

INSULIN SOM VASOAKTIVT HORMON

Betydelse för diabetes, övervikt och hypertoni

De hemodynamiska effekterna av insulin har visats ha betydelse för glukosmetabolismen vid olika manifestationer av det s k metabola syndromet: diabetes mellitus/ nedsatt glukostolerans, övervikt, hypertoni, insulinresistens och dyslipidemi. Kanske kan insulinets hemodynamiska effekter, som till stor del tycks medieras via endotelet, spela en framträdande roll för utvecklingen av framtida terapiformer vid dessa sjukdomar.

Redan tidigt efter det att insulin började användas i behandling av diabetes mellitus uppmärksammades insulinets vasodilaterande effekt [1]. Till en början förklarades denna insulininducerade blodflödesökning med den adrenalinfrisättning som sågs vid insulinmedierad hypoglykemi. Under senare år har den direkta effekten av insulin på hemodynamiken kunnat studeras både i hela organismen och i specifika organ, med hjälp av en metod som använder en konstant intravenös infusion av insulin tillsammans med en variabel infusion av glukos, för att bibehålla normoglykemi (s k hyperinsulinemisk euglykemisk klamp) [2].

Författare

LARS LIND

docent, överläkare, medicinska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

CHRISTIAN BERNE

docent, överläkare, medicinska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

PER-ERIK ANDERSSON

avdelningsläkare, geriatriska kliniken, Samariterhemmets sjukhus, Uppsala

HANS LITHELL

professor, geriatriska kliniken, Samariterhemmets sjukhus, Uppsala

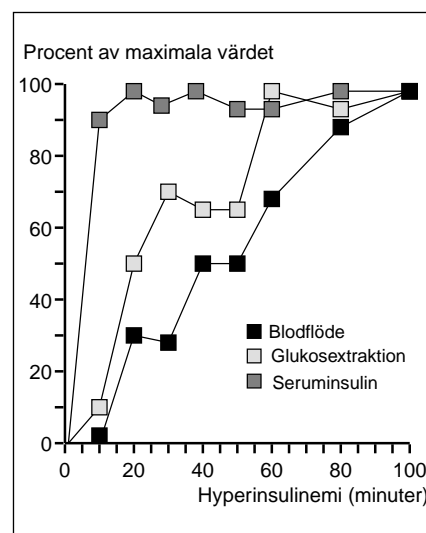
Insulinmedierat glukosupptag i skelettmuskel

Vid hyperinsulinemisk euglykemisk klamp ökar plasmainsulin inom 10–15 minuter till nivåer som kan ses efter en kraftig måltid. Därefter stiger både extraktionen av glukos från artärblodet (arteriovenös glukosdifferens) och blodflödet i skelettmuskulaturen. Under dessa betingelser sker större delen av kroppens glukosupptag i skelettmuskulaturen, där glukos framför allt upplagras som glykogen, samtidigt som leverns glukosproduktion hämmas. Effekten av insulin på blodflödet i skelettmuskulatur har visat sig vara dosberoende inom ett stort intervall [3]. Parallellt med blodflödesökningen ökar även blodvolymen (ca 10 procent), en ökning som står i direkt relation till graden av intramuskulärt glukosupptag [4].

Blodflödet och glukosextraktionen ökar i skelettmuskulatur betydligt långsammare än insulinnivåerna i cirkulationen (Figur 1). Då glukosupptaget i en vävnad är lika med produkten av blodflödet och den arteriovenösa glukosdifferensen uppträder en tidsförskjutning mellan induktionen av hyperinsulinemi och det insulinmedierade glukosupptaget [5–7]. Detta står i kontrast till den experimentella situationen, där insulin-tillförsel till cellpreparationer av skelettmuskulatur resulterar i att glukosupptaget ökar inom några få minuter [8].

Vi har i likhet med andra grupper [3] funnit att graden av den vasodilatation som insulinet inducerar är nära relaterad till graden av glukosupptag. En annan forskargrupp har dock visat att detta framför allt gäller vid höga insulin-koncentrationer i blodet och att vid lägre insulin-koncentrationer spelar insulinets vasodilaterande förmåga en mindre roll [9, 10].

När kroppens integrerade vasodilatation uttrycks som den totala perifera resistensen har egna och andras studier [11] visat en dosberoende sänkning av denna resistens (10–30 procent) under hyperinsulinemi. Eftersom blodtrycket ej nämnvärt förändras [12–15], innebär detta att hyperinsulinemi ger ökad hjärtminutvolym, vilket visat sig bero



Figur 1. Tidsförlopp för seruminsulin, blodflöde mätt i underarmen med venös ocklusionspletysmografi och glukosextraktion (= skillnaden mellan artär- och venglukos), givet som procent av maximala värdet som ses efter 100 minuters hyperinsulinemisk euglykemisk klamp hos friska försökspersoner.

på både ökad slagvolym och en förhöjd hjärtfrekvens.

Kapillärpassage

När insulin-koncentrationen undersöks i interstitiell vävnad under insulin-infusion, antingen med mikrodiagnostik på människa [16] eller mätning av insulin-koncentrationen i lymfa hos hund eller människa [5, 17], ses en fördröjning på 20–30 minuter mellan plasma och den interstitiella vävnaden, väl överstämmande med tidsförloppet för det insulinmedierade glukosupptaget. Dessutom når den interstitiella steady state-nivån endast cirka halva plasma-koncentrationen.

I vilande skelettmuskel är en stor del av kapillärerna ej perfunderade, varför det har föreslagits att en av de viktigaste effekterna av insulin är att öppna flera kapillärer och därigenom underlätta sin egen passage till interstitiet och skelettmuskelcellerna [18].

Sympatikusaktivering

Ett flertal studier har visat att insulin stimulerar sympatiska nervsystemet,

utvärderat genom mätningar av cirkulerande katekolaminer [13, 15, 19, 20] eller mikroneurografisk teknik som registrerar impulsutflödet av sympatisk vasokonstriktoraktivitet till skelettmuskulaturens resistenskärl [13, 15, 21]. Det har visats att vasodilatation och sympatikusaktivering vid intravenös insulin/glukosinfusion ej medieras via ökad glukosoxidation, eftersom infusion av fruktos, vilken gav upphov till samma grad av oxidation, varken medförde vasodilatation eller ökad sympatikusaktivitet [21]. Insulinets betydelsefulla roll för vasodilatationen bekräftades av en studie där somatostatin infunderat tillsammans med glukos inhiberade både insulinfrisättningen och vasodilatationen [22].

Fynden att en låg dos insulin ger upphov till en kraftig ökning av sympatikusaktiviteten men ej till perifer vasodilatation [23], samt att ökningen i sympatikusaktivitet tidsmässigt ses 20–30 minuter före den perifera vasodilatationen [24] utan att blodtrycket förändras, talar dock ej för att insulinets sympatikusaktiverande effekt spelar någon avgörande roll för blodtrycksregleringen.

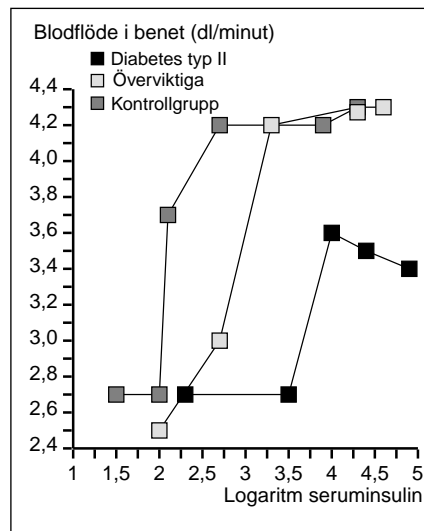
Insulinmedierad sympatikusaktivering förefaller ej vara ett lokalt fenomen, eftersom den uteblir vid intraarteriell insulintillförsel i en extremitet [25]. Att den ökade sympatikusaktiviteten inte enbart är medierad via baroreflexen har visats i en studie där insulinmedierad vasodilatation gav upphov till mer uttalad ökning i skelettmuskulaturens resistenskärl än när motsvarande grad av vasodilatation inducerades med nitroprussid [26].

Insulinreceptorer har identifierats i den anteroventrala delen av hypotalamus [27], och selektivt inducerade lesioner i detta område slår ut insulinets sympatikusaktiverande effekt. Intra-ventrikulärt administrerat insulin hos försöksdjur ökar omsättningen av katekolaminer i centrala nervsystemet [28], vilket talar för att den sympatikusökning som ses vid hyperinsulinemi åtminstone delvis är centralt utlöst.

Den fysiologiska betydelsen av insulinmedierad sympatikusaktivering är oklar. Såväl en motregulatorisk effekt för att förhindra en uttalad hypotension som effekter på intermediärmetabolismen kan dock tänkas.

Insulin och endotelet

Tidigare studier gav intryck av att insulinets vasodilaterande förmåga medierades av adrenerga eller kolinerga receptorer. Det har dock visats att varken betareceptorblockad med propranolol, kolinerg blockad med atropin eller alfareceptorblockad med prazosin förändrade den insulinmedierade vasodilatationen [12]. Däremot har man funnit att



Figur 2. Blodflöde i ett ben hos patienter med diabetes typ II hos överviktiga patienter med normal glukostolerans och hos en kontrollgrupp. Blodflödet är mätt under olika grader av hyperinsulinemi hos varje individ. Logaritm seruminsulin på 2 motsvarar ca 100 pmol/l, 3 motsvarar ca 1 000 pmol/l osv. (Figur efter data från Laakso och medarbetare [3]).

blockad av det endotelberoende kväveoxid(NO)systemet med den falska prekursorom L-NMMA blockerar insulinets vasodilaterande effekt [29, 30]. I en nyligen publicerad studie visades att om L-NMMA gavs under hyperinsulinemisk euglykemisk klamp uteblev den förväntade blodflödesökningen i skelettmuskulaturen och parallellt med detta minskade glukosupptaget med cirka 30 procent [31]. Detta fynd är ett starkt bevis för att insulinets hemodynamiska effekter är av stor betydelse för perifert glukosupptag. En annan studie visade att graden av insulinmedierat glukosupptag var relaterad till graden av basal NO-frisättning i skelettmuskulaturen [32], ett fynd som ytterligare stärker endotelets viktiga roll för insulinets effekter. Vidare har egna och andras studier [29] visat att hyperinsulinemi potentierar NO-medierad vasodilatation.

Kapillärtäthet

Vid flera av de sjukdomstillstånd som ingår i det sk metabola syndromet; övervikt, nedsatt glukostolerans/diabetes mellitus, insulinresistens, dyslipidemi och hypertoni, finner man en nedsatt kapillärtäthet, dvs ett minskat antal nutritivt aktiva kärl per skelettmuskelfiber [33, 34].

Egna data har visat en relation mellan kapillärtäthet och insulinmedierad blodflödesökning i skelettmuskel.

Vasodilatation och övervikt

En studie från Barons grupp visade [3] att överviktiga personer med normal

glukostolerans uppvisade störningar i insulinets förmåga att öka blodflödet och glukosextraktionen. Kvantitativt sett var den nedsatta vasodilatationen den viktigaste komponenten som förklarade det nedsatta insulinmedierade glukosupptaget, »insulinresistensen», hos dessa överviktiga personer. Denna studie visade även att suprafysiologiska doser av insulin leder till en normaliserad vasodilatation hos överviktiga (Figur 2).

Parallellt med den nedsatta insulinmedierade vasodilatationen finner man dessutom en nedsatt insulinmedierad sympatikusaktivering hos överviktiga [14]. Detta kan vara av stor betydelse, eftersom nedsatt sympatikusmedierad termogenes kan inverka i uppkomsten av övervikt [35].

Vasodilatation och diabetes mellitus

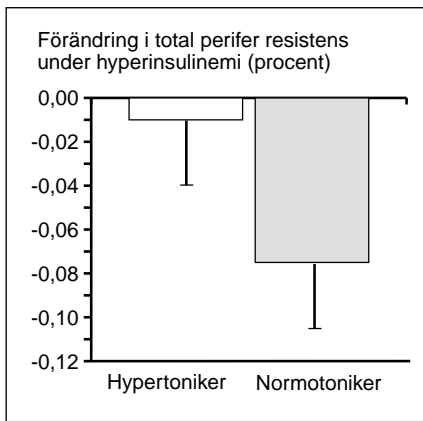
De störningar som ses i insulinmedierad vasodilatation och glukosextraktion är mer uttalade hos patienter med typ II-diabetes än hos överviktiga (Figur 2) [36]. Hos diabetiker ökar insulin glukosupptaget utan att någon mätbar ökning av blodflödet i skelettmuskulaturen kan uppmätas. Ej heller förmår suprafysiologiska doser av insulin åstadkomma en normal vasodilatation. Intensiv insulinterapi hos diabetiska patienter med hyperglykemi resulterade i en förbättring av förmågan att extrahera glukos, men ej av den insulinmedierade vasodilatationen [37].

Det har också visats att patienter med diabetes typ II har defekt förmåga till vasodilatation vid direkt stimulering av det endotelberoende NO-systemet [38].

Vasodilatation och hypertoni

Både hyperinsulinemi och nedsatt insulinmedierat glukosupptag ses hos en stor del av patienterna med essentiell hypertoni [39-41]. Trots detta har varken korttids fysiologisk hyperinsulinemi hos människa eller långtids (en månad) insulininfusion hos hund resulterat i blodtrycksstegring [42]. Den insulinmedierade vasodilatationen, men inte glukosextraktionen, var inverst relaterad till blodtrycksnivån hos en grupp normalviktiga normotoniker i en studie [11], medan andra studier har beskrivit en nedsatt glukosextraktion hos patienter med hypertoni [43, 44]. Även när insulinets lokala effekter på handvener har undersökts har en defekt insulinmedierad vasodilatation påvisats hos patienter med hypertoni [45]. Denna defekt var även relaterad till graden av övervikt. Unga personer med borderlinehypertoni har dock en normal insulinmedierad vasodilatation [46].

Vi har kunnat visa att inte bara den



Figur 3. Förändring i total perifer resistens i förhållande till basalvärdet (givet i procent) efter två timmar hyperinsulinemisk euglykemisk klamp hos normotoniker respektive hypertoniker ($P < 0,01$).

förväntade sänkningen av den totala perifera resistensen under inducerad hyperinsulinemi var nedsatt hos i övrigt friska hypertonipatienter (Figur 3), utan även den förväntade parallella ökningen av hjärtminutvolym.

Huruvida defekten i insulinmedierad vasodilatation enbart är relaterad till det väldokumenterade nedsatta insulinmedierade glukosupptaget hos hypertonipatienter, eller om en flera gånger dagligen utebliven vasodilatation i samband med måltid kan vara av betydelse för uppkomsten av hypertoni är oklar.

Av intresse är dock att förekomsten av vänsterkammahypertrofi hos hypertonipatienter är relaterad till ett defekt insulinmedierat glukosupptag [47]. Vidare sågs vid antihypertensiv behandling med ACE-hämmare ett samband mellan graden av förbättrad insulinmedierad vasodilatation och graden av minskning av vänsterkammarmassan. Detta kan betyda att även om inte den störda insulinmedierade vasodilatationen hos hypertonipatienter är direkt kopplad till hypertonisjukdomens uppkomstmekanismer, så kan vissa av sjukdomens komplikationer, såsom vänsterkammahypertrofi, vara det.

Referenser

- Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. *J Clin Invest* 1990; 85: 1844-52.
- Raitakari M, Knuuti MJ, Routsalainen U, Laine H, Mäkelä P, Teväs M. Insulin increases blood volume in human skeletal muscle: studies using ^{15}O -CO and positron emission tomography. *Am J Physiol* 1995; 269: E1000-5.
- 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.
- 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.

- Vollenweider P, Randin D, Tappy L, Jéquier E, Nicod P, Scherrer U. Impaired insulin-induced sympathetic neural activation and vasodilation in skeletal muscle in obese humans. *J Clin Invest* 1994; 93: 2365-71.
- Berne C, Fagius J, Pollare T, Hjemdahl P. The sympathetic response to euglycaemic hyperinsulinaemia: evidence from microelectrode nerve recordings in healthy subjects. *Diabetologia* 1992; 35: 873-9.
- Vollenweider P, Tappy L, Randin D, Schneiter P, Jéquier E, Nicod P 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.
- Hausberg M, Mark AL, Hoffman RP, Sinkey CA, Anderson EA. Dissociation of sympathoexcitatory and vasodilator actions of modestly elevated plasma insulin levels. *J Hypertens* 1995; 13: 1015-21.
- Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 1994; 94: 1172-79.
- Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Nicod P. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest* 1994; 94: 2511-5.
- Baron AD, Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation contributes to both insulin sensitivity and responsiveness in lean humans. *J Clin Invest* 1995; 96: 786-92.
- Petrie JR, Ueada S, Webb DJ, Elliot HL, Connell JMC. Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. *Circulation* 1996; 93: 1331-3.
- Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Impaired insulin-mediated skeletal muscle blood flow in patients with NIDDM. *Diabetes* 1992; 41: 1076-83.
- Lind L, Berne C, Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1457-62.
- Lind L, Anderson PE, Andren B, Hänni A, Lithell H. Left ventricular hypertrophy in hypertension is associated with the insulin resistance metabolic syndrome. *J Hypertens* 1995; 13: 433-8.

Fullständig referenslista kan erhållas från Lars Lind, Medicinska kliniken, Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala.



**Sveriges
läkarförbund**

Den medicinska professionens organisation



**Läkarförbundets
medlemsfax
08-790 09 50**

Allt du behöver är en tonvals-telefon och en fax. När du ringer numret talar en telefonsvarare om hur du gör din beställning. För att beställa vissa dokument måste du ange en medlemskod som du finner på din inbetalnings-avi för medlemsavgiften. Börja alltid med att beställa en innehållsförteckning för att få senaste uppdateringen av tillgängliga dokument. Efter beställningen knappar du in ditt faxnummer och ditt telefonnummer. Materialet sänds sedan ut inom några minuter.

Medlemsfaxen innehåller dokument under dessa rubriker:

- Allmänt
- Statistik-Nytt
- Pressmeddelande
- Tillsättning av läkartjänster
- Råd inför nyanställning
- Lönestatistik
- Anställningsvillkor
- Privatläkare
- Läkartidningen
- Adress- och telefonlistor

Beställningen av dokument via medlemsfax kostar inte mer än ett vanligt telefonsamtal.