

ACIDI GRASSI LIBERI E IPERTENSIONE ARTERIOSA NELL'OBESITÀ VISCERALE

S. IANNELLO, A. CAVALERI, S. FAGONE, M. CAMUTO, G. PUGLISI, F. BELFIORE

Istituto di Medicina Interna e Specialità Internistiche, Università di Catania, Ospedale Garibaldi, Catania

riassunto In 34 soggetti normali, 27 obesi (OB) ed 11 obesi diabetici o con IGT (ODI) sono stati studiati alcuni parametri antropometrici [indice di massa corporea (BMI) e rapporto vita/fianchi (V/F)], fisiologici [pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAd)] e metabolici [valori basali ed aree durante OGTT di insulina, glucosio ed acidi grassi liberi (FFA) plasmatici]. Tutti i parametri studiati erano aumentati nei soggetti OB e ODI rispetto ai soggetti normali. In entrambi i gruppi di pazienti, l'aumento del rapporto V/F dimostra che essi erano affetti dalla forma viscerale di obesità.

Nella casistica *in toto*, mediante l'uso della regressione multipla, è affiorata una correlazione significativa tra pressione arteriosa (specialmente PAd) e aree insulinemica e degli FFA durante OGTT, che erano a loro volta correlate tra di loro. Il parallelo aumento delle aree insulinemica e degli FFA durante OGTT dimostra che l'ipertensione è associata con una ridotta sensibilità degli FFA plasmatici ad essere "soppressi" (cioè ad essere abbassati) dall'azione insulinica. Questi dati suggeriscono che, accanto all'iperinsulinemia ed all'insulino-resistenza, anche gli FFA possono essere coinvolti nel meccanismo ipertensivo. È noto che gli FFA esercitano diverse azioni che possono influenzare la pressione arteriosa, quali l'aumento del tono simpatico e della reattività α -adrenergica vasale, gli effetti sulla formazione dell'ossido nitrico e sul flusso di Ca^{++} , l'inibizione dell'enzima Na^+, K^+ -adenosino-trifosfatasi. Tuttavia, l'intimo meccanismo del probabile effetto ipertensivo degli FFA rimane incerto e dovrà essere chiarito da ulteriori ricerche.

Parole chiave. Ipertensione arteriosa, obesità viscerale, iperinsulinemia, FFA, NEFA, acidi grassi liberi.

summary *Free fatty acids and hypertension in visceral obesity. In 34 normal subjects, 27 obese (OB) or obese diabetic or with IGT (ODI) patients we studied some anthropometric indices [body mass index (BMI) and waist/hip ratio (WHR)], the blood pressure values [systolic and diastolic] and various metabolic parameters [basal plasma values and areas during OGTT of insulin, glucose and free fatty acids (FFA)]. All items investigated were increased in OB and in ODI patients compared to normal subjects. In both groups of patients, the increased WHR indicated that they were affected by the visceral form of obesity.*

In the study population as a whole, by the use of multiple regression a significant correlation was shown between blood pressure (especially diastolic) and the areas under the curve of plasma insulin and FFA during OGTT. These areas, in turn, were correlated to each other. The simultaneous increase of the insulin and FFA areas during OGTT suggests that hypertension is associated with a reduced sensitivity of FFA to be suppressed (i.e. lowered) by the insulin action. Our data suggest that, together with hyperinsulinemia and insulin-resistance, elevated FFA may also be involved in the hypertensive mechanism. It is known that FFA exert several actions that may affect blood pressure, such as increase in the sympathetic tone and vascular α -adrenergic reactivity, influence on nitric oxide formation and Ca^{++} flux and inhibition of the enzyme Na^+, K^+ -adenosinetriphosphatase. However, the intimate mechanism of the probable hypertensive effect of FFA remains uncertain and requires further investigation.

Key words. Hypertension, visceral obesity, hyperinsulinemia, FFA, NEFA, free fatty acids.

Introduzione

La sindrome plurimetabolica (1-3), come è noto, risulta dalla variabile associazione di obesità viscerale, diabete del tipo 2, iperlipidemia, iperuricemia, ipertensione, iperfibrinogenemia, iperinsulinemia ed insulino-resistenza. Tali componenti sono state ampiamente studiate sia nelle loro variazioni quantitative che nei loro rapporti con altre variabili fisiologiche e metaboliche. Tuttavia, gli acidi grassi liberi (FFA), che mostrano una tendenza all'aumento nella sindrome plurimetabolica, spesso in associazione con l'iperlipidemia, costituiscono un parametro sul quale esiste un numero relativamente limitato di ricerche. Aumentati livelli di FFA sono stati descritti in modelli animali di obesità (4), nell'obesità viscerale dell'uomo (5-7) e nell'IGT o nel diabete di tipo 2 associati ad obesità viscerale, specie nel sesso maschile (8). In quest'ultimo studio, gli FFA erano correlati con i livelli di trigliceridi e di ApoB (8). Altri autori (9), in una casistica molto ampia, hanno descritto un aumento del livello degli FFA nei soggetti con ipertensione, fenomeno il cui intimo meccanismo non è stato ancora chiarito. Nel presente lavoro abbiamo studiato il comportamento degli FFA e di altri parametri metabolici in soggetti con obesità viscerale, sia a digiuno che durante un OGTT, in rapporto alla pressione arteriosa, sia sistolica che diastolica.

Soggetti e metodi

I dati relativi ai soggetti studiati¹ sono riassunti nella tabella I, ove sono riportati, oltre al numero ed al sesso, le caratteristiche antropometriche (BMI e rapporto V/F), i valori della pressione arteriosa sistolica e diastolica, ed i valori di diversi parametri metabolici. Il gruppo dei pazienti "obesi diabetici o con IGT" (ODI) comprendeva soggetti con IGT o con diabete lieve del tipo 2, condizioni diagnosticate in base ai criteri del National Diabetes Data Group (10). I pazienti definiti "obesi" (OB) avevano un BMI > 27. I pazienti studiati sono stati reclutati tra quelli afferenti al nostro ambulatorio per le malattie metaboliche (durante il periodo dello studio), ed erano esenti da malattie diverse da obesità e/o diabete e/o IGT e/o ipertensione lieve o media. Il gruppo di controllo era costituito da volontari reclutati tra studenti, medici e loro familiari, dei quali era nota la storia clinica, muta per patologie significative.

Nei soggetti studiati è stato eseguito un OGTT della durata di 3 ore (75 g di glucosio assunti in 3-4 min) dopo una notte di digiuno, con determinazione simultanea di insulina, glucosio ed FFA plasmatici. Per ognuno di questi 3 parametri metabolici è stata calcolata, con metodo geometrico, l'area sottostante la curva durante l'OGTT.

Mediante un procedimento da noi recentemente proposto (11-14) è stato calcolato un indice di sensibilità insulinica degli FFA [indicata con la sigla $ISI(ffa)$], che consente di quantizzare la sensibilità degli FFA ad essere "soppressi" (cioè abbassati) dall'insulina. Tale calcolo è basato sulla formula:

$$ISI(ffa) = 2 / [(INSp \times FFAp) + 1]$$

nella quale $INSp$ e $FFAp$ indicano le aree insulinemica e degli FFA osservate nel soggetto studiato durante un OGTT. Sia $INSp$ che $FFAp$ sono espressi considerando il "valore medio normale" come 1, cioè dividendo il valore osservato nel soggetto in studio per il "valore medio normale".

Tutti i soggetti sono stati studiati dopo un periodo di dieta standardizzata contenente circa 2500 kcal. Dei 27 soggetti OB, soltanto 4 avevano una storia familiare di ipertensione arteriosa o di diabete del tipo 2, mentre molti avevano una storia familiare positiva per obesità ed iperalimentazione. Dei pazienti ODI, soltanto 3 presentavano una storia familiare positiva per diabete del tipo 2. I pazienti diabetici ed ipertesi studiati non assumevano farmaci ipoglicemizzanti od ipotensivi.

La pressione arteriosa è stata ottenuta dalla media di due misurazioni consecutive eseguite prima dell'OGTT con sfigmomanometro di Riva-Rocci.

I metodi impiegati per la determinazione dei vari parametri metabolici sono i seguenti: il metodo della glucosio-ossidasi per la determinazione della glicemia, il metodo enzimatico NEFA-Quick per la determinazione degli FFA, ed il metodo RIA (con kit commerciale) per la determinazione dell'insulinemia.

I risultati sono stati analizzati statisticamente (utilizzando il programma SPSS) mediante il test t di Student per dati non appaiati, il calcolo del coefficiente di correlazione r , e la regressione multipla. Il calcolo della regressione è stato eseguito sia inserendo la variabile PA_s (ma non la diastolica) (fig. 1), sia inserendo la PA_d (ma non la sistolica) (fig. 2).

¹ Sigle usate: NO = soggetti normali; OB = soggetti obesi; ODI = pazienti obesi diabetici o con IGT; BMI = indice di massa corporea (body mass index); V/F = rapporto vita/fianchi; PA_s = pressione arteriosa sistolica; PA_d = pressione arteriosa diastolica; FFA = acidi grassi liberi (free fatty acids); IGT = ridotta tolleranza al glucosio (impaired glucose tolerance); OGTT = test da carico orale di glucosio (oral glucose tolerance test).

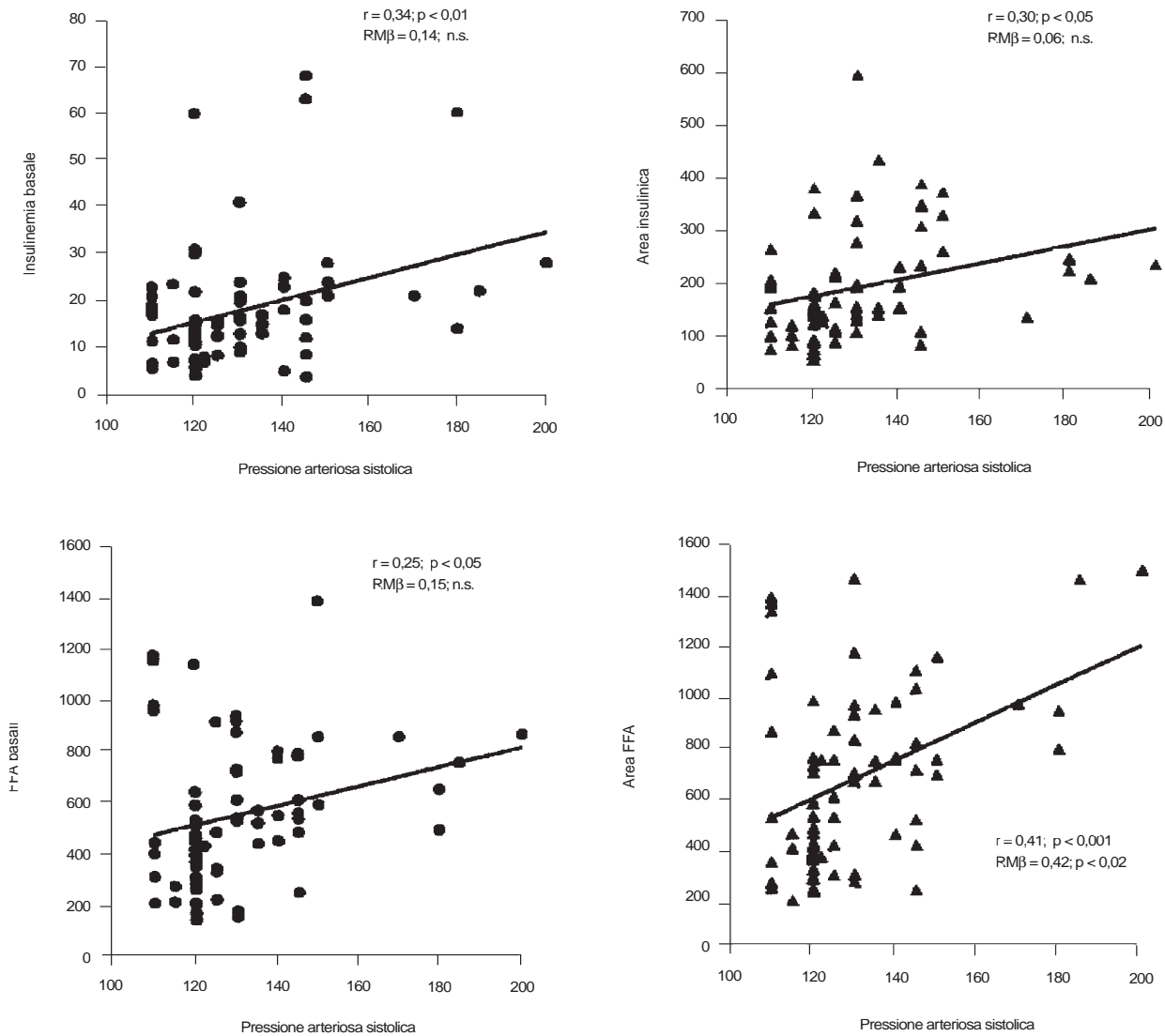


Fig. 1. Correlazione (coefficiente di Pearson “r” e coefficiente β calcolato mediante la regressione multipla “RM β ”) tra pressione arteriosa sistolica (mm/Hg) e valori plasmatici basali ed aree durante OGTT dell’insulina (rispettivamente mU/L e mU/L/h) e degli FFA (rispettivamente μ mol/L e μ mol/L/h).

Risultati

I risultati che abbiamo ottenuto sono riassunti nelle tabelle I e II e nelle figure 1 e 2.

Tutti i parametri studiati erano aumentati nei soggetti OB ed ODI, rispetto ai normali. Inoltre gli ODI mostravano, rispetto agli OB, un aumento statisticamente significativo dell’età ($p < 0,05$), della PAD ($p < 0,001$) e, come era da attendersi, della glicemia a

digiuno ($p < 0,001$) e dell’area glicemica durante OGTT ($p < 0,001$).

Nella casistica *in toto*, l’analisi delle correlazioni (calcolo del coefficiente “r”) tra i vari parametri considerati faceva rilevare i seguenti dati. Una correlazione statisticamente significativa è stata trovata tra il livello basale dell’insulinemia e quello degli FFA plasmatici ($r = 0,24$, $p < 0,05$) nonché tra l’area insulinemica e l’area degli FFA durante OGTT ($r = 0,37$, $p < 0,01$).

La PAs e la PAd mostravano correlazioni significative con diversi parametri metabolici (figg. 1 e 2). Inoltre, la PAs (ma non la PAd) era debolmente correlata con l'età ($r = 0,27$, $p < 0,05$) mentre la PAd (ma non la PAs) era correlata con il rapporto V/F ($r = 0,41$, $p < 0,001$). La sensibilità degli FFA ad essere soppressi dall'insulina (cioè, l'indice di sensibilità insulinica degli FFA - vedere in Soggetti e metodi) è risultata

inversamente correlata sia con la PAs che con la PAd, con un valore di r rispettivamente di $-0,44$ e $-0,51$ ($p < 0,001$ in entrambi i casi).

Mediante il calcolo della regressione multipla (basata sulle variabili età, BMI, V/F, valore basale e aree dell'insulina e degli FFA, PAs e PAd) significative risultavano le correlazioni della pressione arteriosa, specialmente della PAd, con alcuni parametri metabolici,

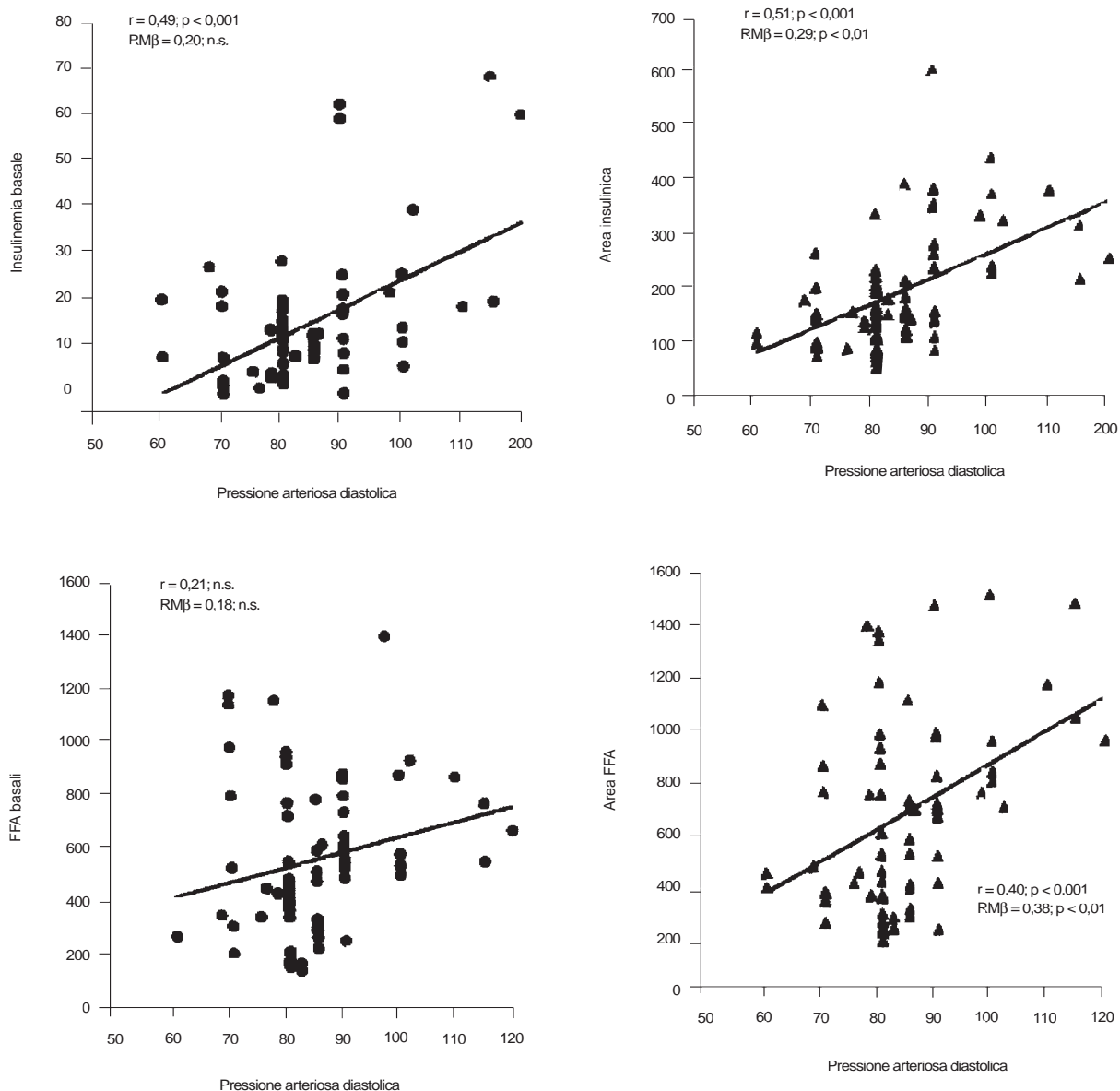


Fig. 2. Correlazione (coefficiente di Pearson "r" e coefficiente β calcolato mediante la regressione multipla "RM β ") tra pressione arteriosa diastolica (mm/Hg) e valori plasmatici basali ed aree durante OGTT dell'insulina (rispettivamente mU/L e mU/L/h) e degli FFA (rispettivamente μ mol/L e μ mol/L/h).

TAB. I. Alcune caratteristiche dei tre gruppi di soggetti studiati

Parametri	Normali (n = 34)	Obesi (n = 27)	Obesi-Diab./IGT (n = 11)
Sesso	26 M/8 F	13 M/14 F	3 M/8 F
Età	28,35 ± 1,45	36,7 ± 2,56 p < 0,01	47,45 ± 3,08 p < 0,001
BMI	24,61 ± 0,61	35,24 ± 1,57 p < 0,001	37,87 ± 1,74 p < 0,001
Vita/Fianchi	0,87 ± 0,01	0,92 ± 0,02 p < 0,05	0,96 ± 0,02 p < 0,001
PAs	121,44 ± 1,44	136,11 ± 3,75 p < 0,001	142,73 ± 7,90 p < 0,001
PAd	78,82 ± 1,22	87,81 ± 2,14 p < 0,001	92 ± 4,67 p < 0,001

come illustrato nelle figure 1 e 2. Inoltre, la PAd è risultata significativamente correlata con il rapporto V/F ($\beta = 0,27$, $p < 0,01$). L'indice di sensibilità insulinica degli FFA non è stato inserito quale variabile nell'analisi della regressione multipla perché esso è il risultato di un calcolo basato su altre due variabili considerate: area insulinemica e area degli FFA.

Discussione

Ai fini di definire la casistica studiata, degno di nota è l'aumento del rapporto V/F osservato sia nei soggetti OB che in quelli ODI, in quanto questo dato dimostra come tali soggetti possano essere considerati come affetti da obesità viscerale. Inoltre, la coesistenza, in molti casi, di IGT, diabete, iperinsulinemia ed ipertensione dimostra che almeno una consistente parte dei pazienti studiati era affetta dalla sindrome plurimetabolica. Tra i dati ottenuti, di maggiore interesse ci sembra il comportamento degli FFA, sul quale verrà incentrata la discussione che segue.

Gli FFA e gli altri parametri metabolici

I nostri dati hanno evidenziato, sia nei soggetti OB che nei pazienti ODI, un aumento del livello basale (a digiuno) e della risposta durante OGTT dell'insulina, del glucosio e degli FFA plasmatici. Tutti e tre i parametri erano maggiormente aumentati negli ODI che

negli OB. Nella casistica *in toto*, merita di essere sottolineata la correlazione significativa tra insulina ed FFA plasmatici (sia per quanto riguarda i valori basali che le aree durante OGTT). Il parallelo e contemporaneo aumento di insulina ed FFA può essere dovuto, da una parte, all'esistenza di una insulino-resistenza degli FFA all'azione insulinica (che normalmente induce una diminuzione del loro livello, soprattutto attraverso una inibizione della lipolisi), dall'altra, alla capacità degli FFA di indurre insulino-resistenza (azione "diabetogena" degli FFA) (12) riducendo l'utilizzazione del glucosio attraverso la competizione FFA-glucosio (ciclo glucosio-acidi grassi di Randle [15, 16]) ed anche mediante altri meccanismi (17).

Questa interpretazione dei nostri dati, relativa all'associazione tra iperinsulinemia ed elevazione degli FFA, è in armonia con precedenti osservazioni. È stato, infatti, descritto un incremento dell'insulinemia in rapporto al crescere del peso corporeo in una casistica molto ampia (6424 soggetti) (9), un aumento del livello basale degli FFA negli Indiani Pima (nei quali tale dato sembrava essere un fattore di rischio per lo sviluppo del diabete) (18) ed un aumento degli FFA (sia a digiuno che in diverse ore della giornata) in diabetici del tipo 2 (19).

FFA, parametri antropometrici e pressione arteriosa

Sia i parametri antropometrici considerati (BMI e V/F) che la PAs e la PAd erano aumentati nei soggetti OB e,

TAB. II. Parametri metabolici studiati nei tre gruppi di soggetti studiati

Parametri Diab./IGT	Normali (n = 34)	Obesi (n = 27)	Obes (n = 11)
Insulinemia (digiuno) (mU/L)	10,93 ± 0,81	24,85 ± 3 p < 0,001	22,82 ± 4,20 p < 0,001
Glicemia (digiuno) (mg/dL)	76,03 ± 2,08	88,37 ± 2,40 p < 0,001	113,64 ± 5,05 p < 0,0001
FFA (digiuno) (μ mol/L)	359,24 ± 37,07	712,93 ± 46,69 p < 0,001	684,64 ± 65,22 p < 0,001
Area insulinemica (mU/L/h)	126,11 ± 7,87	242,37 ± 20,36 p < 0,001	254,84 ± 31,68 p < 0,001
Area glicemica (mg/dL/h)	203,12 ± 6,13	271,91 ± 9,90 p < 0,001	374,16 ± 19,60 p < 0,0001
Area FFA (μ mol/L/h)	429,19 ± 36,12	849,12 ± 60,85 p < 0,001	941,32 ± 92,12 p < 0,001

ancor di più, nei pazienti ODI. Inoltre, mediante il calcolo del coefficiente di correlazione "r" di Pearson, la PAs è risultata correlata sia con i livelli basali di insulinenemia e di FFA plasmatici che con le rispettive aree (fig. 1). La PAd mostrava simili correlazioni, con l'eccezione che la correlazione con il livello basale degli FFA non raggiungeva la significatività statistica (fig. 2). Tuttavia, mediante l'impiego della regressione multipla, è affiorato che una correlazione statisticamente significativa esiste solo tra la PAs e l'area degli FFA durante OGTT, e tra la PAd e le aree dell'insulina e degli FFA durante OGTT.

Altri autori hanno riportato una correlazione tra la pressione arteriosa e vari parametri metabolici, quali l'insulinemia in soggetti di razza caucasica (20, 21) e in soggetti obesi (22), la risposta insulinica all'OGTT (23), la velocità di attivazione dell'effetto insulinico (24), e la glicemia alla 2^a h durante OGTT (25). Inoltre, un'augmentata risposta insulinica all'OGTT associata con un aumento della pressione arteriosa è stata riportata anche in figli di genitori con IGT (26). Tuttavia, la nostra osservazione che la PAd è correlata con le aree insulinemica e degli FFA durante OGTT indica chiaramente l'esistenza di una insulino-resistenza degli FFA (cioè del processo lipolitico) correlata all'ipertensione arteriosa. Era già stato osservato che nei soggetti ipertesi gli FFA subiscono una minore "soppressione" da parte dell'insulina durante l'OGTT (9, 27) e sono correlati con la pressione arteriosa (27). Ma i nostri dati dimostrano che la minore soppressione degli FFA durante OGTT non è dovuta ad un più basso livello insulinemico, poiché nella nostra casistica l'area degli FFA e quella dell'insulinemia durante OGTT erano significativamente correlate tra di loro ($r = 0,37$, $p < 0,01$), oltre ad essere entrambe correlate con la PAd. Tale correlazione significa che più alto era il livello dell'insulina, più alto era quello degli FFA, il che dimostra una "resistenza" degli FFA ad essere "soppressi" dall'insulina, cioè una insulino-resistenza degli FFA che dipende, almeno in parte, dall'insulino-resistenza del processo lipolitico. Ciò è confermato dalla correlazione inversa, statisticamente significativa, riscontrata tra la "sensibilità insulinica degli FFA" (efficacia dell'insulina ad abbassare il livello degli FFA) e la pressione arteriosa, sia PAs sia PAd.

Il rapporto tra pressione arteriosa e FFA: possibili meccanismi fisiopatologici

A parte il rapporto tra insulinenemia e pressione arteriosa, che è stato abbastanza studiato, la correlazione riscontrata tra pressione arteriosa e livello degli FFA pone un problema interpretativo di non facile soluzione. Da un punto di vista generale, tale correlazio-

ne può essere espressione di un rapporto di causa ed effetto (sia inteso come azione degli FFA sulla PA che viceversa) o di una associazione dovuta ad altro fattore causale. In mancanza di dati sicuri, l'ipotesi di un'azione degli FFA sulla pressione arteriosa ci sembra degna di considerazione. Ma anche qui il meccanismo non è chiaro. Possiamo brevemente ricordare che gli FFA possono contribuire all'aumento della pressione arteriosa attraverso diversi effetti, che possono così essere riassunti: a) aumento del tono del sistema simpatico (28); b) aumento della reattività vascolare α -adrenergica (29); c) riduzione della vasodilatazione dipendente dall'endotelio, legata alla ridotta formazione di ossido nitrico (30) o all'aumentato flusso di Ca^{++} con attivazione della proteina-chinasi C o all'alterata risposta mitogena delle cellule muscolari lisce dei vasi (31, 32); d) effetto inibente sull'enzima Na^+,K^+ -adenosinotri-fosfatasi (Na^+,K^+ -ATPasi) (33-35), che è implicato nella regolazione della pressione arteriosa. Quest'ultimo meccanismo, che ci sembra meritevole di approfondimento, è supportato da alcune osservazioni secondo le quali nei soggetti obesi, che notoriamente presentano una tendenza all'ipertensione, la Na^+,K^+ -ATPasi è diminuita nel tessuto adiposo (36) e nei globuli rossi (37), ed è inversamente correlata con i valori della pressione arteriosa (38, 39), con valori di $r = -0,70$ ($p < 0,01$) (39).

Conclusioni

I nostri dati dimostrano che, in una casistica comprendente soggetti normali, obesi, obesi-diabetici e obesi con IGT, esiste una correlazione tra pressione arteriosa da una parte ed aree insulinemica e degli FFA durante OGTT, dall'altra. Entrambi questi due fattori potrebbero, quindi, essere coinvolti nel meccanismo ipertensivo. Il ruolo dell'insulina e dell'insulino-resistenza nel meccanismo dell'ipertensione è stato abbastanza studiato (20-26), anche se non mancano osservazioni che ne mettono in dubbio il reale significato (40-42). Con riferimento agli FFA, essi debbono essere considerati come un parametro correlato con la pressione arteriosa relativamente nuovo, anche se l'intimo meccanismo di tale correlazione non è chiaro e rimane ancora speculativo.

Bibliografia

1. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37, 1595-1607, 1996
2. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkil M, Shitrit

- A, Fuchs A: Hyperinsulinemia: A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* **75**, 809-817, 1985
3. Bjorntorp P: Abdominal obesity and the metabolic syndrome. *Ann Med* **24**, 465-468, 1992
 4. Bray GA, York DA: Genetically transmitted obesity in rodents. *Physiol Rev* **51**, 598-646, 1971
 5. Lillioja S, Foley J, Bogardus C, Mott D, Howard BV: Free fatty acid metabolism and obesity in man: *In vivo* and *in vitro* comparison. *Metabolism* **35**, 505-514, 1986
 6. Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE, Miles JM: Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest* **83**, 1168-1173, 1989
 7. Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T, Keno Y, Tokunaga K: Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Ann NY Acad Sci* **748**, 399-406, 1995
 8. Laws A, Hoen HM, Selby JV, Saad MF, Haffner SM, Howard BV: Differences in insulin suppression of free fatty acid levels by gender and glucose tolerance status. Relation to plasma triglyceride and apolipoprotein B concentrations. Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **17**, 64-71, 1997
 9. Filipovsky J, Ducimetiere P, Eschwege E, Richard JL, Rosselin G, Claude JR: The relationship of blood pressure with glucose, insulin, heart rate, free fatty acids and plasma cortisol levels according to degree of obesity in middle-aged men. *J Hypertens* **14**, 229-235, 1996
 10. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* **28**, 1039-1057, 1979
 11. Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G: Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels. *Mol Genet Metab* **63**, 134-141, 1998
 12. Belfiore F, Iannello S: Insulin resistance in obesity: Metabolic mechanisms and measurement methods. *Mol Genet Metab* **65**, 121-128, 1998
 13. Belfiore F: Insulin sensitivity indexes (ISI) calculated from OGTT data (Lettera). *Diabetes Care* **23**, 1595-1596, 2000
 14. Belfiore F, Iannello S, Camuto M, Fagone S, Cavaleri A: Insulin sensitivity of blood glucose versus insulin sensitivity of blood FFA in normal, obese and obese-diabetic subjects. *Metabolism*, **50**, 573-582, 2001
 15. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA: The glucose-fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances in diabetes mellitus. *Lancet* **1**, 785-789, 1963
 16. Randle PJ, Priestman DA, Mistry S, Halsall A: Mechanisms modifying glucose oxidation in diabetes mellitus. *Diabetologia* **37** (suppl 2), S155-161, 1994
 17. Boden G: Fatty acids and insulin resistance. *Diabetes Care* **19**, 394-395, 1996
 18. Paolisso G, Tataranni PA, Foley JE, Bogardus C, Howard BV, Ravussin E: A high concentration of fasting plasma non-esterified fatty acids is a risk factor for the development of NIDDM. *Diabetologia* **38**, 1213-1217, 1995
 19. Reaven GM, Hollenbeck C, Jeng C-Y, Wu MS, Chen Y-DI: Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM. *Diabetes* **37**, 1020-1024, 1988
 20. Folsom AR, Burke GL, Byers CL, Hutchinson RG, Heiss G, Flack JM: Implications of obesity for cardiovascular disease in blacks: The CARDIA and ARIC Studies. *Am J Clin Nutr* **53** (suppl 6), 1604S-1611S, 1991
 21. Mitchell BD, Haffner SM, Hazuda HP, Valdez R, Stern MP: The relationship between serum insulin levels and 8-year changes in lipid lipoprotein and blood pressure. *Am J Epidemiol* **136**, 12-22, 1992
 22. Cambien F, Warnet JM, Eschwege E, Jaqueson A, Richard JL, Rosselin G: Body mass, blood pressure, glucose and lipids: Does plasma insulin explain their relationship? *Arteriosclerosis* **7**, 197-202, 1987
 23. Ferrannini E, Haffner SM, Stern MP, Mitchell BD, Natali A, Hazuda HP, Patterson JK: High blood pressure and insulin resistance: Influence of ethnic background. *Eur J Clin Invest* **21**, 280-287, 1991
 24. Biolo G, Toigo G, Ciocchi B, Situlin R, Guarnieri G: Slower activation of insulin action in hypertension associated with obesity. *J Hypertens* **16**, 1783-1788, 1998
 25. Reaven PD, Barrett Connor EL, Browner DK: Abnormal glucose tolerance and hypertension. *Diabetes Care* **13**, 119-125, 1990
 26. Zavaroni I, Mazza S, Luchetti L, Buonanno G, Bonati PA, Bergonzani M, Passeri M, Reaven GM: High plasma insulin and triglyceride concentrations and blood pressure in offspring of people with impaired glucose tolerance. *Diabetic Med* **7**, 494-498, 1990
 27. Egan BM, Hennes MM, Stepniakowski KT, O'Shaughnessy IM, Kissebah AH, Goodfriend TL: Obesity hypertension is related more to insulin's fatty acid than glucose action. *Hypertension* **27**, 723-728, 1996
 28. Grekin RJ, Vollmer AP, Sider RS: Pressor effects of portal venous oleate infusion. A proposed mechanism for obesity hypertension. *Hypertension* **26**, 193-198, 1995
 29. Stepniakowski KT, Goodfriend TL, Egan BM: Fatty acids enhance vascular alpha-adrenergic sensitivity. *Hypertension* **25**, 774-778, 1995
 30. Davda RK, Stepniakowski KT, Lu G, Ullian ME, Goodfriend TL, Egan BM: Oleic acid inhibits endothelial nitric oxide synthase by a protein kinase C-independent mechanism. *Hypertension* **26**, 764-770, 1995
 31. Lu G, Morinelli TA, Meir KE, Rosenzweig SA, Egan BM: Oleic acid-induced mitogenic signaling in vascular smooth muscle cells. A role for protein kinase C. *Circ Res* **79**, 611-618, 1996
 32. Toborek M, Barger SW, Mattson MP, Barve S, McClain CJ, Hennig B: Linoleic acid and TNF-alpha cross-amplify oxidative injury and dysfunction of endothelial cells. *J Lipid Res* **37**, 123-135, 1996
 33. Swarts HGP, Timmermans JAH, Schuurmans Stekhoven FMAH, De Pont JJHMH, Graftsma SJ, Thien TA: Non-esterified fatty acids and the circulating inhibitor of Na,K-ATPase. In Skou JC, Norby JG, Maunsbach AB, Esmann

- M (Ed). The Na⁺, K⁺-Pump, Part B: Cellular Aspects. Alan R Liss Inc, New York, 1988, pp 443-448.
34. Huang W-H, Xie Z, Kakar SS, Askari A: Control of the sodium pump by liponucleotides and unsaturated fatty acids: Side-dependent effects in red cells. In Skou JC, Norb JG, Maunsbach AB, Esmann M (Ed). The Na⁺,K⁺-Pump, Part B: Cellular Aspects. Alan R Liss Inc, New York, 1988, pp 401-407
35. Kelly RA, O'Hara DS, Mitch WE, Smith TW: Identification of Na,K-ATPase inhibitors in human plasma as nonesterified fatty acids and lysophospholipids. *J Biol Chem* **261**, 11704-11711, 1986
36. Belfiore F, Iannello S, Rabuazzo AM, Borzi V: The activity of sodium and potassium activated adenosine-triphosphatase (Na,K-ATPase) in the adipose tissue of obese patients. In Enzi G, Crepaldi G, Pozza G, Renold AE (Ed). Obesity: Pathogenesis and Treatment. Academic Press, New York and London, 1981, pp 129-137
37. De Luise M, Blackburn GL, Flier JS: Reduced activity of the red-cell sodium-potassium pump in human obesity. *N Engl J Med* **303**, 1017-1022, 1980
38. Webster DP, Van Winkle LJ, Karratt JJ: Erythrocyte ouabain binding and intracellular NA⁺ in normotensive obese women and obese women receiving medication for hypertension. *Biochem Med* **32**, 232-241, 1984
39. Iannello S, Campione R, Volpicelli G, Prestipino M, Belfiore F: Na,K-Adenosine triphosphatase in mouse and human obesity and diabetes, as related to insulin, NEFA and hypertension. *Diabetologia* **37** (suppl 1), A133, 1994
40. Collins VR, Dowse GK, Finch CF, Zimmet P: An inconsistent relation between insulin and blood pressure in three Pacific island population. *J Clin Epidemiol* **43**, 1369-1378, 1990
41. Bonner G: Hyperinsulinemia, insulin resistance, and hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* **24** (suppl 2), S 39-49, 1994
42. O'Shaughnessy IM, Myers TJ, Stepniakowski K, Nazzaro P, Kelly TM, Hoffmann RG, Egan BM, Kissebah AH: Glucose metabolism in abdominally obese hypertensive and normotensive subjects. *Hypertension* **26**, 186-192, 1995

*Corrispondenza a: Prof. Francesco Belfiore, Istituto di Medicina Interna e Specialità Internistiche, Università di Catania, Ospedale Garibaldi, 95123 Catania
e-mail: francesco.belfiore@iol.it*

Pervenuto in Redazione il 14/12/2000 - Accettato per la pubblicazione il 31/8/2001