

Efectos de la suplementación crónica de una dieta hipercalórica sobre parámetros metabólicos y la presión sanguínea en ratas Wistar

Effects of chronic supplementation of a hypercaloric diet on metabolic parameters and blood pressure in Wistar rats

Adriana Guadalupe Hernández Leal¹ <https://orcid.org/0000-0001-6814-0112>

Mónica Lemus Vidal¹ <https://orcid.org/0000-0001-9536-3020>

Adolfo Virgen Ortiz ¹ <https://orcid.org/0000-0002-5277-0715>

Lourdes Belén Montero Villegas² <https://orcid.org/0009-0009-2041-9283>

José Luis Cadenas Freixas³ <https://orcid.org/0000-0003-1351-8821>

Sergio Adrián Montero Cruz^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0002-4776-6236>

Elena Rocés Dorransoro^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-2104-3822>

¹ Universidad de Colima, Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas. Colima, México.

² Universidad de Colima, Facultad de Medicina. Colima, México.

³ Universidad de las Ciencias Médicas "Carlos J. Finlay". Camagüey, Cuba.

*Autores por correspondencia: checo@ucol.mx y rab@ucol.mx.

RESUMEN

Introducción: La obesidad contribuye a la hipertensión por la resistencia insulínica (RI) e hiperinsulinemia, aumento de la actividad adrenérgica y de las concentraciones de aldosterona, retención de sodio y agua e incremento del gasto cardíaco, alteración de la función endotelial, a través de moléculas como

leptina y adiponectina y factores genéticos. La insulina es capaz de modificar mecanismos fisiológicos que pueden conducir tanto a aumento como a disminución de la presión arterial.

Objetivo: Evaluar los efectos del consumo crónico de una dieta alta en grasas y carbohidratos sobre la presión arterial sistólica (PAS) y parámetros metabólicos en ratas Wistar.

Métodos: Se usaron ratas macho de la cepa Wistar de 8 semanas de edad, las cuales se dividieron en 2 grupos, control o no-obesas que consumieron dieta estándar y obesas suplementadas con una dieta alta en grasa y sucrosa al 20% (w/v) *ad libitum* durante 48 semanas. Al final de la intervención de dieta se hicieron las mediciones de la PAS, índice de Lee, glucemia e insulina.

Resultados: Las ratas obesas presentaron una presión arterial sistólica significativamente menor que las ratas control no obesas. Las ratas obesas también presentaron niveles significativamente elevados de insulina en suero sin cambios significativos en los niveles de glucemia.

Conclusiones: La suplementación crónica con dieta rica en grasas y carbohidratos induce obesidad, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y disminución de la presión sanguínea en ratas Wistar.

Palabras clave: Dieta hipercalórica; presión sanguínea; parámetros metabólicos.

ABSTRACT

Introduction: Obesity contributes to hypertension due to insulin resistance and hyperinsulinemia, increased adrenergic activity and aldosterone concentrations, sodium and water retention and increased cardiac output, alterations in endothelial function, through molecules such as leptin. and adiponectin and genetic factors. Insulin is capable of modifying physiological changes that can lead to both an increase and a decrease in blood pressure.

Objective: To evaluate the effects of chronic consumption of a high-fat and high-carbohydrate diet on systolic blood pressure (SBP) and metabolic parameters in Wistar rats.

Methods: Eight-week-old male Wistar rats were divided into 2 groups, control or non-obese rats consuming standard diet and obese rats supplemented with a high-fat, 20% (w/v) sucrose diet ad libitum for 48 weeks. At the end of the diet intervention, SBP, Lee's index, blood glucose and insulin were measured.

Results: Obese rats had significantly lower systolic blood pressure than non-obese control rats. Obese rats also had significantly elevated serum insulin levels without significant changes in blood glucose levels.

Conclusions: Chronic supplementation with high-fat and high-carbohydrate diet induces obesity, hyperinsulinemia, insulin resistance and decreased blood pressure in Wistar rats.

Keywords: Hypercaloric diet; blood pressure; metabolic parameters.

Recibido:

Aprobado:

Introducción

La obesidad es un factor de riesgo para la diabetes mellitus (DM2), síndrome metabólico (SM), enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer. El tejido adiposo visceral se relaciona estrechamente con varios componentes del síndrome metabólico.⁽¹⁾ La obesidad contribuye a la hipertensión por la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, aumento de la actividad adrenérgica y de las concentraciones de aldosterona, retención de sodio y agua e incremento del gasto cardíaco, alteración de la función endotelial, a través de moléculas como leptina y adiponectina y factores genéticos.⁽²⁾ La insulina produce reactividad vascular e hipertensión arterial;⁽³⁾ por el contrario, la

hiperinsulinemia incrementa la actividad simpática en el músculo sin mayor vasoconstricción en la circulación periférica.⁽⁴⁾

De igual manera, la inflamación del tejido adiposo (la obesidad) no está relacionada con la resistencia a la insulina en humanos.⁽⁵⁾ Existe un incremento en la actividad simpática y en el gasto cardiaco durante la hiperinsulinemia en humanos que se atribuye a un reflejo de los barorreceptores debida a la vasodilatación periférica inducida por la insulina.⁽⁶⁾ El trasladar las condiciones de la obesidad con resistencia a la insulina y sus implicaciones en la regulación cardiovascular a largo término requiere de mucha investigación. La insulina, hormona metabólica que regula el metabolismo de la glucosa, tiene efectos fisiológicos sobre los miocitos, hepatocitos y adipocitos en la salud y en la enfermedad. No obstante, los efectos de la insulina en la regulación de la presión arterial no están bien estudiados.⁽⁷⁾ No hay un modelo que pueda imitar todos los rasgos de la hipertensión arterial humana. Por lo tanto, un conocimiento profundo del modelo animal, y el análisis riguroso requerido antes de extrapolar los resultados para los seres humanos, es un desafío, por lo que surge la necesidad de estrechar lazos entre la investigación básica biomédica y la clínica.⁽⁸⁾

Por este motivo se realizó esta investigación en el que se estudia el efecto de la obesidad por suplementación crónica de una dieta hipercalórica en ratas Wistar sobre la presión arterial sistémica y la posible contribución de la hiperinsulinemia en esta variable.

Métodos

En este estudio se utilizaron ratas Wistar macho de 2 meses de edad con un peso corporal entre 200-250 g, las cuales fueron divididas aleatoriamente en 2 grupos, no-obesos o grupo control (sin dieta hipercalórica) y grupo de obesos (con dieta hipercalórica), con una n = 8 por grupo. Las ratas se alojaron en jaulas individuales de lucita en el bioterio del Centro Universitario de

Investigaciones Biomédicas (CUIB) en condiciones de luz-obscuridad 12h/12h, y temperatura de 22-24°C, con libre acceso al agua y alimento. En caso del grupo control fueron alimentados con dieta estándar (13,4 % de grasa, 28,5 % de proteína y 57 % de carbohidratos) a libre demanda durante 48 semanas. Las ratas del grupo de obesas, durante 48 semanas fueron suplementadas con dieta alta en grasa (37,5 % de grasa, 5,5 % de proteína y 57 % de carbohidratos) y agua con sucrosa al 20 % (w/v) ad libitum para inducir la obesidad ⁽⁹⁾ como se ilustra en la línea del tiempo (Figura 1).

El tamaño muestral se calculó con la fórmula para medias de muestras independientes. Se obtuvo una $n = 8$ considerando las pérdidas, con un total de 2 grupos, ($n = 16$ ratas). Las ratas para cada grupo se asignaron al azar antes de iniciar el periodo de intervención con dieta alta en grasas y carbohidratos.⁽¹⁰⁾ Los experimentos se llevaron a cabo en el laboratorio de Neuroendocrinología del Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas (CUIB), de acuerdo con las normas de la Comisión de Bioética y Bioseguridad del Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas (A1-S-8672) y de la Facultad de Medicina (Reg. 2022-03-03) de la Universidad de Colima. Todos los procedimientos se realizaron en Ratas Wistar con estricto apego a la guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio ("Guide for the Care and Use of Laboratory Animals"), y la Norma Oficial Mexicana (NOM-126-SEMARNAT-2000, NOM-062-ZOO-1999 y NOM-033-ZOO-1995).

Determinación del índice de Lee

La obesidad se evaluó mediante el índice de Lee calculado por la raíz cúbica del peso corporal (g) dividido entre la longitud hocico-ano (cm).

Determinación de glucosa en sangre

A ambos grupos de ratas se les tomaron muestras de sangre por corte del extremo distal de la cola. Las concentraciones de glucosa se midieron con tiras reactivas en el glucómetro Accu-Chek Sensor (Roche DC México).

Determinación de la Presión Arterial

La medición de la presión sanguínea se realizó mediante el método de oclusión no invasiva, esto se logró mediante la colocación de un mango ocluidor en la base de la cola de la rata acoplado a un sensor (MRBP System, modelo IITC Life Science). Los experimentos se realizaron en un área tranquila, dando tiempo a que se adaptaran las ratas.⁽¹¹⁾ Previo a la medición de la presión sanguínea las ratas fueron colocadas diariamente 5 min en un inmovilizador cilíndrico para lograr su adaptación y reducir al máximo el estrés.⁽¹¹⁾ Para medir la presión arterial, el manguito de oclusión se infla a 250 mm Hg y se desinfla durante 20 segundos. El manguito del sensor VPR detecta cambios en el volumen de la cola a medida que la sangre regresa a la cola durante el desinflado del manguito de oclusión. Cada sesión de registro consistió en 10 a 15 ciclos de inflación y deflación por serie, de los cuales los primeros 4 ciclos fueron ciclos de "aclimatación" y no se utilizaron en el análisis, pero los siguientes ciclos si se utilizaron.

Determinación de insulina

Se recolectó muestra sanguínea por punción cardiaca de cada uno de las ratas de los dos grupos experimentales y posteriormente se separó el suero. La concentración de insulina en suero se determinó con el kit de ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas; Thermo Fisher Scientific, Invitrogen, Waltham, MA, USA). Los ensayos se realizaron de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes. La intensidad de señal de la reacción medida como absorbancia es directamente proporcional a la concentración de insulina presente en la muestra original.⁽¹²⁾ La concentración de insulina en cada uno de las muestras se calculó a partir de una curva estándar de insulina con un $R^2=0.99$.

Todos los procedimientos de este trabajo se esquematizaron en la figura 1.

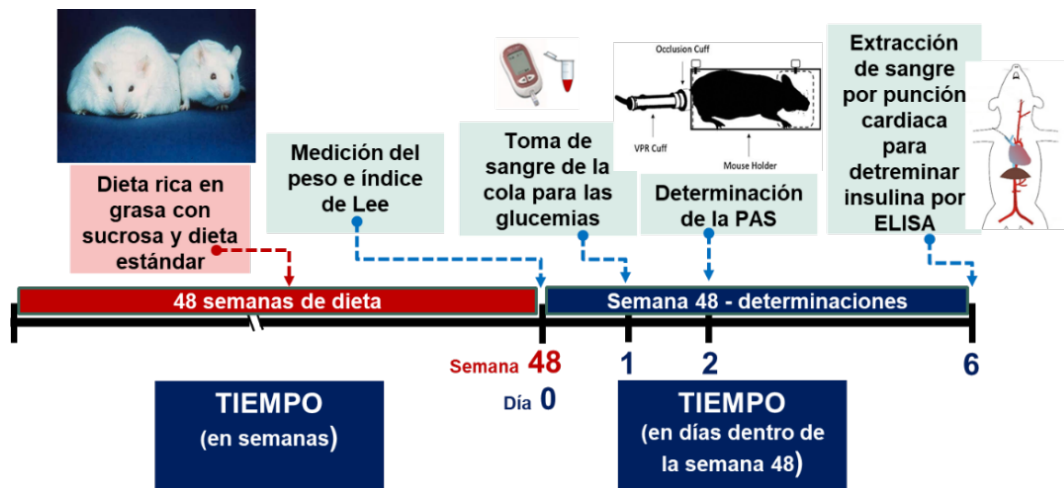


Fig. 1. Línea de tiempo del protocolo utilizado en este trabajo. PAS, presión arterial sistólica.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa GraphPad prism versión 8.0.2. Para analizar la normalidad de los datos se usó la prueba de Shapiro-Wilk, enseguida los grupos fueron comparados mediante la prueba t de Student. El nivel de significancia usado en las comparaciones fue con una $p \leq 0.05$.

Resultados

Para saber si las ratas estaban obesas o no, se realizaron la medición del peso corporal y el índice de Lee en ambos grupos de ratas. La media del peso corporal del grupo de ratas no obesas fue de $451 \pm 7,6$ g, y para el grupo de ratas obesas fue de $645 \pm 12,4$ g. La comparación de los pesos corporales de ambos grupos de ratas mostró una significancia estadística por medio de la prueba t de Student * $p = 0.00001$ (Figura 2A). Además, se midió el índice de Lee que es un indicador fiable de obesidad si éste es mayor a 0,3.⁽¹³⁾ La utilización de esta medida nos muestra en el grupo de ratas no obesas un valor de $0,28 \pm 0,04$, y para el grupo de ratas obesas un valor de $0,35 \pm 0,1$. Este último valor está por

arriba de 0,3, que es el índice señalado para considerar como obesas a las ratas; ⁽¹³⁾ la significancia estadística se realizó por medio de la prueba t de Student * $p= 0.000008$ (Figura 2B)

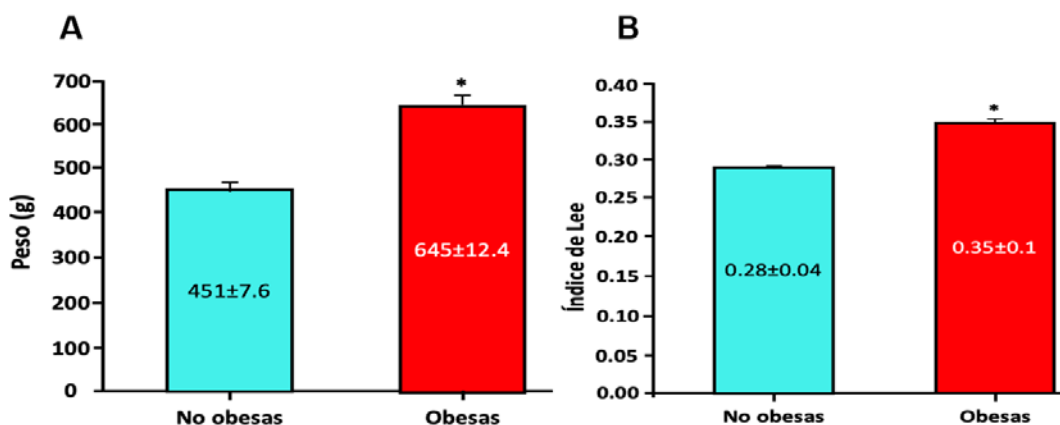


Fig. 2. A) Peso corporal en gramos (g) y **B)** Índice de Lee obtenidos en ambos grupos de ratas. Los valores son medias \pm EEM. La significancia estadística se realizó por medio de la prueba de t de Student. * $p = 0.00001$ (A) y * $p= 0.000008$ (B).

La glucemia se midió en ratas no obesas y obesas dando como resultado los siguientes valores: $86,5 \pm 4,3$ mg/dL; y $82,8 \pm 5,1$ mg/dL respectivamente (Figura 3A). La diferencia de los valores de las glucemias entre los grupos de ratas no fue significativa ($p= 0.12$). También se midió la concentración de insulina en suero en ratas no obesas y obesas y se obtuvieron los siguientes valores: $2,6 \pm 0,8$ ng/mL y $6,9 \pm 1,1$ ng/mL respectivamente (Figura 3B). La diferencia de los valores de la insulina en suero entre los grupos de ratas no obesas y obesas fue significativa ($p= 0.000008$).

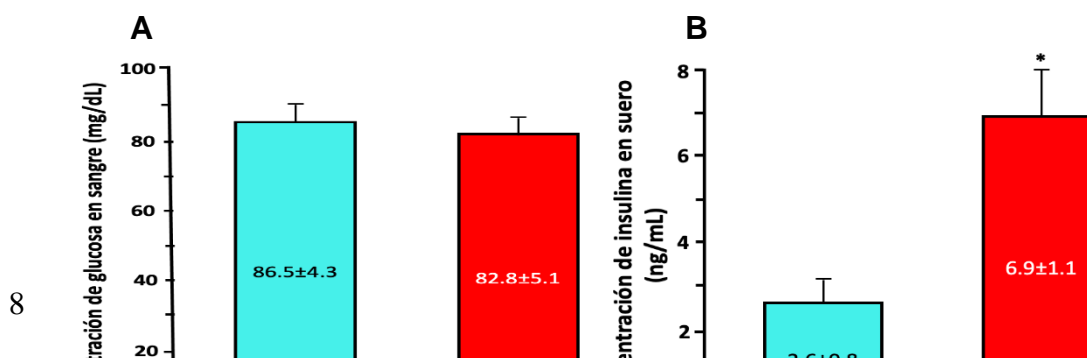


Fig. 3. A) Concentración de glucosa en sangre (mg/dL) y **B)** Concentración de insulina en suero (ng/mL) obtenidas en ambos grupos de ratas. Los valores son medias \pm EEM. La significancia estadística se realizó por medio de la prueba t de Student. $p= 0.12$ (A) y $*p= 0.000008$ (B).

La presión arterial sistólica se midió en ratas no obesas y obesas dando los siguientes valores: $126 \pm 4,3$ mmHg y $113 \pm 7,5$ mmHg respectivamente (Figura 4). La diferencia de los valores de la presión arterial sistólica entre los grupos de ratas fue significativa ($p= 0.047$), siendo menor, paradójicamente, en ratas obesas.

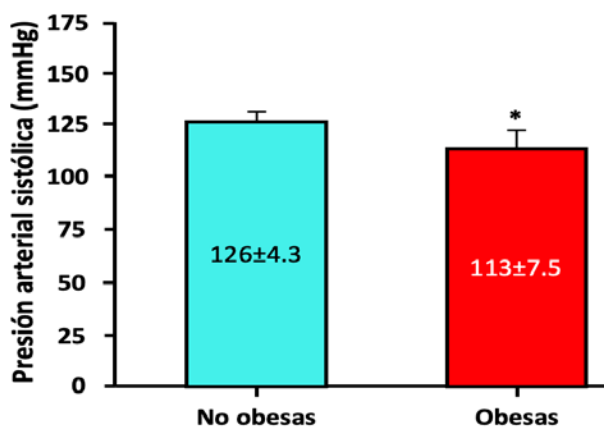


Fig. 4. Presión arterial sistólica (mmHg) obtenida en ambos grupos de ratas. Los valores son medias \pm EEM. La significancia estadística se realizó por medio de la prueba t de Student. $*p= 0.047$.

Discusión

Los resultados obtenidos muestran una disminución de la presión arterial sistólica en ratas obesas comparada con las ratas no obesas, pero también se obtuvo un aumento de insulina en suero en ratas obesas comparadas con las ratas no obesas. La hiperinsulinemia en las ratas obesas sin cambios significativos en la glicemia es un indicador de la existencia de resistencia a la insulina. Sin embargo, esta elevación no se ve reflejada con el aumento en la presión arterial sistólica esperada. De hecho, parece controversial el que la presión arterial sistólica haya estado más elevada en ratas no obesas que en las ratas obesas, como cabría esperarse. La explicación posible a estos resultados pudieran deberse a que la insulina, que en nuestro trabajo está más elevada en las ratas obesas, pudiera causar la disminución de la presión arterial sistólica debido a un efecto vasodilatador de esta hormona a través de la liberación del óxido nítrico en el endotelio ⁽¹⁴⁾ o de la inhibición de la liberación de vasoconstrictores endoteliales como los tromboxanos, lo que estaría provocando una disminución de la resistencia arteriolar periférica, uno de los factores importantes en la regulación de la presión arterial sistémica que en nuestro caso se vio reflejado en una disminución de la presión arterial sistólica.

(15,16)

La disminución en la presión arterial sistólica en nuestro trabajo, también puede deberse al efecto de la insulina sobre los receptores β -adrenérgicos en la aorta de ratas Wistar normotensas que provoca una vasodilatación en estas. ⁽¹⁷⁾ Además, se ha descrito un efecto vasodilatador periférico de la insulina al actuar sobre los receptores α 2-adrenérgicos que incidirá en una disminución de la resistencia arteriolar periférica y, con ello, en una disminución en la presión arterial sistólica. ⁽¹⁷⁾

Un estudio reciente mostró que la hiperinsulinemia produjo un incremento en la actividad nerviosa simpática que no resultó en vasoconstricción periférica,

debido a la acción inhibitoria de la insulina sobre el efecto vasoconstrictor de los receptores α -adrenérgicos y al incremento de la actividad vasodilatadora de los receptores β -adrenérgicos ante la hiperinsulinemia en individuos sensibles a la insulina (es decir, sin resistencia a la insulina), efecto que llevaría más bien a la hipotensión por la hiperinsulinemia.⁽⁴⁾ Un efecto similar fue descrito ya hace tiempo por Lembo *et al.*, en 1997,⁽¹⁴⁾ en el que muestran que la insulina al actuar sobre los receptores alfa2- y beta-adrenérgicos incrementa la liberación de óxido nítrico en el endotelio vascular, lo que provoca una disminución en la resistencia arterial periférica con una disminución subsecuente de la presión arterial sistólica. Otro efecto hipotensor de la insulina descrito es que esta hormona estimula la actividad y el aumento de la expresión de la bomba Na^+/K^+ -ATPasa y con ello la producción de vasorrelajación al hiperpolarizar el músculo liso vascular por salida elevada de los iones sodio y calcio del citosol por vía del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$,^(18,19) este efecto hiperpolarizante inhibe a los canales de calcio operados por voltaje, lo que impide la entrada de este ion a la célula incrementando aún más la hiperpolarización y vasorrelajación.⁽²⁰⁾

Otro efecto vasorrelajante es la activación de las bombas Ca^{2+} -ATPasas por la insulina produciendo una disminución de Ca^{2+} en el citosol por extrusión del Ca^{2+} y por secuestro de este ión en el retículo sarcoplásmico del músculo liso vascular.⁽²¹⁾ La vasodilatación, y con ello la disminución de la presión arterial sistólica observada en nuestras ratas obesas y con insulina sérica elevada, podría deberse a que esta hormona aumenta el consumo de O_2 en el músculo esquelético con la correspondiente vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo en este tejido para suministrar sus necesidades metabólicas.⁽²²⁾ Aunque el grupo de ratas obesas pudieran tener resistencia a la insulina (RI) y desarrollar síndrome metabólico (SM), debido a las elevadas concentraciones de insulina, no podemos establecer este diagnóstico debido a que la glucemia en ayunas en las ratas obesas fue menor que en las ratas no obesas⁽²³⁾ esto significaría más bien una ausencia de RI. Sin embargo, podría suponerse que, con la insulina elevada en ratas obesas, las ratas pudieran tener RI, pero

contrariamente, la presión arterial y la glucemia resultaron más bajas, la primera significativamente y la segunda sin significancia estadística.

Se tienen antecedentes de que la obesidad está asociada con la RI y con disfunción endotelial y vascular, lo que proporciona una explicación parcial de cómo la obesidad puede conducir a la enfermedad cardiovascular.⁽²⁴⁾ Sin embargo, no se han encontrado estudios en los que se vincule la inflamación del tejido adiposo con la RI del tejido adiposo in vivo.⁽⁵⁾ Estos autores estudiaron la relación entre la RI del tejido adiposo con el contenido de macrófagos del tejido adiposo, y encontraron que la inflamación del tejido adiposo (la obesidad) no está relacionada con la RI en humanos.⁽⁵⁾ Esto podría explicar por qué en las ratas obesas no se elevó la presión arterial sistólica, debido quizás a una falta de RI demostrada un poco por la glucemia normal en ratas obesas, inclusive con niveles más bajos, aunque no significativos, que en las ratas no obesas (controles). Otro trabajo similar,⁽²⁵⁾ tampoco encontró cambios en la presión sanguínea en ratas Zucker obesas con altos niveles de insulina plasmática y colesterol en comparación con las ratas controles, a pesar de que la asociación entre obesidad e hipertensión se ha reconocido clásicamente desde hace tiempo.

Los resultados de Espinosa De Ycaza *et al.*, (2022)⁽⁵⁾ y los de Zanchi *et al.*, (1995)⁽²⁵⁾ coinciden con los resultados de este trabajo, respecto a que la PAS no se incrementó en ratas obesas con elevados niveles de insulina en suero. Por otro lado, se reporta que a las 28 semanas la presión arterial sistólica de las ratas obesas es significativamente mayor que la de las ratas delgadas,⁽²⁶⁾ contrario a lo que se encontró en este trabajo. Con base en estas observaciones, Kurtz *et al.*, 1989,⁽²⁶⁾ señalaron que las ratas Zucker obesas podrían considerarse un modelo de obesidad e hipertensión. Sin embargo, nosotros en este trabajo utilizamos ratas de la cepa Wistar. Los resultados de nuestro trabajo nos indican que las ratas Wistar obesas con dieta rica en grasa y sucrosa (sacarosa) presentaron una presión arterial sistólica significativamente menor que las

ratas control no obesas, lo que podría significar que la obesidad no causó resistencia a la insulina ⁽⁵⁾ aunque sí una hiperinsulinemia, y una glucemia menor correspondiente, con efectos hipotensores con respecto a las ratas no obesas.

Como perspectiva se deben realizar más estudios para tener un mayor entendimiento de los mecanismos moleculares y celulares involucrados en la disminución de presión sanguínea en obesidad crónica (1 año o más) en ratas ya que actualmente muchos de los estudios que publican el desarrollo de hipertensión por obesidad no son de larga duración.

Nuestros resultados indican que las ratas Wistar obesas suplementadas por largo tiempo con dieta rica en grasa y sucrosa (sacarosa) desarrollaron hiperinsulinemia sin cambios significativos en la glicemia y presentaron una presión arterial sistólica significativamente menor que las ratas control no obesas.

Referencias bibliográficas

1. Feuerer M, Herrero L, Cicolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nature Medicine*. 2009;15(8),930-939. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.2002>
2. López de Fez CM, Gaztelu MT, Rubio T, Castaño A. Mecanismos de hipertensión en obesidad. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 2004; 27(2): 211-219. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000300006&lng=es&tlng=es.

3. Rebolledo A, Milesi V, Rinaldi G, Grassi A. Insulina, reactividad vascular e hipertensión arterial. *Medicina*. 1996; 56(1). Disponible en:
<https://www.medicinabuenaosaires.com/revistas/vol56-96/5/insulina.htm>
4. Limberg JK, Soares RN, Padilla J. Role of the Autonomic Nervous System in the Hemodynamic Response to Hyperinsulinemia-Implications for Obesity and Insulin Resistance. *Curr Diab Rep*; 2022;22(4):169-175. DOI:
<https://doi.org/10.1007/s11892-022-01456-1>
5. Espinosa De Ycaza AE, Søndergaard E, Morgan-Bathke M, Lytle K, Delivanis DA, et al. Adipose Tissue Inflammation Is Not Related to Adipose Insulin Resistance in Humans. *Diabetes*. 2022;1;71(3):381-393. DOI:
<https://doi.org/10.2337/db21-0609>.
6. McMillan NJ, Soares RN, Harper JL, Shariffi B, Moreno-Cabañas A, Curry TB, et al. Role of the arterial baroreflex in the sympathetic response to hyperinsulinemia in adult humans. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. 2022;322(4),E355–E365.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00391.2021>
7. Zhou MS, Wang A, Yu H. Link between insulin resistance and hypertension: What is the evidence from evolutionary biology? *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6,12. DOI: <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-12>
8. Meneses A, Perez-Garcia G, Ponce-Lopez T, Tellez R, Gallegos-Cari A, Castillo C. Spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model for ADHD: a short overview. *Rev Neurosci*. 2011;22(3):365-71. DOI:
<https://doi.org/10.1515/RNS.2011.024> .
9. Deiliis J, Shah Z, Shah N, Needleman B, Mikami D, Narula V, et al. Visceral adipose inflammation in obesity is associated with critical alterations in regulatory cell numbers. *PLoS One*. 2011;6(1):e16376. DOI:
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016376>.
10. Lemus M, Montero S, Leal CA, Portilla- de Buen E, Luquin S, Garcia-Estrada J, Melnikov V, de Alvarez-Buylla E. Nitric oxide infused in the solitary tract nucleus blocks brain glucose retention induced by carotid chemoreceptor

stimulation. Nitric Oxide. 2011;25(4):387-95. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.niox.2011.09.003>.

11. Wilde E, Aubdool AA, Thakore P, Baldissera L, Alawi KM, Keeble J, Nandi M, Brain SD. Tail-Cuff Technique and Its Influence on Central Blood Pressure in the Mouse. Journal of the American Heart Association. 2017;6(6), e005204.

DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005204>

12. Dupas J, Feray A, Goanvec C, Guernec A, Samson N, Bougaran P, Guerrero F, Mansourati J. Metabolic Syndrome and Hypertension Resulting from Fructose Enriched Diet in Wistar Rats. Biomed Res Int. 2017;2494067. DOI:

<https://doi.org/10.1155/2017/2494067>

13. Rotimi OA, Olayiwola IO, Ademuyiwa O, Balogun EA. Effects of fibre-enriched diets on tissue lipid profiles of MSG obese rats. Food Chem Toxicol. 2012;50(11):4062-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.08.001>.

14. Lembo G, Iaccarino G, Vecchione C, Barbato E, Izzo R, Fontana D, Trimarco B. Insulin modulation of an endothelial nitric oxide component present in the alpha2- and beta-adrenergic responses in human forearm. J Clin Invest. 1997;100(8):2007-14. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI119732>.

15. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. J Clin Invest. 1994;94:1172–1179.

DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI117433>.

16. Manrique C, Lastra G, Sowers JR. New insights into insulin action and resistance in the vasculature. Ann N Y Acad Sci. 2014;1311(1):138-150. DOI:

<https://doi.org/10.1111/nyas.12395>.

17. Gros R, Borkowski KR, Feldman RD. Human insulin-mediated enhancement of vascular β -adrenergic responsiveness. Hypertension. 1994;23:551–555.

DOI: <https://doi.org/10.1161/01.hyp.23.5.551>

18. Tirupattur PR, Ram JL, Standley PR, Sowers JR. Regulation of Na⁺,K⁽⁺⁾-ATPase gene expression by insulin in vascular smooth muscle cells. Am J

Hypertens. 1993 Jul;6(7 Pt 1):626-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajh/6.7.626>.

19. Blaustein MP. Physiological effects of endogenous ouabain: control of intracellular Ca²⁺ stores and cell responsiveness. *Am J Physiol.* 1993 Jun;264(6 Pt 1):C1367-87. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1993.264.6.C1367>
20. Touyz RM, Tolloczko B, Schiffrin EL. Insulin attenuates agonist-evoked calcium transients in vascular smooth muscle cells. *Hypertension.* 1994;23(1 Suppl):I25-I28. DOI: https://doi.org/10.1161/01.hyp.23.1_suppl.i25.
21. Zemel MB. Insulin resistance vs. hyperinsulinemia in hypertension: insulin regulation of Ca²⁺ transport and Ca(2+)-regulation of insulin sensitivity. *J Nutr.* 1995;125(6 Suppl):1738S-1743S. DOI: https://doi.org/10.1093/jn/125.suppl_6.1738S
22. Anderson EA, Mark AL. The vasodilator action of insulin. Implications for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension.* 1993;21(2):136-41. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.hyp.21.2.136>
23. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>.
24. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2006;444(7121):840-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature05482>.
25. Zanchi A, Delacrétaiz E, Taleb V, Gaillard R, Jeanrenaud B, Brunner HR, Waeber B. Endothelial function of the mesenteric arteriole and mechanical behaviour of the carotid artery in rats with insulin resistance and hypercholesterolaemia. *J Hypertens.* 1995;13(12 Pt 1):1463-70. PMID: 8866909.

26. Kurtz TW, Morris RC, Pershadsingh HA. The Zucker fatty rat as a genetic model of obesity and hypertension. *Hypertension*. 1989 Jun;13(6 Pt 2):896-901. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.hyp.13.6.896>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Adriana Guadalupe Hernández Leal, Sergio Adrián Montero Cruz y Elena Rocés Dorronsoro.

Curación de contenidos y datos: Adriana Guadalupe Hernández Leal, Sergio Adrián Montero Cruz y Adolfo Virgen Ortiz.

Análisis formal: Adriana Guadalupe Hernández Leal, Sergio Adrián Montero Cruz, Adolfo Virgen Ortiz y Elena Rocés Dorronsoro.

Investigación: Adriana Guadalupe Hernández Leal, Sergio Adrián Montero Cruz, Adolfo Virgen Ortiz, Lourdes Belén Montero Villegas, Mónica Lemus Vidal, José Luis Cadenas Freixas y Elena Rocés Dorronsoro.

Administrador del proyecto: Elena Rocés Dorronsoro y Sergio Adrián Montero Cruz.

Supervisión: Elena Rocés Dorronsoro y Sergio Adrián Montero Cruz.

Validación: Adolfo Virgen Ortiz y Sergio Adrián Montero Cruz.

Redacción-borrador original: Adriana Guadalupe Hernández Leal, Adolfo Virgen Ortiz y Sergio Adrián Montero Cruz.

Redacción-revisión y edición: Adriana Guadalupe Hernández Leal, Sergio Adrián Montero Cruz, Adolfo Virgen Ortiz, Lourdes Belén Montero Villegas, Mónica Lemus Vidal, José Luis Cadenas Freixas y Elena Rocés Dorronsoro.