ιστού, αύξηση της δραστηριότητας της ρενίνης και αυτή

αύξηση των επιπέδων αλδοστερόνης και αγγειοτενσίνης II, ουσίες, που σε συνεργασία με την ινσουλίνη αυξάνουν την αρτηριακή πίεση και προκαλούν την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς. Οι δύο αυτές διαταραχές αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου⁴³. Το φαινόμενο μπαίνει σε φαύλο κύκλο, γιατί η σχέση όλων αυτών των ουσιών φαίνεται να διέπεται από θετικό παλίνδρομο ανατροφοδοτικό μηχανισμό που τελικά αυτονομείται⁴².

Κοινός εκλυτικός παράγοντας, σε κυτταρικό επίπεδο, της υπέρτασης και της αντίστασης στην ινσουλίνη, με τελική κατάληξη πολλές φορές τον τύπου II διαβήτη, μπορεί να είναι η διαταραχή της ενδοκυττάριας ομοιόστασης του Ca⁴⁴. Διαταραχή στη σύσταση της κυτταρικής μεμβράνης των λείων μυϊκών κυττάρων των αρτηριολίων και των τριχοειδών μπορεί να προκαλέσει αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και τελικά αρτηριακή υπέρταση⁴⁴. Η ίδια διαταραχή στα κύτταρα των γραμμωτών μυών μπορεί να προκαλέσει αντίσταση στην ινσουλίνη⁴⁵ με σειρά μηχανισμών που δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί. Αυτή προκαλεί περαιτέρω αύξηση του ενδοκυττάριου Ca, λόγω ελάττωσης της αποτελεσματικότητας της Ca²⁺-ΑΤΡάσης⁴⁵, που ρυθμίζει την έξοδο του Ca από το κύτταρο⁴⁶. Στο όλο σύστημα εμπλέκεται η αγγειοτενσίνη II, η οποία ακόμη και σε «φυσιολογικές» συγκεντρώσεις στο αίμα προκαλεί αυξημένη διείσδυση Ca στο κύτταρο⁴⁷. Τελικά δημιουργείται φαύλος κύκλος μεταξύ υπέρτασης και αντίστασης στην ινσουλίνη. Η διαταραχή αυτή των κυτταρικών μεμβρανών φαίνεται να σχετίζεται με κληρονομικούς παράγοντες, διαιτητικές συνήθειες και περιβαλλοντικές επιρροές⁴⁸, πιθανώς δε προκαλείται από διαταραχή της σύστασης της σε φωσφολιπίδια⁴⁹. Τελικά όλοι οι υπέρταστικοί δεν είναι υπερινσουλιναϊμικοί και όλοι οι παχύσαρκοι και οι διαβητικοί τύπου II, που είναι υπερινσουλιναϊμικοί, δεν πάσχουν από αρτηριακή υπέρταση. Προς ποιά κατεύθυνση θα εξελιχθεί η γενικότερη αυτή διαταραχή του μεταβολισμού, στην οποία πολλές φορές εμπλέκεται και η δυσλιποπρωτεϊναιμία, εξαρτάται από σειρά εξωγενών⁵⁰ και ενδογενών παραγόντων, με προεξάρχοντα αυτόν της κληρονομικότητας^{51,52}.

Η αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης φαίνεται ότι σχετίζεται και αυτή με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αθηρωσκληρωτικής στεφανιαίας νόσου, όπως προκύπτει από αναδρομική⁵² και προοπτικές μελέτες^{53,54}, καθώς και από πρόσφατη ανα-

σκόληση⁵⁵.

Η δυσλιποπρωτεϊναιμία της- αρτηριακής υπέρτασης οφείλεται τόσο στην αντίσταση στην ινσουλίνη όσο και στην υπερινσουλιναιμία⁵⁶. Η τελευταία προκαλεί αύξηση των τιμών των τριγλυκεριδίων και της VLDL, καθώς και ελάττωση της HDL, μέσω της δράσης της στην λιποπρωτεϊνική λιπάση, τη δραστηριότητα της οποίας εξαντλεί λόγω συνεχούς διέγερσης⁵⁷. Η δυσλιποπρωτεϊναιμία αποτελεί και αυτή ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου της ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου, προκαλώντας πρώιμη στεφανιαία αθηρωμάτωση⁵⁸.

Όλα τα παραπάνω εξηγούν εν μέρει την αδυναμία της αντιυπερτασικής αγωγής να ελαττώσει σημαντικά τη νοσηρότητα και θνητότητα από την ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου: παρεμβατικές μελέτες με β-αποκλειστές και διουρητικά δεν έδειξαν ελάττωση της επίπτωσης της ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου και του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε υπερτασικούς ασθενείς^{59,60}, ενώ η συχνότητα άλλων σοβαρών επιπλοκών της υπέρτασης ελαττώθηκε σημαντικά⁶¹. Αυτό αποδόθηκε σε δυσμενείς επιπτώσεις των β-αποκλειστών και των διουρητικών στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και λιποπρωτεϊνών, οι οποίες πιθανόν εξουδετερώνουν τα ευνοϊκά αποτελέσματα της ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης^{62,63}. Τα φάρμακα αυτά προκαλούν σημαντική επιδείνωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και αυξάνουν την υπερινσουλιναιμία μεταξύ άλλων^{21,64}.

Το πρακτικό συμπέρασμα της μελέτης είναι ότι οι β-αποκλειστές και τα διουρητικά δεν πρέπει να είναι φάρμακα πρώτης επιλογής για υπερτασικούς με αυξημένο σωματικό βάρος ή γνωστό σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, που κατά τεκμήριο είναι υπερινσουλιναιμικοί, με την έννοια ότι αυξάνουν τα επίπεδα ινσουλίνης του ορού και διατηρούν έτσι ένα επιπλέον παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου⁶⁵, που αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου των υπερτασικών (45%) ανεξαρτήτως αγωγής⁶⁶.

Στους ασθενείς αυτούς θα ήταν προτιμότερο να χορηγείται μονοθεραπεία με ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, οι οποίοι δεν ελαττώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη⁶⁷, πιθανώς λόγω παρεμπόδισης της εισόδου Ca από τους διαύλους του, ή ακόμη καλύτερα με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, οι οποίοι ελαττώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη συνακόλουθη υπερινσουλιναιμία^{27,68}, πιθανώς λόγω της αναστολής της αύξησης του ενδοκυττά-

ριου Ca που προκαλεί η αγγειοτενσίνη II, με ευεργετικά αποτελέσματα στο καρδιαγγειακό σύστημα⁶⁹.

Το κατά πόσον η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να συμβάλλει απευθείας στην παθογένεση της ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου, περιμένει επιβεβαίωση από τη βασική και την εφαρμοσμένη έρευνα. Με τη μελέτη αυτή πάντως, διαπιστώθηκε ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναιμία την οποία αυτή προκαλεί, συμβάλλει στην εκδήλωση της νόσου αυτής έμμεσα, ενισχύοντας γνωστούς ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου όπως η αρτηριακή πίεση, η δυσλιποπρωτεϊναιμία και η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς.

Abstract

Athyros V, Papageorgiou A, Avramides M, Doumas M, Zamboulis C, Kontopoulos A, Burikas G. Correlation of fasting serum insulin levels to biological parameters related to coronary heart disease in essential hypertensives. Hellen Diabetol Chron 1993; 6:1:46-57.

Insulin resistance causes endogenous hyperinsulinemia and is recognized as a coronary heart disease risk factor. This epidemiologic finding has not been yet studied sufficiently on clinical and experimental level. The purpose of this study was to investigate the effects of fasting serum insulin levels, which reflect insulin resistance, on blood pressure, heart rate, glucose levels, HbA_{1c}, plasma renin activity, serum aldosterone, serum lipoproteins and apoproteins, left ventricular mass index and diastolic function, body mass index and waist to hip ratio in 40 essential hypertensives of mean age 40.2 ± 9.6 years.

Serum insulin levels were found to correlate positively to plasma renin activity, serum aldosterone levels, plasma triglyceride and VLDL concentrations, left ventricular mass index, body mass index and waist to hip ratio. Negative correlations were found to plasma HDL and apoprotein A-I concentrations.

Insulin resistance contributes to the expression or enhances other pre-existing independent coronary heart disease risk factors: arterial hypertension, dyslipoproteinemia and left ventricular hypertrophy.

Βιβλιογραφία

1. Fontbonne AM, Eschwege EM. Insulin and cardiovascular disease. Paris Prospective Study. *Diabetes Care* 1991; 14: 461-9.
2. Mitchell BD, Stern MP, Haffner SM, et al. Risk factors for cardiovascular mortality in Mexican Americans and non-Hispanic Whites: the San Antonio Study. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 423-33.
3. McKeigue PM, Ferrie JE, Pierpoint T, Marmot MG. Association of early-onset coronary heart disease in South Asian Men with glucose intolerance and hyperinsulinemia. *Circulation* 1993; 87: 152-61.
4. Pyörälä K, Savolainen E, Kaukola S, Haapakoski J. Plasma insulin as a coronary disease risk factor: relationship to other risk factors and predictive value during 9 1/2 year follow up of the Helsinki policemen study population. *Acta Med Scand* 1985; 701 (Suppl 1): 38-52.
5. Stout RW. Insulin and atheroma. *Diabetes Care* 1990; 13: 631-54.
6. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94.
7. Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein HT, et al. Serum insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* 1966; June 18: 1336-7.
8. Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia and hypertension. *Diabetes Care* 1991; 14: 195-202.
9. Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity, and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-17.
10. Galay A, Felber JP, Jequier E, DeFronzo RA, Ferrannini E. Metabolic basis of obesity and noninsulin-dependent diabetes. *Diabetes Metab Rev*. 1988; 4: 727-47.
11. Ferrannini E, Haffner SM, Stern MP. Essential hypertension: An insulin resistant state. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (Suppl 5): 18-25.
12. Lucas CP, Estigarribia JA, Duran AL, Reaven GM. Insulin and blood pressure in obesity. *Hypertension* 1985; 7: 702-6.
13. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-606.
14. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-20.
15. Kaplan NM. Clinical hypertension. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990.
16. Wingard DL, Barrett-Connor E. Family history of diabetes and cardiovascular disease risk factors and mortality among euglycemic borderline hyperglycemic, and diabetic adults. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 943-58.
17. Stamler R, Stamler J, Rivadlinger WF, et al. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA* 1978; 240: 1407-10.
18. Isaksson H, Nygren A, Ostergren J. (Abstr) Arterial pressure, plasma renin activity, atrial natriuretic factor and sodium excretion during induced hyper- and hypoinsulinemia in therapy-resistant hypertensives. *J Hypertens* 1992; 10 (Suppl 4): 96.
19. Jarrett RJ. Is insulin atherogenic? *Diabetologia* 1988; 31: 71-5.
20. Melby JC. Primary aldosteronism. *Kidney Int* 1984; 26: 769-80.
21. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321: 868-73.
22. Seto S, Matsuo K, Kitamura S, et al. (Abstr). Augmentation of 2-kidney, 1-clip hypertension by chronic hyperinsulinemia independent of salt-retention and sympathetic stimulation. *J Hypertens* 1992; 10 (Suppl 4): 37.
23. Takahashi N, Abe K, Kudo K, et al. (Abstr). Insulin stimulates luminal Na-H exchange in rabbit proximal tubules. *J Hypertens* 1992; 10 (Suppl 4): 58.
24. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-8.
25. Genovesi-Ebert A, Marabotti C, Palombo C, et al. Left ventricular filling: relationship with arterial blood pressure, left ventricular mass, age, heart rate and body built. *J Hypertens* 1991; 9: 345-53.
26. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett R, Keen H. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. *Lancet* 1980; 1: 373-6.
27. Lithell H, Pollare T, Berne C. Insulin sensitivity in newly detected hypertensive patients: Influence of captopril and other antihypertensive agents on insulin sensitivity and related biological parameters. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15(Suppl 5): 46-52.
28. Mancini M, Strazzullo P, Ferrara A, Ragone E. Arterial hypertension and metabolic abnormalities. In: van Zwieten PA, Mancia G, Brodde OE, eds. Hypertension atherosclerosis and lipids. London, Royal Society of Medicine Services, 1992: 1-6.
29. Lind L, Lithell H, Wide L, Ljunghall S. (Abstr). HDL-cholesterol and renin-aldosterone system in human hypertension. XI International Symposium on drugs affecting lipid metabolism. Florence, Italy, May 1992: 21.
30. Naves L, Nounkas J, Oberdorf S, Vetter H. (Abstr). Potential growth factors in myocardial hypertrophy. *J Hypertens* 1992; 10 (Suppl 4): 126.
31. Predel HG, Resink TJ, Hahn AWA, Buchler FR. (Abstr). Co-operation of cyclical stretch, angiotensin II and insulin: Differential growth responses in WKY- and SHR-vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 1992; 10 (Suppl 4): 4.
32. Brilla CG, Zhou G, Weber KT. (Abstr) Aldosterone stimulation of collagen synthesis in cultured cardiac fibroblasts. *J Hypertens* 1992; 10 (Suppl 4): 7.
33. Naves L, Nounkas J, Vetter H. (Abstr) Insulin induces

- myocardial hypertrophy via the Early Growth Response Gene-1. *Eur Heart J* 1992; 13: 325 S.
34. Wehling M, Christ M, Theissen K. (Abstr). Membrane receptors of aldosterone: a new pathway for cardiovascular effects of steroids. *Eur Heart J* 1992; 13: 251 S.
 35. Durrington PN. Is insulin atherogenic? *Diabetic Medicine* 1992; 9: 597-600.
 36. Cooper RS, Simmonds BE, Castaner A, Santhanam V, Ghali J, Mar M. Left ventricular hypertrophy is associated with worse survival independent on ventricular function and number of coronary arteries severely narrowed. *Am J Cardiol* 1990; 65: 441-5.
 37. Reid JL. The autonomic nervous system and hypertension. In: Weatherall DJ, ed. *Advanced Medicine*. London: Royal College of Physicians of London, Pitman Medical Publications, 1979: 70-9.
 38. Harrap SB, Watt GCM, Fraser R, Beasall G. (Abstr). Abnormal catecholamine response during an oral glucose tolerance test in young adults with genetic predisposition to high blood pressure. *J Hypertens* 1992; 10 (Suppl 4): 35.
 39. Igarashi A, Takata S, Shimakura A, et al. (Abstr). Effects of insulin on sympathetic nervous system in man. *J Hypertens* 1992; 10 (Suppl 4): 35.
 40. Daly PA, Landsberg I. Hypertension in obesity and NIDDM: Role of insulin and sympathetic nervous system. *Diabetes Care* 1991; 14: 240-98.
 41. Shen DC, Shien SM, Futh MT, Wu DA, Chen YDI, Reaven GM. Resistance to insulin-stimulated-glucose uptake in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 580-3.
 42. Reaven GM, Hoffman BB. Hypertension as a disease of carbohydrate and lipoprotein metabolism. *Am J Med* 1989; 87 (Suppl 6A): 2-6.
 43. Levy J, Zemel MB, Sowers JR. Role of cellular calcium metabolism in abnormal glucose metabolism and diabetic hypertension. *Am J Med* 1989; 87 (Suppl 6A): 7-16.
 44. Beutler E, Saeks P, Kuhl W. Erythrocyte sodium-potassium-ATPase and obesity. *N Engl J Med* 1982; 302: 803-9.
 45. Levy J, Reid I, Halstad L, et al. Abnormal cell calcium concentrations in cultured bone cells obtained from femurs of obese and non-insulin-dependent diabetic rats. *Calcif Tissue Int* 1989; 44: 13-7.
 46. Boyle AB. Control, modulation and regulation of cell calcium. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1981; 90: 113-53.
 47. Alexander RW, Brock TA, Gimbrone MA Jr, Rittenhouse SE. Angiotensin increases inositol triphosphate and calcium in vascular smooth muscle. *Hypertension* 1985; 7: 447-51.
 48. Wehling M, Theissen K. Altered calcium metabolism in red blood cells of hypertensives: persistent marker or sequel of essential hypertension? *Klin Wochenschr* 1987; 65: 769-72.
 49. Werten GB, Hously MD, Metcalfe JC, Birdsall NJM. Cholesterol is excluded from the phospholipid annulus surrounding an active calcium transport protein. *Nature* 1975; 255: 684-7.
 50. Hilton PJ. Na⁺ transport in hypertension. *Diabetes Care* 1991; 14: 233-40.
 51. Ferrannini E, DeFronzo RA. The association of hypertension, diabetes, and obesity: a review. *J Nephrol* 1989; 1: 3-15.
 52. Brunner HR, Laragh JH, Bear L, et al. Correlation between plasma renin levels and incidence of heart attacks and strokes. *N Engl J Med* 1972; 286: 441-7.
 53. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, et al. Preliminary report of the incidence of CHD in hypertensive patients with low plasma renin activity. *Circulation* 1989; 80: (Suppl II): 101-5.
 54. Alderman MH, Madhavan S, Wei PH, et al. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1991; 324: 1098-1104.
 55. Dzau VJ. Renin and myocardial infarction in hypertension. *N Engl J Med* 1991; 324: 1128-30.
 56. Erkelens DW. Syndrome X: New score for an old melody. In: van Zwieten PA, Mancía G, Brodde OE, eds. *Hypertension atherosclerosis and lipids*. London: Royal Society of Medicine Services, 1992: 7-10.
 57. Groop LC, Bonadonna RC, Del Prato S. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus: evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest* 1989; 84: 205-13.
 58. Simons LA. Interrelations of lipids and lipoproteins with coronary heart disease mortality in 19 countries. *Am J Cardiol* 1986; 57 (Suppl G): 5-10.
 59. MacMahon SW, Macdonald GJ. Antihypertensive treatment and plasma lipoprotein levels. The associations in data from a population study. *Am J Med* 1986; 80 (Suppl A): 40-7.
 60. Report by the Management Committee. The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. *Lancet* 1980; 1: 1261-7.
 61. Zanchetti A. Treatment goals in hypertension. *Am J Med* 1984; 76: 1-3.
 62. MacMahon SW, Cutler JA, Furberg CD, Dayne GH. The effects of drug treatment for hypertension on morbidity and mortality from cardiovascular disease. A review of randomised controlled trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1986; 29 (Suppl 1): 99-118.
 63. Collins R, Peto R, McMahon SW, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Short term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
 64. Pollare T, Lithell H, Sellinus I, Berne C. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomised double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *Br Med J* 1989; 298: 1152-7.
 65. Black HR. The coronary artery disease paradox: The role of hyperinsulinemia in insulin resistance and implications for therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15

- (Suppl 5): 26-38.
66. *Kaplan NM*. Systemic hypertension: Therapy. In: Braunwald E, ed. Heart Disease. 4th ed. Philadelphia, Saunders Co, 1992; vol 1: 853-74.
67. *Pollare T, Lithell H, Morlin C, et al*. Metabolic effects of diltiazem and atenolol: Results from a randomised, double-blind study with parallel groups. *J Hypertens* 1989; 7: 551-9.
68. *Weinberger MH*. Metabolic advantages of ACE inhibition in combined therapy for hypertension. *Cardiovasc Rev Rep* 1987; 4: 24-7.
69. *Hollenberg NK*. Management of hypertension: Considerations involving cardiovascular risk reduction. *J Hypertens* 1990; 15 (Suppl 5): 73-8.