

<sup>1</sup>Alberto Francisco Rubio-Guerra,  
<sup>2</sup>Montserrat Berenice Durán-Salgado

<sup>1</sup>Enseñanza e Investigación  
<sup>2</sup>Residente de tercer año de medicina interna

Hospital General de Ticomán,  
 Secretaría de Salud,  
 Distrito Federal, México

# Insulina, sistema renina-angiotensina- aldosterona y disfunción endotelial

Comunicación con: Alberto Francisco Rubio-Guerra  
 Tel y fax: (55) 6539 3584  
 Correo electrónico: clinhta@hotmail.com

## Resumen

Además de sus efectos metabólicos, la insulina tiene acciones en la vasculatura; en condiciones normales mantiene una adecuada función endotelial, pero la resistencia a la insulina produce disfunción endotelial. La insulina favorece la liberación de óxido nítrico y por ello tiene un efecto vasodilatador, antiinflamatorio y antiaterosclerótico, sin embargo, cuando hay niveles aumentados de angiotensina II, la insulina adquiere una acción proinflamatoria, aterogénica y vasoconstrictora. En este artículo revisaremos los efectos de insulina sobre el sistema vascular, y sus interacciones con agentes vasoactivos como angiotensina II y endotelina-1.

**Palabras clave:** insulina, angiotensina II, resistencia a la insulina

## Summary

Beyond its metabolic effects, insulin has several actions on the vasculature, under normal conditions, insulin maintains a normal endothelial function, but in the presence of insulin resistance, insulin leads to endothelial dysfunction. Insulin releases nitric oxide, which promotes an antiatherosclerotic, antiinflammatory and vasodilator state. However, in presence of high levels of angiotensin II, insulin activates pathways that lead to atherosclerosis, vasoconstriction and inflammation. We will review the actions of insulin on the vascular system, and its interactions with other vasoactive mediators as angiotensin II and endothelin-1.

**Key words:** Insulin, angiotensin II, insulin resistance

La Re-encuesta Nacional de Hipertensión Arterial (RENAHTA) mostró que en México 49 % de los pacientes hipertensos tiene obesidad y que 36 % de los obesos sufre hipertensión, y que el sobrepeso es uno de los principales predictores de hipertensión.<sup>1</sup>

La relación entre el síndrome metabólico y la hipertensión arterial se encuentra bien establecida, con la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial como fondo fisiopatológico que favorece esta asociación. Por otra parte, la coexistencia de hipertensión arterial y síndrome metabólico tiene implicaciones importantes en el pronóstico y la terapéutica de estos pacientes.<sup>2</sup>

## Fisiopatología

Es bien conocido el hecho de que los sujetos hipertensos suelen cursar con hiperinsulinemia y resistencia a la captación periférica de glucosa mediada por insulina, lo que se ha llamado resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina con

la que cursa el paciente es selectiva, con pérdida de la capacidad de la insulina para frenar su propia liberación y para captar glucosa, pero se conserva la capacidad normal de insulina para estimular al sistema simpático y para activar el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), ambas acciones normales de la insulina; si la resistencia fuese total, el daño resultante de este fenómeno metabólico sería mucho menor, pues la resistencia a la insulina no cursaría con hiperactividad simpática ni aumento de angiotensina circulante.<sup>3</sup>

El aumento de la estimulación simpática y, sobre todo, la actividad del SRAA tienen implicaciones fisiopatológicas importantes, como veremos a continuación.

## Angiotensina II en la secreción de insulina

Las células  $\beta$  del páncreas expresan el receptor AT1 de angiotensina, la estimulación de dicho receptor impide la li-

beración de insulina, y en forma crónica angiotensina II (AII) induce fibrosis en el páncreas de ratas Zucker diabéticas obesas. Por otra parte, la hiperglucemia parece activar el SRAA local en el páncreas de estas ratas, por lo que existe un círculo vicioso pancreático que finalmente termina dañando a la glándula, reduce el número de las células  $\beta$  y provoca disfunción de las mismas. En forma interesante, el uso de inhibidores de enzima convertidora de AII y los bloqueadores de receptores AT1 mejoran la secreción de insulina y los cambios estructurales producidos por AII en la glándula.<sup>4</sup>

### Influencia de angiotensina II en la acción de la insulina

Los efectos metabólicos de la insulina dependen de su unión al receptor IRS1, el cual se encuentra en la membrana de las células, esta unión provoca la activación de dos enzimas (figura 1): la fosfatidilinositol cinasa-3 (PKI3) y la proteincinasa activada por mitógenos (MAPK).<sup>5</sup>

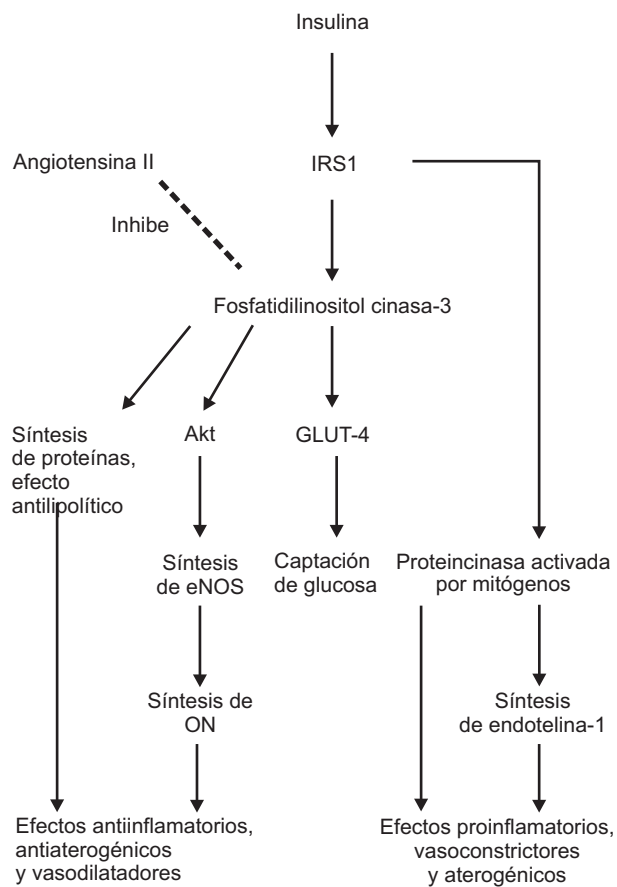


Figura 1 | Vías de señalización intracelular de insulina e interacciones con angiotensina II

La fosforilación de la PKI3 inicia una cadena de reacciones, entre ellas la estimulación de la actividad del GLUT4, lo que permite la captación de glucosa por la célula muscular, pero existen otros efectos mediados por la vía de la PKI3, como la estimulación de la síntesis de proteínas que inhiben la lipólisis, además PIK3 induce la fosforilación de la cinasa de serina akt, esta enzima fosforila la sintasa de óxido nítrico. De tal forma, la insulina, vía la PIK3, estimula la síntesis del óxido nítrico y mejora la función endotelial.<sup>6</sup>

La angiotensina II impide la acción de PIK3 y las consecuencias de este hecho son la pérdida de la estimulación de la síntesis de óxido nítrico por esta vía, la reducción en la captación periférica de glucosa y la hiperinsulinemia refleja (que estimula a su vez mayor producción de AII, creando un círculo vicioso deletéreo). Por otra parte se libera la vía MAPK,<sup>3</sup> enzima responsable de las actividades de crecimiento y mitogénesis de insulina y mediadora de las acciones vasoconstrictoras, proinflamatorias y aterogénicas de la hormona.<sup>7</sup>

La disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico secundario al efecto de AII sobre PIK3 favorece también un estado proinflamatorio derivado de la pérdida del efecto inhibitorio del óxido nítrico sobre la actividad del factor nuclear  $\kappa$ B, principal promotor de la síntesis de diversas moléculas inflamatorias, entre las que se encuentran algunas moléculas de adhesión, tales como la molécula de adhesión vascular celular-1 (VCAM1), la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM1) y e-selectina, así como el factor de necrosis tumoral alfa, interleukina 6 e interleukina 1 $\beta$ .<sup>8</sup>

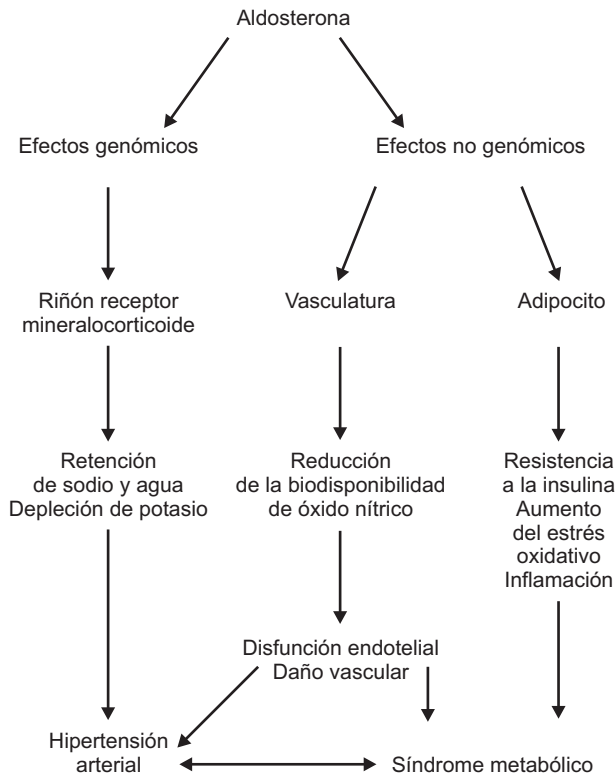
### La aldosterona en la acción de la insulina

La aldosterona posee dos tipos de efectos (figura 2), los llamados genómicos, secundarios a su actividad mineralo-corticoide, y en los que finalmente estimula o inactiva distintos genes involucrados en el transporte de sodio y potasio.<sup>9</sup>

Sin embargo, la aldosterona también posee efectos llamados no genómicos, independientes a su efecto mineralocorticoide —y no susceptibles a inhibición por espironolactona—, especialmente sobre células endoteliales, de músculo liso vascular, cardiomiocitos y monocitos, y que influyen fundamentalmente sobre el estrés oxidativo, la relajación vascular y algunas vías metabólicas.<sup>10</sup>

Por este mecanismo fisiopatológico, la aldosterona favorece la inflamación vascular, el aumento del estrés oxidativo —con la consecuente disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico—, también promueve la proliferación de músculo liso vascular y la fibrosis perivascular, así como la reducción de la vasodilatación mediada por el endotelio.<sup>11</sup>

La aldosterona induce resistencia a la insulina por varios mecanismos, los cuales se describen en el cuadro I. A su vez, los adipocitos producen un factor que promueve la liberación de aldosterona y la hiperinsulinemia induce aumento en los



**Figura 2 | Acciones de la aldosterona**

niveles de aldosterona, creando así otro círculo vicioso entre hiperaldosteronismo e hiperinsulinemia, con repercusiones fisiopatológicas importantes en sujetos con resistencia a la insulina; además, constituye un mecanismo para la aparición de complicaciones en el paciente obeso hipertenso.<sup>3,12</sup>

### Insulina y disfunción endotelial

Además del efecto de la insulina sobre la síntesis de óxido nítrico, interrumpida en presencia de AII, la hormona estimula una serie de vías de señalización dependientes de MAPK, las cuales revisaremos a continuación.

Por la vía de señalización MAPK, la insulina libera endotelina-1 (ET1), un potente agente vasoconstrictor que, además de favorecer la resistencia a la insulina (por reducción del aporte sanguíneo al músculo esquelético), estimula a la enzima nicotin adenin dinucleótido fosfato, lo que aumenta el estrés oxidativo, reduce la biodisponibilidad del óxido nítrico y favorece el efecto proaterogénico y promotor de hipertensión de la resistencia a la insulina.<sup>13</sup>

También por la vía MAPK, la insulina induce la expresión de VCAM1, ICAM1 y e-selectina, y la producción del inhibidor de activador del plasminógeno-1; el resultado es un efecto proinflamatorio y protrombótico.<sup>7,13</sup>

El incremento en la expresión de moléculas de adhesión

promueve las acciones proaterogénicas de la vía MAPK, al favorecer la invasión del espacio subendotelial por leucocitos, un paso muy importante en las primeras fases del desarrollo de la placa de ateroma, de hecho, nuestro grupo ha encontrado que los valores séricos de ICAM1 correlacionan con el grosor de la íntima media de la carótida de pacientes diabéticos, tanto normotensos como hipertensos.<sup>8,14</sup>

### Implicaciones terapéuticas

El manejo de estos pacientes debe iniciarse con modificaciones al estilo de vida, porque estas medidas mejoran la sensibilidad a la insulina, modifican favorablemente el perfil de lípidos, favorecen la pérdida de peso y reducen los marcadores inflamatorios.<sup>3</sup> El ejercicio aeróbico mejora la sensibilidad a la insulina y la vasodilatación dependiente de insulina, al promover la fosforilación tanto de PIK3 como de Akt.<sup>13</sup>

En los pacientes hipertensos, las modificaciones al estilo de vida, además de disminuir las cifras de presión arterial, reducen la necesidad de fármacos antihipertensivos; la principal medida terapéutica es la pérdida de peso.<sup>3</sup> La meta terapéutica en estos pacientes es mantener < 140/90 mm Hg, en los pacientes diabéticos < 130/80 mm Hg y en proteinuria mayor de un 1 g o insuficiencia renal < 125/75 mm Hg.<sup>15</sup>

Debido al papel de AII en la fisiopatología de la resistencia a la insulina, el manejo de estos pacientes debe iniciarse con fármacos que interfieran con su actividad, de hecho, el uso de inhibidores del eje renina-angiotensina disminuye el bloqueo que AII ejerce sobre PIK3, su uso se acompaña de mejoría en la sensibilidad a la insulina, reducción en el riesgo de desarrollar diabetes melitus, además de ofrecer cardioprotección y nefroprotección, mejorar la función endotelial, mostrar actividad antiinflamatoria y reducir la actividad simpática y los niveles séricos de aldosterona,<sup>16</sup> por ello las guías europeas de manejo de la hipertensión recomiendan iniciar el manejo farmacológico en pacientes hipertensos con síndrome metabólico con un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina o un bloqueador de receptores de angiotensina.<sup>17</sup> Otros agentes que mejoran la función endotelial como las estatinas, los sensibilizadores a la insulina<sup>18</sup> y los calcioantagonistas,<sup>19</sup> también han mostrado mejorar las condiciones metabólicas de estos pacientes y pueden usarse cuando se requiera.<sup>17</sup>

#### Cuadro I | Mecanismos por los que aldosterona favorece la resistencia a la insulina

- Activación del cotransportador sodio/glucosa
- Activación de la gluconeogénesis a nivel hepático
- Efecto de la aldosterona sobre los receptores de insulina
- Acción directa de la aldosterona sobre la estructura y función de la célula β
- Influencia de la hipocaliemia sobre la función de las células β

En conclusión, tanto AII (por inhibición de PIK3) como la aldosterona (por un mecanismo independiente al mineralocorticoide) favorecen la resistencia a la insulina y promueven la disfunción endotelial.

En condiciones normales, la insulina estimula una función endotelial normal pero ante resistencia a la insulina su

acción sobre el endotelio lleva al desarrollo de disfunción endotelial.

Las acciones terapéuticas encaminadas a interferir con el efecto del eje renina-angiotensina-aldosterona y reducir así la resistencia a la insulina, mejoran la función endotelial y disminuyen el riesgo cardiovascular de estos pacientes.

## Referencias

- Rosas-Peralta M, Lara-Esqueda A, Pastelín-Hernández G, Velázquez-Monroy O, Martínez-Reding J, Méndez-Ortiz A, et al. Re-encuesta Nacional de Hipertensión Arterial. Consolidación Mexicana de los Factores de Riesgo Cardiovascular. Cohorte Nacional de Seguimiento. Arch Cardiol Mex 2005;75:96-111.
- Cordero A, Moreno J, Alegría E. Hipertensión arterial y síndrome metabólico. Rev Esp Cardiol 2005;58 (Supl 5):38D-45D
- Rubio AF. Tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con obesidad y diabetes mellitus. En: Castro G, Godínez S, Liceaga G, editores. Obesidad. México: Alfil; 2009. p. 235-240.
- Tikellis Ch, Wookey PJ, Candido R, Andrikopoulos S, Thomas MC, Cooper ME. Improved islet morphology after blockade of the renin-angiotensin system in the ZDF rat. Diabetes 2004;53(4):989-997.
- Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. Am J Med 2006;119(1):102S-115S.
- Montagnani M, Chen H, Barr VA, Quon MJ. Insulin-stimulated activation of eNOS is independent of Ca<sup>2+</sup> but requires phosphorylation by Akt at Ser(1179). J Biol Chem 2001;276(32):30392-30398.
- Kim J, Montagnani M, Kon K, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. Circulation 2006;113(15):1888-1904.
- Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Serrano AM, Lozano-Nuevo JJ, Escalante-Acosta BA. Correlation between the levels of circulating adhesion molecules and atherosclerosis in type-2 diabetic normotensive patients. Cell Adh Migr 2009;3(4):369-372.
- Bhargava A, Pearce D. Mechanisms of mineralocorticoid action: determinants of receptor specificity and actions of regulated gene products. Trends Endocrinol Metab 2004;15(4):147-153.
- Funder JW. The nongenomic actions of aldosterone. Endocr Rev 2005;26(3):313-321.
- Brown NJ. Aldosterone and vascular inflammation. Hypertension. 2008;51(2):16-167.
- Kraus D, Jäger J, Meier B, Fasshauer M, Klein J. Aldosterone inhibits uncoupling protein-1, induces insulin resistance, and stimulates proinflammatory adipokines in adipocytes. Horm Metab Res 2005;37(7):455-459.
- Tesauro M, Lantorno M, Schinzari F, Cardillo C. Vascular effects of insulin and their relation to endothelial dysfunction, insulin resistance and hypertension. Curr Hypertens Rev 2019;5(4):251-261.
- Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Serrano AM, Vargas-Ayala G, Rodríguez-López L, Escalante-Acosta BA. Correlation between the levels of circulating adhesion molecules and atherosclerosis in hypertensive type-2 diabetic patients. Clin Exp Hypertens 2010;32(5):308-310.
- Rubio AF. Principios del tratamiento antihipertensivo. En: Rubio AF. Hipertensión arterial México: Manual Moderno; 2005. p. 49-55.
- Tocci G, Paneni, Palano F, Sciarretta S, Ferrucci A, Kurtz T, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and diabetes: a meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. Am J Hypertens 2011;24(5):582-590.
- The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007;25(6):1105-1188.
- Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Ramos-Brizuela LM, Escalante-Acosta BA. Is tetrahydrobiopterin a therapeutic option in diabetic hypertensive patients. Integr Blood Press Control 2010;3:125-132.
- Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Vargas-Ayala G, Rodríguez-López L, Escalante-Acosta BA. The effect of trandolapril and its fixed-dose combination with verapamil on circulating adhesion molecules levels in hypertensive patients with type 2 diabetes. Clin Exp Hypertens 2008;30(7):682-688.