

冠心病患者左室舒张功能与胰岛素抵抗的相关性研究

刘建菊^{1*}, 张亚萍^{2#}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院心血管内科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月16日; 录用日期: 2023年6月9日; 发布日期: 2023年6月20日

摘要

近年来的研究表明胰岛素抵抗的发生与机体炎症、氧化应激、microRNA的表达、胰岛素代谢信号通路异常以及线粒体功能障碍等诸多因素有关, 这些因素导致机体组织器官出现胰岛素敏感性降低的情况, 进而影响其正常功能。其中, 胰岛素抵抗作为高血压、血管钙化、冠心病、心肌病、心功能不全及脂代谢异常的危险因素, 已经成为当前研究的热点之一。本综述主要探讨胰岛素抵抗与冠心病左室舒张功能的发生、发展过程, 可以为冠心病患者舒张功能减退的预防、治疗靶点前移提供新的思路。

关键词

胰岛素抵抗, 高胰岛素血症, 心血管疾病, 冠心病, 左室舒张功能

Correlation Research between Left Ventricular Diastolic Function and Insulin Resistance in Patients with Coronary Heart Disease

Jianju Liu^{1*}, Yaping Zhang^{2#}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Cardiovascular Medicine, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: May 16th, 2023; accepted: Jun. 9th, 2023; published: Jun. 20th, 2023

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 刘建菊, 张亚萍. 冠心病患者左室舒张功能与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 9674-9679. DOI: 10.12677/acm.2023.1361354

Abstract

Recent studies have shown that the occurrence of insulin resistance is related to many factors such as inflammation, oxidative stress, microRNA expression, abnormal insulin metabolic signaling pathway and mitochondrial dysfunction. These factors lead to the decrease of insulin sensitivity in body tissues and organs, thus affecting their normal function. Among them, insulin resistance, as a risk factor for hypertension, vascular calcification, coronary heart disease, cardiomyopathy, cardiac insufficiency, and abnormal lipid metabolism, has become one of the current research hotspots. This review mainly discusses the occurrence and development of insulin resistance and left ventricular diastolic function in patients with coronary heart disease, which can provide a new idea the prevention of diastolic dysfunction in patients with coronary heart disease and the advancement of treatment target.

Keywords

Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, Cardiovascular Disease, Coronary Heart Disease, Left Ventricular Diastolic Function

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

冠心病舒张功能减退已成为当今时代各界关注的热点话题, 2016年《欧洲心脏病学杂志》发布的新数据表明, 全欧洲心血管疾病每年死亡400余万, 占全部死亡人数的45% [1]。伴随着人口老龄化与社会城镇化的加速发展, 心血管疾病在我国发病率与患病情况与日俱增。预测2030年前冠心病的发病率会上升到2263万例 [2]。众所周知, 糖尿病患者可能会损害心肌本身, 这被称为糖尿病心肌病 [3]。有趣的是, 没有糖尿病的舒张功能减退患者也存在胰岛素抵抗, 这表明舒张功能减退与胰岛素抵抗之间存在潜在的双向关系。本文的目的是讨论冠心病舒张功能减退与胰岛素抵抗之间的相互作用, 从防止靶点前移的角度出发, 分析胰岛素抵抗导致冠心病舒张功能减退的原因, 探讨冠心病舒张功能减退的解决思路和方法。

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 常被定义为机体对葡萄糖稳态反应能力的损害, 其特征是胰岛素作用损伤, 胰岛细胞代偿性分泌增多和慢性高胰岛素血症, 当胰岛素不能对目标组织 (包括骨骼肌、肝脏和脂肪组织) 发挥最大作用时, 胰岛素信号通路发生改变, 这种改变导致心脏代谢障碍的发生 [4], IR与高血压, 脂代谢紊乱, 凝血功能异常及血管功能异常共同构成心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 病因学 [5]。本文就舒张功能及 IR 在冠心病患者中的研究进展作一综述, 以期防治 IR 引起冠心病患者舒张功能减低提供理论依据。

2. IR 与冠心病患者的左室舒张功能

2.1. IR 与冠心病

许多研究显示 IR 和动脉粥样硬化具有相关性 [6], 胰岛素在生理情况下通过改善胰岛素敏感组织葡萄糖处置而调控葡萄糖稳态, 同时, 通过它对动脉血管的舒张作用, 也调节了营养物质的运输。具体而言,

胰岛素介导的血管内皮一氧化氮(NO)的产生可导致血流量增加,从而加强葡萄糖的处理。一般认为,胰岛素抵抗是指对胰岛素代谢作用(其中有胰岛素介导葡萄糖处置)的敏感性或反应性降低[7]。但是,胰岛素对正常血管作用敏感性的下降,特别是一氧化氮生成的下降,对于胰岛素抵抗状态 CVD 的进展起了附加的重要作用。胰岛素抵抗及伴高胰岛素血症对 CVD 有促进作用的机制之一就是提高血管硬度[8]。

2.2. IR 与心肌病

众所周知,胰岛素抵抗和糖尿病可导致心肌病[9]。相关研究表明在无糖尿病的特发性扩张型心肌病(IDCMB)中看到的心功能障碍与全身和心肌胰岛素抵抗有关[10][11]。在诱导 DCM 的犬模型中, LV 扩张和功能障碍的严重程度增加与心肌和全身胰岛素抵抗有关,这可以通过全身和心肌葡萄糖摄取减少而胰岛素水平显著增加来证明[12]。Dávila-Román 等人[13]使用正电子发射断层扫描(PET)证明,在患有 IDCMB 的成年人中,禁食状态下,心肌对葡萄糖的摄取和利用增加,而对脂肪酸的摄取和利用减少[13]。Neglia 等人[14]还表明,在 IDCMB 中,与对照组相比,在静息状态下葡萄糖利用相对于脂肪酸的基线偏好。然而,在体力消耗期间,进一步的适应性降低了。在心房起搏期间,对照受试者的葡萄糖摄取增加,但是在 IDCMB 受试者中未见这种情况,而是乳酸产生增加[14]。这些结果表明,在身体压力下,IDCM 患者对底物利用的反应不良。有趣的是, Tuunanen 等[15]发现,与对照组相比,IDCM 患者的 FFA 代谢在基线时降低,但左心室(LV)功能恶化,心肌 FFA 摄取和氧化增加。发现胰岛素抵抗[使用 homeostasis model 评估指数(HOMA 指数)]与 FFA 氧化呈正相关[14],从而得出结论胰岛素抵抗可导致左室舒张功能障碍。

2.3. IR 与心力衰竭

IR 与心衰的关系已被广泛证实,在 IR 或 2 型糖尿病患者中,机体的神经体液稳态会发生变化,进而影响到心脏的代谢和信号传导,从而导致心脏功能不全。在这个过程中,心肌细胞胰岛素信号通路活化和传导发生了变化,引发细胞外基质蛋白聚集,心肌纤维化,心肌肥大,细胞凋亡等反应,导致心脏重构。此外,在心力衰竭的时候,心肌细胞胰岛素信号通路的改变也会加剧心脏重构的进程,从而加剧心力衰竭的发生和发展[16]。

3. IR 导致冠心病患者左室舒张功能减退的机制

3.1. 胰岛素抵抗中的血管硬化机制

3.1.1. 内皮细胞(EC)和血管平滑肌(VSMC)功能障碍

ECs 和 VSMCs 之间复杂的相互作用对血管功能和张力的调节非常重要。ECs 主要是通过生成旁分泌介质 NO,前列环素和超极化因子来起到血管舒张 VSMCs 的作用。它在调节内皮细胞功能方面具有重要意义。EC 生成对 VSMC 增殖与迁移、过度氧化应激、炎症、白细胞粘附、细胞内迁移等也有抑制作用[17]。在这一点上,NO 的这些作用通常有助于防止 ECS 的僵硬,这反过来又可能通过皮质肌动蛋白细胞骨架的聚合和随后的内皮 NO 合酶(NOS)活性的降低进一步损害 NOS 的产生。VSMC 还通过改变固有张力来促进动脉僵硬,而这又受生物可利用 NO 水平的调节[16]。NO 利用率下降又会引起 VSMC 细胞骨架重塑,整合素介导细胞外基质蛋白黏附变化,促使 VSMC 发生内在僵硬现象[18],它和基质蛋白沉积-纤维化共同作用,使血管壁整体变得僵硬[8]。

3.1.2. 内皮细胞钠通道激活促进 CV 纤维化和硬化:醛固酮和胰岛素的作用

在过去数十年的研究中证实了醛固酮能够通过激活阿米洛利敏感上皮 Na 通道(ENaC)来促进肾脏远端肾单位小管重吸收 Na [16][19][20]。它的激活是通过盐皮质激素受体与 ENaC 启动子元件(MR)结合而实现的,盐皮质激素受体可以与钠通道结合,从而促进 Na 通道表达,并提高其向质膜内的插入。胰岛素

还能刺激肾远端肾小管细胞[21]的 ENaC 活性, 对醛固酮有相加作用。最近, 这些 Na 通道也已在 ECs (EnNaC)和 VSMC 中进行了表征, 并发现它们在血管硬化中起作用[16] [22] [23] [24] [25]。迄今为止, 大多数研究 EC 中这些通道的调节的工作都集中在 ECMR 介导的激活以及随后的 EC 和血管硬化的作用上。因此, 醛固酮激活的 ECMR 已在体内和体外显示出通过 EnNaC 和阿米洛利敏感机制刺激血管和 EC 硬化[26]。先前的研究表明, 胰岛素通过作用于胰岛素受体(IR)来激活小鼠肺分离的内皮细胞(ECs)中的 Na 通道, 且该激活呈现出一定的浓度依赖性[16]。人体主动脉内内皮细胞同样能够对胰岛素产生反应, 表现为钠离子电流的增加。重要的是, 所需的浓度代表了在高胰岛素/胰岛素抵抗条件下观察到的胰岛素水平。既往的研究观察结果提出了胰岛素介导的 EnNaC 在胰岛素抵抗/高胰岛素血症状态下的激活类似地有助于血管病理, 包括血管硬化和重塑的可能性。最近, 这些 Na 通道也已在 ECs (EnNaC)和 VSMC 中进行了表征, 并发现它们在血管硬化中起作用[16] [21] [22] [23] [24] [27]。

3.1.3. 胰岛素抵抗条件下血浆醛固酮和胰岛素升高在血管僵硬发生中的作用

Michael A. Hill [8]等人通过对小鼠食用富含精制碳水化合物和饱和脂肪的饮食几个月后, 小鼠产生胰岛素抵抗, 然后采用高血糖 - 正常血糖胰岛素钳夹技术结合 EC, 血管和霉菌心脏以及细胞原子力显微镜(AFM), 主动脉脉搏波速度, 和超声心动图测量证实了胰岛素抵抗/高胰岛素血症在促进 EC 和血管僵硬中的作用。

3.2. IR 导致舒张功能减退的机制

3.2.1. 底物代谢变化与心脏脂毒性

心肌在多种生理状态下都能以脂肪和葡萄糖为能源。糖尿病人由于机体及心脏产生的胰岛素抵抗, 对葡萄糖的摄入量降低, 促进了游离脂肪酸的氧化转化, 引起了底物的增多。这将造成心肌效率的降低和心肌代谢弹性的损失[28]。在心肌中, 过量的脂肪酸会造成心肌细胞的脂毒损伤, 从而影响心肌细胞的胰岛素信号转导, 最终造成心肌细胞的形态与结构改变。上述原因均可引起心肌耗氧量增大, 代谢压力增强, 从而使心脏功能显著降低[29]。

3.2.2. 晚期糖化终产物沉积

AGE 是一种与碳水化合物结合后产生的糖基化修饰, 进而影响其功能性质的一种蛋白或脂类物质。AGE 可以对糖尿病心肌病的发展和进展起到重要的作用, 它可以通过促进胶原蛋白的表达和聚集, 从而导致心肌纤维化的发展, 增加心肌僵硬度和降低心脏顺应性[30]。

3.2.3. 内皮和微血管功能障碍

在胰岛素抵抗和糖尿病心肌病的早期, NO 诱导的血管舒张功能受损, 而对于内皮依赖性的血管舒张功能通常被保留。但晚期上述两种血管扩张机制均可被破坏, 导致微血管功能障碍和炎症[31]。

3.2.4. 神经激素反应

以胰岛素抵抗状态为特征的高胰岛素血症促进交感神经激活。有报告称合并糖尿病心衰病人心脏交感神经系统活性较无糖尿病心衰病人显着损害。此外, 出现胰岛素抵抗也与心脏中肾上腺素能神经损害有关[32]。肾上腺素受体(ROS)系统活化增加 ROS 受体的表达和信号转导, 导致心肌细胞肥大、心肌组织纤维化、心肌细胞凋亡和心肌收缩功能障碍。在胰岛素抵抗和高血糖的情况下, 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统的激活会促进心肌重构的发生。

4. 冠心病舒张功能减退的治疗

包括阿司匹林, 他汀类药物, 胰岛素增敏剂和降低肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统活性的降压药在

内的卫生措施(减肥和有氧运动)和治疗策略已被证明可以减少炎症, 凝血功能障碍, 内皮功能, 在某些情况下可以减少 CVD 的进展。研究证实胰岛素抵抗与冠心病左室舒张功能减低有明显的相关性, 目前仍需进一步研究其他治疗剂, 以改善胰岛素敏感性从而延缓和预防和其他心血管疾病危险因素。

5. 总结与展望

随着冠心病发病率日益增加, 冠心病患者左室舒张功能减退严重影响生活质量, 冠心病患者左室舒张功能减低的预测和管理将成为备受关注的任务, 既往研究表明胰岛素抵抗与心血管疾病的发生发展有着密切的联系, 本综述中研究表示胰岛素抵抗在冠心病患者左室舒张功能中的研究具有重要意义, 能为冠心病患者左室舒张功能减退防治靶点前移提供新思路。

参考文献

- [1] Nick, T., Lauren, W., Prachi, B., *et al.* (2016) Cardiovascular Disease in Europe: Epidemiological Update 2016. *European Heart Journal*, **37**, 3232-3245. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>
- [2] 基层心血管病综合管理实践指南 2020 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(8): 1-73.
- [3] Kowalska, K., Wilczopolski, P., Buławska, D., *et al.* (2022) The Importance of SGLT-2 Inhibitors as Both the Prevention and the Treatment of Diabetic Cardiomyopathy. *Antioxidants*, **11**, Article No. 2500. <https://doi.org/10.3390/antiox11122500>
- [4] Kosmas, C.E., Bousvarou, M.D., Kostara, C.E., Papakonstantinou, E.J., Salamou, E. and Guzman, E. (2023) Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *Journal of International Medical Research*, **51**. <https://doi.org/10.1177/03000605231164548>
- [5] Ormazabal, V., Nair, S., Elfeky, O., *et al.* (2018) Association between Insulin Resistance and the Development of Cardiovascular Disease. *Cardiovascular Diabetology*, **17**, Article No. 122. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>
- [6] 李莎, 熊峰. 胰岛素抵抗与心血管疾病研究进展[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(9): 1307-1311. <https://doi.org/10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.032>
- [7] Samuel, V.T. and Shulman, G.I. (2012) Mechanisms for Insulin Resistance: Common Threads and Missing Links. *Cell*, **148**, 852-871. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.017>
- [8] Hill, M.A., Yang, Y., Zhang, L., Sun, Z., Jia, G., Parrish, A.R. and Sowers, J.R. (2021) Insulin Resistance, Cardiovascular Stiffening and Cardiovascular Disease. *Metabolism*, **119**, Article ID: 154766. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154766>
- [9] Jia, G., Whaley-Connell, A. and Sowers, J.R. (2018) Diabetic Cardiomyopathy: A Hyperglycaemia- and Insulin-Resistance-Induced Heart Disease. *Diabetologia*, **61**, 21-28. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4390-4>
- [10] Riehle, C. and Abel, E.D. (2016) Insulin Signaling and Heart Failure. *Circulation Research*, **118**, 1151-1169. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306206>
- [11] Shah, A. and Shannon, R.P. (2003) Insulin Resistance in Dilated Cardiomyopathy. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, **4**, S50-S57.
- [12] Nikolaidis, L.A., Sturzu, A., Stolarski, C., Elahi, D., Shen, Y.T. and Shannon, R.P. (2004) The Development of Myocardial Insulin Resistance in Conscious Dogs with Advanced Dilated Cardiomyopathy. *Cardiovascular Research*, **61**, 297-306. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2003.11.027>
- [13] Dávila-Román, V.G., Vedala, G., Herrero, P., de las Fuentes, L., Rogers, J.G., Kelly, D.P., *et al.* (2002) Altered Myocardial Fatty Acid and Glucose Metabolism in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, **40**, 271-277. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01967-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01967-8)
- [14] Neglia, D., De Caterina, A., Marraccini, P., Natali, A., Ciardetti, M., Vecoli, C., *et al.* (2007) Impaired Myocardial Metabolic Reserve and Substrate Selection Flexibility during Stress in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **293**, H3270-H3278. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00887.2007>
- [15] Tuunanen, H., Engblom, E., Naum, A., Scheinin, M., Nägren, K., Airaksinen, J., *et al.* (2006) Decreased Myocardial Free Fatty Acid Uptake in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: Evidence of Relationship with Insulin Resistance and Left Ventricular Dysfunction. *Journal of Cardiac Failure*, **12**, 644-652. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.06.005>
- [16] Velez, M., Kohli, S. and Sabbah, H.N. (2014) Animal Models of Insulin Resistance and Heart Failure. *Heart Failure*

- Reviews*, **19**, 1-13. <https://doi.org/10.1007/s10741-013-9387-6>
- [17] Hill, M.A., Jaisser, F. and Sowers, J.R. (2022) Role of the Vascular Endothelial Sodium Channel Activation in the Genesis of Pathologically Increased Cardiovascular Stiffness. *Cardiovascular Research*, **118**, 130-140. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa326>
- [18] Hong, Z., Sun, Z., Li, M., Li, Z., Bunyak, F., Ersoy, I., Trzeciakowski, J.P., Staiculescu, M.C., Jin, M., Martinez-Lemus, L., Hill, M.A., Palaniappan, K. and Meininger, G.A. (2014) Vasoactive Agonists Exert Dynamic and Coordinated Effects on Vascular Smooth Muscle Cell Elasticity, Cytoskeletal Remodelling and Adhesion. *The Journal of Physiology*, **592**, 1249-1266. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.264929>
- [19] Kleyman, T.R., Kashlan, O.B. and Hughey, R.P. (2018) Epithelial Na⁺ Channel Regulation by Extracellular and Intracellular Factors. *Annual Review of Physiology*, **80**, 263-281. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317-121143>
- [20] Pearce, D., Soundararajan, R., Trimpert, C., Kashlan, O.B., Deen, P.M. and Kohan, D.E. (2015) Collecting Duct Principal Cell Transport Processes and Their Regulation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **10**, 135-146. <https://doi.org/10.2215/CJN.05760513>
- [21] Blazer-Yost, B.L., Esterman, M.A. and Vlahos, C.J. (2003) Insulin-Stimulated Trafficking of ENaC in Renal Cells Requires PI 3-Kinase Activity. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **284**, C1645-C1653. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00372.2002>
- [22] Jia, G., Habibi, J., Aroor, A.R., Hill, M.A., DeMarco, V.G., Lee, L.E., Ma, L., Barron, B.J., Whaley-Connell, A. and Sowers, J.R. (2018) Enhanced Endothelium Epithelial Sodium Channel Signaling Prompts Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Obese Female Mice. *Metabolism*, **78**, 69-79. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.08.008>
- [23] Jia, G., Habibi, J., Aroor, A.R., Martinez-Lemus, L.A., DeMarco, V.G., Ramirez-Perez, F.I., Sun, Z., Hayden, M.R., Meininger, G.A., Mueller, K.B., Jaffe, I.Z. and Sowers, J.R. (2016) Endothelial Mineralocorticoid Receptor Mediates Diet-Induced Aortic Stiffness in Females. *Circulation Research*, **118**, 935-943. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.308269>
- [24] Sowers, J.R., Habibi, J., Aroor, A.R., Yang, Y., Lastra, G., Hill, M.A., Whaley-Connell, A., Jaisser, F. and Jia, G. (2019) Epithelial Sodium Channels in Endothelial Cells Mediate Diet-Induced Endothelium Stiffness and Impaired Vascular Relaxation in Obese Female Mice. *Metabolism*, **99**, 57-66. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.153946>
- [25] Drummond, H.A., Grifoni, S.C. and Jernigan, N.L. (2008) A New Trick for an Old Dogma: ENaC Proteins as Mechanotransducers in Vascular Smooth Muscle. *Physiology*, **23**, 23-31. <https://doi.org/10.1152/physiol.00034.2007>
- [26] Jia, G., Habibi, J., Aroor, A.R., Hill, M.A., Yang, Y., Whaley-Connell, A., Jaisser, F. and Sowers, J.R. (2018) Epithelial Sodium Channel in Aldosterone-Induced Endothelium Stiffness and Aortic Dysfunction. *Hypertension*, **72**, 731-738. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11339>
- [27] Fels, J., Jeggle, P., Liashkovich, I., Peters, W. and Oberleithner, H. (2014) Nanomechanics of Vascular Endothelium. *Cell and Tissue Research*, **355**, 727-737. <https://doi.org/10.1007/s00441-014-1853-5>
- [28] Fang, Z.Y., Prins, J.B. and Marwick, T.H. (2004) Diabetic Cardiomyopathy: Evidence, Mechanisms, and Therapeutic Implications. *Endocrine Reviews*, **25**, 543-567. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0012>
- [29] Jia, G., DeMarco, V.G. and Sowers, J.R. (2016) Insulin Resistance and Hyperinsulinaemia in Diabetic Cardiomyopathy. *Nature Reviews Endocrinology*, **12**, 144-153. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.216>
- [30] Mandavia, C.H., Aroor, A.R., Demarco, V.G. and Sowers, J.R. (2013) Molecular and Metabolic Mechanisms of Cardiac Dysfunction in Diabetes. *Life Sciences*, **92**, 601-608. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.10.028>
- [31] Vincent, M.A., Clerk, L.H., Lindner, J.R., Klibanov, A.L., Clark, M.G., Rattigan, S. and Barrett, E.J. (2004) Microvascular Recruitment Is an Early Insulin Effect That Regulates Skeletal Muscle Glucose Uptake *in Vivo*. *Diabetes*, **53**, 1418-1423. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.6.1418>
- [32] Paolillo, S., Rengo, G., Pellegrino, T., Formisano, R., Pagano, G., Gargiulo, P., Savarese, G., Carotenuto, R., Petraglia, L., Rapacciuolo, A., Perrino, C., Piscitelli, S., Attena, E., Del Guercio, L., Leosco, D., Trimarco, B., Cuocolo, A. and Perrone-Filardi, P. (2015) Insulin Resistance Is Associated with Impaired Cardiac Sympathetic Innervation in Patients with Heart Failure. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, **16**, 1148-1153. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev061>