

Η επίδραση της ινσουλίνης στη νεφρική λειτουργία και την αρτηριακή πίεση Δυσμενής ή ευνοϊκή;

Π.Ε. Ζεμπεκάκης
Α.Ν. Λαζαρίδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ινσουλίνη εκτός από τις γνωστές μεταβολικές επιδράσεις που ασκεί στο μυϊκό, στο λιπώδη ιστό και στο ήπαρ, δηλαδή ρυθμίζοντας το ισοζύγιο των υδατανθράκων, λιπών και λευκωμάτων, έχει βρεθεί τα τελευταία χρόνια ότι έχει και δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα και τη νεφρική λειτουργία. Σε κυτταρικό επίπεδο η ινσουλίνη συμμετέχει στη ρύθμιση πολλών λειτουργιών, όπως είναι ο πολλαπλασιασμός, η αύξηση και η διαφοροποίηση των κυττάρων καθώς και οι κυριότερες διαμεμβρανικές ιοντικές μετακινήσεις. Έτσι, η ινσουλίνη διεγείρει φυσιολογικά σε όλα τα κύτταρα τις αντλίες της $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ΑΤΡ άσης, της Ca^{++} ΑΤΡάσης και της ανταλλαγής Na^+/H^+ . Οι δύο πρώτες αντλίες διεγερόμενες στο επίπεδο των λείων μυϊκών ινών προκαλούν μείωση του ενδοκυττάρου νατρίου και ασβεστίου και κατά συνέπεια αγγειοδιαστολή. Αντίθετα, η αντλία ανταλλαγής Na^+/H^+ προκαλεί αύξηση του ενδοκυττάρου νατρίου και αλκαλοποίηση του κυτταροπλάσματος με συνέπεια έκφραση ή/και επίταση της δράσης διαφόρων τροφικών, αυξητικών και συσπαστικών παραγόντων του κυττάρου. Στο επίπεδο του ουροφόρου σωληναρίου η διέγερση της $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ΑΤΡάσης και της ανταλλαγής Na^+/H^+ προάγουν την κατακράτηση νατρίου και νερού. Ιδιαίτερα στους νεφρούς έχει αποδειχθεί ότι η ινσουλίνη δρώντας στο επίπεδο του εγγύς αλλά και του άπω εσπειραμένου σωληναρίου προκαλεί τελικά αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου, καλίου, φωσφόρου και νερού, ενώ είναι πιθανόν να προάγει, τουλάχιστον στους υπερτασικούς, την απέκκριση του ασβεστίου. Παράλληλα η ινσουλίνη δρά και στο κεντρικό νευρικό σύστημα, και συγκεκριμένα σε υποθαλαμικά κέντρα του συμπαθητικού, ευοδώνοντας τον τόνο του στην περιφέρεια με όλες τις φυσιοπαθολογικές συνέπειες που αυτό συνεπάγεται (πχ ταχυκαρδία, αύξηση της κατανάλωσης ενεργειακών αποθεμάτων, ρύθμιση σωματικού βάρους κλπ). Όλες οι παραπάνω δράσεις της ινσουλίνης αποκτούν ιδιαίτερη παθοφυσιολογική σημασία στην ερμηνεία της υπέρτασης του μη ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη (τύπου II), της παχυσαρκίας και σε μεγάλο ποσοστό και της ιδιοπαθούς υπέρτασης (περίπου 30-40%), αλλά και της αγγειοπάθειας και νεφροπάθειας που συνήθως ακολουθούν ως επιπλοκές τα σύνδρομα αυτά. Πρέπει να σημειωθεί ότι όλα αυτά τα σύνδρομα που παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη και αντισταθμιστική υπερινσουλιναίμια, συναποτελούν δε το λεγόμενο μεταβολικό σύνδρομο. Συμπερασματικά λοιπόν, ενώ η τελική δράση της ινσουλίνης στη νεφρική και καρδιαγγειακή λειτουργία φυσιολογικά είναι ισορροπημένη και ευνοϊκή (κατακράτηση νατρίου + διέγερση του συμπαθητικού = αγγειοδιασταλτική δράση), διαταράσσεται στις περιπτώσεις με αντίσταση και μετατρέπεται σε υπερτασιογόνο και βλαπτική, τόσο για τους νεφρούς (σπείραμα, μεσάγγειο) όσο και για το καρδιαγγειακό σύστημα, προάγοντας ουσιαστικά την αγγειακή και νεφρική νόσο.

Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Η λειτουργική ακεραιότητα του νεφρού είναι απαραίτητη προϋπόθεση στη διατήρηση σταθερής τονικότητας, σύνθεσης και του όγκου των υγρών του σώματος. Τόσο ο ρυθμός, η κατανομή της νεφρικής αιματικής ροής (RBF) και η σπειραματική διήθηση (GFR), όσο και η αξιοθαύμαστη φυσιολογική αλληλουχία της επαναρρόφησης ή/και έκκρισης του νερού, των ηλεκτρολυτών και των άλλων διαλυτών ουσιών, ρυθμίζονται με εξαιρετική λεπτότητα και ευαισθησία από φυσικά, νευρικά και ορμονικά συστήματα.

Όπως και πολλοί άλλοι ιστοί του ανθρώπινου οργανισμού, έτσι και ο νεφρός εμπεριέχει υποδοχείς ινσουλίνης, γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι η ορμόνη αυτή επηρεάζει άμεσα τη νεφρική λειτουργία. Εκτεταμένες έρευνες στους κύριους στόχους δράσης της ινσουλίνης, (όπως είναι το ήπαρ, τα λιποκύτταρα και ο μυϊκός ιστός) έχουν αποδείξει τη χαρακτηριστική αλληλεπίδραση μεταξύ των μεμβρανικών υποδοχέων της ινσουλίνης και διαφόρων ινσουλινοεξαρτώμενων κυτταρικών απαντήσεων, όπως: α) η διέγερση της μεταφοράς γλυκόζης και ορισμένων άλλων εξοζών καθώς επίσης και η διέγερση της $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ΑΤΡάσης, της οξειδωτικής της γλυκόζης, της σύνθεσης γλυκογόνου, της λιπογένεσης και της σύνθεσης ορισμένων πρωτεϊνών, και β) η αναστολή της γλυκογονόλυσης, λιπόλυσης, πρωτεϊνόλυσης, γλυκονογένεσης, ουριογένεσης και κετογένεσης¹.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Η μελέτη της δράσης της ινσουλίνης στη νεφρική αιμοδυναμική και εν γένει λειτουργία άρχισε από παλιά τόσο στα πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο. Οι πρώτες πειραματικές μελέτες αφορούν στην ανίχνευση υποδοχέων της ινσουλίνης στο σπείραμα και το νεφρικό σωληνάριο και στη συνέχεια στη διερεύνηση της λειτουργίας τους σε συνθήκες φυσιολογικών, αλλά και υψηλών επιπέδων γλυκόζης. Οι μελέτες που αναφέρονται σε ανθρώπους αφορούν επιδημιολογικές μελέτες, όπου συνήθως χρησιμοποιείται η μέτρηση του επιπέδου της ινσουλίνης και της γλυκόζης σε νηστεία ή μετά από δίωρο φόρτωση γλυκόζης από το στόμα, σε σχέση με τη νεφρική λειτουργία^{2,3}. Στο εργαστήριο όμως έγιναν και πειραματικές μελέτες σε διάφορες καταστάσεις με αντίσταση στην ινσουλίνη (πχ υπέρτασικοί, παχύσαρκοι ή διαβητικοί ασθενείς). Αυτές ειδικότερα αφορούσαν την επίδραση στις αιμοδυναμικές παραμέτρους και τη νεφρική λει-

τουργία, τόσο της ενδογενούς ινσουλίνης (με δοκιμασίες ανοχής γλυκόζης από το στόμα ή ενδοφλέβια), όσο και της εξωγενούς ινσουλίνης με ελεγχόμενες συνθήκες. Χρησιμοποιήθηκαν δηλαδή συνθήκες καταστολής έκκρισης της ενδογενούς ινσουλίνης με τη χορήγηση διαλυμάτων γλυκόζης-ινσουλίνης σε δοσολογία ανάλογη με το σκοπό επίτευξης υπεργλυκαιμικής ή ευγλυκαιμικής υπερινσουλιναϊμίας με τη μέθοδο clamp technique⁴⁻⁷. Τέλος, σημαντικές πληροφορίες προέκυψαν και από πειραματικές μελέτες οξείας ή χρόνιας έγχυσης εξωγενούς ινσουλίνης σε πειραματόζωα, όπως επίμυες, σκύλους ή κουνέλια^{8,9}.

Μελέτες που έγιναν σε απομονωμένα σπειράματα πειραματόζωων (rats) απέδειξαν την ύπαρξη υποδοχέων ινσουλίνης σ' αυτά¹⁰.

Αυτοραδιογραφικές μελέτες έχουν εντοπίσει τους υποδοχείς αυτούς τόσο στην επιθηλιακή, όσο και στην ενδοθηλιακή πλευρά του σπειράματος. Υποδοχείς ινσουλίνης επίσης έχουν ταυτοποιηθεί και σε καλλιέργειες από μεσαγγειακά κύτταρα επιμύων¹¹. Η κατανομή των υποδοχέων της ινσουλίνης αναγνωρίστηκε και επιβεβαιώθηκε με τη μέθοδο μικροεκτομών τμημάτων από απομονωμένους νεφρώνες κουνελιών σε ερευνητική δουλειά του αείμνηστου Εμμανουήλ και συν¹². Έτσι με τις μελέτες αυτές αποδείχθηκε ότι η σύνδεση της ινσουλίνης ήταν υψηλότερη στα τμήματα του άπω εσπειραμένου (Distal Convoluted Tubule-DCT) και της μυελώδους μοίρας του πεχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle (Medullary Thick Ascending Limb of Henle's Loop-MTAL), ενώ μικρότερη πυκνότητα υποδοχέων βρέθηκε στα τμήματα εγγύς εσπειραμένου (Proximal Convoluted Tubule-PCT), (Proximal Straight Tubule-PST), (Thick Ascending Limb-TAL), και του αθροιστικού σωληναρίου (Cortical Collecting Tubule- CCT και Medullary Collecting Tubule-MCT).

ΣΧΕΣΕΙΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΜΕ ΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ (ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗ, ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ)

Η ιδέα ότι ο μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (ΜΙΕΣΔ), η ιδιοπαθής αρτηριακή υπέρταση και η κεντρικού τύπου παχυσαρκία είναι τα συστατικά ενός γενικευμένου μεταβολικού συνδρόμου, πρωτοδημοσιεύτηκε το 1988 από τον Reaven^{13,14}. Ο ίδιος συγγραφέας ονόμασε

το μεταβολικό αυτό σύνδρομο, “σύνδρομο X” και πρότεινε ότι: α) το σύνδρομο αυτό μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στη γένεση της στεφανιαίας νόσου, β) το βασικό και θεμελιώδες γνώρισμά του είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη και γ) ότι όλες οι υπόλοιπες διαταραχές που εμπεριέχει προκύπτουν από αυτή. Το ίδιο σύνδρομο ο N. Kaplan¹⁵ χαρακτήρισε σαν θανατηφόρο κουαρτέτο “deadly quartet” λόγω της ισχυρής θετικής συσχέτισης που παρουσιάζει με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Αργότερα άλλοι ερευνητές¹⁶ προσέθεσαν στην οικογένεια του συνδρόμου αυτού και τη δυσλιπιδαιμία με αύξηση των τριγλυκεριδίων του ορού και χαμηλά επίπεδα της HDL- χοληστερίνης, ενώ σε μετέπειτα στάδιο προστέθηκαν και διαταραχές στην πηκτικότητα του αίματος, όπως αυξημένα επίπεδα του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) και ψηλά επίπεδα ουρικού οξέος του ορού. Η κατανόηση του συνδρόμου αυτού προϋποθέτει τη βαθύτερη γνώση των μηχανισμών που το διέπουν καθώς και τη μελέτη των συσχετίσεων μεταξύ των διαφόρων χαρακτηριστικών του. Κοινή ρίζα όλων αυτών των παραγόντων σήμερα θεωρείται ότι αποτελεί η αντίσταση ορισμένων ιστών στη δράση της ινσουλίνης (ινσουλινοαντοχή ή ινσουλινοαντίσταση) και η από αυτήν προκύπτουσα υπερινσουλιναίμια¹⁷.

Οι Manicardi και συν.¹⁸ αλλά και εμείς σε μελέτη μας¹ βρήκαμε ότι μη διαβητικοί, ελαφρά υπέρβαροι ασθενείς με ήπια-μέτρια ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση, είχαν αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας, κυρίως όμως σημαντικά ψηλότερα μετά από φόρτωση με γλυκόζη από το στόμα, συγκριτικά με περίπου ίδιου βάρους νορμοτασικούς μάρτυρες, δείχνοντας έτσι μια απευθείας συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ινσουλίνης (μετά 2ωρο από τη δοκιμασία) με την αρτηριακή πίεση. Τέλος και υπερτασικοί χωρίς παχυσαρκία αλλά και οι απόγονοί τους, πριν ακόμη καταστούν υπερτασικοί, αναφέρθηκε ότι παρουσιάζουν σχετική υπερινσουλιναίμια συγκριτικά με όμοιας ηλικίας και βάρους μάρτυρες^{20,21}.

Τα τελευταία χρόνια έχει πάρει αξιοσημείωτη θέση στην παθοφυσιολογία η πιθανότητα ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η αντισταθμιστική υπερινσουλιναίμια προκαλούν την υπέρταση στα σύνδρομα της παχυσαρκίας και του ΜΙΕΣΔ²²⁻³¹. Η υπόθεση αυτή στηρίζεται σε δύο γεγονότα.

Πρώτο, ότι στις διάφορες επιδημιολογικές μελέτες οι υπερτασικοί με παχυσαρκία τείνουν να έχουν πάντοτε υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης συγκριτικά με νορμοτασικούς μάρτυρες, ενώ αρκετές έχουν δείξει και θετική συσχέτιση μεταξύ αρτη-

ριακής πίεσης και επιπέδων ινσουλίνης του πλάσματος²⁸⁻³³.

Δεύτερο, ότι η ινσουλίνη σε οξείες μελέτες έχει πολλαπλές “υπερτασιογόνες” δράσεις στους νεφρούς, στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα και στο καρδιαγγειακό σύστημα. Αν αυτές οι δράσεις συνεχίσουν να ισχύουν και για μακροχρόνιο διάστημα μπορούν να οδηγήσουν την αρτηριακή πίεση σε άνοδο. Η υπερινσουλιναίμια και η αντίσταση στην ινσουλίνη όμως, δεν φαίνεται ότι είναι ο μοναδικός κοινός παθογενετικός μηχανισμός στις διαταραχές που οδηγούν σε μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας. Προτείνεται επίσης η μετατόπιση της καμπύλης πίεσης-νατριούρησης προς τα δεξιά και ότι κυρίως σε αυτήν οφείλεται η αυξημένη επαναρόφηση του νατρίου. Ακόμη, πρόσφατες μελέτες προτείνουν την ενεργοποίηση του ΣΝΣ και τις μεταβολές στις ενδονεφρικές φυσικές δυνάμεις που οφείλονται σε ιστολογικές αλλαγές της μυελώδους μοίρας του νεφρού, ως παράγοντες που παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην παθογένεια της υπέρτασης που προκαλεί η παχυσαρκία³⁴.

Σπείραμα

Η ακριβής λειτουργική σημασία των υποδοχέων της ινσουλίνης στο σπείραμα δεν είναι πλήρως γνωστή. Εφόσον όμως το σπείραμα, κατεξοχήν και πρώιμα προσβάλλεται στο σακχαρώδη διαβήτη, ο οποίος αποτελεί κατάσταση έλλειψης ινσουλίνης ή αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, φαίνεται ότι η απουσία ή η έλλειψη δράσης της ινσουλίνης αποτελεί τον κύριο μηχανισμό της χαρακτηριστικής διαβητικής σπειραματοπάθειας. Αυτή περιλαμβάνει την επέκταση της μεσαγγειακής ουσίας (matrix expansion), αυξημένη σύνθεση κολλαγόνου από τη βασική μεμβράνη του σπειράματος και υπερφυσιολογική σπειραματική διήθηση (GFR), όπως τυπικά βρίσκονται σε πρώιμο εμφάνισης νεανικού τύπου ΣΔ³⁵. Ακόμη, έχει αναφερθεί ότι η ινσουλίνη είναι απαραίτητη για τη σύσπαση του μεσαγγείου που προκαλεί η έγχυση αγγεοτενσίνης II, υποδηλώνοντας έτσι τον επιτρεπτικό ρόλο της ινσουλίνης στην απάντηση των άλλων ορμονών³⁶. Πρόσφατες σειρές μελετών έχουν δείξει ότι τα μεσαγγειακά κύτταρα έχουν υποδοχείς του ινσουλινομορφου αυξητικού παράγοντα (Insulin like growth factor I) IGF-I και πως ο παράγοντας αυτός προκαλεί αύξηση των μεσαγγειακών κυττάρων^{11, 37-39}. Έτσι πολλές δράσεις της ινσουλίνης που έχουν βρεθεί σε παλιότερες μελέτες πιθανόν να οφείλονται στη σύνδεση της ινσουλίνης, όταν αυτή βρίσκεται σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις, με τους

IGF-I υποδοχείς των μεσαγγειακών κυττάρων. Ακόμη τα μεσαγγειακά κύτταρα βρέθηκε ότι εκφράζουν το mRNA του IGF-I, παράγουν και εκκρίνουν IGF-I, γεγονός που πραγματικά δείχνει ότι ο IGF-I είναι ένας αυτοκρινής παράγοντας των μεσαγγειακών κυττάρων του σπειράματος^{37,39}.

Εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (ΕΕΣ)

Μελέτες σε ανθρώπους και σκύλους έδειξαν ότι η ινσουλίνη ελαττώνει την απέκκριση του νατρίου και φωσφόρου με απευθείας δράση της στο νεφρό⁸. Με την τεχνική των μικροπαρακεντήσεων σε σκύλους κατά τη διάρκεια έγχυσης ινσουλίνης με παράλληλη διατήρηση σταθερής της γλυκόζης πλάσματος, αποδείχθηκε ότι η κλασματική επαναρρόφηση του νατρίου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο ήταν μειωμένη, ενώ η κλασματική επαναρρόφηση του φωσφόρου αυξημένη. Επειδή όμως η μεταφορά του νατρίου και του φωσφόρου στο ΕΕΣ είναι προς την ίδια κατεύθυνση σε μία ποικιλία πειραματικών παρεμβάσεων, η παρατηρηθείσα αντίθετη κατεύθυνση μεταβολής στο χειρισμό του νατρίου-φωσφόρου που επιφέρει η ινσουλίνη στο ΕΕΣ φαίνεται μοναδική. Η άλλη γνωστή πειραματική περίπτωση που παρουσιάζει αντίθετη κατεύθυνση μεταβολής στη μεταφορά νατρίου-φωσφόρου στο ΕΕΣ είναι σε καταστάσεις με δίαιτα πολύ χαμηλής περιεκτικότητας ή στερούμενης φωσφόρου. Αυτή η αντιφωσφατουρική δράση της ινσουλίνης πιθανολογείται ότι επάγεται με δύο μηχανισμούς. Πρώτος είναι ότι η ινσουλίνη αυξάνει άμεσα την νατριοεξαρτώμενη επαναρρόφηση του φωσφόρου, όπως έδειξαν μελέτες σε μεμβρανικά κυστίδια από ψηκτροειδή παρυφή επιθηλιακών κυττάρων που προέρχονταν από ΕΕΣ⁴⁰, υποδεικνύοντας έτσι ότι η αυξημένη δραστηριότητα της αντλίας συμμεταφοράς Na-P_i συντελεί τελικά στην αυξημένη επαναρρόφηση του φωσφόρου στο ΕΕΣ. Από την άλλη μεριά σε μελέτες κάθαρσης σε επίμυες αποδείχθηκε ότι η ινσουλίνη ανταγωνίζεται την φωσφατουρική δράση της παραθορμόνης (PTH)⁽⁴¹⁾. Αυτή η αλληλεπίδραση μεταξύ ινσουλίνης και παραθορμόνης φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην αυξημένη επαναρρόφηση του φωσφόρου που προκαλεί η ινσουλίνη.

Σε *in vitro* πειράματα με την τεχνική της απομόνωσης και μικροδιάχυσης τμημάτων από ΕΕΣ κουνελιών βρέθηκε ότι φυσιολογικές συγκεντρώσεις ινσουλίνης στη βασεοπλευρική μεμβράνη του σωληναρίου προκάλεσε διέγερση της επαναρρόφησης όγκου, η οποία ήταν ανεξάρτητη της παρουσίας γλυκόζης και αμινοξέων⁴².

Η ινσουλίνη, τέλος, επηρεάζει και τις μεταβολικές λειτουργίες του ΕΕΣ. Έτσι έχει δείχθει ότι η νεφρική γλυκονογένεση είναι αυξημένη σε σακχαρώδη διαβήτη που προέρχεται από στρεπτοζοτοκίνη και επανέρχεται στα φυσιολογικά με τη χορήγηση ινσουλίνης, αλλά δεν επηρεάζεται από την απλή διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης, ενός γνωστού διεγερτικού παράγοντα της νεφρικής γλυκονογένεσης⁴³.

Ακόμη το ένζυμο-κλειδί του μεταβολισμού της βιταμίνης D στο νεφρό, δηλαδή 1α-υδροξυλάση, καταπιέζεται σε σακχαρώδη διαβήτη επιμύων που προέρχεται από στρεπτοζοτοκίνη και επανέρχεται στα φυσιολογικά με τη χορήγηση ινσουλίνης⁴⁶. Όλα τα παραπάνω δεδομένα υποδηλώνουν μιά άμεση δράση της ινσουλίνης στο ΕΕΣ του νεφρού.

Άπω εσπειραμένο σωληνάριο (ΑΕΣ)

Οι Nakamura και συν.¹² έδειξαν ότι την υψηλότερη πυκνότητα υποδοχέων ινσουλίνης έχουν τμήματα του άπω εσπειραμένου (Distal Convuluted Tubule-DCT) και της μυελώδους μοίρας του πεχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle (Medullary Thick Ascending Limb of Henle's Loop-MTAL). Προς το παρόν, όμως, δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες όσον αφορά τη λειτουργική δράση των υποδοχέων της ινσουλίνης στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο του νεφρού των θηλαστικών και κατά συνέπεια του ανθρώπου. Μελέτες σε επιθηλιακά κύτταρα ουροδόχου κύστης βατράχου, η οποία θεωρείται πειραματικό ανάλογο των αθροιστικών σωληναρίων του νεφρού των θηλαστικών, έχουν αποδείξει ότι η ινσουλίνη αυξάνει τα βραχύβια δυναμικά (short-circuited current), γεγονός που παρέχει ενδείξεις ότι η ινσουλίνη διεγείρει τη μεταφορά του νατρίου⁴⁵⁻⁴⁷. Στις παραπάνω μελέτες αποδείχθηκε η διέγερση από την ινσουλίνη των αντλιών της Na⁺-K⁺ATPάσης και της ανταλλαγής Na⁺-H⁺. Έτσι προεκτείνοντας τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τα παραπάνω πειραματικά δεδομένα στον άνθρωπο, θα μπορούσε να υποθέσει κανείς ότι είναι πιθανό η ινσουλίνη να διεγείρει τη μεταφορά του νατρίου και στο ΑΕΣ και την αγκύλη του Henle.

Α) Άμεσες συνολικές νεφρικές επιδράσεις της ινσουλίνης

Από παλιές μελέτες των De Fronzo και συν.⁶ έγινε γνωστή η οξεία αντινατριουρητική δράση της ινσουλίνης. Οι ανωτέρω ερευνητές που για πρώτη φορά χρησιμοποίησαν συστηματικά την ευγλυκαιμική υπερεινσουλιναίμια ελεγχόμενη τεχνική

(clamp technique) διαπίστωσαν ότι η ινσουλίνη χωρίς να προκαλέσει μεταβολές στο φορτίο της διηθούμενης στο σπείραμα γλυκόζης, στη σπειραματική διήθηση, στη νεφρική αιματική ροή και στα επίπεδα αλδοστερόνης του ορού, ελάττωσε το αποβαλλόμενο νάτριο στα ούρα, κατά 30-40%, ενώ αντίθετα αύξησε την κάθαρση του ελευθέρου ύδατος (CH_2O). Με τεχνικές μικροπαρακέντησεων μεταγενέστερα, βρέθηκε ότι η αντινατριουρητική αυτή δράση της ινσουλίνης εντοπίζεται τόσο στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, όσο και στον άπω νεφρώνα (δηλ. άπω εσπειραμένο και αρθροστικό σωληνάριο)^{6,8,48,49}. Παρόμοιες δράσεις της ινσουλίνης στη μεταφορά του νατρίου παλιότερα είχαν βρεθεί και σε πειραματικές εργασίες *in vitro* με επιθηλιακά κύτταρα αμφιβίων (βατράχων)⁴⁵⁻⁴⁷ αλλά και σε απομονωμένους νεφρούς σκύλων⁵⁰.

Επίσης από μελέτες σε ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (ΙΕΣΔ) βρέθηκε ότι η ελάττωση στη δοσολογία της χορηγούμενης ινσουλίνης οδήγησε σε νατριούρηση, ελάττωση του σωματικού βάρους και παράλληλα ελάττωση της αρτηριακής πίεσης⁵¹. Άλλωστε από πολύ παλιότερα είχε παρατηρηθεί σχετικά αυξημένη νατριούρηση σε άτομα που έκαναν νηστεία, (τα οποία είχαν κατά συνέπεια και πολύ χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης), η οποία επανερχόταν στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από την επανασίτισή τους⁵². Οι Mogensen και συν.⁵³ ανέφεραν ελάττωση της νεφρικής σπειραματικής διήθησης (GFR) και της νεφρικής ροής πλάσματος (RPF) σε ασθενείς με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (ΜΙΕΣΔ) μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης. Οι Christiansen και συν.⁵⁴ επίσης παρατήρησαν ελάττωση της GFR και RPF μετά από χορήγηση ινσουλίνης, διαταραχές οι οποίες στη συνέχεια εξουδετερώθηκαν όταν αποφεύχθηκαν οι αντίστοιχες μεταβολές στη γλυκόζη, και υποστήριξαν έτσι την εμπλοκή του επιπέδου της γλυκόζης ως πρωταρχική μεταβολή και της ινσουλίνης ως δευτερεύουσα, όσον αφορά τις νεφρικές αιμοδυναμικές μεταβολές.

Σε πρόσφατη δική μας εργασία¹⁹ που αφορούσε μελέτη της επίδρασης της ενδογενούς ινσουλίνης στην αρτηριακή πίεση και το ισοζύγιο των ηλεκτρολυτών του ενδοκυττάρου και εξωκυττάρου χώρου, σε 20 υπερτασικά και 16 νορμοτασικά άτομα, παρατηρήσαμε κατά τη δοκιμασία της φόρτωσης με γλυκόζη και τη συνοδό υπερινσουλιναίμια που αυτή προκάλεσε, σημαντική μείωση της διούρησης και νατριούρησης τόσο στους υπερτασικούς, όσο και στους νορμοτασικούς μάρτυρες (33 και 36% αντίστοιχα). Παράλληλα είδαμε μείωση

της καλιούρησης και της φωσφατουρίας σε επίπεδα ανάλογα με τη μείωση της νατριούρησης, τόσο στους υπερτασικούς όσο και στους νορμοτασικούς. Είδαμε όμως, μείωση της ασβεστιούρησης μόνο στους νορμοτασικούς (16%), αφού οι υπερτασικοί είχαν πολύ σημαντική αύξηση της ασβεστιούρησης (60%).

Η άμεση δράση της ινσουλίνης στην επαναρρόφηση του νατρίου στο νεφρό θα μπορούσε να εξηγηθεί από τη διέγερση που προκαλεί στις αντλίες νατρίου-καλίου ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάση}$) και στις αντλίες ανταλλαγής νατρίου-πρωτονίων ($\text{Na}^+\text{-H}^+\text{exchange}$)⁵⁵⁻⁵⁶ των νεφρικών σωληναρίων, που συγκεκριμένα εντοπίζονται στη βασεοπλευρική (basolateral) πλευρά των σωληναρίων η πρώτη και στην ψηφροειδή παρυφή του αυλού η δεύτερη⁴⁸, κυρίως στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Οι ανωτέρω αντλίες είναι άθικτες όσον αφορά τη δραστηριότητά τους στα νεφρικά σωληνάρια, ενώ παρουσιάζουν μείωση ή/και αντίσταση της δραστηριότητάς τους στο επίπεδο των λείων μυϊκών ινών των αρτηριολίων, με αποτέλεσμα και από τις δύο αυτές δράσεις την άνοδο της αρτηριακής πίεσης. Η ινσουλίνη ακόμη εμμέσως επηρεάζει την επαναρρόφηση του νατρίου μέσω δράσης στον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης⁵⁷⁻⁶⁰. Έτσι η έγχυση ινσουλίνης σε σκύλους έχει δείχθει ότι επαυξάνει τη διεγερτική δράση της αγγειοτενσίνης II στην έκκριση της αλδοστερόνης⁶¹. Ακόμη πρόσφατα οι Petrasek και συν.⁵⁷ απέδειξαν ότι η ινσουλίνη έχει άμεση διεγερτική δράση στην έκκριση της αλδοστερόνης από τα κύτταρα της σπειροειδούς ζώνης επιμύων σε *in vitro* μελέτες.

Έτσι τελικά, με την κατακράτηση του νατρίου που προάγει η ινσουλίνη μέσω της αυξημένης επαναρρόφησης του στο νεφρό, προκαλείται τελικά αύξηση του ολικώς ανταλλάξιμου νατρίου και αύξηση του εξωκυττάρου χώρου. Το γεγονός αυτό οδηγεί στη συνέχεια στην αύξηση του όγκου παλμού αλλά και των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων μέσω αύξησης του ενδοκυττάρου νατρίου και δευτερογενώς και του ασβεστίου των λείων μυϊκών ινών των αγγείων (αρτηριόλια). Αυτό πιθανόν συμβαίνει γιατί η αύξηση του εξωκυττάρου χώρου προάγει την παραγωγή του ανασταλτικού της $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ ATPάσης}$ πεπτιδίου (digoxin like factor) που έχει σαν αποτέλεσμα ελάττωση της εξόδου του νατρίου από τον ενδοκυττάρου στον εξωκυττάρου χώρο με σύγχρονη είσοδο του καλίου από τον εξωκυττάρου στον ενδοκυττάρου χώρο, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοκυττάρου νατρίου. Η αύξηση του ενδοκυττάρου νατρίου, προκαλεί δευτερογενή αύξηση του ενδοκυττάρου

ασβεστίου μέσω ελάττωσης της ανταλλαγής ενδοκυττάριου ασβεστίου με το εξωκυττάριο νάτριο (Ca^{++} - Na^+ exchange). Η επακολουθούσα αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου αυξάνει τον τόνο των λείων μυϊκών ινών. Είναι επίσης πιθανό, βάσει εκλεκτικής αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης στο επίπεδο των λείων μυϊκών ινών των αρτηριολίων, να μη διεγείρεται η Na^+ - K^+ ΑΤΡάση με επακόλουθο την αύξηση του ενδοκυττάριου νατρίου και στη συνέχεια ασβεστίου, όπως και παραπάνω αναπτύχθηκε⁶².

Τελευταία, προτείνεται και η υπόθεση ότι η υπερινσουλιναμία προκαλεί υπέρταση μέσω του μηχανισμού τροποποίησης στη νατριοευσαιθησία που προκαλεί. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από τις ακόλουθες παρατηρήσεις: σε επίμνες ευαίσθητους στο αλάτι (Dahl salt-sensitive), η παρατεταμένη χορήγηση ινσουλίνης προκάλεσε αύξηση της αρτηριακής πίεσης και κατακράτηση νατρίου. Το ίδιο όμως δεν συνέβη και με ανθεκτικά στο αλάτι πειραματόζωα (Dahl salt-resistant) ή όταν τα ευαίσθητα στο αλάτι πειραματόζωα βρισκόνταν σε πολύ χαμηλή πρόσληψη αλατιού⁶³. Παχύσαρκοι, υπερινσουλιναμικοί νορμοτασικοί έφηβοι παρουσίαζαν διαφορετική νατριοευσαιθησία συγκριτικά με μη παχύσαρκους. Όμως η νατριοευσαιθησία σχεδόν εξαφανίστηκε, όταν οι παχύσαρκοι ρύθμισαν το σωματικό τους βάρος και κατά συνέπεια μείωσαν την υπερινσουλιναμία τους μετά από κατάλληλη δίαιτα⁶⁴. Η νατριοευσαιθησία, αντίστροφα, συνοδεύεται από υπερινσουλιναμική απάντηση σε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από το στόμα (ΔΑΓ) στη διάρκεια υψηλής διαιτητικής πρόσληψης νατρίου και σε λεπτόσωμους νεαρούς νορμοτασικούς. Η υπερινσουλιναμική όμως απάντηση στη ΔΑΓ αμβλύθηκε όταν οι ίδιοι έλαβαν δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε χλωριούχο νάτριο⁶⁵. Τέλος, πρόδρομες ανακoinώσεις έχουν δείξει ότι και μη παχύσαρκοι ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση είναι πιο ευαίσθητοι στο νάτριο και πιο ανθεκτικοί στην ινσουλίνη σε σύγκριση με λεπτόσωμους νορμοτασικούς μάρτυρες, έτσι ώστε να υποστηρίζεται ότι υπάρχει μιά άμεση συσχέτιση μεταξύ νατριοευσαιθησίας και αντίστασης στην ινσουλίνη⁶⁶.

B) Έμμεσες επιδράσεις της ινσουλίνης στη νεφρική λειτουργία

a) Ινσουλίνη και συμπαθητικό νευρικό σύστημα

Πειραματικά αλλά και κλινικά δεδομένα αποδεικνύουν ότι η ινσουλίνη μπορεί να αυξήσει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ). Φυσιολογικά, η ινσουλίνη προκαλεί

τις μεταγευματικές μεταβολές του ΣΝΣ στους επίμνες, αλλά και στον άνθρωπο. Έτσι έχει βρεθεί ότι ενώ η νηστεία προκαλεί ελάττωση του τόνου του ΣΝΣ, η υπερσίτιση ή ακόμη και η ισοθερμική δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες και λίπος, προκαλούν τη διέγερση αυτού. Από την άλλη πλευρά ο επαγόμενος μέσω της ινσουλίνης μεταβολισμός της γλυκόζης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (εγκέφαλος κλπ) είναι σημαντικός στη ρύθμιση του τόνου του ΣΝΣ που προκαλείται μετά από τη λήψη της τροφής⁶⁷. Οι Berne και συν.⁶⁸ βρήκαν ότι σε υγιείς μη παχύσαρκους εθελοντές η λήψη 100 gr D-γλυκόζης αύξησε σημαντικά τον τόνο του ΣΝΣ στους μύες, πράγμα που εκτιμήθηκε τόσο έμμεσα από την αύξηση των επιπέδων της νοραδρεναλίνης στο πλάσμα, όσο και άμεσα με την ειδική τεχνική της μικρονευρογραφίας (microneurography). Οι παραπάνω ερευνητές αν και διαπίστωσαν σημαντική στατιστικά συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ινσουλίνης πλάσματος και της δραστηριότητας του μυϊκού νευρικού συμπαθητικού τόνου μετά τη λήψη της γλυκόζης, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι και άλλοι πιθανόν επιπρόσθετοι μηχανισμοί δεν θα μπορούσαν να αποκλεισθούν. Αρκετές μελέτες προσπάθησαν να διερευνήσουν εάν και η χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης, όπως πχ. με ευγλυκαιμική clamp τεχνική, προκαλεί ενεργοποίηση και αύξηση του τόνου του ΣΝΣ. Πρώτοι οι Rowe και συν.⁶⁹ έδειξαν ότι στη διάρκεια της υπερινσουλιναμικής ευγλυκαιμικής clamp μελέτης σε νορμοτασικά άτομα, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της νοραδρεναλίνης, αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της συστολικής αρτηριακής πίεσης, άρα έμμεσα και αύξηση του τόνου του ΣΝΣ. Πρέπει όμως να τονισθεί ότι οι παραπάνω μεταβολές σημειώθηκαν με φαρμακολογικές δόσεις ινσουλίνης (δηλ. υψηλές σε σχέση με τα φυσιολογικά επίπεδα). Πιο πρόσφατα οι Mitrakou και συν.⁷⁰ ανακοίνωσαν ότι η έγχυση ινσουλίνης σε δόσεις που δημιουργούν συγκεντρώσεις στα αίμα παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται σε βασικά και μεταγευματικά επίπεδα (δηλ. σε φυσιολογικές τιμές) δεν προκάλεσαν σημαντική μεταβολή στα επίπεδα της νοραδρεναλίνης σε νορμοτασικά άτομα. Άλλοι ερευνητές βρήκαν ότι και σε φυσιολογικά όρια παρατηρείται μια σχεδόν δοσοεξαρτώμενη προς την ινσουλίνη αύξηση των επιπέδων της νοραδρεναλίνης⁷¹. Όμως η πιο πειστική απόδειξη ότι η ινσουλίνη φυσιολογικά διεγείρει το ΣΝΣ, προέρχεται από τις δύο παρακάτω μελέτες.

Πρώτη είναι η μελέτη των Anderson και συν.⁷² οι οποίοι έδειξαν ότι φυσιολογικά επίπεδα ινσου-

λίνης σε λεπτόσωμους νορμοτασικούς, στη διάρκεια ευγλυκαιμικής υπερινσουλιναϊμίας (με clamp τεχνική) προκαλούν σημαντική και δόσοεξαρτώμενη προς τα επίπεδα της ινσουλίνης αύξηση της κυκλοφορούσας νοραδρεναλίνης και του μυϊκού νευρικού συμπαθητικού τόνου όπως αυτός μελετήθηκε με τη μικρονευρογραφία.

Η δεύτερη και πιο πρόσφατη μελέτη των Lembo και συν.⁷³ έδειξε ότι η συστηματική αλλά όχι και η τοπική χορήγηση της ινσουλίνης σε νορμοτασικά άτομα, φθάνοντας όμως σε φυσιολογικά επίπεδα, αύξησε τα επίπεδα της κυκλοφορούσας νοραδρεναλίνης τόσο στη συστηματική όσο και στη βραχιόνια κυκλοφορία. Έτσι η υπερινσουλιναϊμία (μέσα στα φυσιολογικά όρια) μπορεί οξέως να διεγείρει το ΣΝΣ μέσω μηχανισμού επίδρασης επί των τασεοϋποδοχέων (baroreflexors mechanisms) αλλά και μέσω διεγερσης του κεντρικού νεύρωνα^{72,73}.

Τα δεδομένα όμως από μελέτες που έγιναν σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη είναι περιορισμένα. Σε παχύσαρκους ασθενείς με οριακή υπέρταση και ήπιου βαθμού αντίσταση στην ινσουλίνη, βρέθηκε ότι φαρμακολογικά επίπεδα υπερινσουλιναϊμίας αύξησαν σημαντικά τα επίπεδα της κυκλοφορούσας νοραδρεναλίνης, αλλά τα ίδια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε λεπτόσωμους νορμοτασικούς μάρτυρες⁷⁴. Αντίθετα, οι Grassi και συν.⁷⁵ βρήκαν σε νορμοτασικούς, παχύσαρκους ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξημένα βασικά επίπεδα μυϊκής συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας (με τη μέθοδο της μικρονευρογραφίας) και αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούσας νοραδρεναλίνης, με παράλληλη εξασθένηση της μυϊκής συμπαθητικής νευρικής απάντησης στην ενεργοποίηση (διέγερση) και απενεργοποίηση των τασεοϋποδοχέων, συγκριτικά με λεπτόσωμους (άρα και χωρίς αντίσταση στην ινσουλίνη), νορμοτασικούς μάρτυρες. Οι Lembo και συν.⁷³ βρήκαν ότι η αύξηση της νοραδρεναλίνης στη βραχιόνια κυκλοφορία και η ελάττωση της γλυκόζης που προκαλούσε η υπερινσουλιναϊμία, ήταν πιο έντονες στους ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση απ' ό,τι σε νορμοτασικούς μάρτυρες, κατά τη δοκιμασία ευγλυκαιμικής υπερινσουλιναϊμίας. Παρόλη όμως την ενεργοποίηση του ΣΝΣ που πραγματοποιήθηκε κατά την οξεία πρόκληση υπερινσουλιναϊμίας σε λεπτόσωμους νορμοτασικούς^{68,72,76}, σε ασθενείς με οριακή υπέρταση⁷⁷, αλλά και σε ασθενείς με σταθερή ιδιοπαθή υπέρταση^{69,76}, η αρτηριακή πίεση ή δεν μεταβλήθηκε ή αντίθετα σημείωσε ελαφρά πτώση. Αυτό εξηγήθηκε από το γεγονός ότι η ινσουλίνη προκάλεσε αγγειοδιαστολή στη συστηματική αλλά και στη βραχιόνια κυκλοφο-

ρία και ελάττωσε την αγγειοσύσπαση που προκάλεσε η διέγερση του ΣΝΣ μετά από εφαρμογή αρτηριακής πίεσης στο κάτω ημιμόριο του σώματος⁷⁷. Αντίθετα, η ιδιότητα της ινσουλίνης να προκαλεί αύξηση της ροής αίματος στους μύες⁷⁸ και να προκαλεί ελάττωση στο αγγειοσυσπαστικό αποτέλεσμα της νοραδρεναλίνης, βρέθηκε εξασθενημένη σε παχύσαρκους νορμοτασικούς^{79,80}. Επίσης η χορήγηση σωματοστατίνης, η οποία ελάττωσε τα επίπεδα της ινσουλίνης πλάσματος, προκάλεσε ελάττωση στις αγγειακές αντιστάσεις, στη μυϊκή συμπαθητική νευρική δραστηριότητα και στη μέση αρτηριακή πίεση του βραχίονα παχύσαρκων υπερτασικών με αντίσταση στην ινσουλίνη⁸¹. Οι παραπάνω επιδράσεις όμως, εξουδετερώθηκαν μετά από ταυτόχρονη έγχυση εξωγενούς ινσουλίνης.

Συμπερασματικά απ' όλες αυτές τις μελέτες τα δεδομένα είναι ενδεικτικά (χωρίς όμως να είναι και αποδεικτικά) ότι: στα φυσιολογικά άτομα (νορμοτασικά και λεπτόσωμα) με τη διέγερση του ΣΝΣ από την ινσουλίνη αποφεύγεται η εκσημασμένη πτώση της πίεσης που θα προκαλούσε μετά το γεύμα η αγγειοδιασταλτική της δράση, ιδίως στις σπλαχνικές αγγειακές κοίτες⁶⁸ και διεγείρεται η θερμογένεση, έτσι ώστε να περιορίζεται τελικά η αύξηση του σωματικού βάρους και να αποκαθίσταται η ενεργειακή ισορροπία⁶⁷. Στα παχύσαρκα ή διαβητικά, άρα και ινσουλινοανθεκτικά άτομα, η φυσιολογική ή/και αυξημένη διέγερση του ΣΝΣ που προκαλείται από την υπερινσουλιναϊμία, δεν αντισταθμίζεται όπως φυσιολογικά θα έπρεπε λόγω μειωμένης ικανότητας πρόκλησης αγγειοδιαστολής από την ινσουλίνη που παρουσιάζουν. Έτσι ενώ η υπερινσουλιναϊμία δεν αυξάνει την αρτηριακή πίεση στα φυσιολογικά άτομα, μπορεί να προκαλέσει αύξησή της στα παχύσαρκα ή διαβητικά άτομα που παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη.

β) Η επίδραση της ινσουλίνης στις διαμεμβρανικές ιοντικές μετακινήσεις

Η επίδραση της ινσουλίνης στη ρύθμιση των μετακινήσεων των ηλεκτρολυτών εκατέρωθεν των κυτταρικών μεμβρανών είναι φαινόμενο που παρατηρήθηκε από αρκετά παλιά⁸². Αναλυτικότερα οι αντλίες που επηρεάζονται από τη δράση της ινσουλίνης είναι:

Αντλία νατρίου-καλίου (ή αντλία της $Na^+ - K^+$ ATPάσης)

Μελέτες παλαιότερων ετών έδειξαν πως η κύρια δράση της ινσουλίνης στη ρύθμιση των κατιόντων νατρίου και καλίου, είναι μέσω της δράσης

της στην ομώνυμη αντλία της κυτταρικής μεμβράνης ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ΑΤΡάση ή αντλία $\text{Na}^+ - \text{K}^+$). Με την παραπάνω ιδιότητα η ινσουλίνη προκαλεί και υπερπόλωση στην κυτταρική μεμβράνη (δηλ. αυξάνει το δυναμικό ηρεμίας) πράγμα που κατά συνέπεια προκαλεί αυξημένο ενεργειακό απόθεμα, απαραίτητο για διάφορες ιοντικές μετακινήσεις κατά μήκος της μεμβράνης⁸²⁻⁸⁵. Ελαττωμένη δραστηριότητα της αντλίας $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ έχει βρεθεί σε κυτταρικές μεμβράνες από πειραματικά πρότυπα διαβήτη^{86,87} και παχυσαρκίας σε επίμυες^{88,89}.

Σε αποτελέσματα επιδημιολογικής μελέτης που προέρχεται από υπερτασικό πληθυσμό του Ισραήλ⁸⁹ βρέθηκε υπερινσουλιναμία, αύξηση του ενδοκυττάρου Na^+ με παράλληλη ελάττωση του ενδοκυττάρου K^+ σε ερυθρά αιμοσφαίρια, γεγονός που έμμεσα υποδηλώνει τη μειωμένη δραστηριότητα της $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ΑΤΡάσης. Οι διαφορές στα ιόντα αυτά ήταν αφενός μεν μεγαλύτερες στους ασθενείς που είχαν εκτός της υπερινσουλιναμίας και παχυσαρκία, ή παχυσαρκία και υπέρταση, αφετέρου δε συσχετιζόνταν θετικά και στατιστικά σημαντικά με την υπερινσουλιναμία. Το εύρημα αυτό δηλώνει ότι η αντλία $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ στους ασθενείς με υπέρταση ή/και παχυσαρκία γίνεται ανθεκτική στη διεγερτική δράση της ινσουλίνης, διαταραχή που είχε βρεθεί νωρίτερα σε λιποκύτταρα ασθενών με παχυσαρκία και κατά συνέπεια με επιβεβαιωμένη αντίσταση στην ινσουλίνη (90).

Αντλία ανταλλαγής $\text{Na}^+ - \text{H}^+$

Η ινσουλίνη έχει βρεθεί ότι διεγείρει την αντλία ανταλλαγής νατρίου-πρωτονίων της κυτταρικής μεμβράνης (Na^+/H^+ exchanger) που αναστέλλεται από την αμιλορίδη. Μικρές δόσεις της ινσουλίνης (δηλ. φυσιολογικές) προκαλούν έξοδο πρωτονίων από τον ενδοκυττάριο χώρο, με αποτέλεσμα σχετική ενδοκυττάρια αλκάλωση και ταυτόχρονη είσοδο του νατρίου στον ενδοκυττάριο χώρο. Μεγαλύτερες όμως πυκνότητες ινσουλίνης, όπως αυτές που παρατηρούνται σε περιπτώσεις αντίστασης ή εξωγενούς χορήγησης, βρέθηκε ότι προκαλούν ακόμη μεγαλύτερη δραστηριότητα στην αντλία αυτή⁹¹⁻⁹⁵. Η δραστηριότητα της αντλίας αντιμεταφοράς $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ (που βιολογικά αναπαριστά την αντλία ανταλλαγής $\text{Na}^+ - \text{H}^+$) βρέθηκε αυξημένη σε μία μόνο ομάδα από το σύνολο των υπερτασικών. Αυτή δε η αυξημένη δραστηριότητα συσχετιζόταν θετικά με τον αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (BMI), τις αλλαγές στα επίπεδα των λιπιδίων (αυξημένη χοληστερίνη και τριγλυκερίδια και μειωμένη HDL) και του ουρικού οξέος.

Φαίνεται ακόμη ότι αναφέρεται πιθανόν στην ομάδα των υπερτασικών ασθενών που χαρακτηρίζονται μη καλοί τροποποιητές (non-modulating hypertensives) της αιμοδυναμικής του σπειράματος των νεφρών και της παραγωγής αλδοστερόνης από τη φλοιώδη μούρα των επινεφριδίων στις μεταβολές της προσλαμβανόμενης ποσότητας νατρίου. Έτσι φαίνεται ότι οι μεταβολικές αυτές διαταραχές αποτελούν μέρος του μεταβολικού συνδρόμου που είναι στενά συνδεδεμένο με την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Οι μελέτες που έγιναν σε ερυθρά αιμοσφαίρια υπερτασικών έδειξαν ότι η ινσουλίνη είναι ένας κύριος ρυθμιστικός παράγοντας στη δραστηριότητα της αντλίας αντιμεταφοράς $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ και $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ των ερυθρών αιμοσφαιρίων⁹⁶. Ο ακριβής όμως μηχανισμός της ρύθμισης που προκαλεί η ινσουλίνη δεν είναι επακριβώς γνωστός. Μελέτες της κινητικής της ινσουλίνης in vitro είναι ενδεικτικές ότι η δραστηριότητα της μεταφοράς αυτής ρυθμίζεται από το βαθμό της αυτοφωσφορύλωσης των υπολειμμάτων (residues) σερίνης-θρεονίνης του υποδοχέα^{96,97}. Τα ανθρώπινα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι γνωστό ότι έχουν 100-200 υποδοχείς ινσουλίνης. Οι υποδοχείς αυτοί έχουν αποδεδειγμένη δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης, μέσω της οποίας κυρίως δρά η ινσουλίνη, αφού συνδεθεί με αυτούς. Αλλ' όμως είναι πιθανή η επίδραση της ινσουλίνης και σε άλλες κινάσες που περιέχουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Έτσι φαίνεται ότι τα ερυθρά αιμοσφαίρια αποτελούν χρήσιμο πρότυπο κλινικής και πειραματικής μελέτης της επίδρασης της ινσουλίνης στην αντιμεταφορά $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ αφού άλλες ιδιότητες των ερυθροκυττάρων, όπως η μεταφορά της γλυκόζης, η α -1 υπομονάδα της αντλίας νατρίου-καλίου (α -1 sodium-potassium pump unit) και ο μεταβολισμός του γλυκογόνου, δεν ρυθμίζονται από την ινσουλίνη⁹⁶.

Η αντλία ανταλλαγής $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ είναι σύστημα μεταφοράς πανταχού παρόν^{97,98} αφού βρίσκεται σε όλα τα κύτταρα και ρυθμίζει το ενδοκυττάριο pH, τον κυτταρικό όγκο και την αύξηση του κυττάρου, ελέγχοντας την απάντησή του στους διάφορους μιτογόνους και αυξητικούς παράγοντες⁹⁹⁻¹⁰⁴. Επίσης συνδέεται και με τη ρύθμιση του ενδοκυττάρου ασβεστίου. Ουσιαστικός είναι ακόμη ο ρόλος της και στην επαναρρόφηση του Na^+ στο επίπεδο του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου^{105,106}, όπου όσοι παράγοντες προκαλούν τη διέγερση της αντλίας αυτής, με κύριο εκπρόσωπο την αγγειοτενσίνη II και πιθανόν την ινσουλίνη, προκαλούν τελικά κατακράτηση νατρίου.

Η απάντηση μιας ποικιλίας κυττάρων σε διά-

φορες ορμόνες ή αγγειοδραστικούς και αυξητικούς παράγοντες, όπως πχ η ινσουλίνη, αποτελείται από δύο κύρια συστατικά^{107,108}: α) από μια παροδική και οξεία αύξηση του ελεύθερου ενδοκυττάριου ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα που προέρχεται από τη γρήγορη κινητοποίηση του Ca^{++} από το ενδοπλασματικό δίκτυο (και είναι συνδεδεμένη με το σχηματισμό τριφωσφορικής ινοσιτόλης IP3) και β) από την παραγωγή διακυλογλυκερόλης (DAG), η οποία διεγείρει την πρωτεϊνική κινάση C, που με τη σειρά της ενεργοποιεί την αντλία Na^+-H^+ . Ο ρόλος της πρωτεϊνικής κινάσης C σ' αυτή τη σειρά των ενδοκυττάριων αντιδράσεων δεν είναι πλήρως γνωστός. Όμως, θα μπορούσε να σχετίζεται με την εξασθένιση της αύξησης του ενδοκυττάριου ασβεστίου που προκαλούν ορισμένοι αγωνιστές σε ειδικά κύτταρα στόχους^{109,110}. Η ενεργοποίηση της αντλίας Na^+-H^+ μπορεί να γίνει και με μηχανισμούς που αυξάνουν το ενδοκυττάριο Ca^{++} χωρίς την ταυτόχρονη διέγερση της πρωτεϊνικής κινάσης C. Όλες οι παραπάνω παρατηρήσεις που αναφέρουν αυξημένη δραστηριότητα ανταλλαγής Na^+-H^+ είναι παρούσες υπό σύγχρονη αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου. Κάτω από το πρίσμα αυτό μιά αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου στα ερυθρά αιμοσφαίρια θα μπορούσε να διευκολύνει την αντλία αντιμεταφοράς Na^+-Li^{+111} και να διεγείρει την ευαίσθητη στην αμιλορίδη μεταφορά του νατρίου^{112,113}.

Αντλία της Ca^{++} -ATPάσης

Η ινσουλίνη διεγείρει την αντλία του ασβεστίου ή αντλία της Ca^{++} -ATPάσης, προάγοντας την έξοδο των ιόντων ασβεστίου από τον ενδοκυττάριο προς τον εξωκυττάριο χώρο, ενεργητικά δηλαδή με κατανάλωση ATP, προκαλώντας έτσι στις λείες μυϊκές ίνες χάλαση¹¹⁴⁻¹¹⁸. Έχει προταθεί ότι σε καταστάσεις αντίστασης των ιστών στην ινσουλίνη, όπως συμβαίνει σε ασθενείς με παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη ή/και υπέρταση, υπάρχει μειωμένη δραστηριότητα της αντλίας αυτής με τελικό αποτέλεσμα να αυξάνεται το ενδοκυττάριο ασβέστιο. Έτσι έχει βρεθεί σε πολλές μελέτες ελάττωση της δραστηριότητας της Ca^{++} -ATPάσης στα ερυθρά αιμοσφαίρια διαβητικών, όπως και αυτών που παρουσίαζαν διαβήτη και υπέρταση ταυτόχρονα¹¹⁴⁻¹¹⁸. Επίσης σε πειραματόζωα με αντίσταση στην ινσουλίνη βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα ενδοκυττάριου ασβεστίου στα κύτταρα των σκελετικών μυών, στα οστεοκύτταρα και στα ερυθρά αιμοσφαίρια με ταυτόχρονη ελάττωση της δραστηριότητας της Ca^{++} -ATPάσης των αντίστοιχων κυτταρικών μεμβρανών^{114,119,120}.

γ) Ινσουλίνη και αγγειακός τόνος

Εκτός από την έμμεση επίδραση στον αγγειακό τόνο μέσω της διέγερσης του ΣΝΣ που είδαμε παραπάνω, η ινσουλίνη έχει και πολλές άλλες άμεσες ή και έμμεσες δράσεις σ' αυτόν. Αυτές οι σύνθετες αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ινσουλίνης και των άλλων αγγειοδραστικών ορμονών επηρεάζουν τελικά τον αγγειακό τόνο^{121,122}.

Σε νορμοτασικούς εθελοντές η εξωγενής χορήγηση της ινσουλίνης αύξησε την αγγειοσυσταστική απάντηση των αρτηριολίων και των στεφανιαίων αγγείων της καρδιάς, στην έγχυση της νοραδρεναλίνης¹²³ αλλά όχι και της αγγειοτενσίνης II¹²⁴. Αντίθετα η προσθήκη ινσουλίνης *in vitro*, εξασθένησε την αγγειοσυσταστική απάντηση των αγγείων κουνελιού στη νοραδρεναλίνη και την αγγειοτενσίνη II¹²⁵, ενώ προσθήκη της σε καλλιέργειες κυττάρων από λείες μυϊκές ίνες αγγείων οδήγησε σε μείωση της αύξησης του ενδοκυττάριου ασβεστίου, που προκαλούσε η έγχυση αγγειοτενσίνης II ή αντιδιουρητικής ορμόνης^{126,127}. Ο μηχανισμός με τον οποίο η ινσουλίνη εξασθενεί το υπερτασιογόνο αποτέλεσμα της αγγειοτενσίνης II, είναι πιθανόν η αναστολή της κινητοποίησης του ασβεστίου των ενδοκυττάρων αποθηκών, που προκαλεί η αγγειοτενσίνη II, με συνέπεια και την αναστολή της αναμενόμενης αύξησης του κυτταροπλασματικού ασβεστίου στις λείες μυϊκές ίνες¹²⁸. Συγκεκριμένα, η ινσουλίνη αναστέλλει την ευαίσθητη στην τριφωσφορική ινοσιτόλη απελευθέρωση του ασβεστίου από τις ενδοκυττάρειες δεξαμενές του, με τον ίδιο δε μηχανισμό έχει βρεθεί ότι ελαττώνει και την είσοδο του ασβεστίου στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων που προκαλεί και η αντιδιουρητική ορμόνη¹²⁷. Αντίθετα με τα παραπάνω ευρήματα, πρόσφατες μελέτες αναφέρουν αύξηση της έκφρασης των υποδοχέων της ενδοθηλίνης-1 *in vitro*^{129,130} καθώς επίσης και αύξηση των επιπέδων του αγγειοσυσταστικού αυτού πεπτιδίου στην κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της οξείας υπερινσουλιναϊμίας σε ανθρώπους¹²⁹⁻¹³¹. Όλα αυτά, όπως και η διέγερση της Ca^{++} -ATPάσης που προηγούμενως αναφέρθηκε, δείχνουν ότι πιθανόν η άμεση δράση της ορμόνης μπορεί να είναι ελάττωση του αγγειακού τόνου και κατά συνέπεια πτώση της αρτηριακής πίεσης.

δ) Μακροχρόνιες δράσεις της ινσουλίνης στην αγγειακή δομή και το ινωδολυτικό σύστημα

Η ινσουλίνη εκτός από τις επιδράσεις της στα αγγεία μέσω του ΣΝΣ και των διαφόρων διαμεμβρανικών ιοντικών μετακινήσεων έχει και άμεση

επίδραση στην αγγειακή δομή, ιδιαίτερα δε σε μακροχρόνια επίδραση. Συγκεκριμένα έχει αποδειχθεί ότι διευκολύνει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων (proliferation) του μέσου χιτώνα των αγγείων, αφού έχει βρεθεί ότι προκαλεί αύξηση της σύνθεσης του DNA στο τοίχωμα της αορτής αλλά και στις καλλιέργειες κυττάρων από λείες μυϊκές ίνες αρτηριολίων, από βοοειδή και ποντικούς^{130, 131}. Πολλές επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες αποδεικνύουν τη θετική συσχέτιση μεταξύ ινσουλίνης και αγγειακής νόσου. Έτσι οι αθηροσκληρωτικές βλάβες στη μακροαγγειακή νόσο, αλλά και τη στεφανιαία και εγκεφαλική νόσο και την υπέρταση, παρουσιάζουν θετική, ισχυρή και ανεξάρτητη συσχέτιση με την υπερινσουλιναίμια, σύμφωνα με τις μελέτες του Reaven αλλά και την προοπτική μελέτη του Παρισιού^{132,133}.

Έχει βρεθεί πρόσφατα ακόμη ότι η ινσουλίνη προάγει την έκφραση του IGF-I (insulin like growth factor I) σε καλλιέργειες κυττάρων από λείες μυϊκές ίνες αορτής ποντικών¹³⁴. Αλλά και η διέγερση της αντλίας ανταλλαγής $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ που αναλύθηκε προηγουμένως προκαλώντας αύξηση του ενδοκυττάρου νατρίου και σχετική ενδοκυττάρια αλκάλωση, προάγει τη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C και κατ' ακολουθία την έκφραση αυξητικών παραγόντων του πυρήνα (πρωτο-ογκογονίδια *myc, c-fos, ras* κλπ), που οδηγούν σε υπερωροφία των λείων μυϊκών ινών των αρτηριολίων.

Η υπερινσουλιναίμια έχει βρεθεί, τέλος, ότι προάγει την αθηρωμάτωση και την εναπόθεση λιπιδίων στο αγγειακό τοίχωμα μέσω της γνωστής λιπογόνου δράσης της ινσουλίνης, που ασκείται με αύξηση της σύνθεσης των LDL υποδοχέων στα κύτταρα λείων μυϊκών ινών και της δραστηριότητας της HMG-CoA ρεδοκτάσης, που είναι το ρυθμιστικό ένζυμο της σύνθεσης ενδογενούς χοληστερόλης¹³⁵⁻¹³⁷. Ακόμη, η υπερινσουλιναίμια ενοχοποιείται για την ελάττωση της ινωδολυτικής δραστηριότητας του πλάσματος^{132,138-140} που έχει βρεθεί στους υπερτασικούς. Η δράση αυτή εξηγείται επί το πλείστον από την αύξηση των επιπέδων του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου PAI-1 (plasminogen activator inhibitor type-1), ενώ βρέθηκαν περίπου ίδια επίπεδα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου t-PA (tissue type plasminogen activator) σε υπερτασικούς και νορμοτασικούς¹³⁸⁻¹⁴⁰.

ε) Ινσουλίνη, αντίσταση στη ινσουλίνη και μικρολευκωματινουρία

Σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχει δειχθεί ότι αυξημένη απέκκριση λευκωματίνης με τα

ούρα συνυπάρχει μαζί με άλλους παράγοντες κινδύνου^{141,142} και συσχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα τόσο σε διαβητικά¹⁴³ όσο και μη διαβητικά¹⁴⁴ άτομα. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με ΜΙΕΣΔ η ύπαρξη μικρολευκωματινουρίας υποδηλώνει μεγαλύτερο βαθμό αντίστασης των ιστών στην ινσουλίνη^{145,146}. Οι Bianchi και συν.¹⁴⁷ με εργασίες τους έδειξαν ότι ο επιπολασμός της μικρολευκωματινουρίας στους ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση είναι υψηλός (περίπου 30%) και ότι η μικρολευκωματινουρία συσχετίζεται με υψηλά επίπεδα λιποπρωτεΐνης Lp(a), ανώμαλο κινεμάτιο ρυθμό της αρτηριακής πίεσης και υπερινσουλιναίμια απάντηση στη φόρτωση γλυκόζης από το στόμα. Οι ίδιοι ερευνητές απέδειξαν με πρόσφατη μελέτη τους ότι η μικρολευκωματινουρία στην ιδιοπαθή υπέρταση σηματοδοτεί μία εκλεκτική διαταραχή της περιφερικής πρόσληψης γλυκόζης που προκαλείται μέσω της ινσουλίνης και ταυτόχρονα αυξημένη έκκριση ινσουλίνης σε απάντηση ενός δεδομένου φορτίου γλυκόζης¹⁴⁷. Επίσης ότι τα επίπεδα της λευκωματινουρίας είναι ευθέως ανάλογα των επιπέδων της ινσουλίνης και δεν συσχετίζονται με την ινσουλινοευαισθησία καθεαυτή. Πιθανολόγησαν δε ως εξήγηση την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την επακόλουθη διαταραχή της διαπερατότητας του σπειράματος που προκαλεί η υπερινσουλιναίμια, σε συνεργασία βέβαια και με τους υπόλοιπους παράγοντες που επηρεάζουν την σπειραματική αιμοδυναμική και διαπερατότητα (όπως πχ κατεχολαμίνες, αγγειοτενσίνη II, γλουταγόνο, δίαιτα πλούσια σε πρωτεΐνες, ισοζύγιο νατρίου). Κάτω από το πρίσμα αυτό είναι αξιοσημείωτο και το ότι οι νατριοευαίσθητοι υπερτασικοί ασθενείς παρουσιάζουν υψηλότερο βαθμό απέκκρισης αλβουμίνης στα ούρα απ' ότι οι νατριοανθεκτικοί¹⁴⁸. Επιπλέον, όταν νατριοευαίσθητοι ασθενείς έπαιρναν δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε νάτριο αυτοί εμφάνιζαν σημαντική αύξηση του κλάσματος διήθησης, της σπειραματικής πίεσης και του ρυθμού απέκκρισης της αλβουμίνης. Έτσι θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι όταν η ιδιοπαθής αρτηριακή υπέρταση συνδυάζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη και νατριοευαισθησία, η επακολουθούσα υπερινσουλιναίμια προκαλεί κατακράτηση νατρίου, η οποία με τη σειρά της συντελεί σε υψηλότερο βαθμό νατριοευαισθησίας του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης. Άρα η νατριοευαισθησία και η ινσουλίνη, πιθανόν αλληλεπιδρώντας, οδηγούν σε τέτοιες αλλαγές της σπειραματικής διαπερατότητας και αιμοδυναμικής, ώστε να εννοούν και οι δύο μαζί την αλβουμινουρία.

Συμπερασματικά, απ' όλα τα παραπάνω φαί-

νεται ότι η ινσουλίνη, όντας μια αγγειοδιασταλτική και ευεργετική για την αιμοδυναμική του καρδιαγγειακού συστήματος και του νεφρού ορμόνη, σε ορισμένες καταστάσεις, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης (ιδιαίτερα ο ΜΙΕΣΔ), η αρτηριακή υπέρταση της παχυσαρκίας, αλλά και σε αρκετές περιπτώσεις και η ιδιοπαθής υπέρταση, θα μπορούσε να αποβεί επιβλαβής. Αυτή δε η βλαπτική της επίδραση επιτυγχάνεται με την αυξημένη κατακράτηση νατρίου και νερού, την αυξημένη ασβεστιούρηση, την παρατεταμένη διέγερση του συμπαθητικού και τις παθολογικές διαμεμβρανικές ανακατατάξεις των κατιόντων που προκαλεί, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοκυτταρίου νατρίου και ασβεστίου με παράλληλη μείωση του ενδοκυτταρίων ιόντων, αφενός μεν αυξάνουν τον τόνο των λείων μυϊκών ινών των αρτηριολίων και κατά συνέπεια και την αρτηριακή πίεση, αφετέρου δε προκαλούν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, με όλες τις επακόλουθες διαταραχές που αυτή συνεπάγεται στη λειτουργία τόσο του καρδιαγγειακού συστήματος, όσο και των νεφρών. Επιπρόσθετα, μακροχρόνια δρά και με τη γνωστή αυξητική-τροφική και αθηρογόνο δράση της.

SUMMARY

Zebekakis P.E., Lasaridis A.N. The effect of insulin on renal function and arterial pressure: Harmful or not? *Arterial Hypertension 2001; 10: 50-64.*

Insulin, apart from its well-known metabolic effects on muscles, adipose tissue and liver, that is the regulation of carbohydrates, lipids and proteins metabolism, has recently been found to act on cardiovascular system and renal function. In the cellular level, insulin takes part in the regulation of many functions, such as cell proliferation, growth and differentiation or the most important ion transportations through the cellular membrane. Insulin normally stimulates in every cell the pumps of $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, $\text{Ca}^{++}\text{-ATPase}$ και $\text{Na}^+\text{/H}^+$ exchange. In the smooth muscle cell level the stimulation of the first and the second pump causes decrease in intracellular sodium and calcium and, as a result, vasodilatation. On the contrary, $\text{Na}^+\text{/H}^+$ countertransport pump causes increase of intracellular sodium and cytoplasm and alkalinisation which lead in expression or/and increase of the action of various trophic, growth and constrictive cellular factors. In the renal tubular level the stimulation of $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ and $\text{Na}^+\text{/H}^+$ countertransport increase sodium and water retention. Particularly in the kidney, insulin has been proven to increase sodium, potassium, phosphorus and water reabsorption thro-

ugh action on the proximal and distal convoluted tubules while it is possible to increase calcium excretion, at least in hypertensives. In addition, insulin acts on the central nervous system on hypothalamic sympathetic centers and increases peripheral sympathetic drive with all the pathophysiological consequences (heart rate increase, energy deposits consumption, body weight regulation, etc). All the above insulin actions are of great pathophysiological importance for explaining non-insulin-dependent-diabetes (Type 2)-related hypertension, obesity-related hypertension and a big percentage (about 30-40%) of essential hypertension but also for the vasculopathy and nephropathy, which are the major complications of those syndromes. It must also be noted that all those syndromes express insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia and, taken together, form the so-called "metabolic syndrome". In conclusion, while the final insulin action on cardiovascular and renal function is balanced and favorable (sodium retention, sympathetic drive increase and vasodilatation), in cases with insulin resistant state, it is disrupted and converted to harmful for the renal (glomerulus, interstitium) and the cardiovascular system, promoting vascular and renal diseases.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kurokawa K, Fukagawa M, Hayashi M, Saruta T. Renal receptors and cellular mechanisms of hormone action in the kidney. In: Seldin DW, Giebish G, eds. The kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York: Raven Press, 1992: 1360-1372.
2. Lithell H, Pollare T, Berne C. Insulin sensitivity in newly detected hypertensive patients: influence of captopril and other antihypertensive agents on insulin sensitivity and related biological parameters. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (suppl 5): 45-52.
3. Stout RW. Insulin and atheroma: 20-year perspective. *Diabetes Care* 1990; 13: 631-654.
4. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev* 1985; 6: 45-86.
5. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 3: 1595-1606.
6. De Fronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975; 55: 845-855.
7. De Fronzo RA, Fellig P, Ferrannini E, Wahren J. Effect of graded doses of insulin on splanchnic and peripheral potassium metabolism in man. *Am J Physiol* 1980; 238: E421-E427.
8. De Fronzo RA, Goldberg M, Agus ZS. The effect of glucose and insulin on renal electrolyte transport. *J Clin Invest* 1976; 58: 83-90.
9. Liang CS, Doherty JU, Faillace R, et al. Insulin infusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1982; 69: 1321-1336.
10. Kurokawa K, Silverblatt F J, Klein K L, Wang M S, Lerner R L. Binding of 125I-insulin to isolated glomeruli of rat kidney. *J Clin Invest* 1979; 64: 1357-1364

11. *Arnqvist H, Ballermann BJ, King GL.* Receptor for and effects of insulin and IGF-I in rat glomerular cells in culture. *Am J Physiol* 1988; 254: C411-C416.
12. *Nakamura R, Emmanouel DS, Katz AI.* Insulin binding sites in various segments of the rabbit nephron. *J Clin Invest* 1983; 72: 388-392.
13. *Reaven GM.* Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
14. *Reaven GM, Lithell H, Landsberg L.* Hypertension and associated metabolic abnormalities - the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 331: 374-381.
15. *Kaplan NM.* The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-1520.
16. *Salvetti A, Brogi G, Di Legge V, Berninini GP.* The interrelationship between insulin resistance and hypertension. *Drugs* 1993; 46 (suppl 2): 149-159.
17. *Modan M, Halkin H, Almog S, et al.* Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-817.
18. *Manicardi V, Camellini L, Bellodi G, Coscelli C, Ferrannini E.* Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 1302-1304.
19. *Ζεμπεκάκης Π.* Η επίδραση της ενδογενούς ινσουλίνης στην ομοιοστασία των ηλεκτρολυτών στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση. Διδακτορική διατριβή Ιατρικού Τμήματος ΑΠΘ, Αρ Διατρ 923, 1998: 49-74.
20. *Ferrari P, Weidmann P, Shaw S, Giachino D, Riesen W, Allemann Y, et al.* Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia and dyslipidaemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med* 1991; 91: 589-596.
21. *Zavaroni I, Mazza S, Dall'Aglio E, Gaspereini P, Passeri M, Reaven GM.* Prevalence of hyperinsulinemia in patients with high blood pressure. *J Intern Med* 1992; 231: 235-240.
22. *Landsberg L, Krieger DR.* Obesity, metabolism and the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 1989; 2: 1255-1325.
23. *Ferrannini E, Haffner SM, Stern MP.* Essential hypertension: an insulin resistant state. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15(suppl 5): S 18-S 25.
24. *Tuck ML.* Obesity, the sympathetic nervous system and essential hypertension. *Hypertension* 1992; 19 (suppl I): I 67-I 77.
25. *Tuck ML, Sowers J, Dornfield L, Kledzik G, Maxwell M.* The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. *N Engl J Med* 1981; 304: 930-933.
26. *Hall JE.* Hyperinsulinemia: a link between obesity and hypertension. *Kidney Int* 1993; 43: 1402-1417.
27. *DeFronzo RA.* The effect of insulin on renal sodium metabolism. *Diabetologia* 1981; 21: 165-171.
28. *Christlieb AB, Krolewski AS, Warram JH, Soeldner JS.* Is insulin the link between hypertension and obesity? *Hypertension* 1985; 7(suppl II): II 54-II 57.
29. *Lucas CP, Estigarribia JA, Darga LL, Reaven GM.* Insulin and blood pressure. *Hypertension* 1985; 7: 702-706.
30. *Sowers JR, Khoury S, Standley P, Zemel P, Zemel M.* Mechanisms of hypertension in diabetes. *Am J Hypertens* 1991; 4: 177-182.
31. *Modan M, Halkin H, Almog S, et al.* Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 76: 809-817.
32. *Manicardi V, Cannellini I, Bellodi G, Coscelli C, Ferrannini E.* Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 1302-1304.
33. *Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al.* Insulin resistance and hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-357.
34. *Hall JE.* Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity. *Hypertension* 1994; 23: 381-394.
35. *Hostetter TH, Troy JL, Brenner BM.* Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int* 1981; 19: 410-415.
36. *Kreisberg JJ.* Insulin requirement for contraction of cultured rat glomerular mesangial cells in response to angiotensin II: possible role for insulin in modulating glomerular hemodynamics. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 4190-4192.
37. *Aron DC, Rosensweig JL, Abboud HH.* Synthesis and binding of insulin-like growth factor-I by human glomerular mesangial cells *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 68: 585-591.
38. *Conti FG, Striker LJ, Elliott SJ, Andreani D, Striker GE.* Synthesis and release of insulin like growth factor I by mesangial cells in culture. *Am J Physiol* 1988; 255: F1214-F1219.
39. *Conti FG, Striker LJ, Lesniak MA, Mackay K, Roth J, Striker GE.* Studies on binding and mitogenic effect of insulin and insulin like growth factor I in glomerular mesangial cells. *Endocrinology* 1988; 122: 2788-2795.
40. *Hammermann MR, Rogers S, Hansen VA, Gavin JR.* Insulin stimulates Pi transport in brush border vesicles from proximal tubular segments. *Am J Physiol* 1984; 247: E616-E624.
41. *Guntupalli J, Rogers A, Bourke E.* Effects of insulin on renal phosphorous handling in the rat: Interaction with PTH and nicotinamide. *Am J Physiol* 1985; 249: F610-F618.
42. *Baum M.* Insulin stimulates volume absorption in the proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 1987; 79: 1104-1109.
43. *Kida K, Nakajo S, Kamiya F, Toyama Y, Nishio T, Nakagawa H.* Renal net glucose release in vivo and its contribution to blood glucose in rats. *J Clin Invest* 1978; 62: 721-726.
44. *Ikeda K, Matsumoto T, Morita K, et al.* The role of insulin in the stimulation of renal 1,25-dihydroxyvitamin D synthesis by parathyroid hormone in rats. *Endocrinology* 1987; 121: 1721-1726.
45. *Andre R, Grabbe J.* Stimulation by insulin of active sodium transport by toadskin: influence of aldosterone and vasopressin. *Arch Int Physiol Biochim* 1966; 74: 538-540.
46. *Grabbe J, Francois B.* Stimulation par l'insuline du transport actif de sodium a travers les membranes épithéliales du crapaud, *Bufomarinus*. *Ann Endocrinol* 1967; 28: 713-715.
47. *Francois B, M de Gasparo, Grabbe J.* Interaction between isolated amphibian skin and insulin. *Arch Int Physiol Biochim* 1969; 77: 527-530.
48. *Hammerman MR.* Interaction of insulin with the renal

- proximal tubular cell. *Am J Physiol* 1985; 249(18): F1-F11.
49. *Herrera FC, Whittenbury G, Planchart A.* Effects of insulin on short-circuit current across isolated frog skin in the presence of calcium and magnesium. *Biochim Biophys Acta* 1963; 66: 170-172.
 50. *Nizet A, Lefebvre P, Grabbe J.* Control by insulin of sodium, potassium and water excretion by the isolated dog kidney. *Pfluegers Arch Eur J Physiol* 1971; 323: 11-20.
 51. *Tedde R, Sechi LA, Marigliano A, Pala A, Scano I.* Antihypertensive effect of insulin reduction in diabetic hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1989; 2: 163-170.
 52. *Lindeman RD, Adler S, Yiengst MJ, Beard ES.* Natriuresis and carbohydrate-induced antinatriuresis after overnight fast and hydration. *Nephron* 1970; 7: 289-300.
 53. *Mogensen CE, Christensen NJ, Gundersen HJG.* The acute effect of insulin on renal hemodynamics and protein excretion in diabetics. *Diabetologia* 1987; 15: 153-157.
 54. *Christiansen JS, Frandsen M, Parving HH.* The effect of intravenous insulin infusion on kidney function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1981; 20: 199-204.
 55. *Fidelman ML, May JM, Biber TUL, Walington CO.* Insulin stimulation of Na transport and glucose metabolism in cultured kidney cells. *Am J Physiol* 1982; 242: C 21-C123.
 56. *Skott P, Hother-Nielsen G, Braun NE, et al.* Effects of insulin on kidney function and sodium excretion in healthy subjects. *Diabetologia* 1989; 32: 694-699.
 57. *Petrasek D, Tuck ML, Jensen G, Stern N.* Direct and bimodal effect of insulin on aldosterone secretion in rat glomerulosa cells. *Clin Res* 1988; 46: 126 A.
 58. *Himathangkam T, Dluhy RG, Williams GH.* Potassium-aldosterone-renin interrelationships. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 153-159.
 59. *Vierhapper H.* Effect of exogenous insulin on blood pressure regulation in healthy and diabetic subjects. *Hypertension* 1985; 7(suppl II): 49-53.
 60. *Pratt JH, Parkinson CA, Weinberger MH, Duckworth WC.* Decreases in renin and aldosterone secretion in alloxan diabetes: a effect of insulin deficiency. *Endocrinology* 1985; 116: 1712-1716.
 61. *Rocchini AP, Moorhead C, De Remer S, Goodfriend TL, Ball DB.* Hyperinsulinemia and the aldosterone and pressor responses to angiotensin II. *Hypertension* 1990; 15(part 2): 861-866.
 62. *Beretta-Piccoli C, Davies DL, Boddy K, Brown JJ, Cumming AMM, et al.* Relation of arterial pressure with body sodium, body potassium and plasma potassium in essential hypertension. *Clinical Science* 1982; 63: 257-270.
 63. *Tomiyaama H, Kushiro T, Abeta H, et al.* Blood pressure response to hyperinsulinemia in salt-sensitive and salt resistant rats. *Hypertension* 1992; 20: 596-600.
 64. *Rocchini AP, Key J, Bondie D, et al.* The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med* 1989; 321: 580-585.
 65. *Sharma AM, Ruland K, Spies KP, Distler A.* Salt sensitivity in young normotensive subjects is associated with a hyperinsulinemic response to oral glucose. *J Hypertens* 1991; 9: 329-335.
 66. *Rocchini AP, Moorhead C, London M, Antishin K.* Salt sensitivity and insulin resistance [Abstr]. *Circulation* 1990; 82 (III): 87.
 67. *Daly PA, Landsberg L.* Hypertension in obesity and NIDDM. *Diabetes Care* 1991; 14: 240-248.
 68. *Berne C, Fagius J, Niklsson F.* Sympathetic response to oral carbohydrate administration. *J Clin Invest* 1989; 84: 1403-1409.
 69. *Rowe JW, Young JB, Minaker KL, et al.* Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous activity in normal man. *Diabetes* 1981; 30: 219-225.
 70. *Mitrakou A, Mookan M, Boli G, et al.* Evidence against the hypothesis that hyperinsulinemia increases sympathetic nervous system activity in man. *Metabolism* 1992; 41: 198-200.
 71. *Rooney DP, Edgar JDM, Sheridan B, Atkinson AB, Bell PM.* The effects of low dose insulin infusion on the renin angiotensin and sympathetic nervous systems in normal man. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 430-435.
 72. *Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, et al.* Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 2246-2252.
 73. *Lembo G, Napoli R, Capaldo B, et al.* Abnormal sympathetic overactivity evoked by insulin in the skeletal muscle of patients with essential hypertension. *J Clin Invest* 1992; 90: 24-29.
 74. *O 'Harre J, Minaker KL, Meneilly GS, et al.* Effect of insulin on plasma norepinephrine and 3,4-dihydroxyphenylalanine in obese men. *Metabolism* 1989; 38: 322-329.
 75. *Grassi G, Seravalle G, Gennari A, et al.* Obesita, insulino resistenza e sistema nervoso simpatico nell' uomo. [Abstract], XI Congresso Nazionale della Societa Italiana dell' Ipertensione Arteriosa, Roma, 1-2 Ottobre, 1992: p29.
 76. *Natali A, Galvano Q, Santoro D, et al.* Relationship between insulin release, antinatriuresis and hypokalemia following glucose ingestion in normal and hypertensive man. *Clinical Science* 1993; 85: 327-335.
 77. *Anderson EA, Balon TW, Hoffman RP, Sinkey CA, Mark AL.* Insulin increases sympathetic activity but not blood pressure in borderline hypertensive humans. [Abstract] *Hypertension* 1992; 19: 621-627.
 78. *Lembo G, Rendina V, Lamenza F, et al.* Insulin reduces forearm vasoconstriction evoked by reflex sympathetic activation in healthy humans. [Abstract] *Hypertension* 1992; 20: 409.
 79. *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: 1844-1852.
 80. *Baron AD, Brechtel G, Johnson A, Henry D.* Insulin decreases norepinephrine's pressor effect in insulin sensitive but not insulin resistant man. *Hypertension* 1992; 20: 406-407.
 81. *Anderson EA, Gudbjornsdottir S, Elam M, Sellgren J, Mark AL.* Insulin causes vasoconstriction and increases arterial pressure in obese insulin resistant hypertensive humans. [Abstract] *Hypertension* 1992; 20: 409.
 82. *Moore RD.* Effects of insulin on ion transport. *Biochim Biophys Acta* 1983; 737: 1-49.
 83. *Resh MD, Nemenoff RA, Guidotti G.* Insulin stimulation

- of Na,K-Adenosine Triphosphatase-dependent $^{86}\text{Rb}^+$ Uptake in Rat Adipocytes. *J Biol Chem* 1980; 255: 10938-10945.
84. *Herrera FC*. Effect of insulin on short-circuit current and sodium transport across toad urinary bladder. *Am J Physiol* 1965; 209: 819-824.
 84. *Lytton J, Lin JC, Guidotti G*. Identification of two molecular forms of (Na,K)-ATPase in rat adipocytes: Relation to insulin stimulation of the enzyme. *J Biol Chem* 1985; 260: 1177-1184.
 85. *Levy J, Avioli LV, Roberts ML, Roberta ML, Gavin JR*. (Na,K)-ATPase activity in kidney basolateral membranes of non-insulin-dependent diabetic rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1986; 139: 1313-1319.
 86. *El-Seilfi S, Friberg JM, Kinsella JH, Cheng L, Sactor B*. Na-H exchange and Na-dependent transport systems in streptozotocin diabetic rat kidneys. *Am J Physiol* 1987; 252: R40-R 47.
 87. *DeLuise M, Blackburn GL, Flier JS*. Reduced activity of red-cell sodium-potassium pump in human obesity. *N Engl J Med* 1980; 303: 1017-1022.
 88. *Sowers JR, Whitfield LA, Beck F, et al*. Role of enhanced sympathetic nervous system activity and reduced Na, K-dependent adenosine triphosphatase activity in maintenance of elevated blood pressure in obesity: Effects of weight loss. *Clin Sci* 1982; 63: 1215-1245.
 89. *Halkin H, Modan M, Shefi M, Almog S*. Altered erythrocyte and plasma sodium and potassium in hypertension, a facet of hyperinsulinemia. *Hypertension* 1988; 11: 71-77.
 90. *Mott DM, Clark RL, Andrews WJ, Foley JE*. Insulin-resistant Na^+ pump activity in adipocytes from obese humans. *Am J Physiol* 1985; 249 (12): E160-E164.
 91. *Moore RD, Fidelman ML, Seeholzer SH*. Correlation between insulin action upon glycolysis and change in intracellular pH. *Biochem Biophys Res Commun* 1979; 1: 905-910.
 92. *Moore RD, Gupta RK*. Effect of insulin on intracellular pH observed by phosphorus-31, NMR spectroscopy. *Int J Quantum Chem Symp* 1986; 7: 83-92.
 93. *Moore RD*. Stimulation of Na: H exchange by insulin. *Biophys J* 1981; 33: 203-210.
 94. *Putnam RW*. Effect of insulin on intracellular pH in frog skeletal muscle fibers. *Am J Physiol* 1985; 248: C330-C336.
 95. *Pontremalli R, Rivera A, Canessa M*. Insulin and cytosolic Ca^{++} (Cai) modulate the human red cell Na/H exchanger (EXC). [Abstract] *Clin Res* 1991; 39: 192A.
 96. *Canessa M*. Erythrocyte sodium-lithium countertransport: another link between essential hypertension and diabetes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 3: 511-517.
 97. *Canessa M, Falkner B, Hulman S*. Red blood cell Na/H exchanger (EXC) activity is elevated in young hypertensive blacks. [abstract] *Hypertension* 1991; 18: 378.
 98. *Grinstein S, Rothstein A*. Mechanisms of regulation of the Na/H exchanger. *J Membr Biol* 1986; 90: 1-12.
 99. *Seifter JL, Aronson PS*. Properties and physiologic roles of the plasma membrane sodium-hydrogen exchanger. *J Clin Invest* 1986; 78: 859-864.
 100. *Ives HE, Daniel TO*. Interrelationship between growth factor-induced pH changes and intracellular Ca. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 1950-1954.
 101. *Berk BC, Brock TA, Webb RC, et al*. Epidermal growth factor, a vascular smooth muscle mitogen, induces rat aortic contraction. *J Clin Invest* 1985; 75: 1083-1086.
 102. *Aronson PS, Nee J, Suhm MA*. Modifier role of internal pH in activating the Na-H exchanger in renal microvillus membrane vesicles. *Nature* 1986; 299: 161-163.
 103. *Nord EP, Hafezi A, Kaunitz JD, et al*. PH gradient-dependent increased Na-H antiport capacity of the rabbit remnant kidney. *Am J Physiol* 1986; 249 (18): F90-F98.
 104. *Little PJ, Cragol EJr, Bobik A*. Na-H exchange is a major pathway for Na influx in rat vascular smooth muscle. *Am J Physiol* 1986; 251 (20): C707-C712.
 105. *Berk BG, Alexander RW, Brock TA, Gimbrone MA Jr, Webb RC*. Vasoconstriction: a new activity for platelet-derived growth factor. *Science* 1986; 232: 87-90.
 106. *Harris RC, Seifter JL, Lechene C*. Coupling of Na-H exchange and Na-K pump activity in cultured rat proximal tubule cells. *J Physiol* 1986; 251 (20): C815-C824.
 107. *Nord EP, Goldfarb D, Mikhail N, et al*. Characteristics of the Na-H antiporter in the intact renal proximal tubular cell. *Am J Physiol* 1986; 250 (19): F539-F550.
 108. *Rasmussen H*. The calcium messenger system (first of two parts). *N Engl J Med* 1986; 314: 1094-1101.
 109. *Rasmussen H*. The calcium messenger system (second of two parts). *N Engl J Med* 1986; 314: 1164-1170.
 110. *Berk BC, Brock TA, Gimbrone MA Jr, Alexander RW*. Early agonist-mediated ionic events in cultured vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1987; 262: 5065-5072.
 111. *Valone FH, Johnson B*. Modulation of platelet-activating-factor-induced calcium influx and intracellular calcium release in platelets by phorbol esters. *Biochem J* 1987; 247: 669-674.
 112. *Agam G, Hazav P, Livne A*. Elevated intracellular Ca effects Li-Na countertransport in human red cells. [abstract]. *Proc Int Union Physiol Sci* 1986; 26: 543.
 113. *Escobales N, Canessa M*. Ca-activated Na fluxes in human red cells: amiloride sensitivity. *J Biol Chem* 1985; 260: 11914-11923.
 114. *Canessa M, Brugnara C, Escobales N*. The Li-Na exchange and Na-K-Cl cotransport systems in essential hypertension. *Hypertension* 1987; 10 (suppl I): I 4-I 10.
 115. *Levy J, Zemel MB, Sowers JR*. Role of cellular calcium metabolism in abnormalities in glucose metabolism and diabetic hypertension. *Am J Med* 1989; 87 (suppl 6A): 7-16.
 116. *Zemel MB, Johnson BA, Ambrozy SA*. Vascular relaxation. Role of Ca-ATPase. *Am J Hypertens* 1992; 5: 637-641.
 117. *Shaefer W, Priessen J, Mannhold R, Gries AF*. Ca^{++} - Mg^{++} -ATPase activity of human red cells in healthy and diabetic volunteers. *Klin Wochenschr* 1987; 65: 17-21.
 118. *Zemel MB, Bedford BA, Zemel PC, Marwah O, Sowers JR*. Altered cation transport in non-insulin-dependent diabetic hypertension. Effects of dietary calcium. *J Hypertens* 1988; 6: 228-230.
 119. *Bedford-Johnson BA, Sowers JR, Zemel PC, Luft FC, Zemel MB*. Increased sodium-lithium countertransport in black-non-insulin dependent diabetic hypertensives. *Am J Hypertens* 1990; 3: 563-565.

120. *Levy J, Sowers JR, Zemel MB.* Abnormal Ca⁺⁺-ATPase activity in erythrocytes of non-insulin-dependent diabetic rats. *Horm Metab Res* 1990; 22: 138-142.
121. *Stern N, Tuck ML.* Mechanisms of hypertension in diabetes mellitus. In: Laragh JH, Brenner BM (eds). *Hypertension: Pathophysiology Diagnosis and Management.* New York: Raven Press, 1990: 1689-1702.
122. *Tuck ML, Corry D, Trujillo A.* Salt-sensitive blood pressure and exaggerated vascular reactivity in the hypertension of diabetes mellitus. *Am J Med* 1990; 88: 210-216.
123. *Gans ROB, Bilo HJG, Maarschalkerweerd HRJ, Nauta JJP, Donker AJM.* Exogenous insulin augments in healthy volunteers the cardiovascular reactivity to noradrenaline but not to angiotensin II. *J Clin Invest* 1991; 88: 512-518.
124. *Vierhapper H.* Effect of exogenous insulin on blood pressure regulation in healthy and diabetic subjects. *Hypertension* 1985; 7 (suppl II): II49-II53.
125. *Yagi S, Taketa S, Kiyokawa H, et al.* Effect of insulin on vasoconstrictive responses to norepinephrine in rabbit femoral artery and vein. *Diabetes* 1988; 37: 1064-1067.
126. *Standley PR, Zhang F, Ram JI, Zemel MB, Sowers JR.* Insulin attenuates vasopressin-induced calcium transients and a voltage dependent calcium response to rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1991; 88: 1230-1236.
127. *Saito F, Hori MT, Fittingoff M, Tuck ML.* Insulin attenuates agonist-mediated calcium mobilization in cultured rat vascular smooth muscle cells. [abstract]. *Clin Res* 1991; 39: 270A.
128. *O River FJ, De la Rubia G, Feener G, Feener EP, et al.* Stimulation of endothelin-1 gene expression by insulin in endothelial cells. *J Biol Chem* 1991; 266: 23251-23256.
129. *King GL, Goodman AM, Buzngy S, et al.* Receptors and growth promoting effects of insulin and insulin-like growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta. *J Clin Invest* 1985; 75: 1028-1036.
130. *Capron L, Jamet J, Kazandjians S, Housset E.* Growth promoting effects of diabetes and insulin on arteries. *Diabetes* 1986; 35: 973-978.
131. *Wolpert HA, Steen SN, Istfan NW, Simonson DC.* Insulin modulates circulating endothelin levels in humans. *Metabolism* 1993; 42: 1027-1030.
132. *Fontbonne AM, Eschwege EM.* Insulin and cardiovascular disease: Paris prospective study. *Diabetes Care* 1991; 14: 461-469.
133. *Reaven GM.* Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
134. *Murphy LJ, Ghahary A, Chakrabat S.* Insulin regulation of IGF-I expression in rat aorta. *Diabetes* 1990; 39: 657-662.
135. *Stout RW.* Insulin and atheroma: 20-year perspective. *Diabetes Care* 1990; 13: 631-654.
136. *Taskinen MR.* Lipoprotein lipase in diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3: 551-570.
137. *Oppenheimer MJ, Sundquist K, Bierman EL.* Down regulation of high density lipoprotein receptor in human fibroblasts by insulin and IGF-I. *Diabetes* 1989; 38: 117-122.
138. *Sundell B, Nilsson TK, Ranby M, Hallmans G, Hellsten G.* Fibrinolytic variables are related to age, sex, blood pressure and body build measurements: a cross-sectional study in Norsjo, Sweden. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 719-723.
139. *Jansson JH, Johansson B, Boman K, Nilsson TK.* Hypofibrinolysis in patients with hypertension and elevated cholesterol. *J Intern Med* 1991; 229: 309-316.
140. *Cigolini M, Targher G, Seidell JC, et al.* Relationships of blood pressure to fibrinolysis: influence of anthropometry, metabolic profile and behavioural variables. *J Hypertens* 1995; 13: 659-666.
141. *Haffner SM, Stern MP, Kozlowski Gruber MK, et al.* Microalbuminuria: potential marker for increased cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 727-731.
142. *Niskanen L, Uusitupa M, Sarlund H, et al.* Microalbuminuria predicts the development of serum lipoprotein abnormalities favouring atherogenesis in newly diagnosed type-2 diabetic patients. *Diabetologia* 1990; 33: 237-243.
143. *Jarret RJ, Viberti GC, Argyropoulos A, et al.* Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin dependent diabetics. *Diabet Med* 1984; 1: 17-19.
144. *Yudkin JS, Forrest RD, Jakson CA.* Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects: Islington Diabetes Survey. *Lancet* 1988; 2: 530-533.
145. *Groop L, Ekstrand A, Forsblom C, et al.* Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 642-647.
146. *Nosadini R, Solini A, Velussi M, et al.* Impaired insulin induced glucose uptake by extrahepatic tissue is hallmark of NIDDM patient who have or will develop hypertension and microalbuminuria. *Diabetes* 1994; 43: 491-499.
147. *Bianchi S, Bigazzi R, Galvan AQ, et al.* Insulin resistance in microalbuminuric hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 789-795.
148. *Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Sgheri G, Baldari G, Campese VM.* Microalbuminuria in salt-sensitive patients: a marker for renal and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 1994; 23: 195-199.