Resistencia a insulina e hipertensión

Jaime Herrera Acosta*

RESUMEN

Recientemente se ha sugerido que la resistencia a insulina presente en obesidad y diabetes puede contribuir a la hipertensión que frecuentemente acompaña a ambas condiciones. Se ha propuesto que la hiperinsulinemia resultante puede generar hipertensión por medio de cuatro posibles mecanismos. Efecto trófico sobre músculo liso vascular, aumento del calcio citosólico y de la reactividad vascular, retención de sodio por estimulación de la reabsorción tubular o por estimulación adregnérgica. Otros estudios sin embargo, no han confirmado el papel hipertensógeno de insulina, por lo que se ha sugerido que la asociación entre hipertensión e insulina no sea causal sino que ambos fenómenos pueden ser un resultado de la alteración común. Específicamente se ha sugerido que la hiperactividad simpática, alteraciones en el flujo iónico celular y alteraciones en la microcirculación pueden generar al mismo tiempo hipertensión y resistencia a insulina.

SUMMARY

It was recently suggested that insulin resistance present in diabetes and obesity may contribute to hypertension that frequently associates with both conditions. It has been proposed that the resulting hyperinsulinemia may induce hypertension through four possible mechanisms: Its trophic effect on vascular smooth muscle cells, increasing cytosolic calcium, increasing tubular sodium reabsorption or by stimulating adrenergic activity. Other studies however, did not confirm the ability of insulin to elevate blood pressure suggsesting that the association between hypertension and hyperinsulinemia may no be a cause effect relatinoship, instead both phenomena may be secondary to the same cause. It has been sugtested that adrenergic hyperactivity, changes in cellular ionic flux and alterations in microcirculation can induce both hypertension and insulin resistance.

En los últimos años ha cobrado especial interés la asociación entre hipertensión arterial, obesidad y diabetes no dependiente de insulina. En un estudio epidemiológico reciente realizado en San Antonio, Texas, en el que se incluyeron cerca de 300 individuos, se observó que entre los sujetos de 40 a 50 años, el 85 por ciento de los que eran diabéticos tenían hipertensión y obesidad, el 80 por ciento de los obesos tenían intolerancia a glucosa y eran hipertensos, y el 67 por ciento de los hipertensos eran diabéticos y obesos.[1] Esta frecuente asociación se ha confirmado en numerosos estudios epidemiológicos.[2]

Por otra parte, la hipertensión arterial, al igual que la obesidad y la intolerancia a la glucosa o la diabetes no dependiente de insulina, se acompaña de resistencia a insulina. Por esta razón recientemente se ha postulado que el factor responsable de la tan frecuente asociación entre hipertensión, diabetes y obsesidad, es la hiperinsulinemia resultante de la resistencia a su acción periférica.[3] Implícito en este postulado es el que la insulina interviene en la regulación de la tensión arterial y por tanto su exceso puede producir hipertensión arterial.

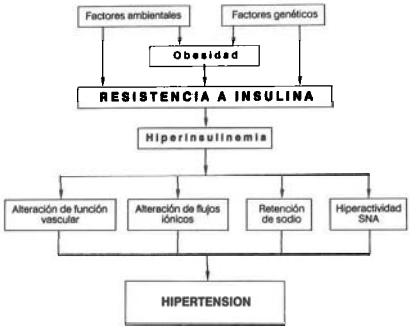
Estudios más específicos han demostrado que la resistencia a insulina no ocurre en todos los tejidos sino principalmente en músculo y no incluye todos los efectos de insulina sino prácticamente sólo su efecto sobre la utilización de glucosa.[4]

Además de las evidencias epidemiológicas hay observaciones clínicas que apoyan esta relación entre hiperinsulinemia e hipertensión, tales como el que la reducción de la dosis de insulina al 50 por ciento, en diabéticos, disminuye la tensión arterial y que la reducción de la tensión arterial que se obtiene con el ejercicio en obesos ocurre exclusivamente en los casos en los que existe hiperinsulinemia y resistencia a insulina.[5] Por otra parte desde el punto de vista experimental, Hwang y Reaven[6] demostraron que en ratas, la dieta rica en fructuosa producía resistencia a insulina, hiperinsulinemia y producía también hipertensión arterial. Otras evidencias experimentales en favor de esta hipótesis se han obtenido en perros obesos en los que la administración de insulina y dieta alta en sal produce hipertensión[7] en ratas espontáneamente hipertensas, las cuales muestran resistencia a insulina[8], aunque estos resultados no se han confirmado cuando los estudios se hicieron en ratas no anestesiadas.[9]

La Figura 1 esquematiza el mecanismo que se ha propuesto para explicar la relación insulina-hipertensión. La resistencia a insulina, resultado de factores ambientales o genéticos o por obesidad, directamente determina elevación de los niveles plasmáticos de insulina. La hiperinsulinemia puede generar hipertensión, teóricamente, por medio de cuatro vías.[5] Por su efecto trófico puede producir hipertrofia de músculo liso vascular aumentando la resistencia periférica, y en consecuencia, la tensión arterial. Estudios en células en cultivo de tejidos han demostrado que la insulina promueve la salida de calcio intracelular. La resistencia a este efecto resultaría en aumento del calcio intracelular y podría explicar la hiperreactividad vascular presente en ratas obesas con resistencia a insulina.[10]

Otro mecanismo es retención de sodio y agua en el riñón. Este efecto se ha demostrado en animales experimentales y en humanos, así como en estudios en túbulo aislado y se ha

* Departamento de Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



localizado a la porción proximal posiblemente por medio de la estimulación de la sodio potasio ATPasa y el intercambiador sodio-hidrógeno.[5] Finalmente la insulina es capaz de producir estimulación simpática, tanto en sujetos normales como en obesos. La hiperinsulinemia normoglicémica produce estimulación simpática manifestada por aumento de frecuencia cardiaca, tensión arterial y niveles plasmáticos de catecolaminas.

Si bien las evidencias en favor de esta hipótesis son muy impresionantes, existen otras obsevaciones que hacen dudar de una relación causal entre hiperinsulinemia e hipertensión. Hall y col[11] han demostrado, que la hiperinsulimenia producida en perros normales con infusión de insulina durante 7 días, no modificó la tensión arterial a pesar de que hubo una discreta retención de sodio. Estas y otras observaciones han hecho pensar en otras alternativas para explicar la asociación, obesidad-hipertensión e insulina.

Algunas de las que se han propuesto son: hiperactividad simpática, alteraciones en el flujo iónico celular y alteraciones en la microcirculación.

Posiblemente la opción más viable de que un solo sistema sea el responsable de la asociación entre resistencia a insulina e hipertensión sea el sistema simpático. Por una parte las catecolaminas aumentan la producción de glucosa por glucogenolisis, disminución de la liberación de insulina y a nivel de células blanco antagonizan la acción de insulina inhibiendo adenil-ciclasa y promoviendo la entrada de calcio a la célula. Todos estos efectos resultan en resistencia a insulina y en hiperinsulinemia. Por otra parte, es muy bien conocida la interacción entre sistema adrenérgico y sistema renina angiotensina, la actividad adrenérgica estimula liberación de renina y la angiotensina II, facilita la liberación de catecolaminas en terminaciones nerviosas y bloquea su recaptación. Ambos sistemas pueden incidir directamente en la presión arterial y producir hipertensión. Es posible que la disminución de la resistencia a insulina que se ha observado con el uso de inhibidores de la enzima conversora se explique por este mecanismo. Finalmente, catecolaminas estimulan la entrada de calcio a la célula y esto por una parte aumenta la contractilidad del músculo liso vascular facilitando el desarrollo de hipertensión, y por otra, antagoniza el efecto de insulina.[10]

Recientemente Resnick[13] y otros[10] han estudiado la composición iónica intracelular en condiciones de resistencia a insulina con y sin hipertensión. Tanto en obesidad como en hipertensión la concentración de calcio intracelular está elevada y el pH disminuido. Cambios semejantes se encuentran en diabéticos. Estos autores sugieren que más que la resistencia a insulina sea responsable de la hipertensión, ambos son consecuencia de una alteración en el flujo celular iónico y ello explique su frecuente coexistencia.

Finalmente, se ha sugerido que la resistencia a insulina puede ser el resultado de las alteraciones de la microcirculación que frecuentemente ocurren en hipertensión.[14] Es bien conocido que en el curso de la hipertensión hay rarefacción vascular, es decir, pérdida de capilares y pequeñas arteriolas. De acuerdo con esta hipótesis, en presencia de rarefacción vascular la distancia entre las células musculares y el capilar aumenta haciendo necesario que los niveles plasmáticos de insulina aumenten para lograr el efecto requerido.

Referencias

1. Ferranini E, Haffner SM, Stern MP. Essential hypertension: An Insulin resistance state. J Cardiovasc Pharm 1990:15(SUppl 5):S18-S25.
2. Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia Alink between hypertension, obesity and glucose intolerance. J Clin Invest 1985, 75:809-817.
3. Ferranini E, Buzziogoli G, Bonadona R. Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med 1987; 317:350-357.
4. Rocchini AP, Key J, Bondie D, Chico R, Moorehead C, Martin M, Lampman R, Gregory M. Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. Hypertension 1989;14: 367-174.
5. Rocchini AP. Insulin resistance and blood pressure regulation in obese and non obese subjects. Hypertension 1991;17:837-842.
6. Hwang IS, Hoh, Hoffman BB, Reaven GM. Fructuose induced insulin-resistance and hypertension in rats. Hypertension 1987;10: 512-516.
7. Rocchini AP, Moorehead C, De Remmers, Bonche D. Pathogenesis ot weight related changes in pressure in the dog. Hypertension 1989;13:922-928.
8. Reaven GM, Chang H, Hoffman BB, Azhar S. Resistance to insulin-stimulated glucose uptake in adapocytes isolated from spontaneously hypertensive rats. Diabetes 1989; 38:1155-1160.
9. Tsutsu N, Takata Y, Numei K, et al. Glucose tolerance and insulin secretion in conscious and unrestrained normotensive and spontaneously hypertensive rats. Metabolisms 1989, 38:63-66.
10. Sowers JR, Khourg S, Stendley P, Zemel P, Zemel M. Mechanism of hypertension in diabetes. Am J Hypert 1991; 4:177-182.
11. Hall JE, Brands MW, Leland Mizzele H, Gaillard CA, Hildebrandt DA. Chronic intrarenal hyperinsulinemia does not cause hypertension. Am J Physiol 1991; 260:29:F663 F669.
12. Pollare T, Lithell, Berne C. A Comparison of the effects of hydrochlorothyazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. N Eng J Med 1989;321 :868-873.
13. Resnick LM, Gupta RK, Bhargava KK, Gruenspan H, Alderman MH, Laragh JH. Cellular ions in hypertension diabetes and obesity hypertension 1991;17:951-957.
14. Izzo JL, Swislocki ALM. Insulin resistance: It is trully the link? Am J Med 1991; 90(suppl 2A): 2A-26S-2A-305.