

Inzulinska rezistencija i autonomna dijabetička neuropatija

Insulin Resistance and Diabetic Autonomic Neuropathy

Nikica Car, Maja Bakula

Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma
"Vuk Vrhovac" Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
10000 Zagreb, Dugi dol 4a

Sažetak Autonomna dijabetička neuropatija važna je kronična komplikacija šećerne bolesti koja se očituje u više organskih sustava, a udružena je s padom kvalitete života te povećanim mortalitetom i morbiditetom osoba oboljelih od šećerne bolesti. Točan patološki mehanizam odgovoran za ovo oštećenje nije poznat. Epidemiološka ispitivanja upozorila su na povezanost hiperinzulinemije i povećane aktivnosti simpatičkog dijela autonomnoga živčanog sustava. Na temelju rezultata više ispitivanja potomaka osoba oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti (koji su često rezistentni na inzulin uz još uvijek urednu toleranciju glukoze) smatra se da su inzulinska rezistencija i kompenzatorna hiperinzulinemija rane patofiziološke promjene vezane uz razvoj autonomne disfunkcije koja pak kasnije utječe na razvoj arterijske hipertenzije i tipa 2 šećerne bolesti. U ispitivanjima srčane autonomne regulacije na istome modelu uočeno je statistički značajno povišenje srčane frekvencije uz povišenje omjera simpato-vagalnog kardijalnog tonusa. Rezultati navedenih ispitivanja govore u prilog ranijem pojavljivanju autonomne disfunkcije nego što se do sada smatralo, vežući ju uz parenteralni tip 2 šećerne bolesti. Pokušaji liječenja autonomne dijabetičke neuropatije nisu zadovoljili. Inzistiranje na poboljšanju glukoregulacije najčešće nije praćeno poboljšanjem simptoma dijabetičke neuropatije. Osnovu liječenja ovog poremećaja čine izbjegavanje neurotoksina (alkohola), primjena antioksidansa i simptomatska terapija, a opisan je i mogući povoljan učinak liječenja metforminom.

Ključne riječi: autonomni živčani sustav, autonomna neuropatija, inzulinska rezistencija, hiperinzulinemija, šećerna bolest tipa 2

Summary Diabetic autonomic neuropathy is an important chronic complication of diabetes that affects many physiological systems and is associated with a significant deterioration in the quality of life and increased morbidity and mortality. The exact pathological mechanism responsible for this damage is unknown. Epidemiological studies have shown that insulin resistance and hyperinsulinemia are associated with an increased sympathetic nervous system activity. Based on the results of research in children of type 2 diabetic patients (who are often insulin resistant despite normal glucose tolerance), it is considered that insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia represent early pathophysiological changes related to the development of autonomic dysfunction. The latter is responsible for the subsequent development of hypertension and/or type 2 diabetes. In autonomic cardiac regulation studies performed on the same model, a statistically significant increase in heart rate and sympatho-vagal cardiac tone ratio was observed. The results of these studies suggest that autonomic dysfunction develops earlier than previously thought, connecting it to parenteral type 2 diabetes. The treatment of diabetic neuropathy is less than satisfactory. Most often, the improved glycemic control is not accompanied with the improvement in diabetic neuropathy symptoms. The mainstays of therapy are avoidance of neurotoxins (alcohol), administration of antioxidants and symptomatic treatment. Possible favorable effects of metformin were also described.

Key words: autonomic nervous system, autonomic neuropathy, insulin resistance, hyperinsulinemia, type 2 diabetes mellitus

Autonomna dijabetička neuropatija važna je kronična komplikacija šećerne bolesti koja dovodi do različitih kliničkih promjena vezanih uz simpatički i parasimpatički dio autonomnoga živčanog sustava, očitujući se u više organskih sustava (kardiovaskularnom, gastrointestinalnom, genitourinarnom, sudomotorom i metaboličkom). Udružena je s padom kvalitete života te

povećanim mortalitetom i morbiditetom osoba oboljelih od šećerne bolesti (1, 2). Mehanizam povećanog mortaliteta nije potpuno jasan, iako većina ozbiljnih ispitivanja upozorava na aritmogeni potencijal srčane autonomne neuropatije (1). Oštećenje perifernih živaca i učestalost klinički jasne neuropatije ovisi o trajanju šećerne bolesti i regulaciji glikemije. Točan patološki

mehanizam odgovoran za ovo oštećenje nije poznat, no smatra se da je multifaktorski te da sjedinjuje metaboličke i vaskularne čimbenike (3).

Sindrom inzulinske rezistencije čine intolerancija glukoze, povišeni krvni tlak, dislipidemija i smanjena inzulinska osjetljivost. Epidemiološka ispitivanja upozorila su na povezanost navedenog sindroma i povišene srčane frekvencije u mirovanju (4, 5). S obzirom na to da je povišena srčana frekvencija u mirovanju odraz povećane aktivnosti simpatičkog dijela živčanog sustava, navedena opažanja govore o povezanosti povećane simpatičke aktivnosti i inzulinemije. Smatra se da su u tipu 2 šećerne bolesti inzulinska rezistencija i hiperglikemija odgovorne za razvoj autonomne disfunkcije iako njihova specifična uloga nije jasna. Prihvaćena je činjenica da kronična hiperglikemija u osoba oboljelih od šećerne bolesti dovodi do oštećenja mikrocirkulacije s posljedičnim razvojem centralne i periferne autonomne neuropatije. Međutim, postoji više načina kojima poremećaj autonomne funkcije može utjecati na funkciju inzulina i glukoregulaciju. Naime, glavni organi, uključujući gušteraču, jetru i skeletne mišiće koji su odgovorni, redom, za izlučivanje inzulina, stvaranje glukoze i njezin metabolizam, inervirani su autonomnim živcima (6). Više ispitivanja upozorilo je na povezanost poremećaja autonomne funkcije s povišenom koncentracijom inzulina u serumu i smanjenom inzulinskom osjetljivošću (markerima inzulinske rezistencije) neovisno o razini glikemije (7, 8). Stoga autonomna disfunkcija nije nužno samo posljedica već i prethodnik hiperglikemije. S druge strane, moguće je da inzulinska rezistencija i autonomna disfunkcija imaju zajedničkog prethodnika, npr. tjelesnu inaktivnost ili pretilost, oba poznata čimbenika rizika od razvoja šećerne bolesti koji koreliraju s autonomnom funkcijom (9).

Prema hipotezi Reavena i suradnika, inzulinska rezistencija i kompenzatorna hiperinzulinemija primarne su pojave, a pojačana aktivnost simpatičkoga živčanog sustava i smanjena aktivnost srži nadbubrežne žlijezde čine važnu sponu između poremećenog djelovanja inzulina i razvoja arterijske hipertenzije te pridruženih metaboličkih poremećaja (poremećaja tolerancije glukoze i šećerne bolesti) (6). Dobar model za istraživanje učinaka hiperinzulinemije i inzulinske rezistencije na simpatičku aktivnost i hemodinamske parametre čine potomci osoba oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti. U njih je vrlo često prisutna inzulinska rezistencija uz još uvijek urednu toleranciju glukoze. Na takvome modelu utvrđena je značajna predominacija aktivnosti simpatičkog nad parasimpatičkim živčanim sustavom u odgovoru na endogenu hiperinzulinemiju (10). Rezultati ispitivanja u kojem su uspoređivani potomci osoba oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti s inzulinskom rezistencijom i bez nje govore u prilog pretpostavci da je rana autonomna disfunkcija već prisutna u skupini potomaka dijabetičara tipa 2 rezistentnih na inzulin. U istoj skupini ispitanika opisani su i poremećaji profila krvnog tlaka i aktivacije simpatikusa (11). Utvrđen je

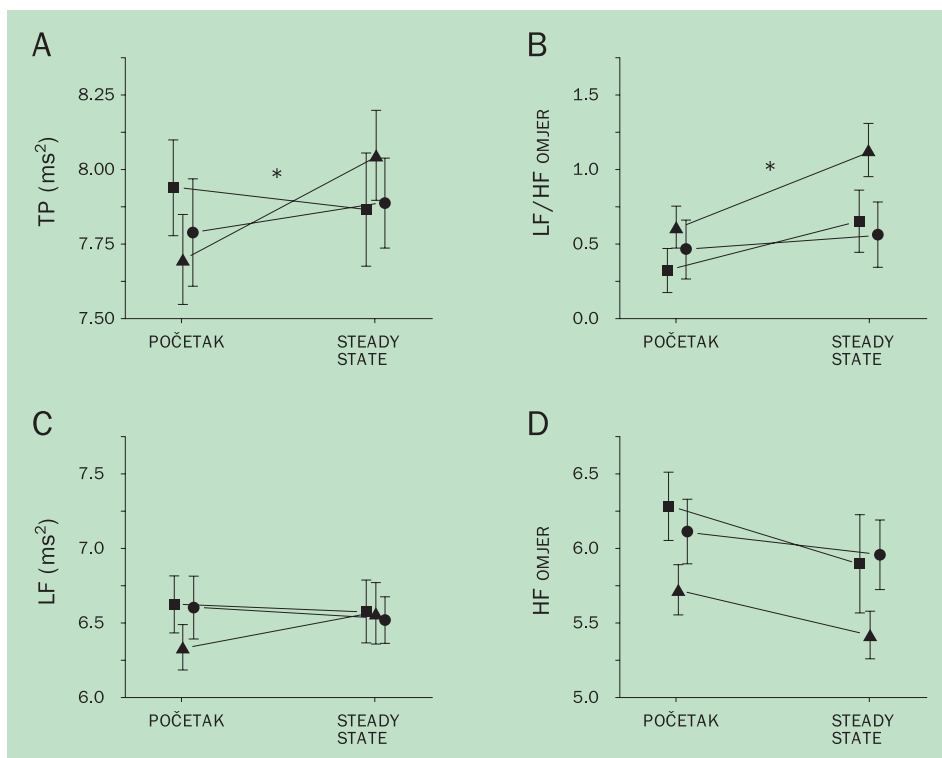
abnormalni cirkadijalni ritam krvnog tlaka sa značajno reduciranim padom tlaka tijekom noći zbog, u literaturi već prije opisane, noćne simpatičke predominacije u stanjima inzulinske rezistencije (12). Navedena ispitivanja govore o autonomnoj disfunkciji kao entitetu vezanom uz parenteralni tip 2 šećerne bolesti. Također upozoravaju da rana autonomna neuropatija može postojati i bez utjecaja dugotrajne hiperglikemije, a u literaturi je navedena i mogućnost da je autonomna neuropatija dio genskog sindroma u kojem se nasljeđuje sklonost razvoju autonomne neuropatije, koja se kasnije manifestira pod utjecajem različitih egzogenih čimbenika (uključujući hiperglikemiju) (13).

Poznato je da u zdravih, normotenzivnih osoba infuzija inzulina dovodi do povišenja krvnog tlaka i koncentracije noradrenalina u plazmi (14), no povezanost između inzulinske osjetljivosti i srčane autonomne regulacije te učinak akutne hiperinzulinemije na srčanu simpatovagalnu ravnotežu nisu potpuno jasni.

U ispitivanjima srčane autonomne regulacije najčešće se kao indikatori rabe srčana frekvencija (HR, heart rate), varijabilnost srčane frekvencije (HRV, heart rate variability) i osjetljivost barorefleksa (BRS, baroreflex sensitivity) (15, 16). HF (high frequency) komponenta spektralne analize HRV odraz je parasimpatičke kontrole srčane frekvencije, LF (low frequency) spektralna komponenta ovisi i o simpatičkoj i o parasimpatičkoj kontroli, dok je omjer LF:HF odraz simpatovagalne ravnoteže. Posljedično, povišenje ili smanjenje navedenog omjera upućuje na pomak srčane simpatovagalne ravnoteže prema simpatičkoj ili parasimpatičkoj predominaciji.

U ispitivanju Laitinena i suradnika uočeno je statistički značajno povišenje srčane frekvencije, značajna promjena ukupne snage, smanjenje snage HF i povećanje omjera LF:HF varijabilnosti srčane frekvencije samo u potomaka dijabetičara tipa 2 s fenotipom rezistentnim na inzulin (slika 1) (17).

Frontoni i suradnici također su opisali izraženu simpatičku predominaciju, praćenu značajnim porastom omjera LF:HF na kraju intravenskog testa opterećenja glukozom, samo u skupini potomaka dijabetičara tipa 2 rezistentnih na inzulin (11). Redukciju cirkadijalne oscilacije LF:HF u skupini potomaka rezistentnih na inzulin autori pripisuju upravo stanju inzulinske rezistencije, što potvrđuje prije objavljene izvještaje o prevladavanju simpatikusa tijekom noći u ostalim stanjima inzulinske rezistencije. Rezultati ovih i više drugih ispitivanja govore u prilog značajnom utjecaju inzulina na autonomnu srčanu regulaciju i mogućnosti ranijeg pojavljivanja autonomne disfunkcije u osoba s inzulinskom rezistencijom nego što se do sada smatralo (11, 15, 17-19). U nedavno objavljenome članku predložen je i novi dijagnostički test za otkrivanje dijabetičke autonomne neuropatije koji se temelji na inhalaciji 35%-tnog CO₂. Test je siguran i jednostavan te jasno razlučuje osobe s funkcionalnim poremećajem autonomnoga živčanog sustava i bez njega na temelju



Slika 1. Ukupna snaga (TP) (A), omjer LF:HF (B), snaga LF (C) i snaga HF (D) varijabilnosti srčane frekvencije (HRV) izražena nakon logaritamske transformacije na početku ispitivanja i u steady state fazi tijekom infuzije inzulina u euglikemičkom clamp ispitivanju (■ grupa osjetljiva na inzulin, ▲ grupa rezistentna na inzulin, ● kontrolna skupina). * $P < 0.01$ za promjenu u grupi rezistentnoj na inzulin. (Copyright © 1999 American Diabetes Association. From *Diabetes*, 1999; 48: 1295-9. Reprinted with permission from The American Diabetes Association)

odsutnosti očekivanog bradikardnog odgovora na jedan udah 35% CO₂ (20).

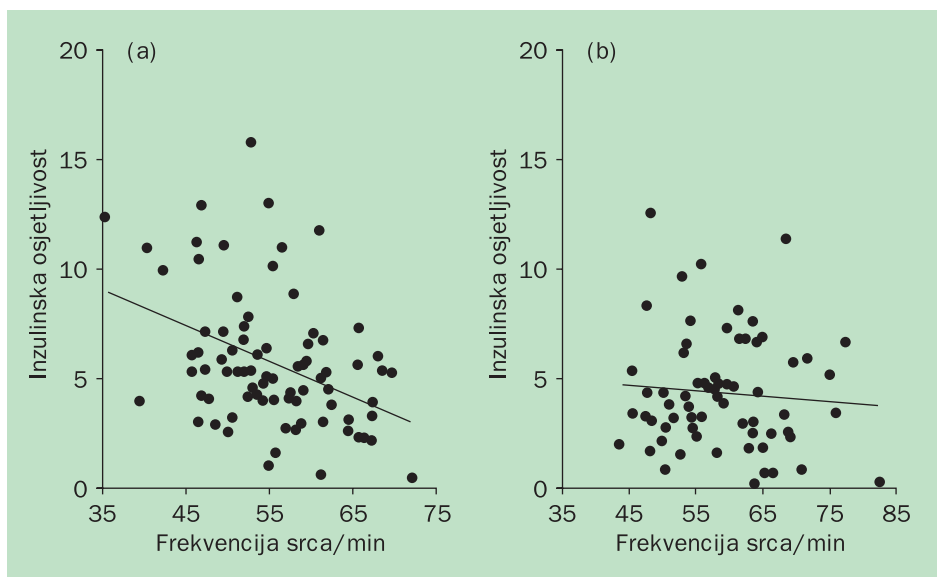
U ispitivanju Flanagan i suradnika dokazana je povezanost između inzulinske osjetljivosti i srčane frekvencije u mirovanju u muškaraca, no ne i u žena mlađe odrasle dobi (slika 2) (21).

Smanjena inzulinska osjetljivost povezana je s višim omjerom simpato-vagalnoga kardijalnog tonusa upućujući na to da je reducirana inzulinska osjetljivost u muškaraca povezana s redukcijom vagalnog i povišenjem simpatičkog doprinosa srčanoj autonomnoj kontroli. Ta je povezanost neovisna o BMI-u (body mass index), distribuciji masnog tkiva i tjelesnoj aktivnosti. Iako navedeni podaci podupiru pretpostavku o povezanosti aktivnosti simpatičkoga živčanog sustava i inzulinske rezistencije, također upozoravaju na složenost njihova odnosa i međuspolne razlike. Autori traže potencijalna objašnjenja spolnih razlika u različitim odgovorima muškaraca i žena na stresne podražaje te u utjecaju gonadalnih steroida na srčanu frekvenciju koji "maskira" utjecaj autonomnog učinka.

Pokusi na eksperimentalnim životinjama u kojima je direktno mjerena regionalna simpatička aktivnost pokazali su da centralna i sistemska inzulinemija dovode do povećanja simpatičke aktivnosti u eferent-

nim lumbalnim živcima, ali ne i u renalnim ili adrenalnim regijama (22). Slična ispitivanja provedena na zdravim osobama i osobama rezistentnim na inzulin također govore o nejednolikoj regionalnoj aktivaciji simpatičkoga živaca u rukama i nogama za razliku od aktivnosti istih živaca adrenomedularne regije (23). U bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti i hiperinzulinemijom natašte nedavno je opisana patološka periferna simpatička aktivacija usprkos urednoj srčanoj autonomnoj kontroli i refleksnim odgovorima (24). Rezultati iste studije podupiru hipotezu da su hiperinzulinemija i inzulinska rezistencija direktno povezane s patogeneзом kardiovaskularne smrtnosti u tipu 2 šećerne bolesti na podlozi kronične hiperaktivacije simpatičkoga živčanog sustava.

Jasna je povezanost između periferne inzulinske osjetljivosti i hipersekrecije inzulina kao odraza prilagodbe osoba rezistentnih na inzulin povećanjem izlučivanja inzulina (25, 26). Iako signal koji posreduje takvu prilagodbu može uključivati metaboličke čimbenike kao što su glukoza i nezasićene slobodne masne kiseline, sve je više dokaza o povišenoj kolinergičkoj aktivaciji. U nedavno objavljenom ispitivanju opisana je normalizacija inzulinske sekrecije i intolerancije glukoze u miša rezistentnog na inzulin hranjenog djetetom s visokim udjelom masnoća nakon kolinergičke



Slika 2. Odnos između inzulinske osjetljivosti i frekvencije srca u muškaraca (a) i žena (b). (Copyright © 1999 The Endocrine Society)

aktivacije karbapolom (27). Iako navedena opažanja u ljudi tek treba ispitati, preliminarni rezultati upućuju na postojanje neuralnoga kruga inducirano inzulinskom rezistencijom čiji eferentni put stimulira lučenje inzulina posredovano kolinergičkim mehanizmima (28). Zanimljiva je hipoteza da zatajivanje ovakvoga neuralnoga kruga rezultira razvojem poremećaja tolerancije glukoze ili šećerne bolesti tipa 2, stanja primarno karakteriziranih poremećenom prilagodbom otočića na razvoj inzulinske rezistencije (26).

Pokušaji liječenja autonomne dijabetičke neuropatije ne zadovoljavaju. Inzistiranje na poboljšanju glukoregulacije može rezultirati poboljšanjem brzine provođenja živčanih signala, no najčešće bez pratećeg poboljšanja simptoma dijabetičke neuropatije. Samo nastojanje bolje kontrole glikemije vrlo je često onemogućeno poremećajem prepoznavanja hipoglikemije, također posljedicom autonomne disfunkcije. Danas se liječenje ovog poremećaja temelji na što boljoj glukoregulaciji, izbjegavanju neurotoksina (alkohola) i simptomatskoj terapiji (29). Rano otkrivanje kardiovaskularne autonomne neuropatije omogućuje pravodobni početak liječenja

α -lipoičnom kiselinom (antioksidans) za koju se na temelju rezultata nekih studija vjeruje da usporava progresiju neuropatija. Kardioselektivni beta-blokatori mogu utjecati na učinke dijabetičke autonomne neuropatije centralno ili periferno djelujući suprotno simpatičkomu stimulusu obnavljajući tako parasimpatičko-simpatičku ravnotežu (30). Zanimljivo je da intervencije koje poboljšavaju osjetljivost na inzulin kao što su gubitak tjelesne težine, tjelovježba i primjena inhibitora angiotenzin konvertaze također povisuju bazalnu varijabilnost srčane frekvencije (HRV) i smanjuju aktivnost simpatikusa. Navedeno upućuje na to da je smanjenje HRV potencijalno reverzibilno (31). U svjetlu povezanosti srčane simpatičke hiperaktivnosti s pretiložću, inzulinskom rezistencijom i hipertenzijom, opisan je mogući povoljan učinak liječenja metforminom (Gluformin®, PLIVA) na autonomnu funkciju u pretilih osoba oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti (32).

Buduće terapijske strategije, koje se razvijaju na bazi sve boljeg razumijevanja patogenetskih osnova ovog poremećaja, usmjeravaju se od simptoma prema uzrocima neuropatije.

Literatura

1. WHEELER SG, AHRONI JH, BOYKO EJ. Prospective study of autonomic neuropathy as a predictor of mortality in patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 58: 131-8.
2. ZIEGLER D. Diabetic autonomic neuropathy. Cardiac sympathetic „dysinnervation“, QT interval prolongation and mortality. *Clin Auton Res* 2002; 12: 349-52.
3. SIMMONS Z, FELDMAN EL. Update on diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 595-603.
4. STERN MP, MORALES PA, HAFFNER SM, VALDEZ RA. Hyperdynamic circulation and the insulin resistance syndrome („syndrome X“). *Hypertension* 1992; 20: 802-8.
5. MOAN A, NORDBY G, OS I, BIRKELAND KI, KJELSDEN SE. Relationship between hemorrheologic factors and insulin sensitivity in healthy young men. *Metabolism* 1994; 43: 423-7.
6. RAVEN GM, LITHELL H, LANDSBERG L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 6: 374-81.

7. FESTA A, D'AGOSTINO R JR, HALES CN i sur. Heart rate in relation to insulin sensitivity and insulin secretion in nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2000; 23: 624-8.
8. PANZER C, LAUER MS, BRIEKE A i sur. Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population-based study. *Diabetes* 2002; 51: 803-7.
9. MELANSON EL, FREEDSON PS. The effect of endurance training on resting heart rate variability in sedentary adult males. *Eur J Appl Physiol* 2001; 85: 442-9.
10. FRONTONI S, PELLEGRINOTTI M, BRACAGLIA D, FARRACE S, CASELLI A, BARONI A, DE ANGELIS C, MENZINGER G, GAMBARDELLA S. Hyperinsulinemia in offspring of type 2 diabetic patients: impaired response of carbohydrate metabolism, but preserved cardiovascular response. *Diabet Med.* 2000; 17: 606-1.
11. FRONTONI S, BRACAGLIA D, BARONI A, PELLEGRINI F, PERNA M, CICONETTI E, CIAMPITIELLO G, MENZINGER G, GAMBARDELLA S. Early autonomic dysfunction in glucose-tolerant but insulin-resistant offspring of type 2 diabetic patients. *Hypertension* 2003; 41 (6): 1223-7.
12. PAGANI M, LUCINI D. Autonomic dysregulation in essential hypertension: insight from heart rate and arterial pressure variability. *Auton Neurosci* 2001; 91: 85-95.
13. HAUERSLEV FOSS C, VESTBO E, FRØLAND A, GJESSING HJ, MOGENSEN CE, DAMSGAARD EM. Autonomic Neuropathy in Nondiabetic Offspring of Type 2 Diabetic Subjects Is Associated With Urinary Albumin Excretion Rate and 24-h Ambulatory Blood Pressure The Fredericia Study. *Diabetes* 2001; 50: 630-6.
14. ROWE JW, YOUNG JB, MINAKER KL, STEVENS AL, PALLOTA J, LANDSBERG L. Effect of insulin and glucose infusion on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 1983; 30: 219-25.
15. REIMS HM, SEVRE K, FOSSUM E, HOIEGGEN A, MELLEM H, KJELDEN SE. Relations between insulin sensitivity, fitness and autonomic cardiac regulation in healthy, young men. *J Hypertens* 2004; 22 (10): 2007-15.
16. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
17. LAITINEN T, VAUHKONEN IK, NISKANEN LK, HARTIKAINEN JE, LANSIMIEN EA, UUSITUPA MI, LAAKSO M. Power spectral analysis of heart rate variability during hyperinsulinemia in nondiabetic offspring of type 2 diabetic patients: evidence for possible early autonomic dysfunction in insulin-resistant subjects. *Diabetes* 1999; 48 (6): 1295-9.
18. FLANAGAN DE, VAILE JC, PETLEY GW, MOORE VM, GODSLAND IF, COCKINGTON RA i sur. The autonomic control of heart rate and insulin resistance in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1263-7.
19. VERWAERDE P, GALINIER M, FOURCADE J, MASSABUAU P, GALITZKY J, SENARD JM, TRAN MA, BERLAN M, MONTASTRUC JL. Autonomic nervous system abnormalities in the initial phase of insulin resistance syndrome. Value of the study of variability of cardiac rate and blood pressure on a model of nutritional obesity. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997; 90 (8): 1151-4.
20. KAYE JM, CORRALL RJ, LIGHTMAN SL. A new test for autonomic cardiovascular and neuroendocrine responses in diabetes mellitus: evidence for early vagal dysfunction. *Diabetologia* 2005; 48: 180-6.
21. FLANAGAN DE, VAILE JC, PETLEY GW, MOORE VM, GODSLAND IF, COCKINGTON RA, ROBINSON JS, PHILLIPS DI. The autonomic control of heart rate and insulin resistance in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (4): 1263-7.
22. MUNTZEL MS, ANDERSON EA, JOHNSON AK, MARK AL. Mechanisms of insulin action on sympathetic nerve activity. *Clin Exp Hypertens* 1995; 17: 39-50.
23. PARAMORE DS, FANELLI CG, SHAH SD, CRYER PE. Forearm norepinephrine spillover during standing, hyperinsulinemia and hypoglycemia. *Am J Physiol* 1998; 275: E872-E881.
24. HUGGET RJ, SCOTT EM, GILBEY SG, BANNISTER J, MACKINTOSH AF, MARY DASG. Disparity of autonomic control in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005; 48: 172-9.
25. BERGMAN RN, PHILLIPS LS, CORBELL C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in men. *J Clin Invest* 1981; 68: 1456-67.
26. LARSSON H, AHRÉN B. Failure to adequately adapt reduced insulin sensitivity with increased insulin secretion in women with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 1996; 39: 1099-107.
27. AHRÉN B, SAUERBERG P, THOMSEN C. Increased insulin secretion and normalisation of glucose tolerance by cholinergic agonism in high-fat fed C57BL/6 J mice. *Am J Physiol* 1999; 277: E93-E102.
28. AHRÉN B. Autonomic regulation of islet hormone secretion Implications for health and disease. *Diabetologia* 2000; 43: 393-410.
29. POWERS AC. Diabetes mellitus. U: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Isselbacher KJ (ur.) Harrison's Principles of Internal Medicine, 16. izd., McGraw-Hill Comp., 2004: 2152-80.
30. VINIK AI, FREEMAN R, ERBAS T. Diabetic autonomic neuropathy. *Semin Neurol* 2003; 23 (4): 365-72.
31. BERGHOLM R, WESTERBACKA J, VEHKAVAARA S, SEPPÄLÄ-LINDROOS A, GOTO T, YKI-JÄRVINEN H. Insulin Sensitivity Regulates Autonomic Control of Heart Rate Variation Independent of Body Weight in Normal Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (3): 1403-9.
32. MANZELLA D, GRELLA R, ESPOSITO K, GIUGLIANO D, BARBAGALLO M, PAOLISSO G. Blood pressure and cardiac autonomic nervous system in obese type 2 diabetic patients: effect of metformin administration. *Am J Hypertens* 2004; 17: 223-7.



cilazapril 5 mg + hidroklorotiazid 12,5 mg



**Dodatna snaga u
terapiji hipertenzije**



- visoka učinkovitost i odlična podnošljivost
- pouzdana 24-satna kontrola krvnog tlaka
- doziranje jedanput dnevno
- djelotvornost u oko 90% bolesnika
- vazoprotektivni učinak

PLIVA  **kardio**

 **PLIVA**

11-05-CP-01-NO/046-05/01-07