

Cardiovascular Effects of Insulin in Diabetes

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8429

糖尿病患者におけるインスリンの心血管作用に関する検討

金沢大学医学部内科学第一講座 (主任: 小林健一教授)

山本 正和

(平成5年2月1日受付)

インスリンの心血管作用を明らかにするため、糖尿病患者を対象にインスリンの全身および末梢循環に及ぼす影響を自律神経障害の有無で比較検討し、さらに圧反射機能 (baroreflex slope, BS) と昇圧反応性に及ぼすインスリンの効果を検討した。全身血行動態に及ぼすインスリンの影響では、アクトラピッド・インスリン4単位静注後自律神経障害を伴った糖尿病患者 (n=8) では平均血圧、心係数、全末梢血管抵抗係数が有意に低下したが、心拍数は不変であった。インスリン後の平均血圧の低下と BS の間には有意な相関 ($r=0.75$, $p<0.01$) がみられた。一方、自律神経障害のない糖尿病患者 (n=8) では、心拍数は有意に増加したが、平均血圧、心係数、全末梢血管抵抗係数はいずれも不変であった。末梢循環に及ぼすインスリンの影響では、自律神経障害を伴った患者 (n=8) で、インスリン静注後前腕血管抵抗は有意に低下し、下腿静脈容量、下腿静脈伸展性は有意に増加した。しかし、自律神経障害を伴わない糖尿病患者 (n=10) ではいずれの末梢循環諸指標も有意な変化はみられなかった。自律神経障害のない糖尿病患者 (n=15) での BS、昇圧反応性に及ぼすインスリンの影響では、収縮期血圧を 25mmHg 上昇させるのに必要なフェニレフリン量 (dose of phenylephrine required to increase systolic pressure by 25mmHg, PD₂₅) と収縮期血圧を 30mmHg 上昇させるのに必要なアンギオテンシン II 量 (dose of angiotensin II required to increase systolic pressure by 30mmHg, AD₃₀) はインスリンによりいずれも有意に増加した。また、フェニレフリン、アンギオテンシン II の用量-反応曲線は、インスリン投与後右方に変位した。BS はインスリンにより有意な変化は示さなかった。生理食塩水の投与 (n=6) では PD₂₅、AD₃₀、BS はいずれも有意な変化はみられなかった。以上の成績より、インスリンは抵抗血管、容量血管のいずれに対しても血管拡張作用を有し、神経性循環調節に障害のある糖尿病患者では容量血管の拡張による心拍出量の低下と血管抵抗の低下により血圧が低下するものと思われた。また、インスリンの血管拡張作用の成因の1つとして、昇圧物質に対する反応性の抑制が関与している可能性がある。

Key words insulin, vasodilator action, diabetes, baroreflex, autonomic neuropathy

インスリンは心血管系に種々の作用を持つことが古くから知られていた。従来、この作用はインスリン投与後に起きる低血糖に伴って出現するものと考えられ、種々の報告がなされた^{1)~3)}。この低血糖時の変化はアドレナリンの作用によるものと考えられていたが、動物実験で、低血糖では説明できないインスリンの心血管作用が明らかになった^{4)~6)}。その後、Sussman ら⁷⁾ は高齢の糖尿病患者や罹病期間の長い例ではインスリン投与後に非定型的な低血糖発作があることを観察し、しばしば失神する症例もいることを報告した。さらに Miles と Hayter⁸⁾ はこの失神発作はインスリンによる低血糖発作によるものではなく、インスリンの血圧低下作用によるものであることを明らかにした。近年、このようなインスリンの低血糖とは関係のない心血管系への直接作用が研究されるようになり、インスリンによる血圧の低下に加え、心筋収縮力への影響⁹⁾¹⁰⁾、交感神経系への影響¹¹⁾¹²⁾ などが報告されている。また高インスリン血症が高血圧や虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患の成因や進展に関与している可能性も指摘され^{13)~15)}、インスリンの心血

管系に対する作用が注目されている。

このようなインスリンの作用の中でもインスリンの血圧低下作用は自律神経障害を伴った糖尿病患者で起立性低血圧を増悪させ、失神する患者もいることから、インスリン治療の重篤な副作用の一つとして注目されている⁸⁾¹¹⁾¹⁷⁾。しかし、このインスリン低血圧反応の機序はまだ明らかにされておらず、特に、インスリンによる低血圧反応時の心拍出量や血管抵抗の変化は検討されていない。そこで、糖尿病におけるインスリンの心血管作用を明らかにする目的で、インスリンの全身および末梢循環に及ぼす影響を自律神経障害の有無により検討し、さらに、圧反射機能および昇圧物質に対する血管の反応性に及ぼすインスリンの影響について検討した。

対象および方法

1. インスリンの全身血行動態に及ぼす影響 (研究1)

1. 対象

糖尿病患者16名を対象とし、自律神経障害の有無により自律

Abbreviations: AD₃₀, dose of angiotensin II required to increase systolic pressure by 30mmHg; BS, baroreflex slope; CI, cardiac index; CVD, calf venous distensibility; CVC, calf venous capacitance; FVR, forearm vascular resistance; MBP, mean blood pressure; PD₂₅, dose of phenylephrine required to increase systolic pressure by 25mmHg; TPRI, total peripheral resistance index

神経障害を伴う群 8 名と自律神経障害を伴わない群 8 名の 2 群に分け、検討した。高血圧、心不全、腎不全(血清クレアチニン 2.0mg/IU 以上)の合併例は対象から除外した。自律神経障害の診断は臨床症状と深呼吸時の心拍数変動を用いて行なった^{18)~20)}。すなわち、臨床症状として起立性低血圧(起立による収縮期血圧の低下が 30mmHg 以上のもの)、糖尿病性下痢、食後の発汗のうち少なくとも一つを有し、かつ深呼吸時の心拍数変動が 5 beats/min 以下の高度の低下例を自律神経障害群とした。

表 1 に両群の臨床所見を示した。自律神経障害を伴う群は 8 名で、平均年齢は 51 ± 6 (平均 ± 標準誤差) 歳、糖尿病罹病期間は 9 ± 2 年であった。自律神経障害の臨床症状として、8 名全例が起立性低血圧、7 名が糖尿病性下痢、3 名が食後の発汗を認めた。深呼吸時の心拍数変動は 4 ± 0.3beats/min であった。糖尿病合併症では、網膜症は 7 名が増殖性網膜症、1 名は単純性網膜症であり、8 名全例に持続性蛋白尿、高度の末梢神経障害(膝蓋腱反射の消失および四肢のしびれ)がみられた。また、全例がインスリン治療を受けていた。自律神経障害を伴わない群は 8 名で、平均年齢 48 ± 5 歳、糖尿病罹病期間は 6 ± 2 年であった。8 名全例で自律神経障害の症状はなく、深呼吸時の心拍数変動も 17 ± 1.6beats/min で自律神経障害群に比し、有意に高値を示した ($p < 0.001$)。糖尿病合併症では、網膜症は 6 名にみられたがいずれも単純性網膜症であった。1 名は持続性蛋白尿が陽性であったが、末梢神経障害の合併はなかった。糖尿病の治療は、6 名がインスリン治療を受け、2 名が経口糖尿病薬を服薬していた。

2. 方法

患者を安静仰臥位とした後、薬物注入のため肘静脈に、動脈圧測定のため上腕動脈にポリエチレン製カテーテルを挿入した。動脈圧は、上腕動脈留置カテーテルを圧トランスデュ-

サー Stetham P23 ID (Gould, New York, USA) に接続し、多用途計測記録装置 RM6000 (日本光電、東京) 上に、II 誘導心電図、心拍数とともに連続記録した。心電図から心拍タコメーター RT-5 (日本光電) を用い 1 心拍毎の心拍数を記録した。心拍出量は、インドシアニグリン (ジアグノグリン、第一製薬、東京) 5mg を肘静脈カテーテルより急速に注入し、上腕動脈留置カテーテルより血液を吸入し、キューベット法により得られた色素希釈曲線から希釈式心拍出量計算装置デルタック MLC-4200 (日本光電) を用い、算出した。圧反射機能の評価は Smyth ら²¹⁾ の方法を用い、フェニレフリン (ネオシネジン、興和、名古屋) による一過性昇圧に対する心拍反応により行った。すなわち、フェニレフリン 50-150 μ g を急速に静注し、収縮期血圧の上昇とそれに引き続く R-R 間隔の関係より一次回帰直線を求め、その傾きを圧反射機能 (baroreflex slope, BS) の指標とした。なお BS の測定は少なくとも 3 回以上行い、収縮期血圧と R-R 間隔との間に $r \geq 0.7$ の関係がみられるもののみを採用し、その平均値を用いた。

動脈圧、心拍数、心拍出量、BS の測定は、15 分間安静後とアクトラピッド・インスリン (Novo, Copenhagen, Denmark) 4 単位静注 45 分後に行った。血糖測定用の採血はインスリン静注前と 45 分後に行い、グルコースオキシダーゼ法を用い測定した。

動脈圧の記録より計測した収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数および心拍出量より下記の諸式を用いて、平均血圧 (mean blood pressure, MBP)、心係数 (cardiac index, CI)、全末梢血管抵抗係数 (total peripheral resistance index, TPRI) を算出した。

- 1) MBP = $1/3$ (収縮期血圧 + $2 \times$ 拡張期血圧) mmHg
- 2) CI = 心拍出量 / 体表面積 $1/\text{min} \cdot \text{m}^2$
- 3) TPRI = MBP $\times 13320 \times 60 / \text{CI}$ dyne $\cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$

Table 1. Clinical data on the two groups of diabetic patients in study 1

	Diabetic patients with autonomic neuropathy (n=8)	Diabetic patients without autonomic neuropathy (n=8)
Age (years)	51(26-66)	48(25-61)
Duration of diabetes (years)	9(4-17)	6(1-12)
Postural hypotension (no. of subjects)	8	0
Diabetic diarrhea (no. of subjects)	7	0
Gustatory sweating (no. of subjects)	3	0
Beat-to-beat variation during deep breathing (beats/min)	4(2-5)	17(12-29)*
Proliferative retinopathy (no. of subjects)	7	0
Proteinuria (no. of subjects)	8	1
Peripheral neuropathy (no. of subjects)	8	0
Baroreflex slope (msec/mmHg)	0.7(0.1-1.2)	5.0(1.9-8.2)*

Mean values given for age, duration of diabetes and beat-to-beat variation during deep breathing; with the range given in brackets. *, $p < 0.001$.

Ⅱ. インスリンの末梢循環に及ぼす影響 (研究 2)

1. 対象

糖尿病患者18名を対象とした。いずれも研究 1 とは異なる患者で、研究 1 と同様の基準で自律神経障害を伴う群 8 名と自律神経障害を伴わない群10名の 2 群に分け比較検討した。なお高血圧、心不全、腎不全例は対象から除外した。

表 2 に両群の臨床所見を示した。自律神経障害群の平均年齢は53±6歳、糖尿病罹病期間は13±3年であった。いずれの症例も自律神経障害の臨床症状を少なくとも一つ認めており、その内わけは、8名が起立性低血圧、7名が糖尿病性下痢、4名が食後の発汗であった。また深呼吸時の心拍数変動は3±0.3 beats/min と高度に低下していた。糖尿病合併症では、網膜症は4名が増殖性網膜症、4名が単純性網膜症であった。8名全例に持続性蛋白尿、高度の末梢神経障害(膝蓋腱反射の消失および四肢のしびれ)を認めた。また、いずれの症例もインスリン治療を受けていた。自律神経障害を伴わない群の平均年齢は51±5歳、糖尿病罹病期間は7±3年であり、いずれも自律神経障害の症状はなかった。深呼吸時の心拍数変動は15±2 beats/min であり、自律神経障害群に比し有意に高値であった(p<0.001)。網膜症は単純性網膜症を4名に、持続性蛋白尿は1名に認めたが、末梢神経障害の合併はみられなかった。6名がインスリン治療を受け、4名が経口糖尿病薬の投与を受けていた。

2. 方法

血圧の測定は水銀血圧計を用いて行い、平均血圧は拡張期血圧に脈圧の1/3を加算することによって求めた。心拍数は心電図から心拍タコメーター RT-5 を用い1心拍毎の心拍数を連続記録した。末梢循環諸指標の測定は、ストレインゲージプレチスモグラフ SPG-16 (MedaSonics, California, USA) を用い、静脈閉塞法により行った。すなわち、前腕と下腿を挙上した状態で上腕と大腿に静脈閉塞用のカフを、前腕と下腿にスト

レインゲージを巻き、行った。前腕血流量は上腕の静脈閉塞用カフを30mmHgの圧で急速に加圧し、その時のストレインゲージの伸展曲線の立ち上がり勾配から計測した。前腕血管抵抗 (forearm vascular resistance, FVR) は平均血圧を前腕血流量で除し算出した^{22,23}。インスリンの下腿静脈への影響は2つの平衡法を用い行った。第1に、大腿の静脈閉塞用カフを30mmHgの圧で急速に加圧し、下腿周径が一定となるまで3分間加圧を継続した。この3分間における下腿容量の増加を下腿静脈容量 (calf venous capacitance, CVC) とした^{23,24}。第2の方法は、Wood²⁵の段階的静脈閉塞法を一部修正したのを用いた。すなわち、静脈閉塞圧を10, 20, 30, 40mmHgと段階的に増加させそれぞれのCVCを求め、静脈閉塞圧とそれぞれのCVCの関係から圧-容量曲線を作成した。この曲線の傾きを下腿静脈伸展性 (calf venous distensibility, CVD) とした。

血圧、心拍数、末梢循環諸指標の測定は、安静15分後とアクトラピッド・インスリン4単位静注45分後に、血糖の測定はインスリン静注前と45分後に行った。

Ⅲ. 圧反射機能および昇圧物質に対する血管の反応性に及ぼす影響 (研究 3)

1. 対象

自律神経障害を伴わない糖尿病患者15名を対象にした(表3)。全例、臨床的に自律神経障害の症状(起立性低血圧、糖尿病性下痢、食後の発汗)はみられなかった。平均年齢は53歳、糖尿病罹病期間は4年であり、5名がインスリン治療、4名が経口糖尿病薬による治療を受けていた。6名に単純性網膜症、4名に持続性蛋白尿、1名に軽度の末梢神経障害(膝蓋腱反射の低下および軽度の四肢のしびれ)を認めた。

2. 方法

安静仰臥位とした後、動脈圧測定のため上腕動脈に、薬物注入のため肘静脈にポリエチレンカテーテルを挿入した。動脈圧は、上腕動脈留置カテーテルを圧トランスデューサー Stetham

Table 2. Clinical data on the two groups of diabetic patients in study 2

	Diabetic patients with autonomic neuropathy (n=8)	Diabetic patients without autonomic neuropathy (n=10)
Age (years)	53(29-65)	51(22-60)
Duration of diabetes (years)	13(5-20)	7(2-12)
Postural hypotension (no. of subjects)	8	0
Diabetic diarrhea (no. of subjects)	7	0
Gustatory sweating (no. of subjects)	4	0
Beat-to-beat variation during deep breathing (beats/min)	3(1- 5)	15(12-41)*
Proliferative retinopathy (no. of subjects)	4	0
Proteinuria (no. of subjects)	8	1
Peripheral neuropathy (no. of subjects)	8	0

Mean values given for age, duration of diabetes and beat-to-beat variation during deep breathing; with the range given in brackets. *, p<0.001.

P23 ID に接続し、多用途計測記録装置 RM6000 上に、II 誘導心電図、心拍数とともに連続記録した。心拍数は心電図から心拍タコメーター RT-5 を用い 1 心拍毎の心拍数を求めた。

昇圧物質に対する心血管反応性はフェニレフリン、アンギオテンシン II を用い Kotchen ら²⁶⁾の方法に従って求めた。フェニレフリンに対する昇圧反応性は、フェニレフリン 20, 40, 80 μ g を 1 回静注法で投与し、各投与量における収縮期血圧の最大上昇度と投与量の関係から用量-反応曲線を作成した。この曲線より収縮期血圧を 25mmHg 上昇させるために必要なフェニレフリン量 (dose of phenylephrine required to increase systolic pressure by 25mmHg, PD₂₅) を求め、その指標とした。アンギオテンシン II (1-angiotensin-amide (Hypertensin), Ciba, Basle, Switzerland) に対する昇圧反応性は、アンギオテンシン II 0.1, 0.2, 0.4 μ g を 1 回注入法で静注し、静注量とそれぞれの収縮期血圧の最大上昇度から用量-反応曲線を作成した。この曲線から収縮期血圧を 30mmHg 上昇させるために必要なアンギオテンシン II 量 (dose of angiotensin II required to increase systolic pressure by 30mmHg, AD₃₀) を求め、昇圧反応性の指標とした。圧反射機能は Smyth ら¹⁷⁾の方法により求めた。

血圧、心拍数、PD₂₅、AD₃₀、BS の測定は 9 名 (インスリン群) にアクトラピッド・インスリン 4 単位静注前、30 分後に行い、対照として 6 名 (生食群) に生理食塩水静注前後で同様の測定を行った。血糖の測定はインスリンまたは生理食塩水静注前と 45 分後に行った。

IV. 統計学的検討

成績は平均±標準誤差で示し、推計学的検討は自律神経障害を伴なう群と伴わない群、インスリン投与群と生理食塩水投与群との比較には Student の非対標本の t 検定を、インスリンまたは生理食塩水投与前後の比較は Student の対標本の t 検定を用い行い、危険率 5% 以下を有意とした。相関関係は Pearson の相関係数・回帰分析を用いて検討し、最小自乗法により一次回帰直線で表した。

成 績

I. インスリンの全身血行動態に及ぼす影響

両群のインスリン投与前後の全身の血行動態の変化を表 4 に示した。安静時の MBP, CI, TPRI は両群間に差はなかったが、心拍数は自律神経障害群 78±3beats/min、自律神経障害を伴わない群 68±2beats/min で、自律神経障害を伴った群で有意に高値であった ($p<0.001$)。

インスリン投与による影響では、自律神経障害を伴った群でインスリン投与により、MBP は 103±4mmHg から 90±4mmHg へ有意に低下した ($p<0.001$, 図 1)。心拍数はインスリンにより有意な変化はみられなかったが、CI は 3.17±0.22l/min·m² から 2.95±0.17l/min·m² へ、TPRI は 2691±229 dyne·sec·cm⁻⁵·m² から 2559±234 dyne·sec·cm⁻⁵·m² へいずれも有意に減少した (図 3, 図 4, それぞれ $p<0.025$)。一方、自律神経障害を伴わない糖尿病群ではインスリン投与により心拍数は 68±2beats/min から 71±2beats/min へ有意に増加 (図 2, $p<0.001$) したが、MBP, CI, TPRI はいずれも不変であった (図 1, 3, 4)。

BS は自律神経障害を伴った糖尿病群で 0.7±0.2msec/mmHg、自律神経障害を伴わない糖尿病群で 5.0±0.8msec/mmHg であり、自律神経障害を伴った糖尿病群の BS は自律神経障害を伴わない糖尿病群に比較して有意に低下していた (表 1, $p<0.001$)。インスリン投与後血圧が低下した 9 例における BS とインスリン投与後の平均血圧の低下の程度との間には $r=0.75$ の有意な正の相関がみられた ($p<0.01$, 図 5)。

血糖はインスリン投与により自律神経障害を伴った糖尿病群で 208±33mg/dl から 119±33mg/dl、自律神経障害を伴わない糖尿病群では 204±12mg/dl から 121±14mg/dl にいずれも有意に低下した (それぞれ $p<0.001$)。しかし、検査中血糖値は全例 70mg/dl 以上であり、また低血糖症状の出現もみられなかった。

Table 3. Clinical data on the two groups of diabetic patients in study 3

	Insulin group (n=9)	Saline group (n=6)
Age		
(years)	54(40-65)	51(33-64)
Duration of diabetes		
(years)	4(1-16)	5(1-13)
Treatment		
Insulin	4	1
OHA	3	1
Diet alone	2	4
(no. of subjects)		
Retinopathy	4	2
(no. of subjects)		
Proteinuria	2	2
(no. of subjects)		
Peripheral neuropathy	0	1
(no. of subjects)		
Autonomic neuropathy	0	0
(no. of subjects)		

Mean values given for age, and duration of diabetes; with the range given in brackets. OHA, oral hypoglycemic agent.

Table 4. Systemic circulatory effects of insulin in patients with and without autonomic neuropathy

	Diabetic patients with autonomic neuropathy		Diabetic patients without autonomic neuropathy	
	Control	Insulin	Control	Insulin
Mean blood pressure (mmHg)	103±4	90±4*	95±3	98±5
Heart rate (beats/min)	78±3	78±3	68±2 ⁺	71±2*
Cardiac index (l/min·m ²)	3.17±0.22	2.95±0.17**	3.58±0.22	3.52±0.20
Total peripheral resistance index (dyne·sec·cm ⁻⁵ ·m ²)	2691±229	2559±234**	2084±194	2270±227

Results are expressed as mean±SEM. *, p<0.001; **, p<0.025 compared with control and insulin. +, p<0.001 compared with control of diabetic patients with autonomic neuropathy and that of diabetic patients without autonomic neuropathy.

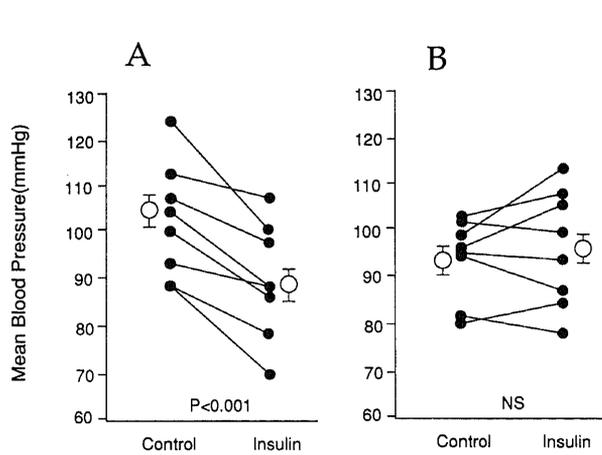


Fig. 1. Effects of insulin on mean blood pressure in diabetic patients with autonomic neuropathy (A, n=8) and without autonomic neuropathy (B, n=8). Open circles indicate average values; vertical bars indicate standard error of the mean. NS, not significant.

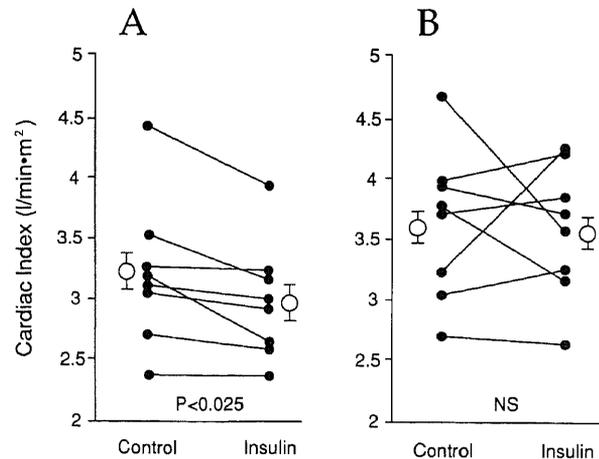


Fig. 3. Effects of insulin on cardiac index in diabetic patients with autonomic neuropathy (A, n=8) and without autonomic neuropathy (B, n=8). Open circles indicate average values; vertical bars indicate standard error of the mean. NS, not significant.

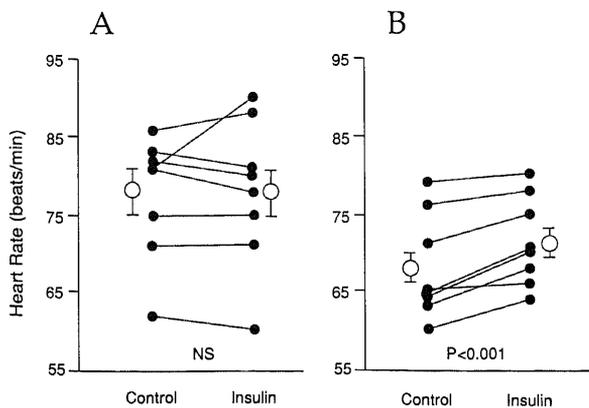


Fig. 2. Effects of insulin on heart rate in diabetic patients with autonomic neuropathy (A, n=8) and without autonomic neuropathy (B, n=8). Open circles indicate average values; vertical bars indicate standard error of the mean. NS, not significant.

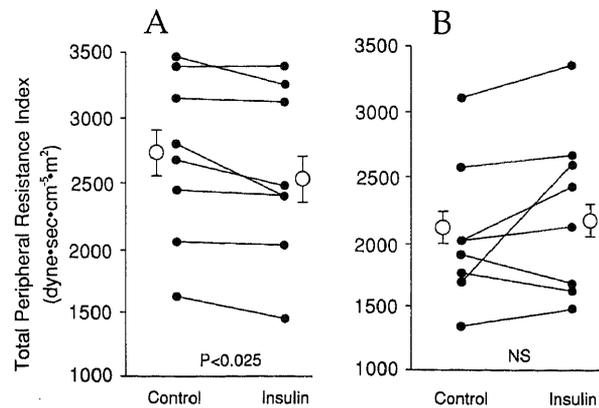


Fig. 4. Effects of insulin on total peripheral resistance index in diabetic patients with autonomic neuropathy (A, n=8) and without autonomic neuropathy (B, n=8). Open circles indicate average values; vertical bars indicate standard error of the mean. NS, not significant.

Table 5. Peripheral circulatory effects of insulin in patients with and without autonomic neuropathy

	Diabetic patients with autonomic neuropathy (n=8)		Diabetic patients without autonomic neuropathy (n=10)	
	Control	Insulin	Control	Insulin
Mean blood pressure (mmHg)	96±5	88±5***	83±3	86±4
Heart rate (beats/min)	75±5	76±6	66±4	68±4
Forearm blood flow (ml·100ml ⁻¹ ·min ⁻¹)	2.15±0.38	2.31±0.37	2.61±0.40	3.06±0.53
Forearm vascular resistance (mmHg·ml ⁻¹ ·100ml ⁻¹ ·min ⁻¹)	53.99±8.29	45.88±7.76**	40.65±7.18	39.04±8.15
Calf venous capacitance (ml/100ml)	1.20±0.19	2.23±0.44*	1.91±0.28	2.04±0.36
Calf venous distensibility (ml/mmHg)	0.039±0.004	0.082±0.016*	0.057±0.007	0.057±0.007

Results are expressed as mean±SEM. *, p<0.05; **, p<0.01; ***, p<0.001 compared with control and insulin.

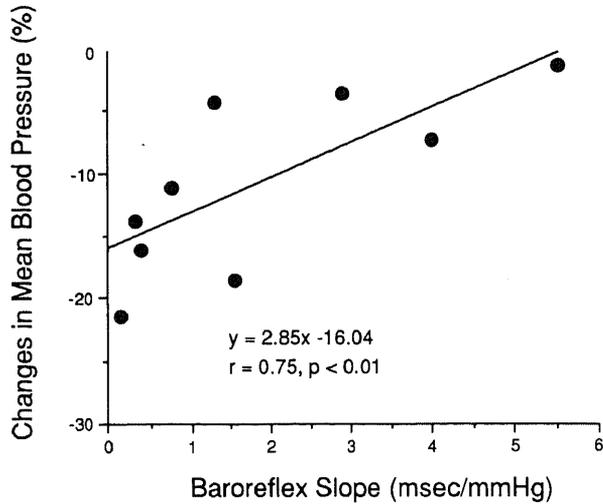


Fig. 5. The relationship between a fall in mean blood pressure after insulin injection and baroreflex sensitivity.

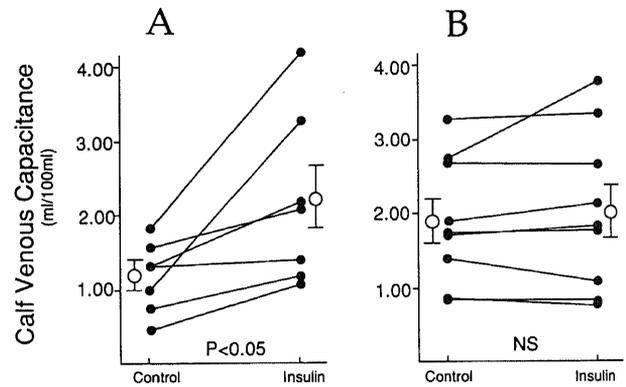


Fig. 7. Effects of insulin on calf venous capacitance in diabetic patients with autonomic neuropathy (A, n=8) and without autonomic neuropathy (B, n=10). Open circles indicate average values; vertical bars indicate standard error of the mean. NS, not significant.

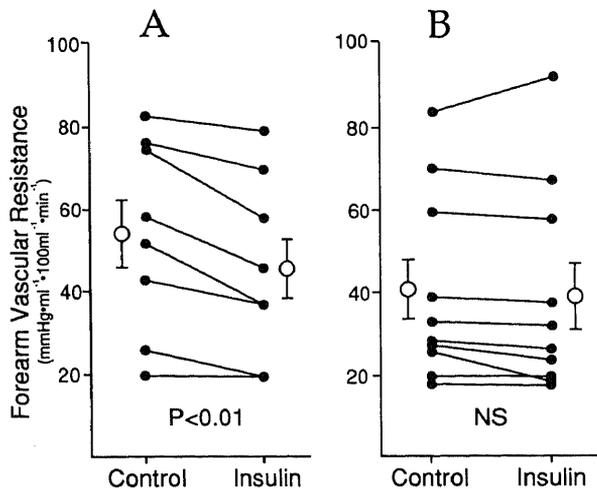


Fig. 6. Effects of insulin on forearm vascular resistance in diabetic patients with autonomic neuropathy (A, n=8) and without autonomic neuropathy (B, n=10). Open circles indicate average values; vertical bars indicate standard error of the mean. NS, not significant.

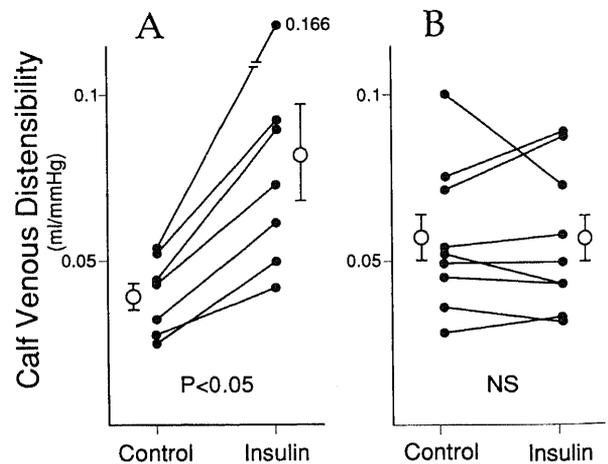


Fig. 8. Effects of insulin on calf venous distensibility in diabetic patients with autonomic neuropathy (A, n=8) and without autonomic neuropathy (B, n=9). Open circles indicate average values; vertical bars indicate standard error of the mean. NS, not significant.

II. インスリンの末梢循環に及ぼす影響

両群のインスリン投与前後の血圧、心拍数、末梢循環諸指標の変化を表5に示した。自律神経障害を伴った糖尿病群ではインスリン投与により、MBPは 96 ± 5 mmHgから 88 ± 5 mmHgへ有意に低下した ($p < 0.001$)。心拍数、前腕血流量はいずれもインスリンにより有意な変化はみられなかったが、FVRは 53.99 ± 8.29 mmHg \cdot ml $^{-1}$ \cdot 100ml $^{-1}$ \cdot min $^{-1}$ から 45.88 ± 7.76 mmHg \cdot ml $^{-1}$ \cdot 100ml $^{-1}$ \cdot min $^{-1}$ へ有意に低下した (図6, $p < 0.01$)。CVCは 1.20 ± 0.19 ml/100mlから 2.23 ± 0.44 ml/100mlに、CVDは 0.039 ± 0.004 ml/mmHgから 0.082 ± 0.016 ml/mmHgへ有意に増加した (図7, 8, それぞれ $p < 0.05$)。自律神経障害を伴わない糖尿病群ではインスリンによりMBP、前腕血流量、FVR、CVC、CVDはいずれも有意な変化はみられなかった (図6, 7, 8)。心拍数は 66 ± 4 beats/minから 68 ± 4 beats/minと増加傾向 ($0.05 < p < 0.1$)を示した。

血糖は自律神経障害を伴った糖尿病群で 261 ± 16 mg/dlから 200 ± 17 mg/dl、自律神経障害を伴わない糖尿病群では 267 ± 15 mg/dlから 193 ± 17 mg/dlといずれも有意に低下した

(それぞれ $p < 0.001$)。しかし、検査中血糖値は全例70mg/dl以上であり、低血糖発作は出現しなかった。

III. 圧反射機能および昇圧物質に対する血管の反応性に及ぼすインスリンの影響

表6にインスリンおよび生理食塩水による血圧、心拍数、PD₂₅、AD₃₀、BSの変化を示した。インスリン、生理食塩水のいずれの投与においても収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数に有意な変化はみられなかった。インスリン投与後、PD₂₅は 38 ± 7 μ gから 62 ± 9 μ g (+63%)へ有意に増加 ($p < 0.05$)し、フェレフリンの用量-反応曲線はインスリンにより右方に変位した (図9)。AD₃₀も 0.29 ± 0.07 μ gから 0.48 ± 0.10 μ g (+66%)へ有意に増加した ($p < 0.01$)。アンギオテンシンIIの量-反応曲線はインスリンにより右方に変位した (図10)。BSはインスリン投与前後で、 5.9 ± 1.5 msec/mmHg、 4.9 ± 1.0 msec/mmHgであり、インスリンによる変化はみられなかった。

生理食塩水投与群ではPD₂₅、AD₃₀、BSともいずれも不変であった。フェレフリンおよびアンギオテンシンIIの用量-反

Table 6. Effects of insulin or saline on blood pressure, heart rate, PD₂₅, AD₃₀ and baroreflex slope

	Insulin group (n=9)		Saline group (n=6)	
	Control	Insulin	Control	Insulin
Systolic blood pressure (mmHg)	136 \pm 7	130 \pm 4	135 \pm 9	129 \pm 9
Diastolic blood pressure (mmHg)	71 \pm 2	68 \pm 3	73 \pm 2	72 \pm 1
Heart rate (beats/min)	61 \pm 4	63 \pm 4	74 \pm 4	71 \pm 4
PD ₂₅ (μ g)	38 \pm 7	62 \pm 9*	34 \pm 8	34 \pm 7
AD ₃₀ (μ g)	0.29 \pm 0.07	0.48 \pm 0.10**	0.52 \pm 0.16	0.40 \pm 0.08
Baroreflex slope (msec/mmHg)	5.9 \pm 1.5	4.9 \pm 1.0	4.4 \pm 1.2	3.0 \pm 0.6

Results are expressed as mean \pm SEM. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; PD₂₅, dose of phenylephrine required to increase systolic pressure by 25 mmHg; AD₃₀, dose of angiotensin II required to increase systolic pressure by 30 mmHg.

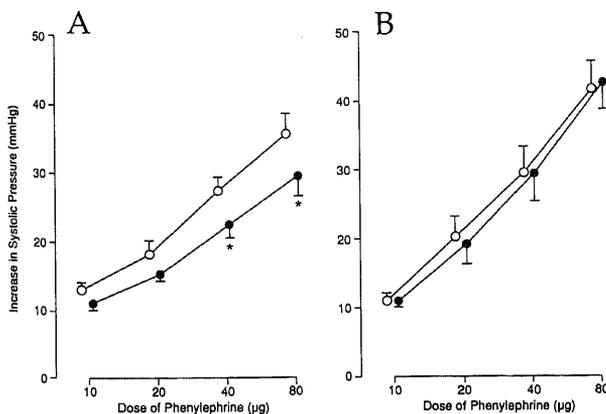


Fig. 9. Dose-response curves for phenylephrine before (open circles) and after (closed circles) intravenous injection of insulin (A, n=9), or saline (B, n=6) in diabetic patients. Results are expressed as mean \pm SEM; ★=P<0.05.

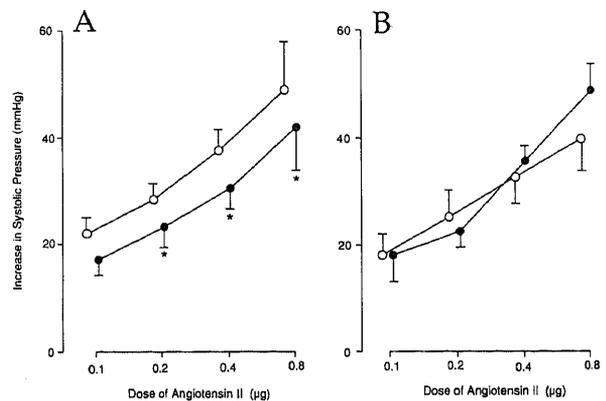


Fig. 10. Dose-response curves for angiotensin II before (open circles) and after (closed circles) intravenous injection of insulin (A, n=9), or saline (B, n=6) in diabetic patients. Results are expressed as mean \pm SEM; ★=P<0.05.

応曲線も変化はなかった。

血糖はインスリン投与群で $253 \pm 29 \text{mg/dl}$ から $178 \pm 32 \text{mg/dl}$ へ有意に低下 ($p < 0.001$) したが、全例低血糖症状は認めなかった。また生理食塩水投与群では $212 \pm 31 \text{mg/dl}$ から $196 \pm 24 \text{mg/dl}$ と不変であった。

考 察

インスリンの心血管系に及ぼす影響は古くより知られていたが、従来は低血糖に伴い出現するものと考えられていた¹⁾⁻³⁾。しかし近年インスリンが低血糖のない状態においても、種々の心血管作用を有し、インスリンによる血圧の低下、心筋収縮力への影響⁹⁾¹⁰⁾、交感神経系への影響¹¹⁾¹²⁾などが報告されている。

インスリンによる血圧の低下は、French と Kilpatrick⁵⁾により交感神経節切除症例において最初に報告された。その後、Miles と Hayter⁹⁾は、インスリン投与後に動脈圧受容体反射機能に障害のある患者で血圧の低下がみられ、インスリンには低血糖のない状態においても心血管系への作用を有する可能性を報告した。さらに Page と Watkins¹⁶⁾は、自律神経障害を伴った糖尿病患者ではインスリンにより起立性低血圧が誘発または増悪され、しばしば低血糖と誤認されることを報告している。このようにインスリンの血圧低下作用はインスリン治療の重篤な副作用の一つとして重要と思われる¹⁶⁾¹⁷⁾。インスリンによる低血糖時の血行動態上の変化については多くの検討²¹⁾²⁷⁾²⁸⁾がみられるが、ヒトにおける低血糖のない状態でのインスリンの血行動態に及ぼす影響に関する系統だった検討はいまだみられない。そこで糖尿病におけるインスリンの全身および末梢循環に及ぼす影響を自律神経障害の有無で比較検討し、さらに圧反射機能や昇圧物質に対する血管の反応性に及ぼすインスリンの影響を低血糖のない状態で検討した。

今回の全身血行動態に及ぼすインスリンの検討では、インスリンは自律神経障害を伴った糖尿病群で血圧を低下させるとともに心係数、全末梢血管抵抗係数を減少させたが、自律神経障害のない糖尿病群ではインスリン投与後、心拍数のみが増加し、血圧をはじめその他の血行動態諸指標に変化はみられなかった。インスリンが心拍出量を減少させるという今回の結果は、インスリン投与後の低血圧時に立位で平均右房圧が低下したという Miles や Hayter⁹⁾の報告に一致するものであり、彼らはその結果から、インスリンは静脈還流、すなわち心拍出量を減少させる作用を有する可能性を推察した。インスリンの心拍出量を減少させる作用の機序として、2つの可能性が考えられる。すなわち第一にインスリンが循環血漿量を減らすことであり、第二はインスリンが静脈拡張を引き起こすことである。

インスリンの循環血漿量に及ぼす影響については、Gunderson と Christensen²⁹⁾が最初の報告をした。彼らは、インスリンが若年発症糖尿病において循環血漿量と血管内アルブミン量を減少させ、これがインスリンによる血圧低下の主因となることを報告した。しかし、Parving ら³⁰⁾はインスリン静注後ヘマトクリットや毛細血管の透過率に変化がないことを示し、Gunderson と Christensen の方法は指示薬の混合の不十分さにより間違いが生じた可能性があることを指摘した。さらに、自律神経障害を伴った糖尿病患者では、インスリン投与により循環血漿量には評価しうるほどの変化がみられないことも報告された³¹⁾。したがって、自律神経障害を伴った糖尿病患者では、インスリン投与後の心拍出量の低下を血漿量の減少だけで説明

することは困難と思われる。

近年、動物実験でインスリンが骨格筋の血管³²⁾や冠状動脈³³⁾に対して血管拡張作用を有することが報告されており、ヒトにおいてもインスリンにより血管拡張が起こり、血圧が低下する可能性がある。全身循環への影響に関する今回の検討では、全末梢血管抵抗係数がインスリンにより減少し、その可能性を示唆した。そこで、インスリンの血管拡張作用をより明らかにするために、インスリンの末梢循環に及ぼす影響をプレチスモグラフを用いて検討した。その結果、自律神経障害を伴った糖尿病群では、インスリンにより血圧の低下と同時に前腕血管抵抗は低下し、下腿静脈容量と静脈伸長性は増加した。一方、自律神経障害を伴わない糖尿病群ではいずれの末梢循環諸指標も不変であった。これらの結果は、インスリンが静脈と動脈のいずれに対しても血管拡張作用を有することを示している。したがって、自律神経障害のある糖尿病患者でみられるインスリンによる血圧低下は、静脈(容量血管)の拡張による心拍出量の低下と、動脈(抵抗血管)の拡張による全末梢血管抵抗の低下によりもたらされるものと思われた。

一方、自律神経障害のない糖尿病患者では動脈、静脈いずれに対しても血管拡張作用はみられなかった。インスリンは交感神経活動を亢進させる作用を有することが報告されている。Rowe ら¹¹⁾は、正常者にグルコースクランプ法により血中インスリン濃度を上昇させた時血中ノルアドレナリンが増加することを報告した。また、近年 Anderson ら¹²⁾は直接ヒトの筋交感神経活動を記録し、インスリンにより筋交感神経活動が増加することを明らかにした。今回の検討では、血中カテコラミンの測定は行わなかったが、自律神経障害を伴わない糖尿病患者では心拍数の有意な増加はみられ、交感神経緊張亢進が同時に起こったものと思われた。したがって、自律神経障害のない糖尿病患者では、インスリンによる血管拡張作用は、交感神経刺激作用により相殺され血圧が変化しなかったものと考えられた。自律神経障害を伴う糖尿病患者では、インスリンによる血圧低下は圧反射機能と相関を示し、神経循環調節に障害が強いほど血圧は低下した。この成績は、インスリンによる交感神経刺激作用の減少により血管拡張作用のみが出現し、血圧が低下したことを示唆している。

インスリンの血管拡張作用の機序は明らかではないが、動物実験において、インスリンがノルエピネフリンの心筋に対する反応性を減弱すること⁹⁾や、ラットの尾の抵抗血管のノルエピネフリンに対する血管収縮反応も減弱させること³⁴⁾が報告されている。Yagi ら³⁵⁾も、家兎の大腸動、静脈血管標本を用い、ノルエピネフリンとアンギオテンシンⅡに対する血管収縮反応を検討し、動脈、静脈いずれの標本もインスリンにより収縮反応が抑制されたことを報告した。これらの報告はインスリンが体内の昇圧物質に対する血管の反応性を抑制することによって、血管拡張作用を発現させる可能性を示唆するものである。そこで糖尿病患者において、インスリンが昇圧物質に対する血管の反応性にどのように影響を及ぼすかを検討したが、糖尿病患者でも動物実験と同様にインスリンはアンギオテンシンⅡと α 刺激薬であるフェニレフリンに対する昇圧反応をいずれも減弱させた。今回のこの結果は、フェニレフリンと tilting による血管収縮反応をインスリンが減弱させるというわれわれの以前の報告とも一致するものである³⁶⁾。

Miles と Hayter⁹⁾はバルサルバ反応に異常のある糖尿病患者

や姿勢の変換に対し異常な心血管反応を示す糖尿病患者でインスリン低血圧反応が起きることを示し、インスリンによる低血圧反応が圧反射機能の障害と関係がある可能性を報告した。しかし、圧反射機能とインスリンによる血圧低下の関係について定量的に評価した報告はこれまでみられていない。今回の検討では、Smythら²⁰⁾の方法により圧反射機能を定量化し、圧反射機能とインスリン低血圧反応の関係を比較した。インスリン低血圧反応は、高度の圧反射機能障害を伴った自律神経障害患者に出現した。また血圧の低下とBSは正の相関関係がみられ、圧反射機能が低下すればするほど、インスリン後の血圧低下は大であった。一方、インスリンは圧反射機能に影響を与えたとの報告がみられる³⁷⁾。この報告からは、インスリンが圧反射機能を低下させ、これにより低血圧反応が増強する可能性がある。しかし、今回の検討ではインスリン投与前後で圧反射機能に変化はなく、少なくとも糖尿病患者ではその関与はないものと思われた。

自律神経障害患者では、たとえインスリンの血管拡張作用が軽度であっても、低血圧が生ずるのにはいくつかの理由があるように思われる。合併症のない糖尿病患者では、インスリン静注後カテコラミンや圧反射機能を介した心拍数増加反射³⁸⁾³⁹⁾ などのような血圧低下を防ぐ多くの代償作用が正常に機能している。しかし、自律神経障害患者では、カテコラミンの反応をはじめとする神経性循環調節が障害されている^{16)40)~42)}。今回の成績でも、インスリン低血圧反応が出現した自律神経障害患者では、圧反射機能が高度に障害されていたために心拍数は不変だったが、血圧がインスリン静注後も保たれていた自律神経障害を伴わない患者では、圧反射機能を介したと思われる心拍数の増加を認めた。BarracoughとSharpey-Schafer⁴³⁾は循環調節反射が消失している場合は、心拍出量がたとえわずかに減少しても、血圧を大きく低下させることを示した。今回の検討では、自律神経障害を伴った糖尿病患者でのインスリンによる心拍出量の低下は有意であったが-6.9%と軽度であった。しかし、自律神経障害を伴った糖尿病患者では、カテコラミン分泌反応や圧反射機能を介した頻脈反射のような循環調節反射が消失しているために、軽度の心拍出量の低下であってもインスリンの血圧低下作用が強くと出現するものと思われた。

細胞内レベルでのインスリンの作用は、いまだ十分に検討されていないが、ZierlerとRogus^{44)~46)}はインスリンが種々の組織において過分極を起こすことを報告し、MooreとRabovsky⁴⁷⁾はこの過分極はインスリンがNaポンプを刺激するために二次的に起きることを明らかにした。もしもインスリンが血管平滑筋細胞の膜電位を過分極させる作用を有するならば、インスリンが血管収縮薬に対する血管平滑筋の収縮性と反応性を変化させることにより血管収縮を抑制する可能性がある⁴⁸⁾。しかし、血管平滑筋細胞レベルでのインスリンの血管拡張作用の機序はいまだ説明されておらず、今後検討を要するものと思われる。

結 論

糖尿病患者を対象にインスリンの全身および末梢循環に及ぼす影響を自律神経障害の有無と比較検討し、さらに圧反射機能と昇圧反応性に及ぼすインスリンの効果を検討し以下の成績を得た。

1. インスリンにより自律神経障害を伴った糖尿病患者で平均血圧は有意に低下し、同時に心係数、全末梢血管抵抗係数が

有意に低下した。しかし、自律神経障害のない糖尿病患者では心拍数の増加を認めたが、他の全身血行動態諸指標に有意な変化はなかった。

2. インスリン後の平均血圧の低下と圧反射機能の間には有意な正の相関がみられ、圧反射機能の障害が強いほどインスリンによる血圧低下は大であった。

3. 自律神経障害を伴った糖尿病患者では、インスリン静注後前腕血管抵抗は有意に低下し、下腿静脈容量、下腿静脈伸展性は有意に増加したが、自律神経障害を伴わない糖尿病患者ではいずれの末梢循環諸指標も有意な変化を示さなかった。

4. 収縮期血圧を25mmHg上昇させるのに必要なフェニレフリン量(PD₂₅)と収縮期血圧を30mmHg上昇させるのに必要なアンジオテンシンⅡ量(AD₃₀)はインスリンによりいずれも有意に増加した。また、フェニレフリン、アンジオテンシンⅡの用量-反応曲線は、インスリン投与後右方に変位した。生理食塩水の投与ではPD₂₅、AD₃₀には変化はみられなかった。

5. 圧反射機能は、インスリンにより変化しなかった。

6. いずれの検討においてもインスリンによる低血糖発作はみられなかった。

以上より、インスリンは抵抗血管、容量血管のいずれに対しても血管拡張作用を有し、神経性循環調節に障害のある糖尿病患者では容量血管の拡張による心拍出量の低下と抵抗血管の拡張による血管抵抗の減少により血圧が低下するものと思われた。また、インスリンの血管拡張作用の成因の1つとして、昇圧物質に対する反応性の低下が関与している可能性がある。

謝 辞

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師小林健一教授に、衷心より深謝の意を表します。さらに直接御指導を賜りました高田重男講師に心から感謝いたします。また終始御協力と御援助を戴きました金沢大学第一内科学循環器班の諸先生方に深く感謝致します。

なお、本論文の要旨は第45回日本循環器学会総会(東京)、第50回日本循環器学会総会(京都)、第23回日本糖尿病学会総会(名古屋)、第8回アジア太平洋心臓病会議(台北)、第11回世界糖尿病会議(ナイロビ)において発表した。

文 献

- 1) Holzbauer, M. & Vogt, M.: The concentration of adrenaline in the peripheral blood during insulin hypoglycaemia. *Br. J. Pharmacol.*, 9, 249-252 (1954).
- 2) Allwood, M. J., Hensel, H. & Papenberg, J.: Muscle and skin blood flow in the human forearm during insulin hypoglycaemia. *J. Physiol.*, 147, 269-273 (1959).
- 3) Butterfield, W. J. H., Abrams, M. E., Sells, R. A., Sterky, G. & Whichelow, M. J.: Insulin sensitivity of the human brain. *Lancet*, 1, 557-560 (1966).
- 4) Arner, B., Hedner, P., Karlefors, T. & Westling, H.: Haemodynamic changes and adrenal function in man during induced hypoglycaemia. *Acta Endocrinol.*, 44, 430-442 (1963).
- 5) French, E. B. & Kilpatrick, R.: The role of adrenaline in hypoglycaemic reactions in man. *Clin. Sci.*, 14, 639-651 (1955).
- 6) Ginsburg, J. & Paton, A.: Effects in man of insulin hypoglycaemia after adrenalectomy. *J. Physiol.*, 133, 59-60

(1956).

7) Sussman, K. E., Crout, J. R. & Marble, A.: Failure of warning in insulin-induced hypoglycemic reactions. *Diabetes*, **12**, 38-45 (1963).

8) Miles, D. W. & Hayter, C. J.: 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).

9) Lee, J. C. & Dowing, S. E.: Effects of insulin on cardiac muscle contraction and responsiveness to norepinephrine. *Am. J. Physiol.*, **230**, 1360-1365 (1976).

10) Nudel, D. B., Lee, J. C. & Dowing, S. E.: Reciprocal inhibition of cardiac responses to norepinephrine and insulin. *Am. J. Physiol.*, **233**, H665-H669 (1977).

11) Rowe, J. W., Young, J. B., Minaker, K. L., Stevens, A. L., Pallotta, J. & Landsberg, L.: Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes*, **30**, 219-225 (1981).

12) Anderson, E. A., Hoffman, R. P., Balon, T. W., Sinkey, C. A. & Mark, A. L.: Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J. Clin. Invest.*, **87**, 2246-2252 (1991).

13) Reaven, G. M.: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, **37**, 1595-1607 (1988).

14) Ferrannini, E., Haffner, S. M. & Stern, M. P.: Essential hypertension: An insulin-resistant state. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **15** (suppl. 5), S18-S25 (1990).

15) DeFronzo, R. A. & Ferrannini, E.: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, **14**, 173-194 (1991).

16) Page, M., McB. & Watkins, P. J.: Provocation of postural hypotension by insulin in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes*, **25**, 90-95 (1976).

17) Palmer, K. T., Perkins, C. J. & Smith, R. B. W.: Insulin aggravated postural hypotension. *Aust. N. Z. J. Med.*, **7**, 161-162 (1977).

18) Wheeler, T. & Watkins, P. J.: Cardiac denervation in diabetes. *Br. Med. J.*, **4**, 584-586 (1973).

19) Page, M., McB. & Watkins, P. J.: The heart in diabetes: Autonomic neuropathy and cardiomyopathy. *Clin. Endocrinol. Metab.*, **6**, 377-388 (1977).

20) Mackay, J. D., Page, M., McB., Cambridge, J. & Watkins, P. J.: Diabetic autonomic neuropathy: the diagnostic value of heart rate monitoring. *Diabetologia*, **18**, 471-478 (1980).

21) Smyth, H. S., Phil, D., Sleight, P. & Pickering, G. W.: Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ. Res.*, **24**, 109-121 (1969).

22) Whitney, R. J.: The measurement of volume changes in human limbs. *J. Physiol.*, **121**, 1-27 (1953).

23) Mason, D. T. & Braunwald, E.: The effects of

nitroglycerin and amyl nitrite on arteriolar and venous tone in the human forearm. *Circulation*, **32**, 755-766 (1965).

24) Forconi, S., Jageneau, A., Guerrini, M., Pecchi, S. & Cappelli, R.: Strain gauge plethysmography in the study of circulation of the limbs. *Angiology*, **30**, 487-497 (1979).

25) Wood, J. E.: Peripheral venous and arteriolar responses to infusions of angiotensin in normal and hypertensive subjects. *Circ. Res.*, **9**, 768-774 (1961).

26) Kotchen, T. A., Guthrie, Jr. G. P., McKean, H. & Kotchen, J. M.: Adrenergic responsiveness in prehypertensive subjects. *Circulation*, **65**, 285-290 (1982).

27) Middleton, W. G. & French, E. B.: Studies of the peripheral vasodilator response to acute insulin-induced hypoglycaemia in man. *Clin. Sci.*, **47**, 461-470 (1974).

28) Hilsted, J., Bonde-Petersen, F., Norgaard, M-B., Greniman, M., Christensen, N. J., Parving, H. H. & Suzuki, M.: Haemodynamic changes in insulin-induced hypoglycaemia in normal man. *Diabetologia*, **26**, 328-332 (1984).

29) Gunderson, H. J. G. & Christensen, N. J.: Intravenous insulin causing loss of intravascular water and albumin and increased adrenergic nervous activity in diabetics. *Diabetes*, **26**, 551-557 (1977).

30) Parving, H. H., & Noer, I., Deckert, T. & Lassen, N. A.: Intravenous insulin has no effect on transcapillary escape rate of albumin and on plasma volume in short-term juvenile diabetics. *Diabetes*, **28**, 282-286 (1979).

31) Mackay, J. D., Hayakawa, H. & Watkins, P. J.: Cardiovascular effects of insulin: Plasma volume changes in diabetics. *Diabetologia*, **15**, 453-457 (1978).

32) Liang, C-S., Doherty, J. U., Faillace, R., Maekawa, K., Arnold, S., Gavras, H. & Hood, Jr. W. B.: Insulin infusion in conscious dogs. Effects on systemic and coronary hemodynamics, regional blood flows, and plasma catecholamines. *J. Clin. Invest.*, **69**, 1321-1336 (1982).

33) Downing, S. E., Lee, J. C. & Matisoff, D. N.: Coronary blood flow in the diabetic lamb with metabolic acidosis. *Am. J. Physiol.*, **238**, H263-H268 (1980).

34) Alexander, W. D. & Oake, R. J.: The effect of insulin on vascular reactivity to norepinephrine. *Diabetes*, **26**, 611-614 (1977).

35) 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).

36) Yamamoto, M., Asayama, K., Kanai, M., Sugimoto, T., Yagi, S., Takata, S., Ikeda, T. & Hattori, N.: Effects of insulin on vasoconstrictor responses to alpha agonist and tilting. *Angiology*, **41**, 394-400 (1990).

37) Appenzeller, O. & Gross, J. E.: Glucose and baroreceptor function. Effects of oral administration of glucose on baroreceptor function in cerebrovascular disease and in other disorders with baroreceptor reflex block. *Arch. Neurol.*

(Chicago), 23, 137-146 (1970).

38) Christensen, N. J.: Plasma norepinephrine and epinephrine in untreated diabetics, during fasting and after insulin administration. *Diabetes*, 23, 1-8 (1974).

39) Page, M., McB., Smith, R. B. W. & Watkins, P. J.: Cardiovascular effects of insulin. *Br. Med. J.*, 1, 430-432 (1976).

40) Christensen, N. J.: Plasma catecholamines in long-term diabetics with and without neuropathy and in hypophysectomized subjects. *J. Clin. Invest.*, 51, 779-787 (1972).

41) Hoeldtke, R. D. & Cilmi, K. M.: Norepinephrine secretion and production in diabetic autonomic neuropathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 59, 246-252 (1984).

42) Hilsted, J., Galbo, H. & Christensen, N. J.: Impaired responses of catecholamines, growth hormone, and cortisol to graded exercise in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes*, 29, 257-262 (1980).

43) Barraclough, M. A. & Sharpey-Schafer, E. P.:

Hypotension from absent circulatory reflexes. Effects of alcohol, barbiturates, psychotherapeutic drugs, and other mechanisms. *Lancet*, 1, 1121-1126 (1963).

44) Zierler, K. & Rogus, E. M.: Effects of peptide hormones and adrenergic agents on membrane potentials of target cells. *Fed. Proc.*, 40, 121-124 (1981).

45) Zierler, K. L.: Increase in resting membrane potential of skeletal muscle produced by insulin. *Science*, 126, 1067-1068 (1957).

46) Zierler, K. L.: Effect of insulin on membrane potential and potassium content of rat muscle. *Am. J. Physiol.*, 197, 515-523 (1959).

47) Moore, R. D. & Rabovsky, J. L.: Mechanism of insulin action on resting membrane potential of frog skeletal muscle. *Am. J. Physiol.*, 236, C249-C254 (1979).

48) Bolton, T. B.: Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol. Rev.*, 59, 606-718 (1979).

Cardiovascular Effects of Insulin in Diabetes Masakazu Yamamoto, Department of Internal Medicine (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med Soc., 102, 179—189 (1993)

Key words insulin, vasodilator action, diabetes, baroreflex, autonomic neuropathy

Abstract

To clarify the cardiovascular action of insulin, the systemic and peripheral circulatory effects of insulin were examined in diabetic patients with and without autonomic neuropathy. The effects of insulin on the baroreflex slope (BS) and pressor responsiveness were also assessed in diabetic patients without autonomic neuropathy. In the study of systemic circulatory effects of insulin, mean blood pressure, the cardiac index and the total peripheral resistance index significantly decreased after an intravenous injection of 4 U of actrapid insulin in the diabetic patients with autonomic neuropathy (n=8). Heart rates remained unchanged. There was significant correlation between the baroreflex slope and a fall in mean blood pressure after insulin administration. In contrast, in the diabetic patients without autonomic neuropathy (n=8), insulin significantly increased the heart rate, but there was no significant change in mean blood pressure, the cardiac index or the total peripheral resistance index. In the study of peripheral circulatory effects of insulin, insulin significantly decreased forearm vascular resistance and increased calf venous volume and calf venous distensibility in diabetic patients with autonomic neuropathy (n=8). However, there was no significant change in any index of the peripheral circulation in diabetic patients without autonomic neuropathy (n=10). The dose of phenylephrine required to increase systolic pressure by 25 mmHg (PD₂₅) significantly increased after administering insulin to diabetic patients without autonomic neuropathy (n=9). The dose of angiotensin II required to increase systolic pressure by 30 mmHg (AD₃₀) also increased. Following insulin administration, the dose-response curves for phenylephrine and angiotensin II shifted to the right. The BS was not affected by insulin. In contrast, there was no significant change in PD₂₅, AD₃₀ or BS after the injection of saline. These results suggest that insulin has a vasodilator action on both resistance and capacitance vessels, and blood pressure falls because of a decrease in cardiac output due to dilation of capacitance vessels and because of a decrease in total peripheral resistance due to dilation of resistance vessels in patients with impaired neural control of circulation. Furthermore, insulin attenuates the pressor responsiveness to pressor agents, which may be one of the significant mechanisms in insulin-induced vasodilation.