

## INSULINA, REACTIVIDAD VASCULAR E HIPERTENSION ARTERIAL

ALEJANDRO REBOLLEDO, VERONICA MILESI, GUSTAVO RINALDI, ANGELA GRASSI

*Cátedras de Anatomía y Fisiología y de Fisiología Humana; Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata*

**Resumen** Varios estudios epidemiológicos indican que hay una relación entre hiperinsulinemia, resistencia insulínica e hipertensión arterial. La insulina estimula el sistema nervioso simpático, produce retención renal de  $\text{Na}^+$  y modifica en forma directa mecanismos vasculares (contrayentes y relajantes); estos efectos pueden justificar que la insulina aumente o disminuya la presión arterial. La ausencia de los efectos vasodilatadores debido a resistencia insulínica y/o la mayor manifestación de los efectos hipertensores en caso de hiperinsulinemia podrían ser el nexo entre la insulina y la hipertensión arterial.

**Palabras clave:** insulina, hipertensión, músculo liso

En los últimos años se ha generado mucho interés en la hipótesis de que la resistencia insulínica y la hiperinsulinemia podrían contribuir a la patogénesis de la hipertensión arterial<sup>1,7</sup>. En un estudio epidemiológico de 1985, Modan y col.<sup>1</sup> informaron que pacientes con hipertensión presentaban niveles postprandiales de insulina más elevados que los de pacientes normotensos, independientemente de la obesidad o la intolerancia a la glucosa. De allí en más, se han realizado numerosos estudios sobre la asociación insulina-hipertensión arterial (se encuentran listados en los trabajos de revisión de T. Baba y col.<sup>2</sup>, W.P. Meehan y col.<sup>3</sup> y M. Epstein y col.<sup>4</sup>). De ellos surge que la insulina es capaz de modificar mecanismos fisiológicos que pueden conducir tanto a aumento como a disminución de la presión arterial. Describiremos en primer término estos efectos de la insulina y luego resumiremos el estado actual de tres enfoques con los cuales se puede analizar la relación entre insulina e hipertensión arterial: 1) Estudios epidemiológicos, 2) Estudios *in vivo* de efectos de la insulina so-

bre la presión arterial y el tono vascular y 3) Estudios *in vitro* de efectos de la insulina sobre el músculo liso vascular.

**Efectos hipertensores de la insulina***a. Estimulación del sistema nervioso simpático*

La insulina aumenta la actividad del sistema nervioso simpático (SNS) en forma indirecta por producir hipoglucemia y por mecanismos independientes de la glucemia, como ha sido demostrado en experimentos con infusión simultánea de insulina y glucosa (clamp euglicémico)<sup>2,3,5</sup>. Rowe y col.<sup>8</sup> propusieron que esto es así porque la infusión de la hormona en humanos aumenta los niveles plasmáticos de noradrenalina a niveles plasmáticos de glucosa constantes. En este estudio también registraron aumentos de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial. Sin embargo la teoría de que la hiperinsulinemia produce hipertensión por activar el SNS ha sido objetada por los niveles extremos de insulinemia (600 mU/ml) a los cuales se obtuvo hipertensión<sup>8</sup>. Resultados recientes<sup>2,3,9,10</sup> confirmaron que la activación simpática se da aun con dosis fisiológicas de insulina (70-150  $\mu\text{U}/\text{ml}$ ), pero sin aumentos simultáneos en la presión arterial, e incluso se demos-

Recibido: 8-III-1996

Aceptado: 17-VII-1996

Dirección postal: Dra. Angela O. Grassi, C.C. 219, Correo Central, 1900 La Plata, Argentina

tró una pequeña disminución en la presión diastólica en individuos normotensos<sup>10</sup>. Esto cuestiona la hipótesis de producción de hipertensión por la insulina debida a hiperactividad simpática, aunque estos mismos investigadores<sup>2, 3, 9, 10</sup> hacen notar que una hiperinsulinemia crónica, no aguda como la de los estudios descritos, podría activar el SNS y causar hipertensión. Sin embargo la hiperinsulinemia crónica en perros conscientes no produce hipertensión arterial<sup>11</sup>.

#### b. Retención renal de sodio

Estudios en humanos<sup>12</sup>, perros<sup>13</sup> y ratas<sup>14</sup> han demostrado una acción antinatriurética de la insulina. Se cree que esta hormona tiene un efecto directo sobre los túbulos renales, aunque aún es discutido el sitio exacto de acción en el nefrón<sup>12, 14</sup>. El aumento en el  $\text{Na}^+$  corporal total, debido a la retención renal de  $\text{Na}^+$  generada por la insulina, conduciría a hipertensión arterial por expansión del volumen intravascular. Esta teoría supone que los efectos renales de insulina no se ven afectados por la insulinoresistencia.

Resultados en contra de esta propuesta son los que muestran que niveles basales de insulina ya tienen efectos antinatriuréticos máximos<sup>15</sup>; también se ha descrito que la hiperinsulinemia crónica en perros produce retención de  $\text{Na}^+$  pero no aumento de la presión arterial<sup>16</sup>. Esto último podría explicarse porque la retención de  $\text{Na}^+$  estimula la liberación de factor natriurético auricular lo que en humanos no permite la manifestación de los efectos renales de la insulina<sup>17</sup>.

#### c. Hipertrofia del músculo liso vascular

La insulina es un potente mitógeno y factor de crecimiento<sup>18</sup>, tanto en forma directa como a través de receptores de otros factores de crecimiento (Ej. IGF-I), lo que le permitiría actuar aún en estados de resistencia insulínica<sup>3</sup>. El aumento de la capa íntima y media de los vasos secundario a una hiperinsulinemia prolongada disminuiría la luz del vaso produciendo hipertensión por aumento de la resistencia vascular<sup>3, 19</sup>. Se postula que este mecanismo, junto con la aceleración de la aterogénesis y de la glicosilación de proteínas de la pared vascular, son factores importantes en la generación de hipertensión en los pacientes con diabetes de tipo II<sup>4</sup>.

#### d. Efectos sobre el intercambio $\text{Na}^+/\text{H}^+$

La insulina estimula la actividad del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ <sup>3, 4, 20</sup>. Como resultado de este efecto se produce alcalinización y aumento del  $\text{Na}^+$  intracelular. La alcalinización promueve el crecimiento celular y puede conducir a aumento de la capa de músculo liso de los vasos<sup>3</sup>. El aumento del  $\text{Na}^+$  intracelular disminuye la extrusión de  $\text{Ca}^{++}$  por vía del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$  y aumenta el  $\text{Ca}^{++}$  citosólico en las células de músculo liso vascular<sup>21</sup>. Ambos efectos, engrosamiento de la pared vascular y elevación del  $\text{Ca}^{++}$  en los miocitos de la misma aumentan la resistencia vascular. Por otra parte el aumento del  $\text{Na}^+$  en el citosol de las células del músculo liso vascular lo sensibiliza a agentes presores como noradrenalina y angiotensina II<sup>22</sup>.

A nivel de los túbulos renales el aumento de la actividad del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  generaría una mayor retención de  $\text{Na}^+$ , otro factor más para aumentar la presión arterial<sup>3</sup>.

Como marcador de la actividad del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  se utiliza la medida del intercambio  $\text{Na}^+/\text{Li}^+$  en eritrocitos<sup>23</sup>. En pacientes con hipertensión esencial se ha detectado mayor actividad de este intercambio<sup>23</sup> pero no se halló aumento en pacientes con diabetes asociada a hiperinsulinemia<sup>24</sup>.

#### e. Efectos sobre el endotelio

La insulina aumenta la liberación de endotelina por células endoteliales<sup>25</sup> además de incrementar la respuesta vasoconstrictora a endotelina de células musculares lisas en cultivo<sup>26</sup>. Ambos efectos convergen para aumentar el tono vascular.

### Efectos hipotensores de insulina

#### a. Efectos sobre el endotelio

La insulina puede causar vasodilatación a través de liberación de factores endoteliales<sup>6, 27, 28</sup> y algunas evidencias sugieren que uno de ellos es óxido nítrico<sup>6, 27, 28</sup>. Aún no se ha excluido que libere otros factores relajantes dependientes de endotelio ni la posibilidad de que inhiba la liberación de factores vasoconstrictores endoteliales como los tromboxanos. Se ha reportado que los

efectos de la insulina sobre el endotelio son distintos según el tipo de vaso considerado<sup>27</sup>.

La infusión de insulina en perros produce vasodilatación en el músculo esquelético que es inhibida con el bloqueante  $\beta$ -adrenérgico propranolol<sup>29</sup>. Hallazgos similares se han descrito en humanos<sup>30</sup>. Este efecto vasodilatador dependiente de los receptores  $\beta$  sería mediado por endotelio ya que en anillos de aorta de rata contraídos con fenilefrina<sup>31</sup> la insulina aumenta la relajación  $\beta$ -adrenérgica sólo si el endotelio se halla intacto. Como la insulina no afectó la respuesta  $\beta$ -adrenérgica en aortas de ratas hipertensas espontáneas (SHR) se asume que esta cepa posee una disfunción endotelial con deterioro de su capacidad relajante<sup>31</sup>.

#### b. Estimulación de la $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa:

Se sabe que la insulina estimula la actividad de la bomba de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  en varios tejidos<sup>32</sup>. El aumento de actividad de esta bomba produce relajación del músculo ya que por un lado lo hiperpolariza al hacer entrar menos cargas positivas ( $2\text{K}^+$ ) que las que saca ( $3\text{Na}^+$ ) y, por otro lado, al disminuir el  $\text{Na}^+$  intracelular estimula la extrusión del  $\text{Ca}^{++}$  citosólico por vía del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ . Ambos efectos favorecen la relajación vascular.

Blaustein<sup>21, 33</sup> ha propuesto una disminución en la actividad de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa como mecanismo generador de hipertensión. La falta de insulina o la resistencia insulínica podrían conducir a la supresión de su efecto estimulante sobre la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa. En este sentido se demostró en ratas diabéticas una disminución tanto en la expresión de la bomba (medida como cantidad de su ARNm) como en su actividad<sup>34</sup>.

#### c. Activación de $\text{Ca}^{++}$ -ATPasas

La actividad de las bombas  $\text{Ca}^{++}$ -ATPasa disminuye la concentración de  $\text{Ca}^{++}$  en el citosol, la de membrana extruyendo el  $\text{Ca}^{++}$  fuera de la célula y la de retículo sarcoplásmico acumulándolo en su interior. La insulina aumenta la expresión de las dos  $\text{Ca}^{++}$ -ATPasas<sup>35, 36</sup>; por otra parte, en estados de insulinopenia o de resistencia insulínica hay una disminución de la actividad de la  $\text{Ca}^{++}$ -ATPasa de membrana<sup>37</sup>. Si bien este efecto de insulina favorece la relajación del músculo

liso vascular, se ha propuesto que el mayor funcionamiento de la  $\text{Ca}^{++}$ -ATPasa del retículo sarcoplásmico podría aumentar la concentración de  $\text{Ca}^{++}$  en los depósitos intracelulares e incrementar la respuesta contráctil a agonistas presores que liberen  $\text{Ca}^{++}$  de estos depósitos<sup>38</sup>.

#### d. Influencia sobre los canales iónicos

Un efecto indirecto de la insulina sobre los canales de  $\text{Ca}^{++}$  operados por voltaje (VOC) es el de inhibirlos por la hiperpolarización resultante de la activación que ella induce sobre la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa; este efecto sobre los VOC atenúa los aumentos transitorios de  $\text{Ca}^{++}$  evocados por diversos agonistas<sup>39, 40</sup>. Sin embargo, la insulina posee un efecto directo sobre los VOC, que es el de activarlos produciendo un pequeño y transitorio incremento en el  $\text{Ca}^{++}$  intracelular que no evoca contracción y que es bloqueado por diltiazem<sup>40</sup>.

Referente a los canales de  $\text{K}^+$ , se ha medido eflujo de  $\text{Rb}^+$  el cual no es modificado por exposición a insulina<sup>41</sup>. Una posible interacción de insulina con los canales de  $\text{K}^+$  dependientes de ATP ( $\text{K}_{\text{ATP}}$ ) ha sido sugerida sobre la base de que arterias de ratas diabética no se dilatan por exposición a agentes que abren los canales de  $\text{K}_{\text{ATP}}$ <sup>42</sup>.

#### e. Vasodilatación metabólica

El aumento del consumo de  $\text{O}_2$  causado por la insulina, o la aparición de algún producto del metabolismo podrían generar una respuesta vasodilatadora<sup>5, 6</sup>.

### Estado actual de tres enfoques para analizar la relación entre insulina e hipertensión arterial

#### 1. Estudios epidemiológicos

Una lista detallada de los estudios epidemiológicos se halla en las revisiones de Baba y col.<sup>2</sup>, Meehan y col.<sup>3</sup> y Epstein y col.<sup>4</sup>. La primera de estas revisiones divide a los estudios epidemiológicos en dos grupos de acuerdo a las variables medidas:

Grupo a: Midieron niveles de insulina basales y post administración de glucosa en función de presión arterial.

Grupo b: Midieron presión arterial versus sensibilidad a la insulina.

#### Grupo a

Son estudios que compararon los niveles de insulina de pacientes hipertensos no diabéticos, hipertensos diabéticos o hipertensos con intolerancia a la glucosa con los de sus controles normotensos. Muchos investigadores encontraron niveles de insulina más altos en los hipertensos<sup>2, 3, 5</sup>, mientras que en varios estudios no encontraron diferencias con los normotensos<sup>2, 3</sup>. Con respecto a los hipertensos esenciales se ha descrito hiperinsulinemia tanto en obesos como en delgados<sup>1, 43, 44</sup> o exclusivamente en uno de los dos grupos<sup>45</sup>. La hipertensión arterial secundaria a otra patología (estenosis de la arteria renal, hiperaldosteronismo) no está asociada a hiperinsulinemia<sup>2</sup>. En un estudio con más de 11.000 participantes no se encontró una correlación entre niveles de insulina plasmática y presión arterial, pero cuando se consideraron sólo los pacientes con historia familiar de diabetes o hipertensión sí hubo una fuerte correlación positiva<sup>46</sup>.

También pertenecen a este grupo estudios en los que se midió la presión a pacientes hiperinsulinémicos. Algunos encontraron que los pacientes con niveles de insulina más altos que lo normal tenían presión elevada<sup>2, 3</sup>, mientras que otros estudios no encuentran diferencias con los controles<sup>2, 3, 47</sup>. En grupos étnicos caracterizados por ser hiperinsulinémicos, como los indios Pima, no se ha podido demostrar un promedio de presión arterial más alto que lo normal<sup>48</sup>, como tampoco se ha visto en pacientes con hiperinsulinemia causada por un insulinoma<sup>49, 50</sup>; en este último caso, la corrección de la hiperinsulinemia por extirpación del tumor no produjo una disminución de la presión arterial<sup>50</sup>.

Se puede concluir, entonces, que la asociación de hiperinsulinemia con hipertensión arterial no es una constante.

#### Grupo b

La resistencia a la insulina se puede definir como un estado en el cual la acción de la insulina produce una respuesta menor a lo normal. En la mayoría de los casos el término «insulinorre-

sistencia» se refiere a una disminución de su acción hipoglucemiante<sup>2</sup>.

Se ha reportado resistencia insulínica en pacientes con hipertensión esencial<sup>51, 52</sup> y en hijos sanos de hipertensos esenciales<sup>53</sup>. También se observa hipertensión en dos tipos de patologías con resistencia insulínica: en el síndrome X<sup>10</sup> (asociación de hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, obesidad e hipertensión) y en la diabetes tipo II<sup>4</sup>.

Varios investigadores no han hallado un vínculo entre la resistencia insulínica y la hipertensión, o al menos no lo han visto en todos los grupos de hipertensos estudiados<sup>3</sup>. Hay algunos estudios que encontraron resistencia insulínica solamente en hipertensos obesos<sup>54</sup>, y otros sólo en los hipertensos que también presentaban un aumento en la actividad del contratransportador Na<sup>+</sup>/Li<sup>+</sup> de los eritrocitos<sup>55</sup>. Los indios Pima, además de ser hiperinsulinémicos, tienen una sensibilidad a la insulina disminuida, pero como ya se ha mencionado no presentan en su población un porcentaje de hipertensos mayor que lo normal<sup>48</sup>. Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico también suelen presentar resistencia insulínica e hiperinsulinemia, y tampoco en este caso se han encontrado promedios de presión elevados<sup>56</sup>.

Parece ser, entonces, que la resistencia insulínica no está siempre asociada con la hipertensión.

Parte de la discrepancia en los resultados descritos se debería a falta de ajuste con respecto a edad, sexo, obesidad o distribución de la grasa corporal en los grupos estudiados. También es necesario considerar las diferencias interétnicas, ya que casi todos los estudios que mostraron correlaciones entre hiperinsulinemia y/o resistencia insulínica e hipertensión arterial se realizaron en individuos de raza blanca<sup>2, 3</sup>. En otros grupos étnicos como los indios Pima<sup>48, 57</sup>, pacientes de raza negra<sup>5, 7</sup>, grupos de nativos polinesios<sup>58</sup> o japoneses<sup>59</sup> no se ha demostrado esa asociación.

#### 2. Estudios in vivo de efectos de la insulina sobre la presión arterial y el tono vascular

La infusión de insulina en dosis fisiológicas en humanos no produce aumentos de la presión arterial<sup>9, 10</sup> (en estos estudios no se produce

hipoglucemia porque se administra simultáneamente glucosa) e incluso se ha descrito una caída del 3 al 5% en la presión media<sup>6</sup>. Resultados similares se obtuvieron con perros<sup>11</sup> en los que se mantuvieron los niveles de insulina en un rango del orden del hallado en los de pacientes obesos hipertensos durante 7 o 28 días. La reducción de la masa renal en un 70% no favoreció la aparición de hipertensión<sup>60</sup>. En perros obesos insulino resistentes tampoco hubo un aumento de la presión arterial por una hiperinsulinemia de 7 días, aunque en este caso los efectos vasodilatadores periféricos de la insulina fueron mucho menores<sup>61</sup>. En ratas, sin embargo, se han observado aumentos de la presión arterial con la administración de dosis fisiológicas de insulina<sup>62</sup>, postulándose para explicar las discrepancias con perros y humanos que en las ratas las acciones vasoconstrictoras de la insulina podrían ser más importantes que las vasodilatadoras, o que presentarían hipertensión al administrarles insulina por poseer cierto grado de insulinoresistencia. Sin embargo, en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina la administración de insulina previno la aparición de hipertensión, aunque una vez establecida ésta, la insulina no produjo una atenuación de la presión<sup>63</sup>.

Las ratas Zucker obesas (ZOR) son un modelo experimental de resistencia insulínica junto con hiperinsulinemia e hipertensión arterial<sup>64</sup> y las ratas hipertensas espontáneas (SHR) son un modelo de hipertensión que también presentan resistencia insulínica e hiperinsulinemia<sup>65</sup> (aunque hay investigadores que dicen que las SHR tienen una sensibilidad normal a la insulina<sup>66</sup>). La administración de drogas que aumentan la sensibilidad periférica a la insulina produjo una disminución de la presión en las ZOR pero no en las SHR<sup>65, 67</sup>, aunque en otros estudios se ha visto una disminución de la presión también en las SHR<sup>68</sup>. Se ha reportado que en las SHR el tratamiento con compuestos del vanadio redujo la hiperinsulinemia y la presión arterial<sup>66</sup>. La restitución de los niveles preexistentes de insulina retornó la presión a niveles elevados, indicando que en esta cepa la hiperinsulinemia podría tener una relación con el desarrollo de hipertensión arterial<sup>66</sup>.

Numerosos estudios han descrito que la infusión de insulina en humanos produce vasodilatación manifestada por un aumento del flujo sanguíneo en el músculo esquelético<sup>6, 10, 69</sup> y se

ha reportado que aproximadamente un 40% de este aumento es dependiente de óxido nítrico (NO). En individuos obesos hay una disminución de este efecto vasodilatador<sup>6</sup>, y las curvas dosis-respuesta para el flujo sanguíneo de los miembros en función de la concentración de insulina administrada se encuentran corridas hacia la derecha (valores mayores de insulina) en el caso de estos pacientes, así como también en pacientes con diabetes tipo II, indicando que hay una disminución de la respuesta vasodilatadora a la insulina en casos de resistencia insulínica<sup>6</sup>. La disminución de esta respuesta también se ha visto en pacientes con hipertensión<sup>70</sup>, enfermedad que podría estar asociada a insulinoresistencia<sup>2, 3</sup>. También se han reportado resultados en los que no se ha podido comprobar vasodilatación en respuesta a la insulina<sup>6, 71</sup> y casos en los cuales se obtuvo mayor aumento en el flujo del antebrazo en pacientes hipertensos obesos que en normotensos magros<sup>72</sup>. Las discrepancias se atribuyen a diferencias en las técnicas utilizadas, a la gran variación biológica de los parámetros evaluados y a la diversidad en el estado de los pacientes<sup>6</sup>.

### 3. Estudios *in vitro* de efectos de la insulina sobre el músculo liso vascular

Como se describió en los efectos hipotensores e hipertensores de la insulina, hay varias formas por las cuales esta hormona podría afectar el nivel del calcio intracelular: estimulación de las Ca<sup>++</sup>-ATPasas del sarcolema y del retículo sarcoplásmico, estimulación de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa, que modifica la actividad del intercambiador Na<sup>+</sup>/Ca<sup>++</sup> y el flujo de Ca<sup>++</sup> a través de los canales de Ca<sup>++</sup> operados por voltaje, y estimulación del intercambio Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>.

Los resultados experimentales tienden a sostener que los efectos *in vitro* de la insulina son facilitadores de la relajación del músculo liso vascular. En ratas insulino pénicas como las diabéticas por estreptozotocina las respuestas contractiles de anillos de aorta estimulados con fenilefrina y serotonina están aumentadas con respecto a las de ratas controles<sup>73</sup>. La respuesta a noradrenalina, sin embargo, no está afectada<sup>74, 75</sup>.

Por otra parte, hay evidencias de que la preincubación con insulina atenúa tanto la movilización de Ca<sup>++</sup> intracelular como la respuesta

mecánica de las células de músculo liso vascular estimuladas con diversos agonistas.

Cuando se estudiaron los aumentos transitorios de  $Ca^{++}$  producidos por agonistas presores, se vio que, en general, si las células se preincubaban con insulina la cantidad de  $Ca^{++}$  puesto en juego durante la contracción era menor que en los controles<sup>38, 40</sup>. Se midieron con fura-2 los aumentos transitorios de  $Ca^{++}$  producidos por angiotensina-II (Ang II), noradrenalina (NA) y arginina-vaso-presina (AVP) en células de arteria mesentérica de rata en cultivo. Cuando las células se colocaron en un medio con insulina y a los cinco minutos se estimularon con estos agonistas, se observó que los niveles de  $Ca^{++}$  medidos disminuyeron<sup>40</sup>. Resultados similares se encontraron para células de arteria femoral canina preincubadas con insulina durante 20 minutos o 7 días y estimuladas con serotonina (5-HT)<sup>39</sup>, y para células de aorta de rata y células de arteria pulmonar humana preincubadas por una hora con la hormona y estimuladas con Ang II y AVP<sup>38</sup>. En este último estudio se midieron además las velocidades con las que el  $Ca^{++}$  volvió a los niveles basales, y se vio que éstas eran mayores en las células preincubadas con insulina que en los controles. Se propuso que el aumento de la velocidad de recuperación del  $Ca^{++}$  basal se podría deber a un aumento de la expresión de las  $Ca^{++}$ -ATPasas de sarcolema y de retículo sarcoplásmico, lo que está de acuerdo con los hallazgos previos de que la insulina estimula la síntesis de estas bombas<sup>35</sup>.

De acuerdo con sus efectos sobre el calcio, se podría esperar que la insulina atenuara las respuestas mecánicas a distintos agonistas y, en efecto, se observó una disminución en las contracciones por Ang-II y 5-HT en células musculares lisas aisladas de arteria femoral canina<sup>39</sup>, en la contracción por noradrenalina en arteriolas de resistencia humanas<sup>76</sup> y en arteria femoral de conejo<sup>77</sup>, así como se vio vasodilatación por insulina y un corrimiento hacia la derecha en las curvas dosis-respuesta a noradrenalina en antebrazo humano<sup>78</sup>. El grado de contracción por AVP en anillos de aorta de rata fue disminuido por insulina, mientras que en arteria mesentérica de rata la insulina potenció los efectos de AVP, proponiéndose para esto último que insulina aumenta la liberación de algún factor contrayente endotelial en estas arterias<sup>27</sup>. Es interesante notar que

la atenuación por la insulina de la respuesta vasoconstrictora a fenilefrina se encuentra disminuida en las ratas obesas Zucker (ZOR), y que esta cepa es conocida por presentar insulino-resistencia<sup>40</sup>. En concordancia con estos resultados *in vitro* se ha descrito un aumento de la respuesta vasoconstrictora a la noradrenalina (debida a un aumento de la respuesta  $\alpha_2$ ) en pacientes con IDDM con microalbuminuria, pero no en diabéticos sin microalbuminuria o en individuos sanos<sup>79</sup>. También se ha encontrado un aumento de la respuesta vasoconstrictora a Ang-II *in vivo* en pacientes hipertensos esenciales, estableciéndose una correlación positiva entre el aumento de esta respuesta y el grado de insulino-resistencia<sup>80</sup>. En los hipertensos con sensibilidad normal a la glucosa la respuesta a Ang-II fue comparable a la de los controles normotensos.

**Conclusiones:** De los resultados presentados en esta revisión que son contradictorios en algunos aspectos, o al menos no siempre unidireccionales sobre los efectos de insulina sobre la presión arterial, podemos resumir a nuestro criterio:

1. La insulina puede tener tanto efectos que conducen a aumentar como a disminuir la presión arterial.

2. De estos efectos, los que parecen tener más importancia fisiopatológica son los que afectan directamente a los vasos (modificación de la actividad del endotelio vascular, de las bombas y los transportes iónicos que afectan la regulación del calcio citosólico en músculo liso vascular).

3. De los efectos vasculares, los que inducen vasodilatación serían predominantes (no en la rata) y la resistencia insulínica para ellos causaría vasoconstricción y aumento de la presión arterial; alternativamente, la hiperinsulinemia secundaria a resistencia insulínica podría determinar que se manifiesten más los efectos vasoconstrictores que los vasodilatadores.

4. La asociación de niveles altos de insulina y/o resistencia insulínica con hipertensión arterial está avalada por estudios epidemiológicos y experimentales 'in vivo' o 'in vitro' sobre la base de lo expuesto en el punto anterior.

5. En el hombre, la hiperinsulinemia aislada no es suficiente para inducir hipertensión arterial y requiere de otros factores asociados a raza, y/o predisposiciones a obesidad, resistencia insulínica, o herencia de patología hipertensiva para

jugar un rol determinante en la elevación de la presión arterial.

## Summary

### *Insulin, vascular reactivity and hypertension*

Several epidemiological studies have shown that there is a relationship between hyperinsulinemia, insulin resistance and arterial hypertension. Insulin produces sympathetic nervous system stimulation, enhances renal sodium retention and it directly modifies vascular mechanisms involved in both contraction and relaxation of the vascular smooth muscle. These actions of insulin could lead either to elevation or reduction of blood pressure. The absence of vasodilation due to insulin resistance and/or the enhancement of the hypertensive effects due to hyperinsulinemia could be the link between insulin and hypertension.

## Bibliografía

1. Modan M, Halkin H, Almong S et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-17.
2. Baba T, Neugebauer S. The link between insulin resistance and hypertension. *Drugs* 1994; 47: 383-404.
3. Meehan WP, Darwin CH, Maalouf NB, Buchanan TA, Saad M. Insulin and hypertension: are they related? *Steroids* 1993; 58: 621-34.
4. Epstein M, Sowers JR. Diabetes Mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 403-18.
5. Anderson EA, Mark AL. The vasodilator action of insulin. Implications for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 136-40.
6. Baron A. Hemodynamic actions of insulin. *Am J Physiol* 1994; 267: E187-202.
7. Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, Shahab ST, Andersson O. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens* 1991; 9: 983-6.
8. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallota S, Landsberg L. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 1981; 30: 219-25.
9. Anderson EA, Balon TW, Hoffman RP, Sinkey CA, Mark AL. Insulin increases sympathetic activity but not blood pressure in borderline hypertensive humans. *Hypertension* 1992; 19: 621-7.
10. Anderson EA, Balon TW, Hoffman RP, Sinkey CA, Mark LA. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 2246-52.
11. Brands MW, Mizelle HL, Gaillard CA, Hildebrandt DA, Hall JE. The hemodynamic response to chronic hyperinsulinemia in conscious dogs. *Am J Hypertens* 1991; 4: 164-8.
12. Skott P, Hother-Nielsen O, Bruun EN et al. Effect of insulin on kidney function and sodium excretion in healthy subjects. *Diabetologia* 1989; 32: 694-9.
13. De Fronzo RA, Goldberg M, Agus MZ. The effects of glucose and insulin on renal electrolyte transport. *J Clin Invest* 1976; 58: 83-90.
14. Kirchner KA. Insulin increases loop segment chloride reabsorption in the euglycemic rat. *Am J Physiol* 1988; 255: F 1206-13.
15. Briffeuil P, Thu TH, Kolanowski J. Reappraisal of the role of insulin on the sodium handling by the kidney: effect of intrarenal insulin infusion in the dog. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 523-8.
16. Brands MW, Hall JE, Van Vliet BN, Alonso Galicia M, Herrera GA, Zappe D. Obesity and hypertension: roles of hyperinsulinemia, sympathetic nervous system and intrarenal mechanisms. *J Nutr* 1995; 125: 1725s-31s.
17. Miller JA, Abouchacra S, Zinman B, Skorecki KL, Logan AG. Atrial natriuretic factor counteracts sodium retaining actions of insulin in normal men. *Am J Physiol* 1993; 265: R584-90.
18. Pfeifle B, Ditschuneit. Effect of insulin on the growth of cultured arterial smooth muscle cells. *Diabetologia* 1981; 20: 155-8.
19. Ridray S. Hyperinsulinemia and smooth muscle cells proliferation. *Int J Obesity* 1995; 19: S39-51.
20. Moore RD. Stimulation of Na:H exchange by insulin. *Biophys J* 1981; 33: 203-10.
21. Blaustein M. Physiological effects of endogenous ouabain: control of intracellular Ca<sup>2+</sup> stores and cell responsiveness. *Am J Physiol* 1993; 264: C1367-87.
22. Hermsmeyer RK. Vascular muscle membrane cation mechanisms and total peripheral resistance. *Hypertension* 1987; 10 (suppl 1): 20-2.
23. Canessa M, Adragna N, Solomon HS, Conolly TM, Tosteson DC. Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1980; 302: 772-6.
24. Trevisan M, Vaccaro O, Laurentzi M, De Chiara F, Di Muro M. Hypertension, non-insulin-dependent diabetes and intracellular sodium metabolism. *Hypertension* 1988; 11: 264-8.
25. Hu R-M, Levin ER, Pedram A, Frank HJL. Insulin stimulates the production and secretion of endothelin from bovine endothelial cells. *Diabetes* 1993; 42: 351-8.
26. Frank HJL, Levin ER, Hu RM, Pedram A. Insulin stimulates endothelin binding and action on cultured vascular smooth muscle cells. *Endocrinology* 1993; 133: 1092-7.
27. Wu H, Jeng YY, Yue C, Chyu K, Hsueh WA, Chan TM. Endothelium-dependent vascular effects of insulin and insulin-like growth factor I in the perfused rat mesenteric artery and aortic ring. *Diabetes* 1994; 43: 1027-32.
28. Steinberg HO, Bretchel 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: 1172-9.
29. Liang C-S, 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.
  30. Creager MA, Liang C-S, Coffman JD. Beta adrenergic-mediated vasodilator response to insulin in the human forearm. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 235: 709-14.
  31. Gross R, Borkowski KR, Feldman RD. Human insulin-mediated enhancement of vascular  $\beta$ -adrenergic responsiveness. *Hypertension* 1994; 23: 551-5.
  32. Prakash TR, MacKenzie SH, Ram JL, Sowers JR. Insulin stimulates gene transcription and activity of  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  in vascular smooth muscle cells. *Hypertension Dallas* 1992; 20: 443.
  33. Blaustein MP. Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation, and hypertension: a reassessment and a hypothesis. *Am J Physiol* 1977; 232: C165-73.
  34. Ohara T, Sussman KE, Draznin B. Effect of diabetes on cytosolic free  $\text{Ca}^{2+}$  and  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  in rat aorta. *Diabetes* 1991; 40: 1560-3.
  35. Zemel MB, Iannucci A, Moore JW. Role of insulin in regulating vascular smooth muscle  $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$  expression. *J Vasc Med Biol* 1993; 4: 79-84.
  36. Zemel MB, Johnson BA, Ambrozy SA. Insulin stimulated vascular relaxation: role of  $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$ . *Am J Hypertens* 1992; 5: 637-41.
  37. Zemel MB, Iannucci A, Johnson BA, Sowers JR. Reduced  $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$  expression in insulin resistant (Zucker obese) rats. *Hypertension* 1991; 18: 442.
  38. Kim YC, Zemel MB. Insulin increases vascular smooth muscle recovery from intracellular calcium loads. *Hypertension* 1993; 22: 74-7.
  39. Kahn AM, Seidel CL, Allen JC, O'Neil RG, Shelat H, Song T. Insulin reduces contraction and intracellular calcium concentration in vascular smooth muscle. *Hypertension* 1993; 22: 735-42.
  40. Touyz RM, Tolloczko B, Schiffrin EL. Insulin attenuates agonist-evoked calcium transients in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1994; 23: I-25-I-28.
  41. Kahn AM, Song T. Insulin inhibits dog vascular smooth muscle contraction and lowers  $\text{Ca}^{2+}$  by inhibiting  $\text{Ca}^{2+}$  influx. *J Nutr* 1995; 95: 0022-3166.
  42. Mayhan WG. Effect of diabetes mellitus on response of the basilar artery to activation of ATP-sensitive potassium channels. *Brain Res* 1994; 636: 35-9.
  43. Marigliano A, Tedde R, Sechi LA, Pala A, Pisanu G, Pacifico A. Insulinemia and blood pressure: relationships in patients with primary and secondary hypertension, and with or without glucose metabolism impairment. *Am J Hypertens* 1990; 3: 521-6.
  44. Donatelli M, Scarpinato A, Bucalo ML, Russo V, Iraci T, Vasallo G. Stepwise increase in plasma insulin and C-peptide concentrations in obese, obese hypertensive and in obese hypertensive diabetic subjects. *Diabetes Res* 1991; 17: 125-9.
  45. Christlieb AR, Krolewski AS, Warran JH, Soeldner JS. Is insulin a link between hypertension and obesity? *Hypertension* 1985; 7 (suppl 2): 54-7.
  46. Weisser B, Grune S, Spuhler T, Kistler T, Vetter W. Plasma insulin is correlated with blood pressure only in subjects with a family history of hypertension or diabetes mellitus: results from 11001 participants in the Heureka Study. *J Hypertens* 1993; 11: S308-9.
  47. Feskens EJM, Kromhout D. Hyperinsulinemia, risk factors, and coronary heart disease. The Zutphen elderly study. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1641-7.
  48. Saad MF, Knowler WC, Pettit DJ, Nelson RG, Moot DM, Bennett PH. Insulin and hypertension: relationship to obesity and glucose intolerance in Pima Indians. *Diabetes* 1990; 39: 1430-5.
  49. Sawicki PT, Baba T, Berger M, Starke A. Normal blood pressure in patients with insulinoma despite hyperinsulinemia and insulin resistance. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: S64-8.
  50. Vettor R, Mazzone P, Macor C, Scandellari C, Federspil G. Effect of endogenous organic hyperinsulinaemia on blood pressure and serum triglycerides. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 350-4.
  51. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-7.
  52. Dengel DR, Pratley RE, Hagberg JM, Goldberg AP. Impaired insulin sensitivity and maximal responsiveness in older hypertensive men. *Hypertension* 1994; 23: 320-4.
  53. Facchini F, Chen IYD, Clinkinbeard C, Jeppesen J, Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in nonobese individuals with a family history of hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5: 694-9.
  54. Baba T, Kodama T, Tomiyama T, Sohn D-R, Ishizaki T. Serum insulin levels versus blood pressure: a cross-sectional, case controlled study in non-obese, middle aged Japanese subjects with normal glucose tolerance. *Diabetic Med* 1994; 11: 42-9.
  55. Doria A, Fioretto P, Avogaro A et al. Insulin resistance is associated with high sodium-lithium countertransport in essential hypertension. *Am J Physiol* 1991; 261: E684-91.
  56. Zimmermann S, Phillips RA, Dunaif A et al. Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite profound insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 508-13.
  57. Saad MF, Lillioja S, Nyomba BL et al. Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N Engl J Med* 1991; 324: 733-9.
  58. Collins VR, Dowse GK, Finch CF, Zimmet PZ, Linnane AW. Prevalence and risk factors for micro- and macroalbuminuria in diabetics subjects and entire population of Nauru. *Diabetes* 1990; 38: 1602-10.
  59. Yoshinaga H, Yamada N, Ichikawa K et al.

- Hyperinsulinemia and coronary artery disease. Letter. *N Engl J Med* 1989; 321: 616-7.
60. Hall JE, Coleman TG, Mizelle HL, Smith MJ. Chronic hyperinsulinemia and blood pressure regulation. *Am J Physiol* 1990; 258: F722-31.
  61. Hall JE, Brands MW, Zappe DH et al. Hemodynamic and renal responses to chronic hyperinsulinemia in obese, insulin-resistant dogs. *Hypertension* 1995; 25: 994-1002.
  62. Brands MW, Hildebrandt DA, Mizelle HL, Hall JE. Sustained hyperinsulinemia increases arterial pressure in conscious rats. *Am J Physiol* 1991; 260: R764-8.
  63. Chen S, Yuan CM, Haddy FJ, Pammani MB. Effect of administration of insulin on streptozotocin-induced diabetic hypertension in rat. *Hypertension* 1994; 23: 1046-50.
  64. Kurtz TW, Morris RC, Pershadsingh HA. The Zucker fatty rat as a model of obesity and hypertension. *Hypertension* 1989; 13: 896-901.
  65. Katayama S, Abe M, Kashiwabara H, Kosegawa I, Ishii J. Evidence against a role of insulin in hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1994; 23 (part 2): 1071-4.
  66. Bhanot S, McNeill J. Vanadyl sulfate lowers plasma insulin and blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1994; 24: 625-32.
  67. Perhadsingh HA, Szollosi J, Benson S, Hyun W, Feuerstein BG, Kurtz TW. Effects of ciglitazone on blood pressure and intracellular calcium metabolism. *Hypertension* 1993; 21: 1020-3.
  68. Verma S, Bhanot S, McNeill JH. Metformin decreases plasma insulin levels and systolic blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 1994; 267: H1250-3.
  69. 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.
  70. Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, Henry D. Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension Dallas* 1993; 21: 129-35.
  71. Natali AG, Buzzigoli S, Taddei S et al. Effects of insulin on Hemodynamics and metabolism in human forearm. *Diabetes* 1990; 39: 490-500.
  72. Egan B, Stepniakowski K. Compensatory hyperinsulinemia and the forearm vasodilator response during an oral glucose-tolerance test in obese hypertensives. *J Hypertens* 1994; 12: 1061-7.
  73. Christ GJ, Valvic M, Gondre MC. Augmentation in the kinetic characteristics of phenylephrine and 5-hydroxytryptamine-induced contractions in the isolated rat aorta following eight weeks of stz-diabetes. *Life Sci* 1994; 55: 807-14.
  74. Félétou M, Moreau N, Duhault J. Vascular responsiveness in young, diabetic, and aging hyperinsulinemic rats. *Life Sci* 1994; 54: 1801-13.
  75. Hattori Y, Kawasaki H, Kanno M, Gando S, Fukao M. Attenuated contractile response of diabetic rat aorta to caffeine but not to noradrenaline in Ca-free medium. *Eur J Pharmacol* 1994; 256: 215-9.
  76. McNally PG, Lawrence IG, Watt PAC, Hillier C, Burden AC, Thurston H. The effect of insulin on the vascular reactivity of isolated resistance arteries taken from healthy volunteers. *Diabetologia* 1995; 38: 467-73.
  77. Yagi S, Takata S, Kiyok H et al. Effects of insulin on vasoconstrictive responses to norepinephrine and angiotensin II in rabbit femoral artery and vein. *Diabetes* 1988; 37: 1064-7.
  78. Jern S. Effects of insulin on vascular responses to mental stress and norepinephrine in human forearm. *Hypertension* 1994; 24: 686-94.
  79. Bodmer CW, Schaper NC, Janssen M, De Leeuw PW, Williams G. Selective enhancement of  $\alpha$ 2-adrenoceptor-mediated vaso-constriction in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Clin Sci* 1995; 88: 421-6.
  80. Gaboury CL, Simonson DC, Seely EW, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of pressor responsiveness to angiotensin II and insulin resistance in hypertension. *J Clin Invest* 1994; 94: 2295-300.

- - - -

*The memory strengthens as you lay burdens upon it, and becomes trustworthy as you trust it.*

La memoria se fortalece con cada nuevo peso que se echa sobre ella, y se vuelve tanto más fiel cuanto más en ella confías.

Thomas de Quincey (1785-1859)

*Confessions of an English Opium-Eater*