

بررسی ارتباط اختلال تحمل گلوکز با پرفشاری خون اولیه

دکتر رویا کلیشادی^۱، دکتر نگار خدادادی^۲، دکتر غلامعلی نادری^۱ و دکتر صدیقه عسگری^۱

خلاصه

با توجه به شیوع پرفشاری خون اولیه و عوارض جدی و غیر قابل برگشت آن، نیاز به بررسی علل مؤثر بر بروز آن احساس می‌گردد. هدف این پژوهش بررسی ارتباط بین اختلالات حاصل از هیپرانسولینمی (بالا بودن قند خون ناشتا و مختل بودن تست تحمل گلوکز) با پرفشاری اولیه خون بوده است تا با دستیابی به این ارتباط زمینه‌ای برای اقدامات وسیع‌تر پیشگیری و درمان پرفشاری خون فراهم گردد. شرایط ورود به مطالعه، سن بالای ۴۰ سال، نداشتن سابقه ابتلا یا درمان پرفشاری خون و دیابت و عدم مصرف داروی مؤثر بر فشارخون و قند خون بود. بر اساس میزان فشارخون، پس از رد کردن موارد فشارخون ثانویه نمونه‌ها به سه گروه دارای فشارخون طبیعی، پرفشاری خون خفیف و پرفشاری خون متوسط تقسیم شدند و حجم نمونه در هر گروه ۴۵ نفر و در مجموع ۱۳۵ نفر محاسبه گردید. یافته‌ها با نرم‌افزار Spssv6/win و به کمک آزمون‌های آماری Chi square, t test, One way ANOVA مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. ارتباط معناداری بین پرفشاری خون و قند خون ناشتا وجود نداشت ($P > 0/05$). اما بین پرفشاری خون و تست تحمل گلوکز خوراکی (GTT)، $0/5$ و 2 ساعته ارتباط معنی‌داری بدست آمد ($P < 0/05$). درصد فراوانی قند خون ناشتای بالای 126mg/dl در گروه‌های مورد بررسی تفاوت معناداری نداشت ($P > 0/05$). اما درصد فراوانی GTT مختل در مبتلایان به پرفشاری خون متوسط $2/65$ برابر افراد با پرفشاری خون خفیف و $14/6$ برابر افراد طبیعی بود. این متغیر در پرفشاری خون خفیف $5/5$ برابر افراد عادی بود ($P < 0/05$). در مورد فراوانی دیابت نیز اختلاف معنی‌داری بین گروه دارای پرفشاری خون متوسط با مبتلایان به پرفشاری خون خفیف و افراد طبیعی وجود داشت ($P < 0/05$). موارد گفته شده با سن و جنس رابطه معنی‌داری نداشت اما شاخص توده بدنی در گروه دارای پرفشاری خون بیشتر از سایر افراد بود. ($P < 0/05$). بنابراین رابطه معنی‌داری بین پرفشاری خون اولیه و GTT نیم، یک و دو ساعته دیده می‌شود. هم‌چنین GTT مختل و دیابت در مبتلایان به پرفشاری خون اولیه بیش از گروه طبیعی بود. بنابراین با تعمیم این مطالعه شاید بتوان با بررسی شواهد غیر مستقیم هیپرانسولینمی احتمال بروز پرفشاری خون را مطرح کرد و با کنترل هیپرانسولینمی تا حد زیادی از بروز پرفشاری خون اولیه پیشگیری کرد.

واژه‌های کلیدی: پرفشاری خون، هیپرانسولینمی، قند خون ناشتا، تست تحمل گلوکز، شاخص توده بدنی

مقدمه

پرفشاری خون از بیماری‌های شایع در جمعیت می‌باشد و شایع‌ترین نوع آن در بالغین، پرفشاری خون اولیه (اسانسیل) است. از آنجا که در سال‌های اول ابتلا بدون علامت می‌باشد، مبتلایان تمایل چندانی به مراجعه و درمان ندارند. حتی با گسترش امکانات بهداشتی - درمانی، درمان تنها در نیمی از مبتلایان آغاز گردیده و به علت عوارض جانبی درمان‌های غیر اختصاصی رایج (۶،۲۲) فقط در ۱۲٪ این افراد درمان ادامه می‌یابد (۱۲). از طرف دیگر عدم درمان مناسب باعث پیدایش عوارض قابل توجهی در ارگان‌های اساسی بدن شده و باعث اختلال عمل غیر قابل برگشت آنها و بروز ناتوانی‌های غیر قابل جبرانی می‌شود که هزینه ناتوانی و درمان آن بسیار بالاتر از هزینه درمان بیماری می‌باشد. حتی در مبتلایان به پرفشاری خون خفیف، ۷ تا ۱۰ سال عدم درمان، ۵۰٪ آسیب نهایی عضوی را در پی خواهد داشت (۸، ۱۵، ۲۲). بنابراین با در نظر گرفتن تعداد زیاد موارد بروز فشار خون اولیه، عدم استقبال بیماران از درمان‌های رایج و طولانی از یک سو و عوارض ناشی از پرفشاری خون، هزینه‌بری درمان این عوارض و تأثیر روحی و روانی آن بر فرد و اجتماع از سوی دیگر، نیاز به شناخت علل احتمالی بروز فشار خون اولیه و لزوم پیشگیری از آن احساس می‌گردد. از آن جا که پرفشاری خون اولیه علت ارگانیک مشخصی ندارد، پیشگیری و درمان بهینه آن به راحتی امکان پذیر نمی‌باشد. به نظر می‌رسد که راه چاره پیدا نمودن علل اختصاصی پرفشاری خون اسانسیل است. از جمله فرضیه‌های مطرح در این مورد مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی می‌باشد (۷، ۱۲). در صورت اثبات وجود این رابطه، درمان و پیشگیری هر دو تا حدی میسر خواهد بود. در این پژوهش پس از رد کردن موارد فشار خون ثانویه، نشانه‌های هیپرانسولینمی یعنی قند خون ناشتای بالا و تست تحمل گلوکز مختل در سه گروه با فشار خون طبیعی، پرفشاری خون خفیف و پرفشاری خون متوسط به آزمون گذاشته شد.

روش اجرا

این مطالعه موردی - شاهدی در سال ۱۳۷۹ در شهر اصفهان انجام گردید. نمونه‌گیری به صورت خوشه‌ای تصادفی از بین مراجعه‌کنندگان به مراکز درمانی خصوصی و دولتی شهر اصفهان صورت گرفت. بعد از مراجعه به کلیه مراکز فوق فرم بیماران جهت تکمیل و ارجاع وی و فرم معرفی طرح به پزشکان این مراکز تحویل داده شد. برای افراد دارای شرایط ورود به مطالعه، فرم مخصوص توسط این پزشکان تکمیل شده به کلیه این بیماران

توصیه می‌شد تا با فرم تکمیل شده به مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان واقع در بیمارستان امین مراجعه نمایند. حجم نمونه با استفاده از فرمول مربوطه و با در نظر گرفتن ضریب اطمینان ۹۵٪، در هر گروه ۴۵ نفر محاسبه گردید. بدین ترتیب ۱۳۵ نفر در سه گروه دارای فشارخون طبیعی (130mmHg < فشار خون سیستولیک و 85mmHg < فشار خون دیاستولیک)، پرفشاری خون خفیف ($140-159\text{mmHg}$ = فشار خون سیستولیک و $90-99\text{mmHg}$ = فشار خون دیاستولیک) و پرفشاری خون متوسط ($160-179\text{mmHg}$ = فشار خون سیستولیک و $100-109\text{mmHg}$ = فشار خون دیاستولیک) گروه‌بندی شدند. معیار طبقه‌بندی پرفشاری خون بر اساس

Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, Treatment of High Blood Pressure (JNCVI):
The Sixth Report می‌باشد (۱۱).

شرایط ورود به مطالعه سن بالای ۴۰ سال، نداشتن سابقه قبلی دیابت و پرفشاری خون و قند خون (کاهش یا افزایش) بود. اطلاعات مربوط به سن، جنس، وزن و قد توسط پزشک در فرم مربوط ثبت می‌گردید. در مرکز تحقیقات بار دیگر وزن نمونه‌ها با ترازوی عقربه‌ای SOEHNLE ساخت آلمان تعیین می‌گردید. فشار خون تحت شرایط توصیه شده توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) با فشار سنج عقربه‌ای AI.PK2 ساخت ژاپن که در ابتدای طرح تنظیم گردیده بود، اندازه‌گیری می‌شد. در مرکز تحقیقات همه موارد اندازه‌گیری فشار خون توسط یک فرد و با یک فشارسنج انجام می‌شد. در مواردی که اختلاف بیش از 10mmHg در سیستول و 5mmHg در دیاستول بین فشار خون ثبت شده در فرم ارجاع توسط پزشک اولیه و فشار خون اندازه‌گیری شده در مرکز تحقیقات وجود داشت فشار خون بار دیگر اندازه‌گیری می‌شد و در صورت تأیید پرفشاری خون اولیه، پس از رد کردن موارد پرفشاری خون ثانویه، شدت بیماری بر اساس طبقه‌بندی WHO مشخص می‌گردید. قند خون ناشتا (FBS) بعد از حداقل ۱۲ ساعت ناشتا بودن و تست تحمل گلوکز (GTT) نیم، یک و دو ساعت پس از خوردن ۷۵ گرم گلوکز اندازه‌گیری می‌شد. در هر نوبت ۲cc خون گرفته می‌شد و ۱۰ دقیقه با سرعت ۲۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ می‌گشت. گلوکز سرم با روش آنزیمی GOD-PAP توسط دستگاه اتوآنالایزر ELAN ساخت آلمان اندازه‌گیری و ثبت می‌شد.

یافته‌ها با نرم‌افزار آماری SPSS6/win و با استفاده از آزمون‌های آماری t-test، Chi-square و one way ANOVA تجزیه و تحلیل گردید و سطح آماری معنی‌دار، ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

بیش از پرفشاری خفیف خون و در پرفشاری خفیف خون بیش از گروه طبیعی بود. همین نسبت‌ها در مورد GTT۲ یا مساوی ۲۰۰mg/dl نیز به دست آمد. درصد فراوانی تست تحمل گلوکز مختل در پرفشاری متوسط خون ۲/۶۵ برابر پرفشاری خفیف خون و ۱۴/۶ برابر گروه با فشار خون طبیعی بوده، این متغیر در پرفشاری خفیف خون نیز ۵/۵ برابر افراد عادی محاسبه گردید. در مورد فراوانی دیابت هم اختلاف معنی داری بین گروه پرفشاری خون متوسط، پرفشاری خون خفیف و افراد با فشارخون طبیعی وجود داشت ($P < 0/05$). موارد گفته شده با سن و جنس ارتباط معنی داری نداشت ($P > 0/05$).

میانگین شاخص توده بدنی ($BMI = \frac{وزن(kg)}{قد(m)^2}$) نیز به تنگیک گروه‌های مورد بررسی محاسبه شد و در گروه دچار پرفشاری خون به طور معنا داری بیشتر از سایر افراد عادی بود ($P < 0/05$). میانگین BMI در افراد دارای فشار خون طبیعی و مبتلایان به درجات مختلف پرفشاری خون در جدول ۳ و توزیع فراوانی افراد دارای فشار خون طبیعی و درجات متفاوت پرفشاری خون بر حسب BMI در جدول ۴ نشان داده شده است.

میانگین قند خون ناشتا و تست تحمل گلوکز در گروه‌های مورد بررسی به تفکیک در جدول ۱ نشان داده شده است. ارتباط معنی داری بین پرفشاری خون و میانگین قند خون ناشتا وجود نداشت ($P > 0/05$). در حالی که ارتباط معنی دار بین پرفشاری خون با OGTT۱/۲ ($P < 0/05$)، OGTT۲ ($P < 0/05$) و با OGTT۲ ($P = 0/03$) به دست آمد. درصد فراوانی قند خون ناشتای بالاتر از ۱۲۶ mg/dL در گروه‌های مورد بررسی تفاوت مشخصی نداشت ($P > 0/05$). در صد فراوانی GTT مختل و دیابت در افراد دارای فشار خون طبیعی و درجات مختلف پرفشاری خون در جدول ۲ نشان داده شده است.

درصد فراوانی GTT۱/۲ بیشتر یا مساوی ۲۰۰mg/dl در مبتلایان به پرفشاری خفیف خون ۱/۹ برابر افراد طبیعی بوده و در مبتلایان به پرفشاری متوسط خون ۱/۸ برابر مبتلایان به پرفشاری خفیف خون و ۴/۱ برابر افراد عادی می‌باشد. در مورد GTT۱ نسبت‌های فوق به ترتیب ۱/۹، ۲/۲ و ۱/۴ بود. درصد فراوانی GTT۲ بین ۱۴۰-۲۰۰mg/dl در پرفشاری متوسط خون

جدول ۱: مقایسه میانگین قند خون ناشتا و تست تحمل گلوکز در افراد دارای فشار خون طبیعی، با افراد مبتلا به پرفشاری خون خفیف و متوسط

نتیجه تست (واحد)	FBS(mg/dl)	OGTT۱/۲(mg/dl)	OGTT۱(mg/dl)	OGTT۲(mg/dl)
طبیعی	۱۰۱±۳۸/۲	۱۳۹/۱۵±۷۱/۹۸	۱۴۴/۲۶±۷۲/۹۴	۱۳۳/۶۰±۵۵/۸۸
خفیف	۱۱۱/۵۶±۵۸/۳۱	۱۵۲/۱۴±۶۷/۶۵	۱۵۹/۵۳±۶۱/۱۴	۱۳۰/۷۷±۶۲/۱۰
متوسط	۱۲۳/۲۷±۵۹/۰۱	۲۰۶/۲۱±۹۳/۴۰	۲۱۶/۰۸±۹۴/۶۶	۱۶۴/۲۹±۷۱/۱۴

جدول ۲: مقایسه درصد فراوانی GTT مختل و دیابت در افراد دارای فشار خون طبیعی و افراد مبتلا به پرفشاری خون

نتیجه تست پرفشاری خون	طبیعی (%)	خفیف (%)	متوسط (%)
قند خون طبیعی	۸۹/۵۸	۷۹/۰۶	۴۸/۷
GTT مختل	۲/۱	۴	۸
دیابت	۷/۳	۹/۳	۱۲/۵

$P < 0/05$

جدول ۳: میانگین شاخص توده بدنی در افراد دارای فشار خون طبیعی و درجات مختلف پرفشاری خون

پرفشاری خون	میانگین (± انحراف معیار) BMI
طبیعی	۲۵/۳۹±۴/۵۶
خفیف	۲۷/۶۷±۵/۶۹
متوسط	۲۸/۷۳±۶/۱۹

$P < 0/05$

جدول ۴: توزیع فراوانی افراد دارای فشار خون طبیعی و درجات مختلف پرفشاری خون بر حسب BMI

درصد فراوانی پرفشاری خون	BMI > ۲۵	BMI ≤ ۲۵
	طبیعی	۵۴/۲
خفیف	۶۵/۱	۳۴/۹
متوسط	۷۹/۵	۲۰/۵

$P < 0.05$

بحث

هیپرانسولینمی به دنبال مقاومت به انسولین یکی از علل مطرح به عنوان علت پرفشاری خون اولیه می‌باشد. با توجه به این که اندازه گیری مستقیم انسولین مستلزم هزینه بالا بوده و در همه آزمایشگاه‌ها مقدور نیست می‌توان بر اساس قند خون ناشتای بالا، تست تحمل گلوکز مختل و سرانجام دیابت در مورد هیپرانسولینمی قضاوت کرد (۵،۸).

در این پژوهش نشانه‌های هیپرانسولینمی در مبتلایان به پرفشاری خون اولیه بررسی شد. نتایج به دست آمده از نظر قند خون ناشتا بین مبتلایان به پرفشاری خون و افراد طبیعی تفاوت معنی داری وجود نداشت که این یافته مغایر نتایج مطالعات انجام شده توسط Arrieta (۲) و Zavaroni (۲۵) می‌باشد. در پژوهش Arrieta و همکارانش در سال ۱۹۹۹ در آرژانتین، ۵۵٪ افرادی که قند خون ناشتای بیش از ۱۱۰mg/dl داشتند، مبتلا به هیپرتانسیون سیستولیک و ۴۵٪ مبتلا به هیپرتانسیون دیاستولیک بودند و رابطه معنی داری بین چاقی و قند خون غیر طبیعی و پرفشاری خون نشان داده شده است (۲).

در پژوهش دیگر Zavaroni و همکاران در سال ۱۹۹۲ در ایتالیا، نشان داده شد که در افراد مبتلا به پرفشاری خون، میزان قند خون ناشتا بیش از سایر افراد جامعه بوده است (۲۵). ولی ارتباط بین اختلال تست تحمل گلوکز با پرفشاری خون اولیه یافته‌ای بود که در مطالعات Zavaroni (۲۵) و Pell (۱۶) و International Collaborative Group (۹) و Willson (۲۳) نیز گزارش شده است. رابطه بین پرفشاری خون، چاقی و مختل بودن تست تحمل گلوکز در مطالعه حاضر با نتایج مطالعات Pells (۱۶)، Willson (۲۳)، Jarrett (۱۰) و Butler (۳) هم خوانی دارد.

در مطالعه حاضر ۷۷٫۳٪ مبتلایان به هیپرتانسیون، دچار عدم

تحمل گلوکز یا چاقی بودند. ۹۹٫۴٪ افراد دارای تست تحمل گلوکز مختل دچار پرفشاری خون نبودند در حالی که ۲۰٫۷۳٪ مبتلایان به فشار خون بالا تست تحمل گلوکز مختل داشتند و ۷۱٫۹۵٪ موارد پرفشاری خون با چاقی همراه بود. این یافته‌ها با نتایج پژوهش Petrova (۱۷) و King (۱۳) هم خوانی دارد.

در مطالعه Petrova و همکارانش در سال ۲۰۰۱-۲۰۰۰ در بررسی ۸۵ فرد ۲۰-۵۰ ساله با BMI برابر $20.8-39.6 \text{ (kg/m}^2\text{)}$ ، ۳۵ مورد بیمار مبتلا به پرفشاری خون متوسط شناسایی شده بود که در این بیماران بین بالا بودن BMI و چاقی و مقاومت به انسولین و پرفشاری خون ارتباط وجود داشته است (۱۷).

در مطالعه King و همکارانش در سال ۲۰۰۰ نیز رابطه بین بالا بودن BMI و پرفشاری خون و مختل بودن تست تحمل گلوکز تأیید شده و بر اساس این مطالعه، هر یک کیلوگرم کاهش وزن باعث کاهش فشار خون دیاستولیک به میزان 1.6 mmHg و کاهش فشار خون دیاستولیک به میزان 1.3 mmHg در افراد چاق مبتلا به پرفشاری خون شده است (۱۳). این مورد با مطالعه Resendahl که در سال ۲۰۰۰ انجام شده نیز مطابقت دارد (۱۹).

در مجموع در مطالعه حاضر ارتباط معنی داری بین پرفشاری خون و تست تحمل گلوکز نیم، یک و دو ساعته بالاتر از معمول به دست آمد ($P < 0.05$). هم چنین میزان ابتلا به دیابت و تست تحمل گلوکز مختل در پرفشاری خون اولیه بیش از جمعیت عادی بود. به علاوه با افزایش شدت بیماری پرفشاری خون شدت و فراوانی GIT مختل و دیابت بیشتر بود. سن و جنس با نتایج فوق رابطه معنی داری نداشت. در مطالعات انجام شده در چند کشور عربی تفاوت معنی دار بین ابتلا به پرفشاری خون در افراد دارای قند خون مختل بین زنان و مردان نشان داده شده و فراوانی پرفشاری خون در مردان دارای قند خون طبیعی بیش از زنان بوده، در حالی که این فراوانی در زنان دارای تست تحمل گلوکز مختل بیش از مردان بوده است (۱،۵) ولی در مطالعه‌ای که در اندونزی انجام شده است همانند مطالعه حاضر این تفاوت بین سن و جنس معنی دار نبوده است (۲۱).

بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر، شاید بتوان گفت که شواهد هیپرانسولینمی در مبتلایان به پرفشاری خون بیش از سایر افراد جامعه است اما چون اندازه گیری مستقیم انسولین نیاز به تست آزمایشگاهی اختصاصی دارد که به علت بالا بودن هزینه و عدم دسترسی به کیت‌ها و مواد لازم در همه آزمایشگاه‌ها در جامعه ما می‌تواند شواهد غیر مستقیم هیپرانسولینمی را بررسی کرد. با نشان دادن احتمال بالاتر بودن انسولین در خون مبتلایان شاید بتوان درمان هیپرانسولینمی را با هدف پیشگیری و درمان

پرفشاری خون پیشگیری نموده یا فرد در معرض خطر بروز پرفشاری خون را مشخص کرد و با تشخیص در مراحل اولیه بیماری پرفشاری خون تا حدی مانع از بروز عوارض ناشی از آن شد. برای آزمون فرضیه فوق می‌توان در مطالعه‌ای آینده‌نگر تغییرات فشار خون را نسبت به تغییرات میزان GTT سنجید.

پرفشاری خون به آزمون‌گذار (۴، ۱۴، ۱۵، ۱۸، ۲۰، ۲۴). در واقع می‌توان تست تحمل گلوکز را به عنوان یکی از معیارهای پیش بینی احتمال بروز پرفشاری خون در نظر گرفت و با رسیدن آن به حد مختل، اقدامات لازم در جهت کنترل هیپرتانسولینمی را آغاز نمود با این امید که شاید بتوان از بروز

Summary

Evaluation of the Relationship between Glucose Tolerance Test and Essential Hypertension

R. Kelishadi, MD¹., N. Khodadadi, MD²., Gh. Naderi, PhD¹., and S. Asgary, PhD¹

1. Assistant Professor of Cardiovascular Medicine, Isfahan University of Medical Sciences and Health Services, Isfahan, Iran

2. General Practitioner

In regard to the high prevalence and multiple sequelae of hypertension, it is necessary to investigate its etiologic causes. This study was carried out in order to evaluate the relationship between impaired GTT and essential hypertension to plan further studies for prevention and treatment of essential hypertension. Samples have been randomly selected from people older than 40 years without history of diabetes mellitus or hypertension without using drugs affecting these two diseases. In this study, after excluding the samples with secondary hypertension, 135 samples have been evaluated and divided into three groups depending on the value of the blood pressure. Data have been analyzed by SPSSv6/win software using one way ANOVA, chi-square and the student t-test. Significant relationship was not found between hypertension and fasting blood sugar ($P>0.05$) however there was a significant relationship between hypertension and OGTT1/2, OGTT1 and OGTT2 ($P<0.05$). The prevalence of FBS >126 mg/dL was not significantly different between three groups ($P>0.05$). The prevalence of impaired GTT in those with moderate hypertension was 14.6 fold greater than normal population and this was 2.65 fold greater than those with mild hypertension ($P<0.05$). In mild hypertensives the value 2.65 fold greater than normotensives ($P<0.05$). No relationship was found with age and sex. Body mass index in hypertensives was significantly higher than normotensives ($P<0.05$). A significant relationship was shown between essential hypertension and impaired GTT. Also in hypertensives the prevalence of impaired GTT and diabetes mellitus was higher than normotensives. Therefore a direct relationship was shown between the stage of hypertension and the degree and the prevalence of impaired GTT.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2002; 9(1): 7-13

Key words: Hypertension, Hyperinsulinemia, Fasting blood sugar, Glucose tolerance test, BMI, Prevention

References

1. Al-Mahroos F, Al-Roomi K and Mckeigue PM. Relation of high blood pressure to glucose intolerance, plasma lipids and educational status in an Arabian Gulf population. *Int J Epidemiol* 2000; 29(1): 71-76.
2. Arrieta A, Alzueta C and Bauchi A. Hypertension, obesity and glycemic

- 33(4): 1066-1069.
3. Butler WJ, Ostrander LD, Carman WJ and Lamphiear DE. Diabetes mellitus in Tecumseh, Michigan: prevalence, incidence and associated conditions. *Am J Epidemiol* 1982; 116(6): 971-980.
 4. Chaudhuri A and Izzo J. Insulin resistance and hypertension in the absence of subcutaneous fat. *Rev Cardiovas Med* 2000; 1(2): 120-124.
 5. El Hazmi MA and Warsy AS. Association of hypertension and Non-insulin dependent diabetes mellitus in the Saudi population. *Ann Saudi Med* 2001; 21(1-2): 5-8.
 6. Erlich Y and Rosenthal T. Contribution of bradykinin to the beneficial effects of ramipril in the fructose-fed rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31(4): 581-584.
 7. Foster DW: Diabetes melitus. In: Fauci A, Braunwald E, Isselbacher KJ *et al* (eds), *Harrison's principles of internal medicine*, 14th ed., New York, McGraw Hill, 1998; PP2060-2080.
 8. Gale AE. NIDDM presenting as pusedo-allergy. *J of Allergy* 1999; 29: 1320-1324.
 9. International collaborative group. Asymptomatic hyperglycemia and coronary heart disease. *J Chronic Dis* 1979; 32: 683-687.
 10. Jarrett RJ, Keen H, McCartney M *et al*. Glucose tolerance and blood pressure in two population samples: their relation to diabetes mellitus and hypertension. *Int J Epidemiol* 1978; 7(1): 15-24.
 11. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Pressure: The Sixth report of the joint National Committee/JNC VI). *Arch Intern Med* 157: 2413, Copyright 1997, American Medical Association.
 12. Kaplan NM. Systemic hypertension. In: Braunwald E(ed.), *Mechanism and diagnosis of heart disease*, Philadelphia, WB Saunders company, 1997; PP807-835.
 13. King DS and Wofford MR. Obesity and hypertension. *Drug topics* 2000; 144: 59-68.
 14. Kosegawa I, Katayama S, Kikuchi C *et al*. Metformin decreases blood pressure and obesity in OLETF rats via improvement of insulin resistance. *Hypertens Res* 1996; 19(1): 37-41.
 15. Malminiemi K, Lahtela J, Malminiemi O, Ala-Kaila K and Huupponen R. Insulin sensitivity in a long-term crossover trial with celiprolol and other antihypertensive agents. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31(1): 140-145.
 16. Pell S and D Alonzo CA. Some aspects of hypertension in diabetes mellitus. *JAMA* 1967; 202: 10-16.
 17. Petrova TV, Stryuk RI, Bobrovnitsky TA, Orlova TA, Dlusskaya IG and Nagorney SN. On the relationship between excess body weight, hypertension, hyperinsulinemia and impaired glucose tolerance. *Cardiology* 2001; 2: 97-102.
 18. Qaqish RB, Fisher E, Rublein J and Wohl DA. HIV-associated lipodystrophy syndrome. *Pharmacotherapy* 2000; 20(1): 13-22.
 19. Resendahl I. Diet works well for hypertension. *Business and health* 2000; 4: 28-32.
 20. Sjostrom CD, Lissner L, Wedel H and Sjostrom L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after international weight loss induced by bariatric surgery. The SOS intervention study. *Obes Res* 1999; 7(5): 477-484.
 21. Slamet S, Kamso S and Oemardi M. Insulin resistance in the Indonesian elderly. Jakarta diabetes meeting 1999.
 22. Williams GH. Hypertensive vascular disease. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ *et al* (eds), *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed., New York, McGraw Hill, 1998; PP1380-1394.

23. Wilson PW, McGee DL and Kannel WB. Obesity, very low density lipoproteins, and glucose intolerance over fourteen years. *Am J Epidemiol* 1981; 114(5): 697-704.
24. Yokoshiki H, Sunagawa M, Seki T and Sperelakis N. ATP sensitive K⁺ Channels in pancreatic cardiac and vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1998; 274(1): 25-37.
25. Zavaroni I, Mazza S, Dall'Aglio E, Gasparini P, Passeri M and Reaven GM. Prevalence of hyperinsulinaemia in patients with high blood pressure. *J Intern Med* 1992; 231(3): 235-240.