

Współczulny układ nerwowy a insulinooporność

Sympathetic nervous system and insulin resistance

Agnieszka Rutkowska, Przemysław Guzik i Henryk Wysocki

Katedra i Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Insulinoopornością nazywamy stan, w którym do utrzymania procesów metabolicznych na prawidłowym poziomie potrzebne są większe niż fizjologicznie ilości insuliny [1]. Ocenia się, że zaburzenie to dotyczy 25% populacji społeczeństw zachodnich. Insulinooporność wiąże się z pojęciem zespołu metabolicznego, nazywanego też metabolicznym zespołem X bądź zespołem insulinooporności. Obejmuje on dodatkowo otyłość typu trzewnego, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, hiperurykemię oraz stan gotowości zakrzepowej i zapalnej [2, 3]. Zespół metaboliczny i leżąca u jego podłoża insulinooporność wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [3, 4].

Patogeneza insulinooporności jest złożona i nie w pełni wyjaśniona. Jest ona prawdopodobnie wynikiem predyspozycji genetycznych i/lub następstwem defektu genetycznego. Na czynniki genetyczne nakłada się wpływ środowiska zewnętrznego (zwiększone dostarczanie kalorii pochodzących głównie z tłuszczów zwierzęcych i łatwo przyswajalnych węglowodanów), a także nieprawidłowych zachowań (mała aktywność fizyczna). Istotną rolę w rozwoju insulinooporności odgrywa również nadmierne pobudzenie współczulnego układu nerwowego (SNS, *sympathetic nervous system*) [5]. Wzajemne interakcje między działaniem SNS a insulinoopornością są konsekwencją naturalnych mechanizmów regulacyjnych, ale zależą także od czynników zewnętrznych, w tym od diety [6, 7].

Proces termogenezy jest jednym z podstawowych mechanizmów wiążących SNS z ilością wydzielanej przez trzustkę insuliny. Aktywność SNS określa szybkość metabolizmu spoczynkowego, który zwiększa się po podaniu katecholamin, a zmniejsza pod wpływem blokady receptorów β -adrenergicznych. Wielkość przemian energetycznych zależy też od ilości spożytego pokarmu, który powoduje zwiększenie wytwarzania i wykorzystania energii, stymulując termogenezę i zmieniając poziom aktywności współczulnej [6]. Głodzenie wiąże się natomiast ze zmniejszeniem szybkości przemian metabolicznych i obniżeniem aktywności SNS — mechanizm ten może przedłużać czas przeżycia podczas głodu [8].

Mięśnie szkieletowe, które stanowią ok. 40% masy ciała u osób bez otyłości, są główną tkanką odpowiedzialną za metabolizm spoczynkowy, a także termogenezę zależną od katecholamin i regulowaną przez receptory β_2 -adrenergiczne. Podobnie stymulacja receptorów β_3 -adrenergicznych, zlokalizowanych głównie w trzewnej tkance tłuszczowej, zwiększa wytwarzanie energii. Wydaje się, że za związek otyłości trzewnej z insulinoopornością odpowiedzialne są mutacje genów dla receptorów β_3 -adrenergicznych. U osób bez cukrzycy będących nosicielami mutacji Arg64 receptora β_3 -adrenergicznego stwierdza się wiele cech charakterystycznych dla insulinooporności: podwyższone ciśnienie tętnicze i wskaźnik talia-biodro (WHR, *waist:hips ratio*), nietolerancję glukozy oraz hiperinsulinemię. Osobnicy z mutacją Arg64 zaczynają chorować na cukrzycę w znacznie młodszym wieku niż osoby niebędące nosicielami mutacji [9].

Długotrwałe utrzymujące się pobudzenie SNS, spowodowane np. przekarmianiem, stresem czy nadciśnieniem tętniczym, uruchamia mechanizm ochronny, doprowadzający do zmniejszenia wrażliwości receptorów β -adrenergicznych na działanie katecholamin. W następstwie zostaje upośledzona

Adres do korespondencji: Lek. Agnieszka Rutkowska
Katedra i Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej
i Chorób Wewnętrznych AM w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60–355 Poznań
tel. (0 61) 869 13 91, faks (0 61) 869 16 89
e-mail: agulrut@wp.pl

Nadesłano: 22.03.2004 r. Przyjęto do druku: 2.04.2004 r.

termogeneza, następuje zwolnienie produkcji energii i podstawowego metabolizmu. Zmiany te doprowadzają do zwiększenia masy ciała. Dalszym następstwem ograniczenia wrażliwości receptorów β -adrenergicznych na katecholaminy jest konieczność stosowania silniejszych bodźców w celu uzyskania wymaganego efektu, co prowadzi do dalszej aktywacji SNS [10]. Potwierdzono to w *Normative Aging Study* (NAS), w których stwierdzono, że osoby otyłe wydalają więcej noradrenaliny w całodobowej zbiórce moczu (wskaźnik podwyższonej aktywacji SNS). Dodatkowo u tych osób odnotowano większe stężenie insuliny na czczo i po posiłku oraz częstsze występowania nadciśnienia tętniczego [11–13]. U osób otyłych, w tym z istniejącą insulinoopornością, potwierdzono zwiększoną aktywność SNS za pomocą mikroneurografii [14].

Przewlekła stymulacja współczulna wiąże się z przyspieszeniem spoczynkowej czynności serca i ze wzrostem ciśnienia tętniczego, najczęściej w wyniku skurczu tętnic mięśniowych. Doprowadza to do upośledzenia przepływu krwi przez tkanki. Gorsza perfuzja tkankowa wiąże się ze zmniejszeniem wychwytu glukozy przez mięśnie szkieletowe i sprzyja ograniczeniu wrażliwości na insulinę [15]. Ponadto pobudzenie receptorów β -adrenergicznych (zwłaszcza β_3 w trzewnej tkance tłuszczowej) nasila lipolizę tkankową, co doprowadza do uwolnienia do krążenia wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu, czyli substratów wykorzystywanych w glukoneogenezie [16]. Wytworzona w ten sposób glukoza stymuluje trzustkę do wydzielania insuliny i rozwoju hiperinsulinizmu.

Kolejnym mechanizmem odpowiedzialnym za zwiększenie ciśnienia tętniczego w czasie przewlekłej aktywacji SNS jest związek z układem renina-angiotensyna II-aldosteron (RAA). Stymulacja receptorów β -adrenergicznych zlokalizowanych w aparacie przykłębkowym zwiększa sekrecję reniny i aktywuje cały układ RAA [17]. Angiotensyna II (AT II), jako jeden z najsilniejszych wazokonstryktorów, wpływa na naczynia oporowe, a w dłuższej perspektywie nasila proliferację mięśni gładkich. Pomimo wzrostu wartości ciśnienia tętniczego spowodowanego AT II perfuzja tkankowa zmniejsza się, co prowadzi m.in. do upośledzenia wychwytu glukozy. Ponadto AT II bezpośrednio pobudza ośrodki adrenergiczne i ułatwia przewodzenie w zwojach współczulnych, powodując tym samym dalszą aktywację SNS. Stymulacja SNS oraz działanie AT II poprzez wpływ na korę nadnerczy zwiększają wydzielanie aldosteronu, który nasila retencję sodu i wody [18]. Poza zwiększeniem ciśnienia tętniczego aldosteron upośledza też gospodarkę węglowo-

danową i sprzyja rozwojowi insulinooporności. Wzrost ekspresji receptorów AT1 obserwuje się w hiperinsulinemii [19], a odpowiedź ciśnienia tętniczego na AT II ściśle koreluje ze stopniem insulinooporności [20].

Regulacja czynności SNS jest wynikiem wielu reakcji odruchowych (z baroreceptorów, chemoreceptorów, ergoreceptorów, odruch Bainbridge'a, inne), ale głównie zależy od czynności stale aktywnych ośrodków współczulnych zlokalizowanych w pniu mózgu. W warunkach fizjologicznych ośrodki te są hamowane przez neurony brzuszno-przyśrodkowej części podwzgórza. Niewielki spadek stężenia glukozy wraz z obniżeniem stężenia insuliny w trakcie głodzenia nasila hamowanie i obniża aktywność SNS. W przypadku spożycia węglowodanów i wzrostu stężenia insuliny oraz w przypadku insulinooporności nawet niewielkie zwiększenia stężenia glukozy niweluje hamowanie ośrodków współczulnych pnia mózgu i doprowadza do odruchowego zwiększenia napięcia SNS [21]. Wydaje się, że mediatorem między dietą a aktywnością SNS nie jest glukoza, lecz jednak insulina. W badaniach eksperymentalnych stwierdzono, że cukrzyca z niedoborem insuliny (wywołana przez streptozotocynę) zmniejszała, zaś insulina podana parenteralnie — zwiększała aktywność współczulną [22, 23].

Wzajemna interakcja między SNS a insulinoopornością jest złożona, dlatego trudno określić, które ze zjawisk — insulinooporność czy nadmierna aktywność układu współczulnego — jest pierwotne. W praktyce klinicznej można się spotkać z obydwojoma wariantami. U dzieci z tzw. hiperkinetycznym krążeniem (przyspieszona spoczynkowa praca serca, zwiększony rzut serca) częściej dochodzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego niż u ich rówieśników bez cech stymulacji SNS [24]. Ponadto u młodych osób z granicznym ciśnieniem tętniczym bądź już obecnym nadciśnieniem tętniczym i zwiększoną stymulacją współczulną w miarę starzenia znacznie częściej rozwija się otyłość i inne cechy zespołu metabolicznego. Jednocześnie nadwaga i otyłość w młodości wiążą się z występowaniem nadciśnienia tętniczego (najczęściej wtórnie do zwiększonej aktywności współczulnej), zwłaszcza w starszym wieku [10, 24]. Ponadto, jak wspomniano, spożycie pokarmu zwiększa napięcie SNS, dlatego przekarmianie, prowadzące zwykle do rozwoju otyłości, jest również związane z aktywacją współczulną.

Zarówno nadwaga/otyłość, jak i nadciśnienie tętnicze w miarę upływu czasu ujawniają się coraz częściej. Może to mieć związek ze stopniowym pogarszaniem się mechanizmów termoregulacji. Za-

leżna od układu współczulnego termogeneza u osób predysponowanych do wystąpienia cech metabolicznego zespołu X początkowo jest na tyle sprawna, że kompensuje zwiększoną wartość energetyczną pożywienia i przez pewien czas zapobiega rozwojowi otyłości. Objawem ubocznym tej kompensacji energetycznej jest stymulacja SNS i wzrost ciśnienia tętniczego. W miarę starzenia mechanizmy termogenezy stają się coraz mniej skuteczne i do niezrządki obecnie już nadciśnienia dołącza się nadwaga, otyłość lub inne cechy zespołu insulinooporności [6]. Insulinooporność można jednak rozpoznać już u chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym bez współistniejącej otyłości czy też zaburzeń gospodarki węglowodanowej [25]. Wieloletnie obserwacje populacyjne prowadzone w ramach programu *Framingham* wykazały, że podwyższone wartości ciśnienia w młodym wieku mogą być zapowiedzią nadwagi i otyłości w wieku późniejszym [10].

Stres jest jednym z najsilniejszych bodźców pobudzających współczulny układ nerwowy. Nie zaskakuje więc fakt, że może być on czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju zespołu insulinooporności [26]. Wykazano zależność między niższą pozycją społeczną, związaną z ubóstwem i większym stresem, a występowaniem zespołu metabolicznego [27]. Spowodowane stresem utrzymujące się przewlekłe podwyższone stężenie katecholamin w krwi powoduje zwiększenie stężenia cholesterolu, triglicerydów i insuliny, obniżenie stężenia HDL, insulinooporność i nietolerancję glukozy. Stres towarzyszący początkowej fazie ostrego zawału serca wiąże się z bardzo silną stymulacją SNS i doprowadza niezrządki do wystąpienia nietolerancji glukozy, cukrzycy oraz zaburzeń gospodarki lipidowej. Wydaje się, że efekty metaboliczne katecholamin uwalnianych w czasie aktywacji współczulnej przypominają zespół metaboliczny i stanowią kolejny argument na rzecz istotnego związku SNS z hiperinsulinizmem [28].

Do oceny czynności autonomicznego układu nerwowego, w tym jego składowej współczulnej, wykorzystuje się wiele metod. Bezpośrednio napięcie SNS można ocenić w sposób inwazyjny za pomocą mikroneurografii, nakłuwając w tym celu nerwy zawierające eferentne włókna współczulne, np. nerw strzałkowy [18]. Inne metody polegają na oznaczeniu stężenia adrenaliny (pochodzącej niemal wyłącznie z rdzenia nadnerczy) i noradrenaliny (wydzielanej przez zakończenia nerwów współczulnych) lub metabolitów katecholamin we krwi bądź w moczu. Ponieważ częstość pracy serca i wartość ciśnienia tętniczego są regulowane m.in. przez autonomiczny układ nerwowy, monitorowanie zmian

zachodzących w układzie krążenia służy również do oceny stanu SNS. Najczęściej wykorzystuje się w tym celu metody, w których określa się następujące parametry: zmienność rytmu serca (HRV, *heart rate variability*), zmienność ciśnienia tętniczego (BPV, *blood pressure variability*), wrażliwość baroreceptorów (BRS, *baroreflex sensitivity*), turbulencja rytmu serca (HRT, *heart rate turbulence*), odruch z chemoreceptorów oraz z ergoreceptorów [18, 29, 30]. Stosując te metody w badaniach osób z nadciśnieniem tętniczym, otyłością, cukrzycą typu 2 czy zespołem metabolicznym (tab. 1), wykazano aktywację SNS i zmniejszenie napięcia przywspółczulnej części autonomicznego układu nerwowego.

Typowym wykładnikiem aktywacji adrenergicznej jest przyspieszona częstość pracy serca, którą uznaje się za niezależny czynnik ryzyka zaburzeń rytmu i nagłej śmierci sercowej [31]. U pacjentów ze spoczynkową tachykardią często stwierdza się podwyższone wartości ciśnienia tętniczego oraz wyższe stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi niż u osób charakteryzujących się prawi-

Tabela 1. Wykładniki pobudzenia układu współczulnego stwierdzane w niektórych stanach klinicznej manifestacji zespołu insulinooporności

Table 1. Markers of sympathetic nervous system activation in selected clinical manifestations of insulin resistance syndrome.

Otyłość, nadciśnienie tętnicze	↑ wydalania katecholamin z moczem ↑ stymulacji chemoreceptorów ↑ oporu naczyniowego ↓ HRV ↑ spoczynkowej HR ↓ BRS
Upośledzona tolerancja glukozy	↑ spoczynkowej HR Opóźniona normalizacja częstości pracy serca po wysiłku ↓ HRV ↑ wydalania kortyzolu i katecholamin z moczem
Cukrzyca typu 2	↓ HRV ↓ BRS Hipotonia ortostatyczna ↑ BPV ↑ spoczynkowej HR ↓ HRT

HRV (*heart rate variability*) — zmienność rytmu serca; HR (*heart rate*) — częstość akcji serca; BRS (*baroreflex sensitivity*) — wrażliwość baroreceptorów tętniczych; BPV (*blood pressure variability*) — zmienność ciśnienia tętniczego; HRT (*heart rate turbulence*) — turbulencja rytmu serca

dłową częstością pracy serca. U tych chorych stwierdza się ponadto podwyższone stężenie insuliny na czczo i nieprawidłowy wynik testu obciążenia glukozą [32]. Pacjenci z zespołem metabolicznym charakteryzują się wolniejszą normalizacją powysiłkowej częstości pracy serca, a także zmniejszeniem dobowej HRV [33]. Obniżoną HRV i zwiększoną BPV obserwuje się u dzieci otyłych ze skurczowym nadciśnieniem tętniczym [24], u dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami narządowymi [34] czy też w przebiegu neuropatii autonomicznej u chorych na cukrzycę typu 2. U chorych na cukrzycę notuje się również upośledzenie odruchu z baroreceptorów [35] oraz ograniczenie bądź całkowity brak turbulencji rytmu serca [29]. Co ciekawe, wartość prognostyczna HRT w ocenie ryzyka zgonu po zawale serca u osób na cukrzycę jest nadal zachowana i wydaje się co najmniej taka sama jak u osób bez cukrzycy [36].

Ocena czynności SNS i przywspółczulnego układu nerwowego u pacjentów z czynnikami ryzyka może okazać się pomocna w przewidywaniu wystąpienia zespołu metabolicznego. Zaobserwowano, że dysfunkcja autonomiczna może wyprzedzać pojawienie się cukrzycy. W 8-letniej obserwacji ustalono, że u pacjentów, którzy zachorowali na cukrzycę, częstość akcji serca była wyjściowo wyższa, a wartość składowej niskich częstotliwości (LF, *low frequency*) w analizie widmowej HRV obniżona [33, 37].

Insulinooporność może towarzyszyć pobudzeniu SNS również w innych jednostkach chorobowych. Nie do końca poznano mechanizmy insulinooporności u pacjentów z niewydolnością serca, zwłaszcza z zaawansowaną postacią i wyniszczeniem sercowym. Aktywacja współczulna jest jednym z pierwszych mechanizmów kompensacyjnych uruchamianych w niewydolności serca. Zatem insulinooporność może być właśnie następstwem nadmiernej stymulacji SNS [38]. Zespół bezdechu sennego jest schorzeniem, w którym często obserwuje się współistnienie nadciśnienia tętniczego i otyłości, a także nadmierne pobudzenie SNS (zmniejszona HRV, HRT). Napady bezdechu w czasie snu, trwające nawet do kilkudziesięciu sekund, prowadzą do hipoksji i hiperkapni, które powodują pobudzenie różnych chemoreceptorów i odruchowe zwiększenie napięcia układu współczulnego [39]. Zespół wielotorbielowatych jajników (PCO, *polycystic ovary syndrome*) wiąże się z obecnością insulinooporności i nierzadko nadwagi oraz otyłości u młodych kobiet. Nieliczne doniesienia wskazują na istnienie podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego u części z tych kobiet, a także na zwiększone ryzyko wystą-

pienia nadciśnienia w przyszłości. Wydaje się, że pobudzenie SNS odpowiada również za obraz kliniczny PCO, jednak jak dotąd brak przekonujących danych na ten temat [40, 41].

Jak wspomniano, wyższa aktywność współczulna to m.in. szybsza spoczynkowa częstość serca i wyższe wartości ciśnienia tętniczego. Zmienne te istotnie wpływają na kształt fali tętna i własności mechaniczne tętnic. Badanie układu tętniczego u pacjentów z pobudzeniem SNS wykazuje zwiększenie sztywności ścian tętnic, co może się wiązać z ich przebudową i przyspieszeniem miażdżycy [42–44]. Aktywacja SNS odpowiada nie tylko za wzrost wartości ciśnienia tętniczego, ale również za zwiększenie BPV. Znaczne wahania ciśnienia tętniczego działają traumatyzująco na ścianę naczyń, stymulują rozwój miażdżycy i rozplem komórek kompleksu intima-media w wielu tętnicach [42]. Jednocześnie ograniczenie podatności tętniczej i wzrost oporu naczyniowego zwiększa *afterload* lewej komory, który z czasem przyczynia się do jej przerostu. Powyższe mechanizmy są odpowiedzialne za wystąpienie powikłań nadciśnieniowych — udaru mózgu, zawału serca, tętniaka rozwarstwiającego aorty, niewydolności nerek czy też miażdżycy kończyn dolnych — te choroby spotyka się niejednokrotnie jako powikłania zespołu metabolicznego (tab. 2).

Nie ma wątpliwości, że zaburzenia metaboliczne ściśle wiążą się z aktywacją adrenergiczną. Pró-

Tabela 2. Efekty aktywacji układu współczulnego

Table 2. Effects of sympathetic nervous system activation

Opór naczyniowy	↑
Szywność ścian tętnic	↑
Aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron	↑
Retencja sodu i wody	↑
Ciśnienie tętnicze	↑
Glukoneogeneza	↑
Glikogenoliza	↑
Stężenie glukozy we krwi	↑
Lipoliza	↑
Stężenie triglicerydów, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL	↑
Stężenie cholesterolu frakcji HDL	↓
Wrażliwość na insulinę	↓
Termogeneza	↑
Rozwój miażdżycy	↑
Czynność śródbłonna	↓

by lepszego zrozumienia mechanizmów i następstw dysfunkcji układu współczulnego w zespole insulinooporności mogą prowadzić do poprawy wyników jego leczenia, a tym samym do ograniczenia liczby powikłań sercowo-naczyniowych będących nieuchronną konsekwencją zespołu metabolicznego.

Piśmiennictwo

- O'Doherty R., Stein D., Foley J. Insulin resistance. *Diabetologia* 1997; 40 (supl. 3): B10–B15.
- Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease (syndrom X): An expanded definition. *Ann. Rev. Med.* 1993; 44: 121–131.
- Cranford L.S. Diagnosis, prevention, and intervention for the metabolic syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92 (supl.): 35i–42i.
- Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A. i wsp. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709–2716.
- Landsberg L. Role of the sympathetic adrenal system in the pathogenesis of insulin resistance syndrome. *Ann. NY Acad. Sci.* 1999; 892: 84–90.
- Landsberg L. Insulin — mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J. Hypertens.* 2001; 19: 523–528.
- O'Dea K., Esler M., Leonard P., Stockigt J.R., Nestel P. Noradrenaline turnover during under- and over-eating in normal weight subjects. *Metabolism* 1982; 31: 896–899.
- Young J.B., Landsberg L. Suppression of the sympathetic nervous system during fasting. *Science* 1977; 196: 1473–1475.
- Widen E., Lehto M., Kanninen T., Walston J., Shuldiner A.R., Groop L.C. Association of a polymorphism in the B3 adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 348–351.
- Julius S., Valentini M., Palatini P. Overweight and hypertension a 2-way street? *Hypertension* 2000; 35: 807–813.
- Troisi R.J., Weiss S.T., Segal M.R., Cassano P.A., Vokonas P.S., Landsberg L. The relationship of body fat distribution to blood pressure in normotensive men: the Normative Aging Study. *Int. J. Obesity* 1990; 14: 515–525.
- Cassano P.A., Segal M.R., Vokonas P.S., Weiss S.T. Body fat distribution, blood pressure, and hypertension: a prospective cohort study of men in the Normative Aging Study. *Ann. Epidemiol.* 1990; 1: 33–48.
- Parker D., Weiss S.T., Troisi R., Cassano P., Vokonas P.S., Landsberg L. Relationship of dietary saturated fatty acids and body habitus to serum insulin concentration: the Normative Aging Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 1993; 58: 129–136.
- Grassi G., Seravalle G., Cattaneo B.M. i wsp. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995; 25: 560–563.
- Esler M., Rumantir M., Wiesner G., Kaye D., Hastings J., Lambert G. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 304S–309S.
- Staszewicz P., Strojek K., Grzeszczak W. Insulinooporność — implikacje kliniczne. *Diabet. Pol.* 1999; 6: 205–212.
- Mancia G., Saino A., Grassi G. Interactions between the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system. W: Laragh J.H., Brenner B.M. red. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management.* Raven Press, New York 1996; 399–408.
- Narkiewicz K. Efekty pobudzenia układu współczulnego. W: Narkiewicz K. red. *Układ współczulny.* Via Medica 2001; 11–22.
- Nickenig G., Röling J., Strehlow K., Schnabel P., Böhm M. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation* 1998; 98: 2453–2460.
- Wasilewski J., Gąsior M., Adamowicz-Czoch E., Polonowski L. Przeciwniażdżycowe właściwości inhibitorów enzymu konwertującego i hipotensyjne inhibitorów reduktazy HMG-Co. *Folia Cardiol.* 2003; 10: 255–263.
- Landsberg L. Obesity-related hypertension as a metabolic disorder. W: Oparil S., Weber M.A. *Hypertension.* W.B. Saunders Comp., Philadelphia 2000; 118–124.
- Young J.B., Einhorn D., Landsberg L. Decreased sympathetic (SNS) activity in interscapular brown adipose tissue (IBAT) of streptozotocin-treated rats. *Diabetes* 1983; 32 (supl.): 26A.
- Young J.B. Effect of experimental hyperinsulinemia on sympathetic nervous system activity in rat. *Life Sci.* 1988; 49: 193–200.
- Sorof J.M., Poffenbarger T., Franco K., Bernard L., Portman R.J. Isolated systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamic states in children. *J. Pediatr.* 2002; 140: 660–666.
- Adamski M., Grzeszczak W., Strojek K. Insulinooporność u chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze bez nietolerancji glukozy. *Diabet. Dośw. Klin.* 2002; 2: 83–91.
- Brunner E.J., Hemingway H., Walker i wsp. Adrenocortical autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome. *Circulation* 2002; 106: 2659–2665.

27. Hjendahl P. Stress and the metabolic syndrome: an interesting but enigmatic association. *Circulation* 2002; 106: 2634–2636.
28. Kjeldsen S.E., Rostrup M., Moan A., Mundal H.H., Gjesdal K., Eide I.K. The sympathetic nervous system may modulate the metabolic cardiovascular syndrome in essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992; 20 (supl. 8): S32–S39.
29. Barthel P., Schmidt G., Röck A. i wsp. Decreased heart rate turbulence in patients with diabetes mellitus. *Eur. Heart J.* 2000; 21 (supl. 1): 551.
30. Swenne C.A. Neurocardiological basis for intraindividual ECG variability. *J. Electrocardiol.* 2002; 35 (supl.): 239–242.
31. Palatini P., Julius S. Heart rate and cardiovascular risk. *J. Hypertens.* 1997; 15: 3–17.
32. Palatini P., Casiglia E., Pauletto P., Staessen J., Kaciroti N., Julius S. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities. *Hypertension* 1997; 30: 1267–1273.
33. Carnethon M.R., Golden S.H., Folsom A.R., Haskell W., Liao D. Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes. *Communities study, 1987–1998. Circulation* 2003; 107: 2190–2195.
34. Mancia G., Di Rienzo M., Parati G., Grassi G. Sympathetic activity, blood pressure variability and end organ damage in hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1997; 11 (supl. 1): S3–S8.
35. Frattola A., Parati G., Castiglioni P. i wsp. Lacidipine and blood pressure variability in diabetic hypertensive patients. *Hypertension* 2000; 36: 622–628.
36. Barthel P., Schneider R., Bauer A., Mertins S., Ulm K., Schmidt G. ISAR-HRT Substudy: risk predictors in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106: (supl.): 2976.
37. Lind L., Andren B. Heart rate recovery after exercise is related to the insulin resistance syndrome and heart rate variability in elderly men. *Am. Heart J.* 2002; 144: 666–672.
38. Coats A.J., Anker S.D., Anker S. Insulin resistance in chronic heart failure. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000; 7 (supl. 4): S9–S14.
39. Somers V.K., Dyken M.E., Abboud F.M. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 1897–1904.
40. Goodarzi M.O., Erickson S., Port S.C., Jennrich R.I., Korenman S.G. Relative impact of insulin resistance and obesity on cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2003; 52: 713–719.
41. Christian R.C., Dumesic D.A., Behrenbeck T., Oberg A.L., Sheedy P.F. 2nd, Fitzpatrick L.A. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 2562–2568.
42. Mancia G., Parati G., Henning M. i wsp. on Behalf the ELSA investigators. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J. Hypertens.* 2001; 19: 1981–1989.
43. Achimastos A., Benetos A., Stergiou G. i wsp. Determinants of arterial stiffness in Greek and French hypertensive men. *Blood Press.* 2002; 11: 218–222.
44. Sega R., Corrao G., Bombelli M. i wsp. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni). *Hypertension* 2002; 39: 710–714.