

Hiperinsülineminin Aterosklerotik Kalp Hastalığında Rolü*

THE ROLE OF HYPERINSULINEMIA IN A THEROSCLEROTIC HEART DISEASE

Dr.Hatice Sebüa DÖKMETAŞ, Dr.Rüştü SERTER, Dr.Necdet ÜNÜVAR,
Dr.Sani N. MURAT, Dr.Yeşim BAYANOĞLU, Doç.Dr.Yalçın ARAL

SB Ankara Hastanesi, 2. iç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, ANKARA

ÖZET

19 erkek ve 6 kadından oluşan, diabetes mellitus tanısı almamış, aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) olan olgu grubumuzda oral glikoz tolerans testi (OGTT) ile kan şekeri ve insülin, ayrıca açlık C-peptid, trigliserid, total kolesterol, fosfolipid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. İnsülinin diğer risk faktörleri ile ilişkisi araştırıldı. Olgularda hiperinsülineminin varlığı yanında açlık ve OGTT ile bakılan kan şekeri ve açlık C-peptid düzeylerinin kontrollere göre yüksek olduğu gözlemlendi. Hipertansif olgularda insülin düzeyi belirgin yüksekti. Hiperinsülinemi ile VLDL, trigliserid düzeyleri arasında pozitif, HDL/VLDL oranı arasında ise negatif korelasyon saptandı. Mutlak hiperinsülinemi saptanmaması halinde insülin/ glikoz ve C-peptid/glikoz değerlerinde gözlenen yükseklikler ASKH olan olgularda relatif olarak hiperinsülineminin varlığını ortaya koymaktadır. Hiperinsülineminin ASKH için diğer risk faktörleriyle de ilişkili olarak primer bir risk faktörü olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, ASKH'da risk faktörleri, Oral glikoz tolerans testi, insülin rezistansı, Hiperinsülinemi

T Klin Kardiyoloji 1993, 6:266-271

Aterosklerozun gelişmesinde birçok faktörün rolünün olduğu bilinmektedir. Yakın zamanlarda hiperinsülineminin aterosklerotik kalp hastalığı ile ilişkili olabileceği klinik gözlemler ve deneysel çalışmalar sonucunda gösterilmeye çalışıldı (1-6). Birçok araştırmada, insülin

Geliş Tarihi: 26.1.1993

Kabul Tarihi: 20.12.1993

Yazışma Adresi: Dr.Hatice Sebüa DÖKMETAŞ
SB Ankara Hastanesi, 2. iç Hastalıkları,
Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği,
ANKARA

* 1992 Ulusal Endokrinoloji ve Diabet Kongresinde (BURSA) tebliğ edilmiştir.

266

SUMMARY

In our subjects of 19 men and 6 women with atherosclerotic heart disease who weren't previously diagnosed as diabetes mellitus, blood glucose and insulin levels after oral glucose tolerance test (OGTT) and also fasting C-peptide, triglyceride, total cholesterol, phospholipid, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL) and very low density lipoprotein (VLDL) levels are compared with those of the control group. In these subjects, besides hyperinsulinemia, blood glucose levels in fasting and after OGTT, and fasting C-peptide levels were higher than those of the control group. Hyperinsulinemia showed a positive correlation with VLDL, triglyceride levels and an inverse correlation with HDL/VLDL ratio. When absolute hyperinsulinemia doesn't found high levels observed in insulin/glucose and C-peptide/glucose values in cases of atherosclerotic heart disease show the existence of relative hyperinsulinemia. We concluded that hyperinsulinemia, in relation with other risk factors, may be a primary risk factor for atherosclerotic heart disease.

Keywords: Atherosclerosis, Risk factors in atherosclerotic heart disease, insulin resistance, Hyperinsulinemia, Oral glucose tolerance test

Turk J Cardiol 1993, 6:266-271

direnci (Periferik dokularda insülin aktivitesine karşı azalmış duyarlılık) ve kompensatuar hiperinsülineminin, artmış VLDL-trigliserid, azalmış HDL-Kolesterol seviyeleri (7-10) ve hipertansiyon (11-17) ile ilişkisinin gösterilmesi, ateroskleroza giden yolda hiperinsülineminin rolünü daha iyi vurguladı. Epidemiyolojik çalışmalardan, Helsinki Polisler Çalışmasında OGTT uygulanan sağlıklı bireyler 9.5 yıl takip edilmiş, plazma insülini en yüksek bulunan %10'unda olanlarda ASKH insidansı yüksek bulunmuştur (18). Paris Prospektif Çalışmasında. OGTT yapılan sağlıklı bireylerin açlık ve 2. saat insülin değerlerinin 11 yıllık takip sonunda gelişen ASKH'a bağlı ölümlerle önemli ilişkisi olduğu gözlenmiştir (19).

T Klin Kardiyoloji 1993, 6

Biz bu çalışmamızda, hiperinsulineminin ASKH ile ilişkisini retrospektif olarak inceledik. Bunu yaparken de sınırda yüksek insulin düzeylerinin anlamlılığını, insulin/glikoz değerlerini hesaplayarak ortaya koyup koymayacağımızı araştırdık. Hiperinsulineminin ASKH'nın belirlenmiş risk faktörleri olan sigara, ailevi erken ASKH hikayesi, obezite, dislipoproteinemi ve hipertansiyon ile ilişkisini irdelemeye çalıştık,

MATERYEL VE METOD

Yaşları 28-75 arasında olan (ortalama 55.8) 19 erkek ve 8 kadın hasta çalışma grubumuzu oluşturdu. Bu olgularda bazal düzeyde ASKH (ASKH hikaye ve bulgusu, EKG'de geçirilmiş miyokard infarktüsü veya belirgin iskemik bulgusu) mevcuttu. Çalışmaya ASKH'nın akut fazındaki hastalar (Akut miyokard infarktüsü veya instabil angina pectoris) dahil edilmedi. Kontrol grubu, ortalama yaşı 53.4 olan sağlıklı 63 erkek ve 37 kadından oluşturuldu. Diabetes mellitus tanısı olan olgular çalışma dışı tutuldu. Olguların "body mass index"i (BMI) (kg/m^2) hesaplandı. BMI' 27'nin üstünde olanlar obez olarak kabul edildi. 8 saatlik gece açlığını takiben HDL, LDL, VLDL, total kolesterol, fosfolipid, trigliserid, C-peptid, açlık kan şekeri ve açlık plazma insulin düzeylerine bakmak için kan örnekleri alındı. Daha sonra orai 75 gr glikoz verildi ve takibeden 1., 2. ve 3. saatlerde kan şekeri ve plazma insulin düzeyleri için kan örnekleri alındı ve tüm tetkikler çift çalışıldı.

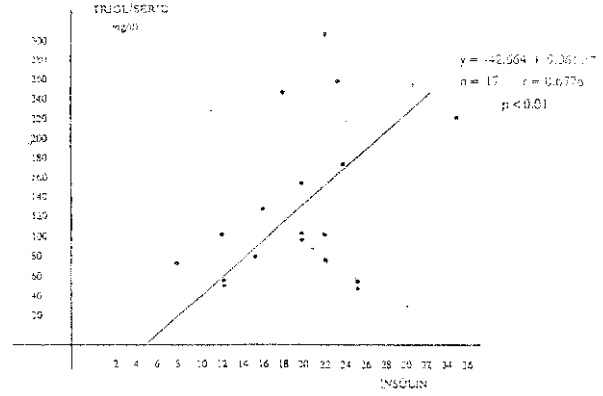
Olgu grubu kendi içerisinde: 1- Ailesinde ASKH olan ve olmayanlar, 2- Sigara içen ve içmeyenler, 3- BMI' 27'nin altında ve 27'nin üstündeki olgular, 4- Trigliseridi 175 mg/dl'nin altında ve bu değer üzerinde olanlar, 5- Hipertansif olan ve olmayanlar şeklinde gruplandırılarak araştırılan parametreler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ayrıca "açlık insulin", "açlık insulin/glikoz", "2. saat insulin" ve "2. saat insulin/glikoz" değerlerinin diğer çalışma parametreleri ile korelasyonu araştırıldı. İstatistiksel analizler "Microsta" istatistik programı ile uygun parametrik ve non-parametrik testler kullanılarak bilgisayarda yapıldı.

SONUÇLAR

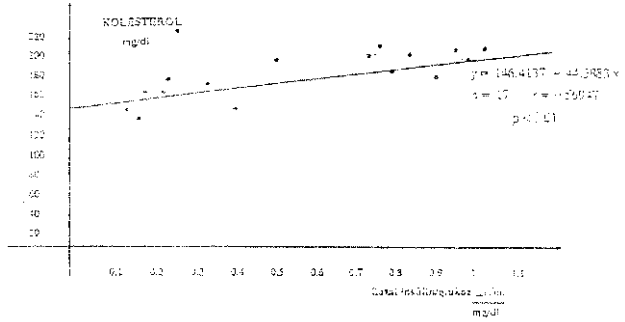
Ortalama boy 166.4 ± 7.2 cm, ağırlık 74.5 ± 14.3 kg, BMI 26.6 ± 4.9 olarak saptanan olgularımızın 8'inde (%32) ailevi ASKH anamnezi, 13'ünde (%52) sigara içme alışkanlığı bulunuyordu. 10 olguda (%40) hipertansiyon saptanmış olup, 12 olguda (%48) kronik miyokard infarktüsü saptanmıştır.

Olgu grubumuzda açlık insulin düzeylerinin; açlık C-peptid, açlık C-peptid/glikoz, fosfolipid, HDL, HDL/LDL ve HDL/VLDL değerleriyle anlamlı korelasyona sahip olmamasına ($p > 0.05$) karşın total kolesterol ile ($p < 0.05$) ve trigliserid düzeyleri ile ($p < 0.01$) anlamlı pozitif korelasyon gösterdiğini saptadık (Şekil 1). Glikoz düzeyinin insulin düzeyleri üzerine pozitif feed-back yoluyla yapabileceği yanıtıcı etkiyi ortadan kaldırmak için açlık insulin/glikoz değerlerini hesaplayarak korelas-

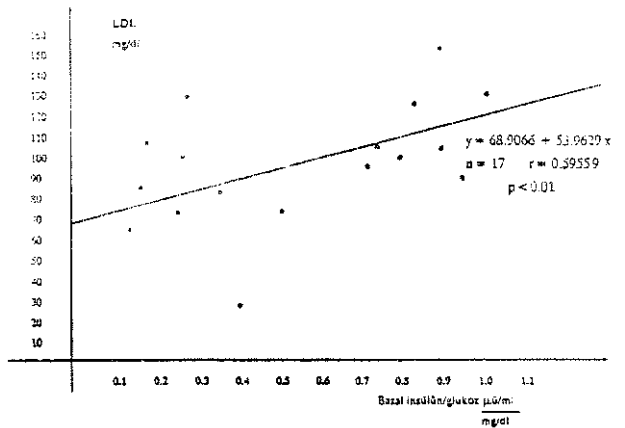
yon araştırmamızı tekrarladık. Açlık insulin/glikoz değerlerini hesaplayarak korelasyon araştırmamızı tekrarladık. Açlık insulin/glikoz değerlerinin açlık C-peptid/glikoz, total kolesterol, trigliserid, LDL ve VLDL ile anlamlı ($p < 0.01$) pozitif korelasyon gösterdiğini belirledik (Şekil 2,3). Benzer şekilde 2. saat insulin düzeyleri VLDL değerleri ile anlamlı pozitif ($p < 0.05$) (Şekil 4); HDL/VLDL değerleri ile ise anlamlı negatif ($p < 0.05$)



Şekil 1. Bazal insulin ile Trigliserid düzeylerinin korelasyonu



Şekil 2. Bazal insülin/glukoz X Kolesterol korelasyonu

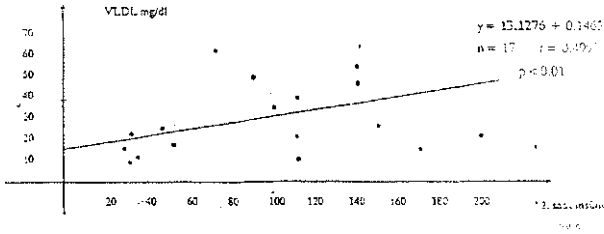


Şekil 3. Bazal insülin/glukoz X LDL korelasyonu

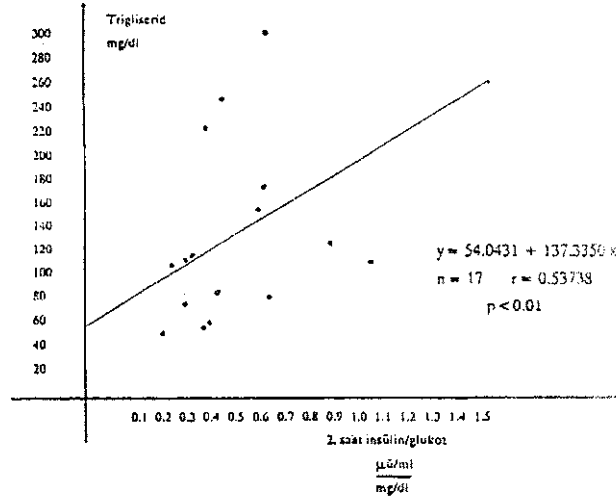
korelasyon göstermiştir. "2. saat insulin/glikoz" değerlerinin HDL/VLDL düzeyleri ile ($p<0.01$) anlamlı pozitif korelasyon gösterdiğini saptadık (Şekil 5,6).

Olgu grubumuzun kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 1'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

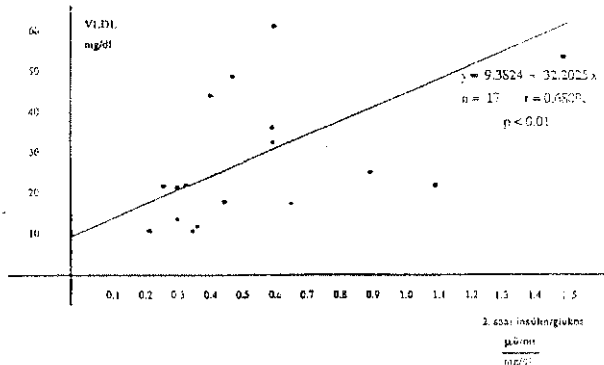
Olgu grubumuzda ailesinde erken ASKH anamnezi olanlarda C-peptid düzeyi ortalaması (4.95 ± 1.55 ng/dl) ASKH anamnezi olmayanlara göre (2.90 ± 1.66 ng/dl) yüksek bulundu ($t=2.48$ $p<0.01$). Diğer parametrelerde bu gruplar arasında fark saptanmadı. Sigara içenlerde içmeyenlere göre parametrelerimizde anlamlı fark saptanmadı. Obez olgularda açlık insülin düzeyi (26.2 ± 13.8 uü/ml) non-obez olgulara (16.4 ± 5.6 uü/ml)



Şekil 4. 2. saat insülin X VLDL korelasyonu



Şekil 5. 2. saat insülin/glukoz X Trigliserid korelasyonu



Şekil 6. 2. saat insülin/glukoz X VLDL korelasyonu

göre anlamlı olarak ($t= 2.33$ $p<0.05$) yüksek, diğer parametreler arasında anlamlı bir fark yoktu.

Hastalarımızı trigliserid düzeyine göre (trigliseridi 175 mg/dl'nin altında ve üstünde olanlar) gruplandırarak değerlendirdiğimizde, hipertrigliseridemik grup ile trigliserid düzeyi normal olan grup Tablo 2'de karşılaştırılmıştır. Tabloda olmayan parametrelerde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

ASKH olan olgu grubumuzu hipertansiyonun mevcudiyetine göre gruplandırdığımızda kan şekeri değerlerinde ve glikoz uyarısını takip eden insülin değerlerinde belirgin bir fark saptanmamışken, açlık insülin değeri hipertansif grupta (26.7 ± 14.5 uü/ml) normotansif grubu göre (17.4 ± 6.7 uü/ml) anlamlı olarak yüksekti ($t=2.16$ $p<0.05$). İnsulin/glikoz düzeyi açlıkta (hipertansiflerde 0.307 ± 0.129 , normotansiflerde 0.144 ± 0.069 , $t=4.91$ $p<0.01$) ve 2. saatte (hipertansiflerde 0.784 ± 0.437 , normotansiflerde 0.499 ± 0.248 , $t=2.37$ $p<0.01$) hipertansif grupta yüksek bulunurken 1. ve 3. saatlerde belirgin bir fark saptanmamıştır. Yine hipertansif grupta normotansif gruba göre trigliserid ($186.0\pm 84.6/134.2\pm 72.7$ mg/dl, $t=2.51$ $p<0.05$) ve VLDL ($37.4\pm 18.0/20.4\pm 9.8$ mg/dl, $t=2.50$ $p<0.05$) düzeyleri yüksek belirlenmiştir. Diğer parametrelerde bu iki grup ortalaması arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışma, insülin direncinin ve sonuçta oluşan hiperinsulineminin ASKH etyopatogenezinde, çeşitli risk faktörlerinin de nedeni olarak, temel bir rol oynayabileceği görüşüne dayanmaktadır. Kan şekeri düzeylerinin ASKH olan olgularda hem açlıkta hem de glikoz uyarısı sonrasında kontrol grubuna göre yüksek bulunması aterosklerotik bireylerdeki glikoz intoleransını, bir başka deyişle diyabet eğilimini ortaya koymaktadır. Kan şekeri yüksekliğini ASKH için risk faktörü olduğu bilinmektedir (20).

OGTT'de açlık ve 1. ve 3. saatlerde, ASKH olan vakalarımızda tespit ettiğimiz insülin düzeylerindeki yükseklik giriş bölümünde bahsedilen geniş çaplı araştırmalardaki sonuçlarla uyumludur (18,19). Hastalarımızda açlık C-peptid düzeyinin de yüksek bulunması bu verilerimizi desteklemiştir. Plazma glikoz düzeylerinin insülin üzerine pozitif feed-back etkisi ile meydana çıkabilecek yanıltıcı sonuçları ortadan kaldırabilmek amacıyla birim plazma glikoz düzeyi başına saptanan insülin oranını hesapladığımızda görülmüştür ki; olgu grubundaki insülin yüksekliği, insülin/glikoz ve C-peptid/glikoz değerlerindeki artış ile daha da anlamlı olarak ortaya çıkmaktadır (Tablo 1). insülin, C-peptid ve kan şekeri düzeyleri birarada yorumlanırsa, olgularda bir insülin direncinin varlığı açık olarak görülecektir. İnsülin direncinin aterosklerozun etyopatogenezindeki rolünün direkt etkiyle mi, diğer risk faktörleri ile etkileşerek mi olduğu hususu henüz tam aydınlatılamamıştır.

Tablo 1. ASKH olanların kontrol grubu ile karşılaştırılması

		ASKH'lı Grup (n=25)	Kontrol Grubu (n=100)	t	P
Kan şekeri (mg/dl)	Açlık	109.3±33.7	95.5±9.7	3.56	<0.01*
	1. saat	188.4±58.0	161.0±41.0	2.87	<0.01*
	2. saat	178.2±80.5	140.5±30.2	3.82	<0.01*
	3. saat	118.0±51.2	95.7±9.2	4.09	<0.01*
insulin (m/ml)	Açlık	21.1±15.0	15.0±5.0	4.13	<0.01*
	1. saat	147.0±6.9	94.8±50.8	3.19	<0.01*
	2. saat	96.6±54.2	91.0±37.5	0.61	<0.05
	3. saat	54.4±32.4	21.5±8.2	8.92	<0.001*
in s/g li koz	Açlık	0.210±0.12	0.141±0.03	4.72	<0.01*
	1. saat	0.755±0.30	0.553±0.31	2.81	<0.01*
	2. saat	0.590±0.36	0.515±0.15	1.56	>0.05
	3. saat	0.483±0.23	0.198±0.06	10.5	0.0001*
C-peptid (ng/dl)		3,624±1.87	2.400±0.80	4.57	<0.01*
C-peptid/glikoz		0.037±0.029	0.022±0.006	4.64	0.01*
Trigüserid (mg/dl)		154.4±77.6	112.5±26.2	4.45	<0.05
VLDL (mg/dl)		27.44±15.8	18.0±5.0	4.97	<0.01*
HDL (mg/dl)		29.62±6.9	60.0±15.0	8.18	<0.01*
HDL/LDL		0.356±0.288	0.459±0.009	3.68	<0.01*
HDL/VLDL		1.42±0.86	3.33±0.41	14.4	0.0001*

Tablo 2, Trigliseridi yüksek ve normal olan ASKH'lı olgu gruplarının karşılaştırılması

		Trigl.<175 mg/dl (n=14)	Trigl>175 mg/dl (n=11;	t	P
Trigüserid	(mg/dl)	96.7±32.8	229.5±47.0	7.97	<0.001
Kan şekeri (mg/dl)	Açlık	109.8±37.3	108.3±23.9	0.11	>0.2
	1. saat	109.8±37.3	176.5±55.0	3.23	<0.01*
	2. saat	194.5±93.1	164.7±67.9	0.85	>0.2
	3. saat	109.3±39.7	133.0±70.6	0.94	>0.2
BMI (kg/m ²)		24.6±5.1	29.4±3.8	2.47	<0.05*
Açlık İnsülin	(pü/ml)	17.3±5.1	27.1 ± 14.8	2.21	<0.05*
Fosfolipid	(mg/dl)	165.9±42.6	201.1±48.4	2.55	<0.05*
Kolesterol	(mg/dl)	177.9±22.4	217.4±35.3	3.27	<0.01*
VLDL	(mg/dl)	18.5±6.1	48.8±9.6	7.83	<0.001*
C-peptid/glikoz		0.041 ±0.033	0.155±0.212	1.85	0.05*
HDL/VLDL		1.717±0.856	0.732±0.308	2.47	<0.05*

ASKH olan grupta VLDL, trigüserid düzeylerinin yüksekliğine karşın HDL, HDL/LDL ve HDL/VLDL değerlerinin düşüklüğünün tespit edilmiş olması önemli bir risk tablosunu ortaya koymuştur (Tablo 1). Şilomikronların ve VLDL'nin periferik yıkımından sorumlu Lipoprotein Lipaz enzim aktivitesinin ana belirleyicisi ve uyarıcı olarak bilinen insulinin bu artışına karşın gelişen dislipidemi tablosu insulin direncinin bir başka delili olarak kabul edilmelidir.

Ailesinde erken ASKH anamnezi bulunan bireylerde bulunmayanlara oranla C-peptid düzeylerinde saptadığımız yükseklik insulin direncinin genetik olduğu düşüncesini akla getirmektedir. ASKH için önemli bir risk faktörü olduğu bilinen sigarayı içen ve içmeyen olgularımıza ait parametreler arasında anlamlı bir fark

saptanmamış olması bu faktörün kendi başına bağımsız bir risk etkeni olduğunu desteklemektedir.

Obez olgularımızda insulin düzeylerinin açlıkta anlamlı yüksekliğine karşın glikoz uyarısını izleyen saatlerdeki değişimler arasındaki farkın anlamsız olması dikkatimizi çekti. Trigliseridi yüksek olgularda BMI'nin diğer gruba göre artmış olması obezite ve dislipideminin birlikteliğini desteklemektedir. Bu grupta açlık insulin ve C-peptid/glikoz değerlerinin yüksekliği hiperinsulinemini varlığını göstermektedir (Tablo 2).

İnsulin direncinin bir manası insulin etkinliğinin azlığıdır. Lipoprotein Lipaz aktivitesinin azalması sonucu yavaş katabolizma nedeniyle VLDL-trigliserid seviyesi artacaktır (10). İnsulin direncinin bir sonucu hiperinsulinizmdir. İnsulinin periferik etkilerindeki direncin hepatic

etkilerinde söz konusu olmadığı düşünülürse, hiperinsulinizmin karaciğerde VLDL üretimini artırması ikinci bir hipertrigliseridemi mekanizması olarak ortaya çıkabilir (7). İnsulin ve insulin/glikoz değerlerinin HDL/VLDL oranı ile tespit edilen negatif korelasyonunun VLDL'nin artması ile ilişkili olduğu, insülinin davranışındaki bozukluğun kolesterolde ziyade trigliserid seviyesinden zengin HDL partiküllerinin artması, HDL'nin kolesterol uptake kapasitesinin ve antiaterojenik gücünün azalması ile sonuçlandığı düşünülmektedir (21).

Hipertansif grupta VLDL-trigliserid, açlıkta insulin ve insulin/glikoz, 2. saatte ise insulin/glikoz değerleri yüksek bulundu. Bu da kan basıncı yüksek olanlarda normotensiflere göre daha yüksek insulin seviyesi olduğunu belirten yayınlarla paraleldir (11,12). İnsülinin renal tübüler sodyum reabsorpsiyonunu ve proksimal tübülde volem reabsorpsiyonunu artırabileceği gösterilmiştir (22-24). Hiperinsulinemide plazma katekolamin konsantrasyonlarında, plazma glikoz konsantrasyonlarından bağımsız olarak yükselme bildirilmiştir (25,26). Reaven (3) 1988'de "sendrom X"i şöyle tanımladı: İnsulin uyarılı glikoz uptake'ne direnç, glikoz intoleransı, hiperinsulinemi, VLDL-trigliserid seviyesinin artması, HDL-kolesterol seviyesinin azalması ve hipertansiyon. Yapılan çalışmalarda Zavaroni ve arkadaşları (27), sendrom X'i artmış ASKH riski ile birlikte ele alınması gerektiğini sonucuna varmışlardır. Çeşitli yönleriyle tartışığımız olgu grubumuzdan elde ettiğimiz sonuçların yorumlanması bizi sendrom X kavramına götürmüştür.

ASKH olan olgu grubumuzda açlık insulin düzeyleri ile risk faktörü olan iki parametre arasında (kolesterol ve trigliserid) korelasyon görülürken, açlık insulin/glikoz oranı temel alınarak bu korelasyon tekrar irdelendiğinde korele olan parametre sayısındaki artış dikkat çekicidir: Kolesterol, LDL, VLDL, trigliserid, anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. Bu bulgular da insulin direnci ve mutlak hiperinsulinemi kadar relatif hiperinsulineminin de bu olguların etyopatogenezinde önemli rolü olduğunu ve birim glikoz başına insulin düzeyinin araştırılması gerektiğini göstermektedir, OGTT 2. saat insulin düzeyleri VLDL ile pozitif, HDL/VLDL ile negatif korelasyon gösterirken 2. saat insulin/glikoz değerleri HDL/VLDL ile negatif, fosfolipidler, trigliserid ve VLDL düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu sonuçlar hiperinsulinemnin diğer risk faktörleriyle olan önemli ilişkisini ve ateroskleroz etyopatogenezinde yerini göstermesi bakımından önemlidir.

SONUÇ

Diabetes mellitus tanısı almamış ASKH olgularında gerek açlık, gerekse OGTT sırasında kan şekeri düzeyleri; açlık ve 1. ile 3. saat insulin düzeyleri ve insulin/glikoz değerleri, açlık C-peptid ve C-peptid/glikoz değerleri kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. **Bu** bulgular açık olarak ASKH'da hiperinsulinemnin **bu** dirence reaktif olarak geliştiğini ortaya koy-

maktadır. Mutlak hiperinsulinemi saptanmaması halinde bile, insulin/glikoz ve C-peptid/glikoz değerlerinde gözlenen değişiklikler ASKH olan olgularda relatif olarak hiperinsulineminin varlığını ortaya koymaktadır. Hiperinsulineminin diğer risk faktörleriyle de korelasyon içinde olduğunu gördük. Bu durumda, insulin direncinin ateroskleroz etyopatogenezindeki rolünün direkt etkiyle mi, yoksa diğer risk faktörleri ile etkileşerek mi olduğu, açıklanması gereken nokta olarak karşımıza çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Stout RW. Insulin and atheroma. 20 yr perspective. *Diabetes Care* 1990; 13:631-54.
2. Young IR, Stout RW. Effects of insulin and glucose with the cells of the arterial wall, interaction of insulin with dibutyl cyclic AMP and low density lipoprotein in arterial cells. *Diab Metab* 1987; 13:301-6.
3. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1495-507.
4. Jarret RJ. Is insulin atherogenic? *Diabetologia* 1988; 31:71-5.
5. Duclmetiere P, Eschwege E, Papoz L, Richard JL, Claude JR, Rosselin G. Relationship of Plasma Insulin Levels to the Incidence of Myocardial Infarction and Coronary Heart Disease Mortality in a Middle-aged Population. *Diabetologia* 1980; 19:205-10.
6. Usitupa MU, Niskanen LK, Sntonen O, Voutilainen E, Pyörala K. 5 year incidence of atherosclerotic vascular disease in relation to general risk factors insulin level and abnormalities in lipoprotein composition in non-insulin dependent diabetic and non-diabetic subjects. *Circulation* 1990; 82:27-36.
7. Orchard TJ, Becker DJ, Bates M, Küller LH, Drash AL. Plasma insulin and lipoprotein concentrations, on atherogenic association? *Am J Epidemiol* 1983; 118:326-37.
8. Stalder M, Pometta D, Suenram A. Relationship between plasma insulin levels and high density lipoprotein cholesterol levels in healthy men. *Diabetologia* 1981; 21:544-8.
9. Reaven GM: Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia. Role in hypertension, dyslipidemia and coronary heart disease. *Am Heart J* 1991; 121:1283-88.
10. Daniel W, Foster MD. Insulin resistance-A secret killer? *The New Engl J of Med* 1989; 320 (11):733-4.
11. Lucas CP, Estigarribia JA, Dorga LL, Reaven GM. Insulin and blood pressure in obesity. *Hypertension* 1985; 5:702-6.
12. Swislocki ALM, Hoffman BB, Reaven GM. Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2:419-23.
13. Reaven Gm, Hoffman BB. A role for insulin in the aetiology and course of hypertension? *Lancet* 1987; 2:435-6.
14. Shen DC, Shieh SM, Fuh MMT, Wu DA, Chen YDI, Reaven GM. Resistance to insulin-stimulated-glucose uptake in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:580-3.

15. Ferranini E, Buzzigoli G, Banadonna T, Giorico MA, Öleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brands L, Bevilacqua S. İNşulin resistance in essential hypertension. *New Engl J Med* 1987; 317:350-7.
16. Tedde R, Sechi LA, Marigliano A, Palo A, Scano L. Antihypertensive effect of insulin reduction in diabetic hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1989; 2:163-70.
17. Manicardi V, Camellin L, Belfodi G, Coscelli C, Ferrannini E. Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:1302-04.
18. Pyörälä K, Savolainen E, Kavkola S, Haapakoski J. Plasma insulin as coronary heart 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; (Suppl) 701:38-52.
19. Escwege E, Ducimetiere P, Thiubult N, Richard JL, Claude JR, Rosselin GE. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris prospective study, ten years later *Horm Metab Res* 1985; (Suppl) 15:41-5.
20. Sonel A. Kardiyoloji, Ankara. Türk Tarih Kurumu Basımevi 1987:421-80.
21. Rmtbonne A, Escwege E, Cambien F, Richard JL, Ducimetiere P, Thiubult N, Warnet JM, Claude JR, Rosselin GE. Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. *Diabetologia* 1989; 32:300-4.
22. De Fronzo RA. The effect of insulin on renal sodium metabolism, a review with clinical implications. *Diabetologia* 1981; 21:165-71.
23. Baum M. Insulin stimulates volume absorption in rabbit proximal convoluted tubule, *J Clin Invest* 1987; 79:1104-09.
24. Modan M, Halkm H, Almos S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, Shitrit A, Fuchs Z. Hyperinsulinemia, A Link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1986; 75:809-17.
25. Rowe, Young JB, Minaker KL, Stevens AL; Pailotta J, Landsberg L. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 1981; 30:219-25.
26. Chrilstensen NJ. Acute effects of insulin on cardiovascular function and noradrenaline uptake and release. *Diabetologia* 1983; 25:377-81,
27. Zavaroni i, Bonora E, Pagliara M, Dall Aglio E, Luchetti L, Buananno G, Bonati PA, Bergonzani M, Gnudi L, Passeri M, Reaven G, Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *The New Eng J Med* 1989; 320:702-6.