

# Effetti cardiocircolatori dell'insulina nel paziente con insufficienza cardiaca

Gabriele Tumminello, Marco Guazzi

Laboratorio di Fisiopatologia Cardiopolmonare, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Divisione di Cardiologia, Ospedale San Paolo, Milano

*Key words:*

Chronic heart failure;  
Insulin.

Insulin is a hormone that possesses several therapeutic properties, some of which are only partially known and not definitely appreciated.

Insulin appears to be an attractive therapeutic tool in several cardiovascular diseases and particularly in chronic heart failure (CHF). Insulin, in fact, exerts a direct effect on biological properties of myocytes by increasing the transmembrane glucose transport through glucose-specific insulin-regulated receptors, whose gene expression is down-regulated since the initial stages of myocyte hypertrophy. In addition, a hormonal antiapoptotic molecular effect has also been reported.

These effects explain, at least in part, the observed improvement in ejection fraction and cardiac output in CHF patients when given insulin.

Vasodilation is the most remarkable peripheral effect of insulin that seems to be due to a direct activity on vascular smooth muscle cells and, more remarkably, on an increased release of endothelium-derived relaxing factors, such as nitric oxide and vasodilator prostaglandins. In accordance with most recent clinical observations, this endothelial modulatory activity is not limited to the systemic circulation but involves also the pulmonary one and the alveolar-capillary interface, resulting in a facilitation of the alveolar gas diffusion. Such an effect on alveolar gas diffusion appears to play a major role in CHF patients. The present review focuses on the pathophysiological mechanisms underlying the insulin benefits, and emphasizes the hormone therapeutic applicability in a CHF setting.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (5): 368-374)

© 2003 CEPI Srl

Premio Giovani  
Ricercatori, SIC 2002.

Ricevuto il 5 febbraio  
2003; nuova stesura il 5  
maggio 2003; accettato il  
6 maggio 2003.

*Per la corrispondenza:*

Dr. Marco Guazzi

Divisione di Cardiologia  
Ospedale San Paolo  
Via A. di Rudini, 8  
20142 Milano  
E-mail:  
Marco.Guazzi@unimi.it

L'insufficienza cardiaca è una sindrome caratterizzata oltre che da disfunzione miocardica ed attivazione neuroumorale, da un alterato controllo metabolico. In questo ambito, merita menzione la relazione che esiste tra stato di insulino-resistenza ed insufficienza cardiaca cronica (ICC)<sup>1-4</sup>. Tale relazione sembra essere indipendente dall'eziologia dell'ICC<sup>4</sup>, anche se lo sviluppo di aterosclerosi di per sé può costituire un fattore che favorisce l'insorgenza di insulino-resistenza. È chiaro che iperglicemia ed iperinsulinemia aumentano il rischio di sviluppare coronaropatia e accelerano la progressione della malattia aterosclerotica<sup>5,6</sup>. Studi longitudinali hanno evidenziato che il diabete aumenta la probabilità di insorgenza di ICC<sup>7</sup>, soprattutto dopo infarto miocardico acuto<sup>8,9</sup>.

Nei pazienti con ICC il consumo di ossigeno al picco dell'esercizio (VO<sub>2</sub> picco), l'età<sup>4</sup> ed i livelli plasmatici di noradrenalina<sup>3</sup> correlano in modo indipendente con l'insulino-resistenza, mentre ciò non è vero per altri parametri come la frazione di eiezione o l'eziologia dell'ICC<sup>4</sup>.

Il fatto che la frazione di eiezione non correli con l'insulino-resistenza induce a

pensare che questa non sia legata solo con la disfunzione cardiaca di per sé, ma con la sindrome dell'ICC, facendo specifico riferimento alla perdita di massa muscolare, ai processi catabolici con essa relati e all'alterata distribuzione di flusso all'apparato muscolare. L'insulino-resistenza, infatti, oltre a correlare con il VO<sub>2</sub> picco correla anche con la forza sviluppata per unità di tessuto muscolare del quadricipite<sup>10</sup>. Questo suggerirebbe che l'insulino-resistenza possa essere una conseguenza più che una causa di ICC<sup>4</sup>.

Una spiegazione plausibile all'insorgenza di insulino-resistenza<sup>10,11</sup> nell'ICC è la convergenza in questa sindrome di vari fattori facilitanti, quali la perdita di massa muscolare per l'appunto, l'iperattività simpatica, la disfunzione endoteliale e l'elevato livello di citochine proinfiammatorie, come il fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ <sup>3,4,12-15</sup>.

Questi fattori sembrano agire come un sistema "a feedback positivo", dove l'ICC causa l'insulino-resistenza che a sua volta favorisce la progressione di questa. Il problema è di particolare rilevanza fisiopatologica se si considera il legame fondamentale tra apporto energetico miocardico (prin-

principalmente acidi grassi e glucosio) e funzione contrattile. Nella cardiomiopatia dilatativa idiopatica è stata recentemente riportata<sup>16</sup> un'alterazione specifica combinata della via di utilizzo degli acidi grassi e del glucosio, il cui uptake è insulino-mediato. L'insulino-resistenza, pertanto, influenzando negativamente la via di utilizzo dei carboidrati interferisce con la funzione cardiaca e favorisce la progressione dell'ICC. Questi concetti sono la base teorica della proposta, fatta già negli anni '70, di utilizzo di glucosio ed insulina quale "supporto" metabolico nell'insufficienza cardiaca acuta<sup>17</sup>. Questo tipo di trattamento nella fase perinfartuale si è mostrato altamente favorevole in termini di prognosi specialmente nei pazienti diabetici<sup>18</sup>.

Il razionale teorico per l'utilizzo di insulina esogena in pazienti affetti da ICC, che pur non presentino un quadro franco di diabete, trova ragione nel fatto che l'insulina è un ormone che possiede proprietà aggiuntive a quelle ipoglicemicizzanti che ampliano lo spettro di potenziali indicazioni al suo utilizzo. A questo proposito va considerato che l'insulino-resistenza nell'ICC è facilmente contrastabile anche con piccole dosi di insulina<sup>3</sup>.

Proprio per questa ragione, l'impiego di insulina potrebbe portare a benefici rilevanti senza incorrere nel rischio di causare ipoglicemia. I meccanismi più facilmente intuibili con cui l'insulina agirebbe favorevolmente su cuore e circolo sono: a) un effetto diretto sulle proprietà biologiche del miocita; b) a livello sistemico, una vasodilatazione selettiva del distretto muscolare, cui conseguirebbe una più giovevole distribuzione di flusso ed un utilizzo energetico più mirato; c) diminuzione del consumo energetico cardiaco per riduzione del postcarico grazie all'effetto vasodilatatorio; d) a livello del piccolo circolo, abbassamento dei valori idrostatici grazie ad attivazione del rilascio di ossido nitrico e prostaglandine vasodilatanti cui, a livello del microcircolo, compete parte del controllo degli scambi idrici e soprattutto gassosi. Per queste prerogative, la possibilità che l'insulina possa agevolare la diffusione polmonare è stata recentemente presa in considerazione, è diventata ipotesi di lavoro ed oggetto di investigazione clinica nel nostro laboratorio<sup>19-21</sup>.

### Insulina: vie di sintesi ed azione ormonale

L'insulina è costituita da catene peptidiche, A e B, rispettivamente di 21 e 30 aminoacidi, connesse tra di loro da due ponti sulfidrilici; un terzo ponte è presente all'interno della catena A.

La sintesi di insulina ha luogo nelle cellule  $\beta$ -pancreatiche e la sua secrezione è principalmente stimolata dalla concentrazione ematica di glucosio, pur essendo influenzata da altri elementi, come alcuni aminoacidi (leucina ed arginina), gli acidi grassi liberi, il cortisolo, la tiroxina, l'ormone della crescita, alcuni ormoni

gastrointestinali (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide, glucagon-like peptide-1*, colecistochinina, gastrina e secretina)<sup>22</sup>. Esiste, inoltre, un controllo neuro-mediato: la stimolazione vagale e quella simpatica  $\beta$ -adrenergica favoriscono, mentre lo stimolo  $\alpha$ -adrenergico inibisce, il rilascio di insulina<sup>22</sup>. L'insulina ha un'azione eccitatoria sul sistema nervoso simpatico e questo rappresenta, insieme all'effetto antinatriuretico dell'ormone, un potenziale inconveniente per il suo impiego nell'ambito dell'ICC. Quale risposta allo stimolo iperglicemico si assiste ad un rilascio dell'ormone di tipo bifasico: il primo è di breve durata; il secondo è prolungato, ciò suggerisce la presenza di una duplice compartimentazione cellulare delle riserve dell'ormone. La secrezione giornaliera totale in un individuo sano è pari a 40-50 unità e l'emivita è di 3-5 min. L'insulina è degradata da fegato (circa il 50% per l'effetto "primo passaggio"), rene e placenta<sup>22</sup>.

L'azione dell'insulina viene mediata dal legame con specifici recettori transmembrana situati nei tessuti bersaglio. Questo determina la traslocazione sulla membrana di trasportatori per il glucosio (GLUT), nonché la sintesi di vari enzimi, con il risultato finale di aumentare la captazione cellulare di glucosio; inoltre induce la sintesi di lipidi, proteine, acidi nucleici e stimola la crescita cellulare. L'affinità dei recettori per il loro ligando viene modulata dalla stessa insulina, secondo l'effetto di *cooperatività negativa*<sup>22</sup>. In altre parole, il legame dell'insulina ad alcuni recettori riduce la capacità dei rimanenti di legare l'insulina stessa. Alcune condizioni, quali l'esercizio fisico, incrementano l'affinità dell'ormone per i suoi recettori<sup>22,23</sup>.

Visti in termini finalistici gli effetti dell'insulina sono rivolti alla conservazione dell'energia introdotta con gli alimenti, con un'azione predominante a livello del tessuto epatico, muscolare ed adiposo, e stimolo dei processi anabolici a sfavore di quelli catabolici<sup>22</sup>.

### Effetti sul miocita isolato

L'insulina esercita un'azione diretta sulla miocellula cardiaca<sup>2</sup>. L'effetto fisiologico principale sul miocita è di tipo metabolico: essa, infatti, incrementa selettivamente il trasporto di glucosio attraverso la membrana miocitaria, tramite attivazione di recettori specifici, insulino-regolati, per il glucosio (GLUT-4)<sup>2,24</sup>. È interessante il fatto che nel cuore ipertrofico l'espressione genica dei recettori GLUT-4 è ridotta mentre è aumentata quella dei recettori basali GLUT-1 quale possibile mezzo per mantenere un adeguato trasporto di glucosio, addirittura per renderlo ridondante<sup>25-27</sup>. L'ipertrofia fa sì che il miocita divenga meno responsivo all'azione dell'insulina e questo aspetto ha importanti risvolti applicativi.

Ulteriori effetti metabolici consistono in un antagonismo verso l'ossidazione degli acidi grassi attraverso un incremento cellulare di malonyl-CoA<sup>28,29</sup>, un au-

mento del loro uptake (incremento di 1.5 volte) ed utilizzo da parte del miocita<sup>30</sup>.

Studi condotti da Aikawa et al.<sup>31</sup> su colture di miociti di ratto hanno dimostrato che l'insulina protegge il miocita dall'apoptosi indotta dallo stress ossidativo, attraverso l'attivazione di una cascata di segnali cellulari mediata da una fosfatidilinositolo chinasi e uno dei suoi mediatori cellulari *Akt*. È chiaro, quindi, che l'insulina, a livello cellulare, non ha solo un effetto strettamente legato all'uptake e all'utilizzo di glucosio, ma è attiva a livello molecolare fino ad interagire con il processo apoptotico.

### Effetti emodinamici e sulla funzione endoteliale

L'effetto più rimarchevole dell'insulina a livello vascolare è quello vasodilatatorio, che è noto sin dal 1976<sup>32</sup>.

Laakso et al.<sup>33,34</sup> hanno documentato un incremento dose-dipendente del flusso ematico all'avambraccio. Questa risposta è ridotta in alcune condizioni, quali l'obesità o il diabete<sup>33,34</sup>. In soggetti ipertesi si assiste ad una relazione inversa e non lineare tra i valori di pressione arteriosa a riposo, la capacità vasodilatante dell'insulina e il consumo di glucosio insulina-indotto<sup>35</sup>. Questo porta a concludere che la capacità vasodilatante dell'insulina è depressa in condizione di insulino-resistenza. Risultati simili si ottengono se si induce iperinsulinemia con pasti ricchi di glucosio<sup>36</sup>.

Esiste poi un effetto dose-risposta tra infusione di insulina e incremento della gettata cardiaca in individui insulino-sensibili, ma non in obesi insulino-resistenti<sup>37</sup>. Il calo di resistenza vascolare insulino-indotto sembra essere preferenziale nei distretti muscolari, in quanto per concentrazioni pari a 70  $\mu\text{U/l}$  di insulina si osserva un calo del 40% della resistenza degli arti inferiori rispetto a quella sistemica (< 20%), pur comprendendo, quest'ultima, la resistenza degli arti inferiori<sup>37</sup>.

L'effetto vasodilatante dell'insulina ed il conseguente incremento di flusso sono ritenuti il substrato per un più facile utilizzo di glucosio nelle fasi di iperglicemia. Che il flusso sanguigno di per sé influenzi l'estrazione totale di glucosio è reso evidente dal fatto<sup>37</sup> che l'estrazione periferica di glucosio è incrementata dall'insulina, ma potenziata anche dalla metacolina, sostanza vasodilatatrice che non influenza il trasporto cellulare di glucosio.

In altri studi<sup>38,39</sup> si è evidenziato anche che l'angiotensina II e la noradrenalina, provocando un incremento pressorio, potenziano l'aumento insulino-indotto di flusso agli arti. Questo si traduce in un incremento relativo dell'estrazione di glucosio prodotto dall'insulina, che è associato solo con un minimo decremento dell'estrazione percentuale di glucosio, e sottolinea l'influenza dell'emodinamica (aumento di flusso tissutale) sulla funzione metabolica dell'insulina. Un altro elemento a sostegno del ruolo del flusso ematico è l'e-

videnza che, durante la fase di massima concentrazione insulinica, a livello dell'arto inferiore si assiste ad un incremento di estrazione del glucosio di circa 21 volte rispetto al basale<sup>35</sup>. Se questo fosse determinato dalla sola capacità dell'insulina di aumentare la permeabilità cellulare al glucosio, anche la differenza artero-venosa glicidica per unità di flusso dovrebbe incrementare di 21 volte, l'incremento osservato invece non supera le 13 volte. L'iperemia locale spiega pertanto la percentuale restante. Nel medesimo studio<sup>35</sup> è stato anche evidenziato che l'efficacia dell'insulina sull'uptake di glucosio totale in soggetti sani non obesi non correla con l'entità dell'estrazione periferica artero-venosa.

Se, in un modello sperimentale dove si mantenga fisso il numero di capillari disponibili e quindi rimanga costante il volume di distribuzione ( $Vd$ ), si valutano gli effetti dell'insulina sul circolo capillare, si nota che per ogni incremento di flusso ( $Q$ ) vi è un decremento relativo del tempo di transito ( $t$ ) nel capillare ( $t = Vd/Q$ ) e si riduce la possibilità per il glucosio di diffondere; si registrano, infatti, soltanto minimi incrementi di estrazione totale dello stesso<sup>40</sup>.

*In vivo*, invece, ad un incremento di flusso insulino-dipendente<sup>41</sup> corrisponde anche una miglior capacità muscolare di reclutare capillari aumentando il  $Vd$  e mantenendo un  $t$  tale per cui l'effetto finale è un aumento dell'estrazione totale di glucosio. La rete capillare è influenzata dall'insulina ed insieme ne modula l'effetto. A questo proposito occorre ricordare che il circolo capillare muscolare è funzionalmente diviso in due: una porzione di capillari strettamente in contatto con i miociti al fine di apporto e utilizzo di sostanze nutritive, ed un'altra non a stretto contatto che vascolarizza le strutture connettivali, quali setti e tendini<sup>42</sup>, ed adipociti<sup>43</sup>. L'aspetto finalistico di questo "secondo circolo" potrebbe essere quello di mantenere una riserva di flusso pronta per le fasi di alta richiesta energetica, quali l'esercizio<sup>44</sup>.

In modelli animali<sup>45</sup>, l'insulina ha un'azione selettiva sui capillari nutritivi al contrario di altri vasodilatatori che agendo su quelli non nutritivi non influenzano l'uptake di glucosio. L'epinefrina, per esempio, è in grado di incrementare il flusso ematico alla gamba ma non il relativo consumo di glucosio<sup>45</sup>.

L'incremento di flusso insulina-indotto a livello dei capillari nutritivi precede e non correla con l'incremento totale di flusso<sup>46</sup>, come a dire che l'insulina migliora la perfusione muscolare indipendentemente dal flusso totale con un probabile meccanismo di redistribuzione.

L'insulina esplica la propria azione una volta raggiunti i siti cellulari e diffondendo nell'interstizio; questo passaggio può essere un fattore limitante, come suggerito da studi di Bergman et al.<sup>47,48</sup> nei quali è stata evidenziata una concentrazione di insulina nel liquido linfatico (assunto come simile all'interstizio) < 33% rispetto al plasma. La barriera alla diffusione potrebbe derivare dall'azione congiunta di un'alterata diffusione

transcellulare, di una precaria disponibilità di capillari (come avviene nell'ipertensione)<sup>49-51</sup> e di un ridotto "reclutamento" di capillari nuovi. Sicuramente, un'alterata diffusione, pur non modificando l'azione dell'insulina in condizioni di *steady state*<sup>52</sup>, riduce la cinetica dell'estrazione di glucosio durante variazioni insulinemiche rapide<sup>53</sup>.

I meccanismi proposti per l'effetto vasodilatatorio dell'insulina sono molteplici, in particolare quelli identificati sono: a) effetto diretto sulle cellule muscolari lisce mediante stimolo di guanosina- e adenosina- 3':5' monofosfato cicliche ossido nitrico-mediato<sup>54,55</sup>; b) attivazione della Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasi che determina un calo di flusso di calcio nelle cellule muscolari lisce vasali e favorisce il rilasciamento<sup>56</sup>; c) modulazione del rilascio di sostanze vasodilatanti come ossido nitrico e prostaglandine<sup>56,57</sup>. La via dell'ossido nitrico sembrerebbe essere quella predominante, dato che il blocco della stessa mediante N<sup>G</sup>-monometil-L-arginina è in grado di annullare quasi totalmente l'effetto vasodilatante dell'insulina<sup>58</sup>.

Non va tralasciato, inoltre, che l'insulina ha un effetto modulatore sul sistema nervoso simpatico, inteso sia come stimolo<sup>59-63</sup> che come inibizione. Un effetto antagonista sulla vasocostrizione simpatica è stato attribuito al rilascio di ossido nitrico attraverso la modulazione dell'azione  $\alpha_2$ - e  $\beta$ -adrenergica<sup>64</sup>. Randin et al.<sup>65</sup> hanno, tuttavia, riportato che la somministrazione di  $\alpha$  o  $\beta$ -bloccanti non modifica la vasodilatazione da insulina. Infine, l'incremento della domanda metabolica potrebbe spiegare la vasodilatazione, come suggerito dall'evidenza che per tassi equivalenti di estrazione di glucosio il flusso muscolare è uguale nei diabetici come nei controlli sani<sup>66</sup>.

### Effetti sulla funzione cardiaca

L'insulina incrementa la gettata cardiaca. Già negli anni '80 Liang et al.<sup>67</sup> dimostrarono che nell'animale da esperimento, l'insulina ad alte dosi incrementa la gettata cardiaca ed il flusso arterioso muscolare, riducendo le resistenze vascolari. Questo è diretta conseguenza della capacità di aumentare il flusso muscolare, con minima o nessuna riduzione della pressione arteriosa media<sup>68,69</sup>. A conferma di ciò si osserva un incremento di gettata<sup>68,70</sup> sia dopo un pasto misto che durante un'infusione di insulina (con tecnica *euglycemic clamp*).

In assenza di cardiopatia, l'infusione di insulina, aumenta la gettata cardiaca ancor prima di un effetto sulla glicemia<sup>71</sup>.

In uno studio recente<sup>72</sup> sono stati indagati gli effetti acuti dell'infusione di due dosi di insulina (40 e 100 mU/m<sup>2</sup>/min di insulina) sui parametri emodinamici e sulla gettata cardiaca in pazienti con ICC stabile. In questo studio, seguendo un protocollo di infusione di insulina associato a infusione di glucosio monitorata,

tale da mantenere la glicemia costante, si è osservato un aumento della gettata cardiaca con calo significativo della frequenza del battito, suggerendo un effetto inotropo diretto con incremento della gettata sistolica. Questo effetto è di particolare rilevanza e si discosta da quanto osservato nel soggetto normale<sup>59,73</sup> in cui l'infusione di insulina determina un incremento cronotropo, probabilmente con meccanismo simpatico-mediato. Studi simili hanno anche evidenziato che nell'ICC esiste una correlazione diretta, di tipo dose-risposta, tra l'incremento di gettata cardiaca e il grado di insulinoresistenza<sup>73</sup>.

### Effetti sul circolo polmonare e sullo scambio dei gas

Come detto più sopra, il razionale per testare l'ipotesi di un'azione favorevole dell'insulina sul polmone è dato dalla possibilità che vi sia un'influenza modulatrice da parte dell'ormone sulla funzione endoteliale del microcircolo polmonare, che questa possa agire positivamente sulla permeabilità e sul tono dello stesso in quelle condizioni di insulto meccanico vascolare polmonare quali quelle prodotte dall'insufficienza del cuore sinistro, in particolare se questa si combina con la presenza nello stesso soggetto di diabete mellito. Infatti, indipendentemente dal danno idrostatico capillare, il diabete è di per sé un elemento che può alterare l'interfaccia alveolo-capillare per un processo microangiopatico e/o per glicosilazione non enzimatica delle proteine dell'interstizio polmonare<sup>74</sup>. È quindi ipotizzabile che la comorbidità diabete-insufficienza cardiaca abbia effetti deleteri di addizione o di potenziamento reciproco nei confronti della diffusione polmonare dei gas, e che l'insulina possa essere benefica<sup>75</sup>. Queste sono le basi su cui sono state pianificate alcune ricerche da parte del nostro gruppo, di cui di seguito si fa menzione.

Lo studio di soggetti diabetici senza evidenza di disfunzione ventricolare sinistra ed in trattamento cronico con ipoglicemizzanti orali ha portato alla dimostrazione che l'insulina acutamente produce un miglioramento significativo dello scambio dei gas per un effetto diretto sulla conduttanza della membrana alveolo-capillare, pur a glicemia costante. Questi effetti venivano osservati in assenza di variazioni emodinamiche significative, suggerendo un'influenza verosimilmente diretta da parte dell'ormone<sup>19</sup>. Stessa evidenza ma con risvolti terapeutici forse più significativi è stata ottenuta studiando pazienti con ICC stabile associata a diabete tipo 2 trattato con antidiabetici orali<sup>20</sup>. Il miglioramento assai significativo della diffusione polmonare osservato in questi soggetti a seguito di infusione e.v. di insulina (10 UI) correlava con un incremento della capacità funzionale non solo in termini di VO<sub>2</sub> picco, ma anche di "efficienza" ventilatoria durante esercizio, come rivelato da un calo significativo della pendenza della relazione ventilazione/produzione di anidride carbo-

nica<sup>76</sup>. Alla ripetizione delle misurazioni a 6 ore dall'infusione, l'effetto favorevole su tali variabili era ancora evidente, mentre non era più rilevabile a 24 ore di distanza.

## Conclusioni

L'insulina è un ormone che possiede capacità d'azione su cuore e circolo. Il cuore insufficiente (particolarmente quello ischemico) e l'insulino-resistenza con esso relata, così come le alterazioni vascolari ed endoteliali che fanno parte della sindrome dell'insufficienza cardiaca, sembrano essere target importanti di una potenziale azione ed un impiego terapeutico dell'insulina. Per ciò che riguarda il circolo, le evidenze riportate in letteratura riguardano essenzialmente l'azione dell'insulina a livello del circolo sistemico. Osservazioni cliniche recenti rendono più ampio l'orizzonte dei possibili benefici in ambito cardiovascolare coinvolgendo anche il piccolo circolo e la capacità diffusoria alveolo-capillare. Un'azione a questo livello sembra essere particolarmente significativa nei casi di comorbidità insufficienza cardiaca e diabete mellito.

## Riassunto

L'insulina è un ormone che possiede molteplici proprietà terapeutiche, di cui solo alcune note e non completamente apprezzate.

Lo studio e la caratterizzazione degli effetti favorevoli sull'apparato cardiovascolare appaiono particolarmente attrattivi nell'insufficienza cardiaca. A livello cardiaco, infatti, l'ormone esercita un'azione diretta sulle proprietà biologiche del miocita, che si esplica primariamente mediante incremento selettivo del trasporto di glucosio attraverso la membrana miocitaria, tramite recettori specifici per il glucosio, insulino-regolati, la cui espressione genica appare ridotta sin dalle fasi iniziali dell'ipertrofia miocardica. In aggiunta, l'insulina esercita un'azione molecolare antiapoptotica. In tal modo si spiega, almeno in parte, il miglioramento di frazione di eiezione e gettata cardiaca che si osserva in pazienti con insufficienza cardiaca durante infusione di insulina.

A livello vascolare l'insulina ha un effetto vasodilatante che sembra dipendere in parte da un'influenza diretta sulla muscolatura liscia vasale, ma in misura più rimarchevole da un'azione modulatore sulla liberazione di fattori di rilasciamento endoteliali quali ossido nitrico e prostaglandine vasoattive. In base ad osservazioni recenti, l'azione endotelio-specifica non sembrerebbe essere limitata al circolo sistemico ma interesserebbe anche il microcircolo polmonare e l'interfaccia alveolo-capillare, verrebbe così spiegato il miglioramento della diffusione dei gas dopo somministrazione di insulina. Questo effetto farmacologico, sembrerebbe di par-

ticolare rilevanza in corso di insufficienza cardiaca. La presente rassegna analizza le evidenze dei benefici relativi all'azione farmacologica dell'ormone e ne enfatizza il ruolo nell'ambito dell'insufficienza di cuore.

*Parole chiave:* Insufficienza cardiaca cronica; Insulina.

## Bibliografia

1. Solang L, Malmberg K, Ryden L. Diabetes mellitus and congestive heart failure. Further knowledge needed. *Eur Heart J* 1999; 20: 789-95.
2. Taegtmeier HD, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I. General concepts. *Circulation* 2002; 105: 1727-33.
3. Paolisso G, De Riu S, Marrazzo G, Verza M, Varricchio M, D'Onofrio F. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with chronic congestive heart failure. *Metabolism* 1991; 40: 972-7.
4. Coats AJ, Anker S. Insulin resistance in chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35 (Suppl 4): S9-S14.
5. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
6. Lowe LP, Liu K, Greenland P, Metzger BE, Dyer AR, Stamler J. Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 163-9.
7. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974; 23: 105-11.
8. O'Connor CM, Hathaway WR, Bates ER, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients in whom congestive heart failure develops after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: development of a predictive model. *Am Heart J* 1997; 133: 663-73.
9. Jaffe AS, Spadaro JJ, Schechtman K, Roberts R, Geltman EM, Sobel BE. Increased congestive heart failure after myocardial infarction of modest extent in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 1984; 108: 31-7.
10. Swan J, Anker S, Walton C, et al. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 527-32.
11. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, et al. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes Metab* 1997; 23: 213-8.
12. Zelis R, Mason DT, Braunwald E. A comparison of the effects of vasodilator stimuli on peripheral resistance vessels in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *J Clin Invest* 1968; 47: 960-70.
13. Mancini DM, Walter G, Reichek N, et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1364-73.
14. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-41.
15. Miles PD, Romeo OM, Higo K, Cohen A, Rafaat K, Olefsky JM. TNF-alpha-induced insulin resistance in vivo and its prevention by troglitazone. *Diabetes* 1997; 46: 1678-83.
16. Davila-Roman VG, Vedala G, Herrero P, et al. Altered myocardial fatty acid and glucose metabolism in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 271-7.
17. Taylor SH. Insulin and heart failure. *Br Heart J* 1971; 33: 329-33.

18. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
19. Guazzi M, Oreglia I, Guazzi MD. Insulin improves alveolar-capillary membrane gas conductance in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1802-6.
20. Guazzi M, Brambilla R, De Vita S, Guazzi MD. Diabetes worsens pulmonary diffusion in heart failure, and insulin counteracts this effect. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 978-82.
21. Guazzi M, Brambilla R, De Vita S, Guazzi MD. Insulin effect on lung diffusion: nitric oxide pathway. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, in press.
22. Faglia G. *Malattie del sistema metabolico*. II edizione. Milano: McGraw-Hill, 1997: 363-6.
23. Montgomery R, Dryer RL, Conway TV, Spector AA. *Biochimica: aspetti medico-biologici*. IV edizione. Milano: Edi-Ermes, 1988: 806-9.
24. Zorzano A, Sevilla L, Camps M, et al. Regulation of glucose transport, and glucose transporters expression and trafficking in the heart: studies in cardiac myocytes. *Am J Cardiol* 1997; 80: 65A-76A.
25. Paternostro G, Clarke K, Heath J, Seymour AM, Radda GK. Decreased GLUT-4 mRNA content and insulin-sensitive deoxyglucose uptake show insulin resistance in the hypertensive rat heart. *Cardiovasc Res* 1995; 30: 205-11.
26. Allard MF, Wambolt RB, Longnus SL, et al. Hypertrophied rat hearts are less responsive to the metabolic and functional effects of insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: E487-E493.
27. Tian R, Musi N, D'Agostino J, Hirshman MF, Goodyear LJ. Increased adenosine monophosphate-activated protein kinase activity in rat hearts with pressure-overload hypertrophy. *Circulation* 2001; 104: 1664-9.
28. Awan MM, Saggerson ED. Malonyl-CoA metabolism in cardiac myocytes and its relevance to the control of fatty acid oxidation. *Biochem J* 1993; 295 (Part 1): 61-6.
29. Gamble J, Lopaschuk GD. Insulin inhibition of 5'adenosine monophosphate-activated protein kinase in the heart results in activation of acetyl coenzyme A carboxylase and inhibition of fatty acid oxidation. *Metabolism* 1997; 46: 1270-4.
30. Luiken JJ, Koonen D, Willems J, et al. Insulin stimulates long-chain fatty acid utilization by rat cardiac myocytes through cellular redistribution of FAT/CD36. *Diabetes* 2002; 51: 3113-9.
31. Aikawa R, Nawano M, Gu Y, et al. Insulin prevents cardiomyocytes from oxidative stress-induced apoptosis through activation of PI3 kinase/Akt. *Circulation* 2000; 102: 2873-9.
32. Page MM, Watkins PJ. Provocation of postural hypotension by insulin in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1976; 25: 90-5.
33. Laakso M, 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* 1990; 85: 1844-52.
34. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Impaired insulin-mediated skeletal muscle blood flow in patients with NIDDM. *Diabetes* 1992; 41: 1076-83.
35. Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, Hardin D. Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993; 21: 129-35.
36. Baron AD, Laakso M, Brechtel G, Hoit B, Watt C, Edelman SV. Reduced postprandial skeletal muscle blood flow contributes to glucose intolerance in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1525-33.
37. Baron AD, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Henry D, Steinberg H. Interactions between insulin and norepinephrine on blood pressure and insulin sensitivity: studies in lean and obese men. *J Clin Invest* 1994; 93: 2453-62.
38. Baron AD, Brechtel G, Johnson A, Henry D. Insulin (I) attenuates norepinephrine's (NE) pressor effect. (abstr) *Diabetes* 1992; 41 (Suppl 1): 125A.
39. Buchanan T, Thawani H, Kades W, et al. Angiotensin II increases glucose utilization during acute hyperinsulinemia via a hemodynamic mechanism. *J Clin Invest* 1993; 92: 720-6.
40. Zierler KL. Theory of the use of arteriovenous concentration differences for measuring metabolism in steady state and non-steady state. *J Clin Invest* 1961; 40: 2111-25.
41. Ferrannini E, Smith JD, Cobelli C, Toffolo G, Pilo A, DeFronzo R. Effect of insulin on the distribution and disposition of glucose in man. *J Clin Invest* 1985; 76: 357-64.
42. Newman JM, Steen JT, Clark MG. Vessels supplying septa and tendons as functional shunts in perfused rat hindlimb. *Microvasc Res* 1997; 54: 49-57.
43. Clerk LH, Smith ME, Rattigan S, Clark MG. Increased chylomicron triglyceride hydrolysis by connective tissue flow in perfused rat hindlimb. Implications for lipid storage. *J Lipid Res* 2000; 41: 329-35.
44. Clark MG, Rattigan S, Newman JM, Eldershaw TP. Vascular control of nutrient delivery by flow redistribution within muscle: implications for exercise and post-exercise muscle metabolism. *Int J Sports Med* 1998; 19: 391-400.
45. Rattigan S, Clark MG, Barrett EJ. Hemodynamic actions of insulin in rat skeletal muscle: evidence for capillary recruitment. *Diabetes* 1997; 46: 1381-8.
46. Rattigan S, Clark MG, Barrett EJ. Acute vasoconstriction-induced insulin resistance in rat muscle in vivo. *Diabetes* 1999; 48: 564-9.
47. Bergman RN, Bradley DC, Ader M. *Advances in experimental medicine and biology. New concepts in the pathogenesis of NIDDM*. New York, NY: Plenum, 1993: 181-98.
48. Yang Y, Hope ID, Ader M, Bergman RN. Insulin transport across capillaries is rate limiting for insulin action in dogs. *J Clin Invest* 1989; 84: 1620-8.
49. Greene AS, Tonellato PJ, Lui J, Lombard JH, Cowley AW Jr. Microvascular rarefaction and tissue vascular resistance in hypertension. *Am J Physiol* 1989; 256 (Part 2): H126-H131.
50. Juhlin-Dannfelt A, Frisk-Holmberg F, Karlsson J, Tesch P. Central and peripheral circulation in relation to muscle-fibre composition in normo- and hypertensive man. *Clin Sci (Lond)* 1979; 56: 335-40.
51. Vicaut E. Hypertension and the microcirculation: a brief overview of experimental studies. *J Hypertens* 1992; 10: S59-S68.
52. Castillo C, Bogardus C, Bergman R, Thuillez P, Lillioja S. Interstitial insulin concentrations determine glucose uptake rates but not insulin resistance in lean and obese men. *J Clin Invest* 1994; 93: 10-6.
53. Miles PD, Levisetti M, Reichart D, Khoursheed M, Moossa AR, Olefsky JM. Kinetics of insulin action in vivo: identification of rate-limiting steps. *Diabetes* 1995; 44: 947-53.
54. Trovati M, Massucco P, Mattiello L, et al. Insulin increases cyclic nucleotide content in human vascular smooth muscle cells: a mechanism potentially involved in insulin-induced modulation of vascular tone. *Diabetologia* 1995; 38: 936-41.
55. Trovati M, Massucco P, Mattiello L, et al. Studies on the influence of insulin on cyclic adenosine monophosphate in human vascular smooth muscle cells: dependence on cyclic guanosine monophosphate and modulation of catecholamine effects. *Diabetologia* 1996; 39: 1156-64.

56. Tirupattur PR, Ram JL, Standley PR, Sowers JR. Regulation of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase gene expression by insulin in vascular smooth muscle cells. *Am J Hypertens* 1993; 6 (Part 1): 626-9.
57. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-modulated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent: a novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 1994; 94: 1172-9.
58. Schroeder CA Jr, Chen YL, Messina EJ. Inhibition of NO synthesis or endothelium removal reveals a vasoconstrictor effect of insulin on isolated arterioles. *Am J Physiol* 1999; 276 (Part 2): H815-H820.
59. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 567-74.
60. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 2246-52.
61. Muntzel MS, Mark AL, Johnson AK. Anteroventral third ventricle lesion abolish sympathetic neural responses to hyperinsulinemia. (abstr) *Hypertension* 1993; 22: 420.
62. Vollenweider PD, Tappy L, Randin D, et al. Differential effects of hyperinsulinemia and carbohydrate metabolism on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in humans. *J Clin Invest* 1993; 92: 147-54.
63. Lembo G, Napoli R, Capaldo B, et al. Abnormal sympathetic overactivity evoked by insulin in the skeletal muscle of patients with essential hypertension. *J Clin Invest* 1992; 90: 24-9.
64. Lembo G, Iaccarino G, Vecchione C, et al. Insulin modulation of an endothelial nitric oxide component present in the alpha<sub>2</sub> and beta-adrenergic responses in human forearm. *J Clin Invest* 1997; 100: 2007-14.
65. Randin D, Vollenweider P, Tappy L, Jequier E, Nicod P, Scherrer U. Effects of adrenergic and cholinergic blockade on insulin-induced stimulation of calf blood flow in humans. *Am J Physiol* 1994; 266 (Part 2): R809-R816.
66. Baron AD. *Baillière's clinical endocrinology and metabolism: insulin resistance and disease*. London: Baillière, Tindall and Cox, 1993: 961-87.
67. Liang C, Doherty JU, Faillace R, et al. Insulin infusion in conscious dogs. Effects on systemic and coronary hemodynamics, regional blood flows, and plasma catecholamines. *J Clin Invest* 1982; 69: 1321-36.
68. Baron AD, Brechtel G. Insulin differentially regulates systemic and skeletal muscle vascular resistance. *Am J Physiol* 1993; 265 (Part 1): E61-E67.
69. Utriainen T, Malmstrom R, Makimattila S, Yki-Jarvinen H. Methodological aspects, dose-response characteristics and causes of interindividual variation in insulin stimulation of limb blood flow in normal subjects. *Diabetologia* 1995; 38: 555-64.
70. Avasthi PS, Greene ER, Voyles WF. Noninvasive Doppler assessment of human postprandial renal blood flow and cardiac output. *Am J Physiol* 1987; 252 (Part 2): F1167-F1174.
71. Fisher BM, Gillen G, Dargie HJ, Inglis C, Frier BM. The effects of insulin-induced hypoglycemia on cardiovascular function in normal man: studies using radionuclide ventriculography. *Diabetologia* 1987; 30: 841-5.
72. Parsonage WA, Hetmanski D, Cowley AJ. Beneficial haemodynamic effects of insulin in chronic heart failure. *Heart* 2001; 85: 508-13.
73. Parsonage W, Hetmanski D, Cowley A. Differentiation of the metabolic and vascular effects of insulin in insulin resistance in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2002; 89: 696-703.
74. Sandler M. Is the lung a "target organ" in diabetes mellitus? *Arch Intern Med* 1990; 150: 1385-8.
75. Guazzi M, Brambilla R, Pontone G, Agostoni PG, Guazzi MD. Effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus on pulmonary function and exercise tolerance in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002; 89: 191-7.
76. Guazzi M, Tumminello G, Matturri M, Guazzi MD. Insulin ameliorates exercise ventilatory efficiency and exercise oxygen uptake in patients with heart failure and type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003, in press.