

LE AZIONI EMODINAMICHE DELL'INSULINA

F. PORCELLATI, L. SCIONTI, F. SANTEUSANIO, G.B. BOLLI

Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Endocrine e Metaboliche,
Università degli Studi di Perugia, Perugia

riassunto

Studi recenti hanno potuto dimostrare come al di là dei ben noti effetti regolatori sull'accumulo e utilizzo tessutale dei substrati energetici, l'insulina eserciti un ruolo determinante nella modulazione di alcuni parametri cardiovascolari. La somministrazione acuta di insulina, in condizioni di euglicemia, sembra infatti produrre un aumento della frequenza, e della gittata cardiaca, del flusso arterioso dell'avambraccio, e una diminuzione delle resistenze vascolari periferiche. In aggiunta, l'iperinsulinemia si associa a una importante stimolazione del sistema nervoso simpatico come evidenziato dall'incremento delle concentrazioni plasmatiche di noradrenalina e della scarica simpatica muscolare. Dati recenti hanno potuto dimostrare come queste due opposte, e apparentemente contrastanti azioni dell'insulina, la vasodilatazione da un lato, e l'attivazione del sistema nervoso simpatico dall'altro, siano in effetti presenti anche per insulinemie fisiologiche quali quelle abitualmente riscontrabili dal periodo post-prandiale. Il risultato finale di questi due opposti effetti sull'omeostasi pressoria dipende dalla coesistenza o meno di una disfunzione del sistema nervoso autonomo e di uno stato di insulino-resistenza, che condizionerebbero, in ultima analisi, il prevalere delle azioni "depressive" o, viceversa, "pressive", rispettivamente. La interazione dell'insulina con il sistema nervoso simpatico, così come il suo ruolo nella modulazione del flusso arterioso del muscolo scheletrico sono comunque stati, nel corso degli ultimi anni, oggetto di controversia e dibattito. In particolare è materia di discussione e osservazione se la vasodilatazione muscolare insulino-indotta, possa rappresentare o meno un fattore di regolazione del metabolismo di glucosio stesso e ancora, se l'attivazione del sistema nervoso simpatico da parte dell'iperinsulinemia sia un fattore causale nel determinismo dell'ipertensione arteriosa.

Parole chiave. Vasodilatazione, insulino-resistenza, flusso arterioso, neuropatia autonoma.

summary

Hemodynamic actions of insulin. It is now well established that insulin, apart from its effect on carbohydrate metabolism and ion flux, may exert cardiovascular actions and, more recently, a growing body of work has emerged suggesting that marked physiological and specific effects are also present in humans. The cardiovascular responses associated with acute administration of insulin in man, in the absence of hypoglycemia, include a rise in heart rate, cardiac output and forearm blood flow and a substantial decrease in peripheral vascular resistance. Moreover, hyperinsulinemia is associated with a dose dependent increment in the circulating levels of norepinephrine and with a marked stimulation of muscle nerve sympathetic activity.

Recent data have also established that the cardiovascular effects of insulin are not merely pharmacological being present during elevation of plasma insulin to within post-prandial physiological range. These findings would suggest that in normal humans, increases in plasma insulin produce both pressor (increases in sympathetic nerve activity and norepinephrine) and depressor (vasodilation) actions. With post-prandial hyperinsulinemia these opposing actions appear relatively balanced so that arterial blood pressure does not change, presumably because the pressor actions are offset by vasodilator actions. In contrast, in subjects with autonomic failure the vasodilator effect prevails and blood pressure decreases while, experimental data suggest, that in insulin resistance state, pressor effect might predominate thus supporting the role of hyperinsulinemia in promoting hypertension. The interaction between insulin and the sympathetic nervous system as well as its role in stimulating blood flow have been subjects of renewed interest and recent controversy. Furthermore, since the degree of skeletal muscle perfusion might be an important determinant of insulin-induced glucose uptake, insulin-mediated vasodilation could act as an amplifier of insulin action in peripheral tissue, thus providing evidence of a tight coupling between hemodynamic and metabolic actions of insulin.

Key words. Vasodilation, insulin-resistance, forearm blood flow, autonomic neuropathy.

Introduzione

Nessun altro principio ormonale sembra condividere la molteplicità di azioni biologiche dell'insulina (1, 2). Attraverso la sua azione sull'attività ed espressione genica di un gran numero di enzimi, l'insulina è il principale fattore in grado di modulare l'accumulo e l'utilizzo tissutale dei substrati energetici.

Ancora, essa possiede importanti attività regolatorie sulla crescita e differenziazione cellulare, sul metabolismo elettrolitico e sull'attività del sistema nervoso simpatico.

Nell'ultimo trentennio, infine, da una ricca mole di evidenze sperimentali, inizialmente condotte sull'animale, è emerso il suo ruolo nella modulazione di alcuni parametri cardiovascolari. La somministrazione acuta di insulina sembra infatti produrre un aumento della frequenza e della gittata cardiaca e una diminuzione delle resistenze vascolari periferiche. A livello del muscolo scheletrico si assiste a un incremento del flusso ematico, probabilmente attraverso il reclutamento di un letto capillare accessorio.

Dal momento che l'uptake di glucosio insulino-dipendente si manifesta principalmente a livello del muscolo scheletrico, alcuni autori hanno ipotizzato come la vasodilatazione muscolare indotta dall'insulina, possa rappresentare un fattore di regolazione del metabolismo di glucosio stesso, in tal modo prospettando una stretta connessione tra azioni emodinamiche e metaboliche.

Cenni storici

La prima evidenza sperimentale in favore di un possibile effetto ipotensivo indotto dall'insulina risale alla fine degli anni '60, e alla esperienza di Miles and Hayter (3), riprodotta successivamente da Page e Watkins (4). Questi autori osservarono come la somministrazione parenterale di insulina, sotto forma di boli, era in grado di indurre un marcato calo pressorio in ortostatismo, sino alla provocazione di tipici episodi sincopali, in pazienti diabetici affetti da neuropatia autonoma. Tale fenomeno non sembrava peraltro osservarsi in diabetici esenti da tale complicanza.

Tali studi, tuttavia, non esaminarono gli effetti cardiovascolari dell'insulina *per se*, differenziandoli da quelli indotti dall'attivazione del sistema di controregolazione glicidica, dal momento che tutti gli episodi ipotensivi si manifestavano in corso di ipoglicemia.

Già nel 1962, peraltro, Rabinowitz e Zierler (5) avevano descritto un aumento del flusso arterioso dell'avambraccio pari al 20% durante infusione intra-arte-

riosa di insulina, attribuendolo tuttavia a un artefatto tecnico, determinato dal prolungato cateterismo arterioso.

Più recentemente, nel 1982, Liang e coll. pubblicarono quello che è considerato il primo lavoro integrato, sugli effetti cardiovascolari dell'insulina (6). Gli studi condotti sul cane, utilizzando la tecnica del clamp euglicemico iperinsulinemico associata a quella delle microsferi radiomarcate, presero in considerazione le azioni dell'insulina su parametri emodinamici sistemici e regionali, indipendentemente da variazioni glicemiche. Venne così dimostrato come l'insulina, in dosi relativamente elevate, avesse un marcato effetto nell'aumentare la gittata cardiaca, e il flusso arterioso del muscolo scheletrico, rispettivamente del 25 e 40%; dal momento che non si osservavano variazioni sensibili della pressione arteriosa media, i dati suggerivano un potente effetto dell'insulina nel ridurre le resistenze vascolari periferiche. Gli autori osservarono inoltre un'importante stimolazione del sistema nervoso simpatico come evidenziato da un incremento del 40% delle concentrazioni di noradrenalina plasmatica, le quali riflettevano senza dubbio il rilascio dalle terminazioni nervose simpatiche, piuttosto che una stimolazione della midollare del surrene, non accompagnandosi a modifiche dei livelli plasmatici di adrenalina.

Successivamente, nel 1985 Creager e coll. confermarono come l'insulina in concentrazioni farmacologiche causasse una vasodilatazione a livello dell'avambraccio (7). Sebbene i ricercatori avessero utilizzato la tecnica del clamp euglicemico, le elevate concentrazioni plasmatiche di adrenalina resero tuttavia difficile differenziare la vasodilatazione indotta dalla stimolazione β -adrenergica, rispetto a quella imputabile all'insulina.

In un lavoro più recente, Gelfand e Barrett ottennero comunque lo stesso risultato, osservando come la infusione di insulina direttamente nell'arteria brachiale fosse in grado di incrementare il flusso arterioso dell'avambraccio del 25% (8).

Da queste prime prove sperimentali, emergeva tuttavia come molte delle azioni cardiovascolari dell'insulina fossero puramente farmacologiche, giustificando perché questa area di ricerca rimanesse limitata fino a pochi anni or sono.

Le controversie

Il flusso arterioso

Nuovo interesse all'argomento venne successivamente fornito, verso la fine degli anni '80, da una

serie di studi rivolti in prima istanza a indagare alcuni aspetti metabolici (9-12).

Di fatto numerosi ricercatori si interessavano agli effetti dell'insulina sull'uptake di glucosio dell'avambraccio e/o della gamba, utilizzando la tecnica del clamp euglicemico iperinsulinemico associata a quella del bilancio d'organo. Con quest'ultima tecnica si misurano le concentrazioni di glucosio in condizioni di stato stazionario, sia nei vasi arteriosi affluenti che in quelli venosi reflui da un arto.

Attraverso la contemporanea misurazione del flusso ematico dell'arto, è possibile quindi calcolare, applicando il principio di Fick, l'uptake o il bilancio di una sostanza, in questo caso il glucosio. Pertanto, sebbene gli investigatori non fossero interessati in primo luogo alle azioni emodinamiche dell'insulina, nel corso degli studi venne necessariamente indagato il suo effetto sul flusso ematico. Indipendentemente dal distretto muscolare esaminato, avambraccio o gamba, e dalla tecnica di misurazione del flusso arterioso impiegata, diluizione del dye o pletismografia, nessun autore fu in grado di osservare significative variazioni di flusso, a concentrazioni fisiologiche di insulina (6-9).

Contemporaneamente, i dati di Natali (13) successivamente confermati da Cisholm (14), negavano l'esistenza di una diretta e locale azione dell'insulina nella regolazione del flusso arterioso: insulinemie intrabrachiali crescenti fino a 125 $\mu\text{U/mL}$, non sembravano determinare alcuna modificazione del flusso.

Fino all'inizio dell'ultimo decennio, la schiacciante evidenza dei fatti deponeva quindi per un ruolo assolutamente trascurabile dell'insulina, nella modulazione del tono vascolare del muscolo scheletrico.

Finalmente nel 1990 Baron e coll. riportarono i primi dati in favore di un effetto dose-dipendente dell'insulina nell'aumentare il flusso arterioso a riposo della gamba, durante euglicemia (15). Il flusso ematico era stato misurato mediante posizionamento di una agocannula, inserita direttamente nei vasi femorali. Gli autori osservarono come, in soggetti magri, l'insulina determinasse un aumento del flusso arterioso della gamba pari al doppio del valore basale, con una dose effettiva nel produrre la risposta semi-massimale di 40 $\mu\text{U/mL}$, suggerendo un potente e fisiologico effetto emodinamico.

Contemporaneamente e successivamente, numerosi altri gruppi di ricercatori, giunsero alle stesse conclusioni, utilizzando sia metodiche invasive che non, per la determinazione del flusso arterioso (16-18).

A questo punto è evidente come la controversia risieda nella discrepanza tra i precedenti dati negativi e la esperienza più recente, deponente per un effetto

positivo dell'insulina nell'aumentare il flusso ematico del muscolo scheletrico.

La ragione di questi dati contrastanti non è al momento ancora chiara, sebbene sia ragionevole pensare che le diverse tecniche di misurazione del flusso, la durata e velocità di infusione insulinica, e le caratteristiche demografiche dei soggetti studiati possano aver contribuito, singolarmente o in combinazione, alle differenti conclusioni.

Il sistema nervoso simpatico

La seconda controversia sulle azioni emodinamiche dell'insulina riguarda la sua interazione con il sistema nervoso simpatico.

Nel corso dell'ultimo decennio, contemporaneamente ai risultati emergenti sulle azioni dell'insulina nella modulazione del flusso arterioso, si sono accumulate evidenze in favore di una attivazione del sistema nervoso simpatico da parte dell'iperinsulinemia, indipendentemente dal suo effetto ipoglicemizzante.

Di fatto, successivamente al lavoro pionieristico di Liang (6), numerosi altri ricercatori hanno dimostrato come insulinemie di tipo farmacologico erano in grado di determinare una stimolazione simpatica, evidenziata dall'aumento della concentrazione plasmatica di noradrenalina (19-21).

Rowe e coll. ad esempio, utilizzando la tecnica del clamp euglicemico iperinsulinemico osservarono come l'infusione di insulina si accompagnasse a un aumento dose-dipendente dei livelli circolanti di noradrenalina, essendo insulinemie superiori a 400-500 $\mu\text{U/mL}$, peraltro in grado di determinare un sensibile incremento dei valori pressori (21).

L'attivazione del sistema simpatico veniva inoltre confermata, sempre con il clamp euglicemico iperinsulinemico, associato a differenti tecniche usualmente utilizzate per misurare l'attività simpatica: la micro-neurografia, registrazione intraneurale che permette di ottenere informazioni sulla scarica simpatica a livello muscolare (MSNA), e il turnover della noradrenalina, metodo con il quale attraverso l'infusione di noradrenalina marcata, si acquisiscono i dati dello spillover della noradrenalina stessa dalle terminazioni nervose (22-24)

Nonostante comunque permanga ancora qualche scetticismo, l'attivazione simpatica da parte dell'insulinemia sembra essere ormai un fenomeno generalmente accettato per dosi farmacologiche; non lo è invece per insulinemie di tipo fisiologico, quali quelle abitualmente riscontrabili nel periodo post-prandiale (25).

La stessa osservazione di Page e Watkins del 1975 di un effetto cardiovascolare dell'insulina è forse chiaramente discutibile e priva di rilevanza clinica, dal

momento che il fenomeno si osservava dopo boli parenterali di insulina, in dosi comunque sopra-fisiologiche; sebbene venisse descritto un effetto anche dopo la somministrazione sottocutanea, si trattava comunque di boli superiori alle 100 unità di insulina regolare (4).

Per dirimere questa controversia, sono state quindi condotte numerose osservazioni sperimentali nel periodo post-prandiale, sia dopo assunzione di un pasto misto (26), anche associato a manipolazioni farmacologiche, che dopo carico orale di glucosio (22). I risultati di una effettiva attivazione del sistema nervoso simpatico da parte di insulinemie fisiologiche furono peraltro contraddittori e dettero comunque il via a una serie di speculazioni sull'effettivo ruolo dell'insulina *per se* nella modulazione dell'attività simpatica.

Recentemente, tuttavia, dagli eleganti studi di Anderson e coll., sono emersi nuovi e importanti spunti (23). Gli autori hanno studiato giovani volontari con la tecnica del clamp euglicemico associato alla microneurografia per la misurazione dell'attivazione simpatica, e alla pletismografia a occlusione, per valutare il flusso arterioso dell'avambraccio. I soggetti furono sottoposti a due differenti infusioni di insulina al fine di simulare insulinemie fisiologiche, tipiche del periodo post-prandiale, o più strettamente farmacologiche. Durante l'infusione vennero esaminati i differenti parametri emodinamici e registrata la scarica simpatica neuronale a livello muscolare. I dati dimostrarono come, sia insulinemie farmacologiche che, più interessanti, quelle fisiologiche, fossero in grado in primo luogo, di produrre un aumento della scarica simpatica, sia in termini di frequenza che di attività integrata, e secondariamente, di indurre importanti modificazioni cardiovascolari identificate in un significativo aumento della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa sistolica e del flusso arterioso del muscolo scheletrico. In contrasto si assisteva a una diminuzione della pressione diastolica la quale sottintendeva una riduzione delle resistenze vascolari periferiche. Nell'insieme, tuttavia, tali modifiche emodinamiche non si traducevano in sostanziali variazioni della pressione arteriosa sistemica (figg. 1, 2).

Di fatto, l'importanza di questo studio è quella di aver sottolineato come insulinemie fisiologiche fossero in grado di determinare due opposte e apparentemente contrastanti azioni emodinamiche: la vasodilatazione da un lato e l'attivazione del sistema nervoso simpatico dall'altro.

I dati di Anderson furono di seguito confermati da numerosi altri ricercatori (27, 28), con il risultato di

dare luogo a una serie di interrogativi tuttora insoluiti: come si integrano due azioni opposte in fisiologia; in altri termini cosa prevale sul piano pressorio, quale è l'effetto finale? E ancora: esiste un ruolo dell'insulina *per se* sulla attivazione simpatica o piuttosto si tratta di una attivazione riflessa, forse mediata dai barocettori stessi, quale meccanismo di compenso alla vasodilatazione?

Effettivamente, a supporto di tale ultima ipotesi, deporrebbero l'attivazione esclusiva della via noradrenergica e la chiara ipotensione che si registra in presenza di fattori che impediscono l'attivazione simpatica riflessa. Recentemente, tuttavia, per confondere ulteriormente i già tanto confusi rapporti tra insulina e sistema nervoso simpatico, Gans e coll. hanno pubblicato

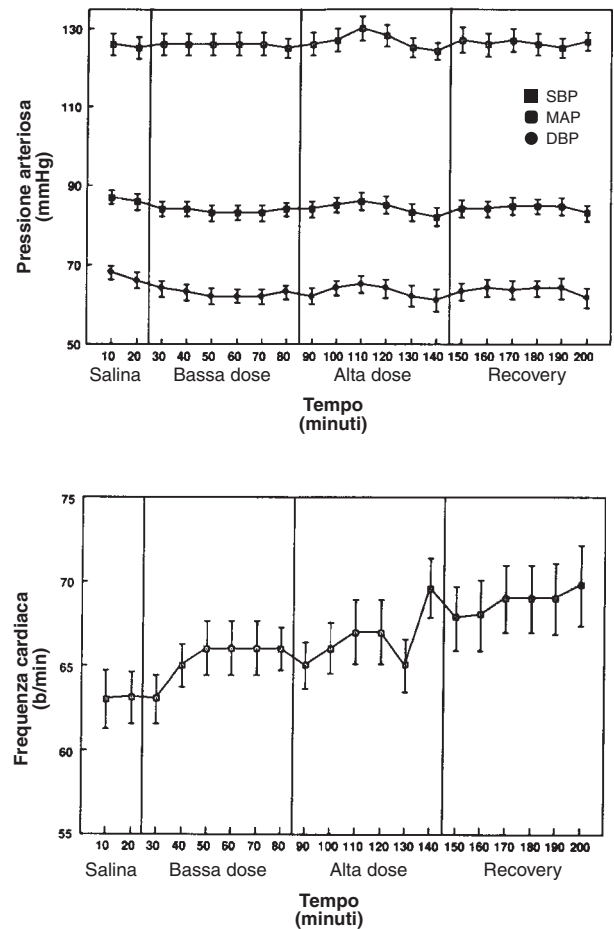


Fig. 1. Pressione arteriosa sistolica (SBP), diastolica (DBP) e media (MAP) [pannello superiore] e frequenza cardiaca [pannello inferiore] durante infusione di salina, insulina 38 mU/m²/min (bassa dose), insulina 76 mU/m²/min (alta dose), e durante recovery (23).

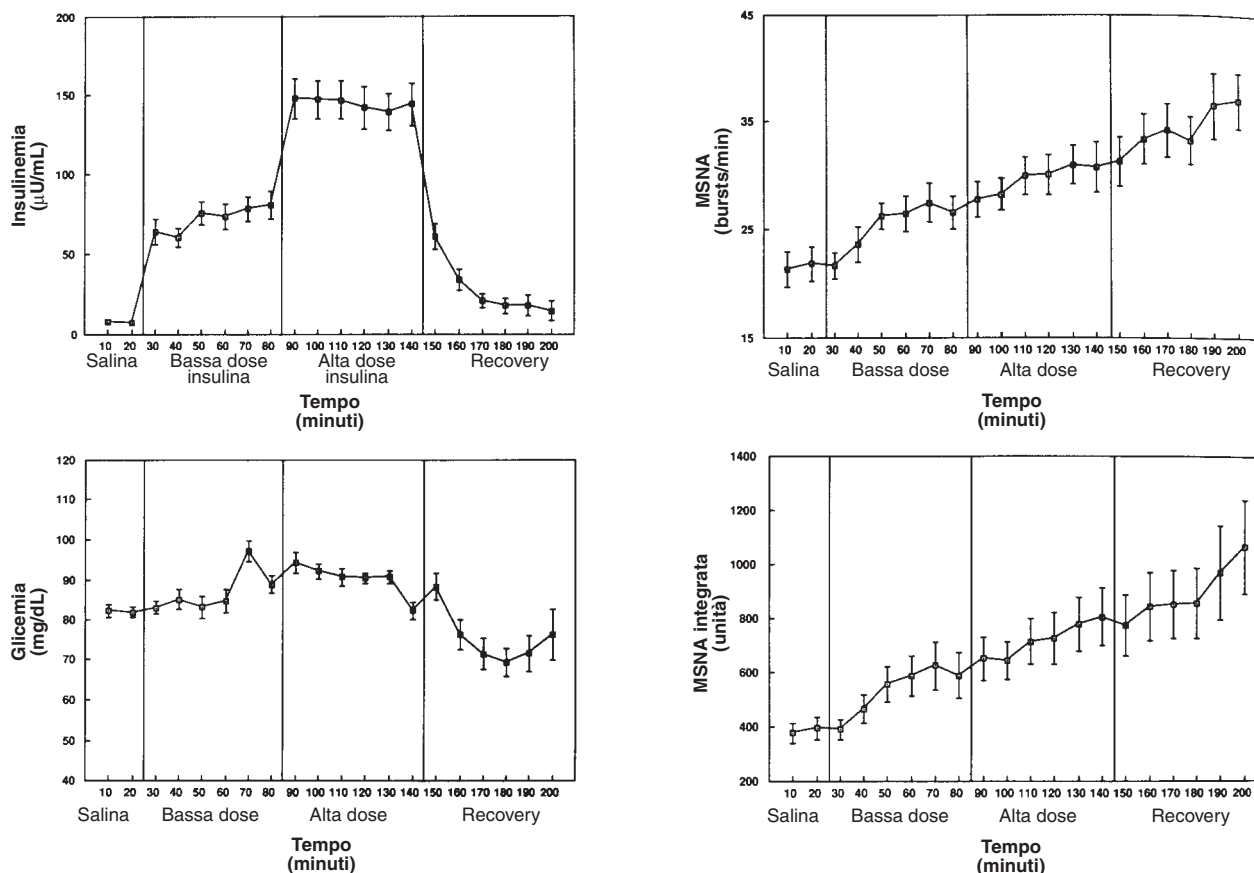


Fig. 2. Insulinemie e glicemie plasmatiche (pannello superiore e inferiore sinistro, rispettivamente), scarica simpatica muscolare, MSNA in bursts/min e integrata, MSNA in unità arbitrarie (pannello superiore e inferiore destro, rispettivamente) durante infusione di salina, insulina 38 mU/m²/min (bassa dose), insulina 76 mU/m²/min (alta dose) e durante recovery (23).

una serie di studi, condotti sull'uomo, secondo i quali l'insulina aumenterebbe la sensibilità dei vasi agli effetti pressori della noradrenalina (29). I loro dati hanno mostrato, infatti, come i livelli circolanti di noradrenalina richiesti per indurre un incremento pressorio superiore a 20 mmHg, siano minori durante un clamp euglicemico iperinsulinemico, che durante infusione di salina.

All'opposto, osservazioni *in vitro*, di seguito confermate *in vivo*, sembrano suggerire un'attenuazione della risposta vasocostrittiva della noradrenalina da parte dell'insulina (30, 31).

È a questo punto necessario sottolineare come recenti e rilevanti dati epidemiologici abbiano indicato l'esistenza di una importante associazione tra insulino-resistenza/ipersulinemia e ipertensione arteriosa (32, 33). Numerosi ricercatori hanno pertanto suggerito che sia l'ipersulinemia stessa a giocare il ruolo

patogenetico nel determinismo dell'ipertensione, attraverso la sua azione di stimolo sul sistema nervoso simpatico (34, 35). Tale ipotesi è tuttavia confutata da chi sostiene che, viceversa, l'attivazione del sistema simpatico sia il fattore causale dell'insulino-resistenza (36).

È comunque indubbio come sia sempre più necessaria e auspicabile, anche alla luce di queste ultime evidenze, una miglior conoscenza delle interazioni esistenti tra sistema nervoso simpatico e insulina sul piano cardiocircolatorio.

Il significato fisiologico

Dai dati riferiti appare comunque evidente come l'insulina eserciti due opposte e apparentemente contrastanti azioni emodinamiche: da un lato, infatti, essa

induce modificazioni potenzialmente "pressorie" (aumento dell'attività simpatica e dei livelli circolanti di noradrenalina) e dall'altro fenomeni fondamentalmente "depressori" (vasodilatazione muscolare).

Il risultato di tali effetti contrapposti sull'omeostasi pressoria dipende, in primo luogo dall'integrità del sistema nervoso simpatico e, secondariamente, dalla possibile presenza di uno stato di insulino-resistenza. Nel soggetto normale l'incremento acuto dei livelli insulinemici, quale abitualmente si riscontra nel periodo post-prandiale, non si traduce in significative variazioni pressorie, in quanto le due opposte azioni sono relativamente bilanciate.

Viceversa, in presenza di una disfunzione del sistema nervoso autonomo gli effetti ipotensivi predominano non essendo adeguatamente controbilanciati dalle azioni pressorie, a motivo di una compromissione della secrezione di noradrenalina, effettore finale dell'attivazione simpatica.

Diviene a questo punto naturale chiedersi, se, laddove esista una compromissione autonoma, la stessa somministrazione terapeutica di insulina, nelle dosi che il paziente diabetico si inietta quotidianamente sottocute prima dei pasti, possa tradursi in modificazioni emodinamiche.

A tale riguardo, una serie di studi svolti dal nostro gruppo (37), ha potuto dimostrare come soggetti diabetici con neuropatia autonoma presentino una significativa e costante riduzione dei valori pressori, modesta in clinostatismo (fig. 3), ma ben più importante in ortostatismo, in risposta alla somministrazio-

ne sottocutanea di 0,2 U/kg di insulina regolare. Interessantemente, tale decremento pressorio contrasta con la stimolazione dell'attività simpatica, effetto peraltro riscontrabile indipendentemente dalla presenza o meno della disfunzione neuro-vegetativa, ed è espressione di una netta riduzione delle resistenze vascolari sistemiche (tab. I). Infatti, mentre esse aumentano nei diabetici neuropatici, sebbene solamente del 20%, nel passaggio dal clino- all'ortostatismo, subiscono un paradossale decremento dopo la somministrazione di insulina, espressione di una inadeguata risposta del sistema nervoso simpatico alla vasodilatazione insulino-indotta (fig. 4). Infine, ulteriore importante osservazione, è l'evidenza che l'effetto ipotensivo dell'insulina si manifesta non solo in presenza di un danno autonomo clinicamente clamoroso, ma anche nel caso in cui lo studio dei riflessi cardiovascolari mostri una esclusiva compromissione parasimpatica. In questa categoria di pazienti, molto probabilmente l'iperinsulinemia terapeutica "slatentizza" un sottile difetto del sistema nervoso simpatico, non diagnosticabile con i test comunemente impiegati nella pratica clinica, in condizione di "ipoinsulinemia".

Diverso è il discorso in presenza di insulino-resistenza, ove, peraltro, non è possibile escludere un ruolo causale dell'iperinsulinemia nel promuovere l'incremento pressorio, attraverso la sua azione sul sistema nervoso simpatico. Di fatto sono state proposte numerose ipotesi secondo cui l'iperinsulinemia favorirebbe la malattia ipertensiva.

TAB. I. Pressione arteriosa media (PAM, mmHg), resistenze vascolari dell'avambraccio (RVA, mmHg/mL/100 mL/min) e concentrazione plasmatica di noradrenalina (NA, nM), in clinostatismo e ortostatismo, prima e dopo iniezione sottocute di placebo o insulina, in pazienti diabetici con neuropatia autonoma (37)

	Clino (min)		Orto (min)		Clino (min)			Orto (min)	
	-60	-55	0	30	60	90	120	125	
PAM									
Placebo	95±3	87±3	95±3	96±3	95±3	96±3	95±3	86±3	
Insulina	97±3	88±3	96±3	92±3 [^]	89±3 [^]	90±3 [^]	89±3 [^]	72±3 [^]	
RVA									
Placebo	39±3,7	57±4,2	40±4	42±3	43±3*	44±3*	46±4	62±4,7*	
Insulina	38±4	56±4,8	41±4,5	36±3 [^]	34±3,5 [^]	35±3 [^]	35±3 [^]	36±2,5 [^]	
NA									
Placebo	0,92±0,1	1,56±0,14	0,9±0,14	0,83±0,1	0,89±0,1	0,85±0,1	0,87±0,1	0,65±0,2	
Insulina	0,88±0,1	1,61±0,1	0,85±0,1	0,95±0,1	1,16±0,1 [^]	1,06±0,1 [^]	1,11±0,2 [^]	2,03±0,2 [^]	

* p<0,05 vs -60 e 0 min in clinostatismo e vs -55 min in ortostatismo

[^]p<0,05 insulina vs placebo

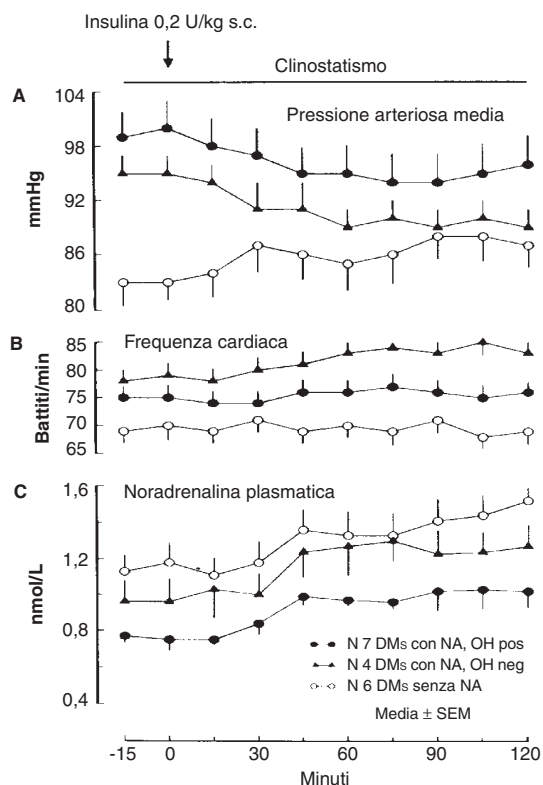


Fig. 3. Pressione arteriosa media (A), frequenza cardiaca (B) e concentrazione plasmatica di noradrenalina (C) in clinostatismo prima e dopo insulina in tre gruppi di pazienti diabetici: 6 diabetici senza neuropatia autonoma (NA), 7 con neuropatia e ipotensione posturale (NA OH pos), e 4 con neuropatia senza ipotensione (NA OH neg) (37).

In primo luogo, la possibilità che negli stati clinici caratterizzati da aumentati livelli insulinemici, come tipicamente si riscontra nell'insulino-resistenza, siano gli effetti pressori a predominare, come del resto sostenuto dal lavoro di Rowe e coll. (21).

Secondariamente, nell'insulino-resistenza che usualmente accompagna l'obesità androide, l'ipertensione arteriosa essenziale e il diabete tipo 2, l'equilibrio tra effetti pressori e non, potrebbe alterarsi in favore dei primi. A questo proposito, gli studi di Lakkso hanno dimostrato come i soggetti con insulino-resistenza abbiano una riduzione della vasodilatazione indotta dall'insulina (38). Inoltre, un recente studio (39) mostra come ratti geneticamente ipertesi dimostrino una esagerata risposta simpatoadrenergica all'incremento dei livelli insulinemici, in assenza di ipoglicemia, suggerendo una iperattività del sistema simpatico.

E ancora, è pure possibile che l'iperinsulinemia, attra-

verso un'azione di tipo trofico possa determinare modificazioni strutturali dei vasi di resistenza in grado di contribuire allo stato ipertensivo (40).

Infine è da sottolineare l'importanza della regolazione insulinica sull'attività di almeno due importanti sistemi di pompe di membrana, la Ca^{2+} -ATPasi e la Na^+ - K^+ -ATPasi e sul controtrasporto Na^+ - Li^+ . È pertanto ipotizzabile che un deficit di insulina o comunque la condizione di insulino-resistenza possano alterare la funzione di queste pompe condizionando una abnorme reattività cellulare alla stimolazione simpatica (41, 42).

Le speculazioni

Per l'aumentata attività simpatica

I potenziali meccanismi d'azione proposti al fine di interpretare gli effetti dell'insulina sul sistema nervoso simpatico includono:

- possibili alterazioni della glicemia plasmatica;
- attivazione riflessa, mediata dai barocettori in risposta alla vasodilatazione muscolare;
- azione sul sistema nervoso centrale.

In relazione al primo punto, è stato già ampiamente discusso come le più importanti osservazioni sperimentali dimostranti l'attivazione simpatica, siano state condotte utilizzando la tecnica del clamp euglicemico e quindi escludendo un possibile ruolo causale del sistema di controregolazione glicidica.

In aggiunta, Berne e coll. hanno dimostrato come non sia imputabile nemmeno l'incremento della glicemia, dal momento che l'infusione stessa di D-glucosio non è in grado di aumentare la scarica muscolare simpatica o tantomeno i livelli circolanti di noradrenalina (22). Non solo, ma, sempre secondo Berne e coll., l'osservazione che, viceversa, l'assunzione orale di glucosio determina un incremento della scarica simpatica muscolare, è un'ulteriore prova della possibilità che sia l'insulina stessa responsabile dell'attivazione simpatica poiché, mentre l'infusione endovenosa di glucosio produce solo transitori e modesti incrementi dell'insulinemia, l'assunzione orale dello stesso si traduce in un sensibile aumento delle concentrazioni plasmatiche dell'ormone. Pertanto, concludono gli autori, l'elevazione del glucosio *per se*, non è sufficiente a provocare la risposta del sistema nervoso simpatico.

La possibilità che un meccanismo barocettoriale attivi il sistema simpatico in via riflessa è ipotizzabile, ma vi sono evidenze che suggeriscono la presenza di altri fattori. Primo fra tutti la mancanza di una correlazione temporale tra aumento dell'attività simpatica e

diminuzione della pressione arteriosa diastolica. Nel lavoro di Anderson, ad esempio, il calo pressorio si verificava entro 10 minuti dall'inizio dell'infusione insulinica quando, viceversa, scarica simpatica muscolare e frequenza cardiaca erano ancora ai livelli di controllo e cominciarono a muoversi solo dopo 20 minuti dall'infusione. Ancora, mentre durante il recovery non si assisteva a un ulteriore calo pressorio, la scarica simpatica muscolare continuava ad aumentare significativamente (23). Infine, l'aumento della scarica muscolare, espresso come incremento percentuale correlato alla riduzione in mmHg della pressione diastolica, superava quello riscontrato in una precedente osservazione, in cui si verificava una simile riduzione dei valori pressori con nitroprussiato (43). Un terzo potenziale meccanismo è rappresentato da un effetto diretto dell'insulina sul sistema nervoso centrale, sostenuto peraltro da numerose argomentazioni (44-46).

Siti specifici di legame per l'insulina sono stati localizzati nella regione ipotalamica del cervello di ratto (47), e inoltre iniezioni intraventricolari di insulina sembrano aumentare il turnover delle catecolamine nel SNC (46). Ancora, Pereda e coll. hanno dimostrato nel cane, come la somministrazione di insulina intracarotidea, in dosi prive di effetti sistemici, sia in grado di indurre un incremento pressorio (47). In conclusione sembra possibile che parte degli effetti dell'insulina sul sistema nervoso simpatico siano

dovuti a un'azione diretta sul SNC, cui contribuirebbe, almeno in parte, il meccanismo di attivazione riflessa a partenza barocettoriale.

È tuttavia anche ipotizzabile, e lo suggerisce la prolungata scarica muscolare simpatica osservata durante il periodo di recovery dagli studi di Anderson, che l'insulina agisca attraverso un terzo compartimento "non vascolare" (48) o mediante un'azione sul metabolismo intracellulare, attraverso la produzione di un "secondo messaggero", capace a sua volta di una stimolazione simpatica.

Per la vasodilatazione

In merito ai meccanismi responsabili della vasodilatazione muscolare insulino-indotta, sono state invece sostanzialmente proposte le seguenti due ipotesi:

- a) un possibile meccanismo diretto, locale o
- b) un'azione indiretta mediata dal rilascio di effettori endoteliali o neuronali o legata alle richieste metaboliche tessutali

È stato già ampiamente discusso, come non vi siano prove convincenti riguardo l'esistenza di un'azione diretta dell'insulina nella modulazione del tono vascolare; le numerose osservazioni sperimentali condotte sia sull'animale che sull'uomo non sono mai state dirimenti a favore dell'una o dell'altra ipotesi. Viceversa, l'insulina potrebbe agire attraverso la modulazione del rilascio di composti attivi localmen-

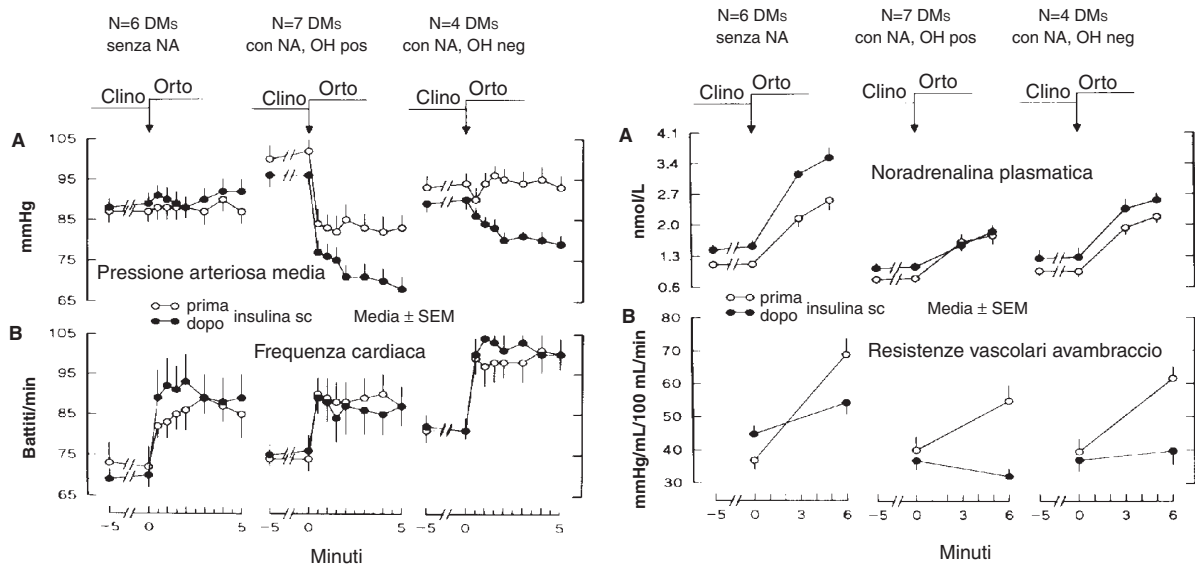


Fig. 4. Pressione arteriosa media, frequenza cardiaca (pannello a sinistra A e B, rispettivamente), concentrazione plasmatica di noradrenalina e resistenze vascolari periferiche (pannello a destra A e B, rispettivamente), in clino- e ortostatismo, nei tre gruppi di pazienti diabetici. I soggetti sono stati studiati 1 ora prima e 2 ore dopo insulina sottocute (37).

te, quali alcuni fattori endoteliali. A tal proposito recentemente Steinberg e coll., hanno esplorato la possibilità che la vasodilatazione insulinica sia dipendente dal rilascio dell'ossido nitrico endoteliale (49). Gli autori hanno infatti condotto numerose osservazioni sperimentali utilizzando l'infusione intra-arteriosa di un analogo competitivo della L-arginina (L-NMMA), in grado di bloccare l'enzima ossido nitrico sintasi endogena. Essi, unitamente al gruppo di Baron, hanno dimostrato come il 20% del flusso arterioso a riposo della gamba sia dipendente dal rilascio dell'ossido nitrico endoteliale; la percentuale sale al 40% durante clamp euglicemico iperinsulinemico. Interessantemente, L-NMMA era, inoltre, in grado di abolire pressoché completamente l'aumento del flusso arterioso provocato dall'insulinemia (50). Tali dati sembrano pertanto sottolineare con forza il ruolo dell'ossido nitrico nel favorire la vasodilatazione insulinica indotta.

D'altro canto l'insulina potrebbe agire attraverso l'inibizione della sintesi endoteliale di potenti composti vasocostrittori come il trombossano o le endoteline o, viceversa, stimolando la produzione di agenti vasodilatatori (51).

Infine, dal momento che, sia per la ossidazione del glucosio, che per l'aumento del flusso arterioso, la dose effettiva di insulina per ottenere la risposta semi-massimale è equivalente, è ragionevole ipotizzare che il flusso arterioso possa essere modulato da meccanismi in qualche modo legati alle richieste metaboliche; in altri termini un prodotto o un derivato del metabolismo glicidico potrebbe essere responsabile della vasodilatazione.

A tal riguardo Vollenweider e coll. hanno studiato la relazione esistente tra ossidazione dei carboidrati e vasodilatazione (52). Essi hanno sottoposto soggetti normali, non obesi, in occasioni diverse, a tre differenti infusioni: insulina/glucosio (clamp euglicemico iperinsulinemico), glucosio e fruttosio, misurando l'attivazione simpatica con la microneurografia, il flusso arterioso mediante metodo pletismografico, e l'ossidazione dei carboidrati con la calorimetria. Dai dati appariva evidente come, considerando percentuali equivalenti di ossidazione dei carboidrati, la vasodilatazione, unitamente all'attivazione simpatica, erano di gran lunga maggiori durante infusione di insulina/glucosio, in cui si ottenevano livelli insulinemici più elevati, che durante infusione di solo glucosio (fig. 5). Inoltre, l'infusione di fruttosio che, ancora, si traduceva in una paragonabile quota di ossidazione glicidica, ma non aveva effetti sull'insulinemia, non stimolava né l'attività simpatica, né il flusso arterioso (fig. 5). Gli autori conclusero, pertanto, che l'i-

perinsulinemia *per se*, piuttosto che la stimolazione del metabolismo dei carboidrati insulinica-indotta, fosse responsabile della vasodilatazione.

Una conseguenza naturale di queste osservazioni potrebbe, quindi, essere quella secondo cui il metabolismo glicidico endoteliale, modulato dall'insulina, regola la produzione di composti di sintesi endoteliale quali l'ossido nitrico, il quale, a sua volta, favorisce la vasodilatazione indotta dall'insulina, prospettando pertanto una stretta connessione tra azioni emodinamiche e metaboliche.

Questa osservazione ha quindi rafforzato nei più la convinzione che gli stati di insulin-resistenza siano caratterizzati da una ridotta capacità dell'insulina di modulare la sintesi endoteliale di ossido nitrico inducendo, pertanto, una insufficiente vasodilatazione muscolare la quale, in ultima analisi, si tradurrebbe in un meno efficiente scambio di glucosio tra sangue e tessuti.

Tale corrente di pensiero non trova d'accordo chi sostiene, al contrario, che azione emodinamica e metabolica dell'insulina sono essenzialmente dissociate.

Secondo Yki Jarvinen e coll., per insulinemie fisiologiche, la capacità di modulare l'utilizzazione di glucosio

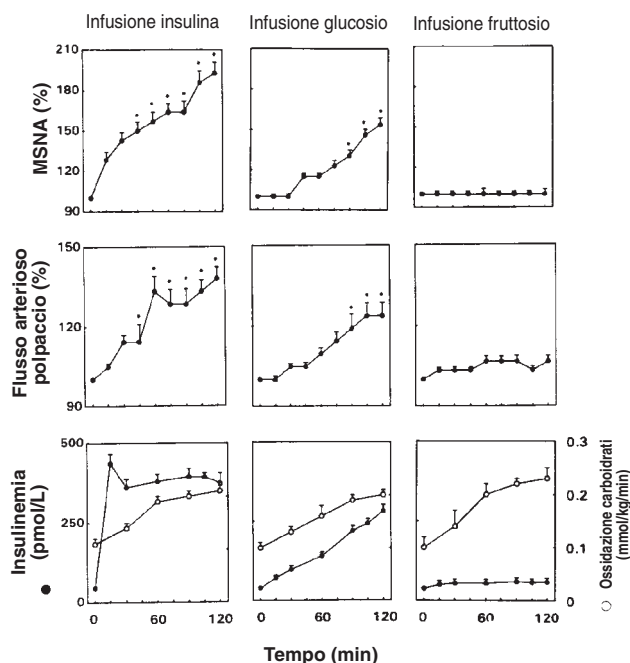


Fig. 5. Effetto di due ore d'infusione di insulina/glucosio (clamp euglicemico iperinsulinemico), glucosio, o fruttosio, sui livelli insulinemici, ossidazione dei carboidrati, flusso arterioso del polpaccio e scarica simpatica muscolare (MSNA) (52).

e la funzione endoteliale, proprie dell'insulina, sono fenomeni distinti e non necessariamente coesistenti (53). In particolare, sempre secondo gli autori, l'azione dell'insulina sul flusso muscolare si esplicherebbe attraverso una modulazione della sua "eterogeneità", inducendo vasodilatazione in specifiche aree tissutali ipoperfuse (54). Ne consegue pertanto che l'azione dell'insulina sul metabolismo del glucosio sarebbe espressione di una modificazione quantitativa della sua utilizzazione, piuttosto che di una correzione di un difetto di utilizzazione dello stesso a livello cellulare.

In conclusione, queste osservazioni ci inducono a considerare come, al momento, non sia dato sapere se le azioni emodinamiche dell'insulina debbano essere interpretate anche alla luce di quelle metaboliche, oppure se, viceversa, metabolismo ed emodinamica debbano essere necessariamente dissociati per la comprensione dei meccanismi fisiopatologici.

Conclusioni

È evidente come l'importanza di questi studi sia stata sostanzialmente quella di aver richiamato l'attenzione sulle possibili azioni emodinamiche (tab. II) che l'insulina possiede, al di là dei suoi ben noti effetti sul metabolismo intermedio.

Se azioni emodinamiche e metaboliche dell'insulina siano sostanzialmente dissociate o meno, è ancora oggetto di interesse ed è stato peraltro materia di discussione.

Quello che interessa sottolineare è che tali effetti emodinamici sono ben presenti e clinicamente documentabili a concentrazioni fisiologiche di insulina, quali quelle riscontrabili nel periodo post-prandiale. Inoltre, laddove esista una compromissione del sistema nervoso autonomo, essi si traducono in importanti manifestazioni cliniche particolarmente invalidanti in considerazione del fatto che occorrono nelle reali condizioni di vita: dopo l'iniezione sottocute, nel post-prandio, dopo un prolungato ortostatismo.

Negli anni più recenti, importanti studi di intervento hanno dimostrato come il miglioramento del compenso glicemico da un lato e del controllo pressorio dall'altro, siano in grado di prevenire o quanto meno rallentare la progressione delle complicanze micro- e macroangiopatiche del diabete. Queste osservazioni potrebbero quindi finalmente fornire il presupposto, e forse la necessità, per approfondire ulteriormente i rapporti fisiopatologici tra alterazioni metaboliche ed emodinamiche e loro interazione con la patologia vascolare.

TAB. II. Sommario degli effetti dell'iperinsulinemia fisiologica su principali parametri di emodinamica e di attivazione simpatica (MSNA: Scarica Simpatica Muscolare), in soggetti normali e in soggetti diabetici con disfunzione autonoma (Neuropatia Autonoma, NA)

	Soggetti normali	Diabetici con NA
Pressione arteriosa sistolica	=↑	↓
Pressione arteriosa diastolica	=↓	↓
Pressione arteriosa media	=	↓
Frequenza cardiaca	=↑	↑↑
Gittata cardiaca	=↑	=↓
Flusso arterioso avambraccio	↑	↑
Resistenze vascolari periferiche	=↓	↓↓
MSNA	↑	↓
Noradrenalina plasmatica	↑	=↓
Spillover noradrenalina	↑	?

Bibliografia

1. Baron AD: Hemodynamic actions of insulin. *Am J Physiol* **267** (Endocrinol Metab 30), E187-E202, 1994
2. Rosen OM: After insulin binds. *Science Wash DC* **237**, 1452-1458, 1987
3. Miles DW, Hayter CJ: The effect of intravenous insulin on the circulatory responses to tilting in normal and diabetic subjects with special reference to baroreceptor reflex block and atypical hypoglycaemic reactions. *Clin Sci* **34**, 419-430, 1968
4. Page MMcB, Watkins PJ: Provocation of postural hypotension by insulin in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* **25**, 90-95, 1976
5. Rabinowitz D, Zierler KL: Forearm metabolism and its response to intra-arterial insulin. *J Clin Invest* **41**, 2173-2181, 1962
6. Liang CS, Doherty JU, Faillace R, Maekawa K, Arnold S, Gavras H, Hood WB: Insulin infusion in conscious dogs. *J Clin Invest* **69**, 1321-1336, 1982
7. Craeger M, Chang Seng L, Coffman JD: Beta-adrenergic-mediated vasodilator responses to insulin in the human forearm. *J Pharmacol Exp Ther* **235**, 709-714, 1985
8. Gelfand RA, Barrett EJ: Effects of physiologic hyperinsu-

- linemia on skeletal muscle protein synthesis and breakdown in man. *J Clin Invest* **80**, 1-6, 1987
9. De Fronzo RA, Gunnarson R, Bjorkman O, Olson M, Wahsen J: Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in non-insulin dependent (type II) diabetes mellitus. *J Clin Invest* **76**, 149-155, 1985
 10. Jackson RA, Hamling JB, Roshania RD, Hawa MI, Sim BM, Di Silvio L: The influence of graded hyperglycemia with and without physiological hyperinsulinemia on forearm glucose uptake and other metabolic responses in man. *J Clin Endocrinol Metab* **63**, 541-549, 1986
 11. Yki-Jarvinen H, Young AA, Lamkin C, Foley JE: Kinetics of glucose disposal in whole body and across the forearm in man. *J Clin Invest* **79**: 1713-1719, 1987
 12. Kelley DE, Reilly JP, Veneman T, Mandarino LJ: Effects of insulin on skeletal muscle glucose storage, oxidation and glycolysis. *Am J Physiol* **258**, E923-E929, 1990
 13. Natali A, Buzzigoli G, Taddei S, Santoro D, Cerri M, Pedrinelli R, Ferranini E: Effects of insulin on hemodynamics and metabolism in human forearm. *Diabetes* **39**, 490-500, 1990
 14. Cisholm DJ, Klassen GA, Dupre J, Pozefsky T: Interaction of secretin and insulin on human forearm metabolism. *Eur J Clin Invest*. **5**, 487-494, 1975
 15. Laakso MS, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD: Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man: a novel mechanism for insulin resistance. *J Clin Invest* **85**, 1844-1852, 1990.
 16. Bennett W M, Connacher AA, Scrimgeour CM, Yung RT, Rennie MJ: Euglycemic hyperinsulinemia augments amino acid uptake in human leg tissues during hyperaminoacidemia. *Am J Physiol* **259**, E185-E194, 1990
 17. Randin DP, Vollenweider P, Tappy L, Jéquier E, Nicod P, Scherrer U: Effects of adrenergic and cholinergic blockade on insulin induced stimulation of calf blood flow in humans. *Circulation* **86**, 1-369, 1992
 18. Richter EA, Mikines KG, Galbo H, Kiens B: Effect of exercise on insulin action in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* **66**, 876-885, 1989
 19. Scott AR, Bennett T, Macdonald IA: Effects of hyperinsulinemia on the cardiovascular responses to graded hypovolemia in normal and diabetic subjects. *Clin Sci* **75**, 85-92, 1988
 20. Lembo G, Napoli R, Capaldo B, Rendina V, Iaccarino G, Volpe M, Trimarco B, Saccà L: Abnormal sympathetic overactivity evoked by insulin in the skeletal muscle of patients with essential hypertension. *J Clin Invest* **90**, 24-29, 1992
 21. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Landsberg L: Effect of insulin and glucose infusion on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* **30**, 219-225, 1981
 22. Berne C, Fajus J, Niklasson F: Sympathetic response to oral carbohydrate administration. *J Clin Invest* **84**, 1403-1409, 1989
 23. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL: Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* **87**, 2246-2252, 1991
 24. Tack CJJ, Smits P, Willemsen JJ, Lenders JWM, Thien T, Lutterman JA: Effects of insulin on vascular tone and sympathetic nervous system in NIDDM. *Diabetes* **45**, 15-22, 1996
 25. Mitrakou A, Mookan M, Bolli GB, Veneman T, Jenssen T, Cryer P, Gerich J: Evidence against the hypothesis that hyperinsulinemia increases sympathetic nervous system activity in man. *Metabolism* **41**, 198-200, 1992
 26. Avasthi PS, Greene FR, Voyles WF: Non-invasive doppler assessment of human postprandial blood flow and cardiac output. *Am J Physiol* **252**, F1167-F1194, 1983
 27. Baron AD, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Henry DH, Steinberg HO: Interactions between insulin and norepinephrine on blood pressure and insulin sensitivity. *J Clin Invest* **93**, 2453-2462, 1994
 28. Muscelli E, Edmin M, Natali A, Pratali L, Camastra S, Gastaldelli A, Baldi S, Carpeggiani C, Ferranini E: Autonomic and hemodynamic responses to insulin in lean and obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* **83**, 2084-2090, 1998
 29. Gans ROB, Bilo HJG, Maarschalkerweerd WWA, Heine RJ, Nauta JP, Donker AJM: Exogenous insulin augments in healthy volunteers the cardiovascular reactivity to noradrenaline but not to angiotensin II. *J Clin Invest* **88**, 512-518, 1991
 30. Yagi S, Takata S, Kiyokawa H, Yamamoto M, Noto Y, Ikeda T, Hattori N: Effects of insulin on vasoconstrictive responses to norepinephrine and angiotensin II in rabbit femoral artery and vein. *Diabetes* **37**, 1064-1067, 1988
 31. Kahn AM, Siedel CL, Allen JC, O'Neil RG, Schelat H, Song T: Insulin reduces contraction and intracellular calcium concentration in vascular smooth muscle. *Hypertension Dallas* **22**, 735-742, 1993
 32. Ferranini E, De Fronzo RA: The association of hypertension, diabetes and obesity: a review. *J Nephrol* **1**, 3-15, 1989
 33. Ferranini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP: Hyperinsulinemia the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* **34**, 416-425, 1991
 34. Reaven GM. Insulin and hypertension. *Clin Exp Hyperten Theory Pract*. Part A. **12**, 803-816, 1990
 35. Tuck ML. Obesity, the sympathetic nervous system and essential hypertension. *Hypertension* **19** (suppl 1), I67-I77, 1992
 36. Jamerson KA, Julius S, Gudbrandsson T, Andersson O, Brant DO: Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm. *Hypertension* **21**, 618-623, 1992
 37. Porcellati F, Fanelli C, Bottini P, Epifano L, Rambotti AM, Lalli C, Pampanelli S, Scionti L, Santeusano F, Brunetti P, Hilseth J, Bolli GB: Mechanisms of arterial hypotension after therapeutic dose of subcutaneous insulin in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* **42**, 1055-1064, 1993
 38. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD: Impaired insulin mediated skeletal muscle blood flow in patients with NIDDM. *Diabetes* **41**, 1076-1083, 1990

39. Morgan DA, Balon TW, Mark AL: Hyperinsulinemia produces exaggerated increases in sympathoadrenal activity in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* **16**, 339-343, 1990
40. Cooke JP, Tsao P: Cellular mechanisms of atherogenesis and the effects of nitric oxide. *Curr Opin Cardiol* **7**, 799-804, 1992
41. Zemel MB, Bedford BA, Zemel PC, Marwah O, Sowers JR: Altered cations transport in non-insulin-dependent diabetic hypertension: effect of dietary calcium. *J Hypertens* **6**, S228-S230, 1998
42. Rahmani-Jourdheuil D, Mourayre Y, Vague P, Boyer J, Juhan-Vague I: In vivo insulin effect on ATPase activities in erythrocyte membrane from insulin-dependent diabetes. *Diabetes* **36**, 991-995, 1987
43. Rea RF and Hamdan M: Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in borderline hypertension. *Circulation* **82**, 856-862, 1990
44. Landsberg L: Obesity, metabolism and hypertension. *Am J Hypertens* **2**, 1235-1325, 1989
45. Van Houten M, Posner BI: Circumventricular organs: receptors and mediators of direct peptide hormone action on brain. *Adv Metab Disord* **10**, 269-289, 1983
46. Sauter A, Goldstein M, Engel J, Ueta K: Effect of insulin on central catecholamines. *Brain Res* **260**, 330-333, 1983
47. Pereda SA, Eckstein JW, Abboud FM: Cardiovascular responses to insulin in the absence of hypoglycemia. *Am J Physiol* **202**, 249-252, 1962
48. Insel PA, Liljenquist JE, Tobin JD, Sherwin RS, Watkins P, Andres R, Berman M: Insulin control of glucose metabolism in man: a new kinetic analysis. *J Clin Invest* **55**, 1057-1066, 1975
49. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Baron AD: Insulin modulates endothelium derived relaxing factor/nitric oxide dependent vasodilation in skeletal muscle. *Hypertension Dallas* **22**, 74-436, 1993
50. Moncada S, Higgs A: Mechanisms of disease: the L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* **329**, 2002-2012, 1993
51. Vane JR, Anggard EE, Botting RM: Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* **323**, 27-36, 1990
52. Vollenweider P, Tappy PL, Randin D, Schneiter P, Jéquier E, Pascal N, Scerrer U: Differential effects of hyperinsulinemia and carbohydrate metabolism on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in humans. *J Clin Invest* **92**, 147-154, 1992
53. Utriainen T, Makimattila T, Virkamaki A, Bergholm R, Yki-Jarvinen H: Dissociation between insulin sensitivity of glucose uptake and endothelial function in normal subjects. *Diabetologia* **39**, 1477-1489, 1996
54. Utriainen T, Nutila P, Takala T, Vicini P, Ruotsalainen U, Ronnema T, Tolvanen T, Raitakari M, Haaparanta M, Kirvela O, Cobelli C, Yki-Jarvinen H: Intact insulin stimulation of skeletal muscle blood flow, its heterogeneity and redistribution, but not of glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* **100**, 777-785, 1997

Corrispondenza a: Prof. Geremia B. Bolli, Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Endocrine e Metaboliche, Università di Perugia, Via E Dal Pozzo, 06126 Perugia

Pervenuto in Redazione il 26/1/2000 - Accettato per la pubblicazione il 18/7/2000