

Palabras clave

Hipertensión arterial, insulina, síndrome metabólico, hipotálamo, endotelio.

Abreviaturas utilizadas

Ang II: angiotensina II
ATP III: *Adult treatment panel III*
COX: ciclooxigenasa,
HDL: lipoproteína de alta densidad
HTA: hipertensión arterial
HVM: hipotálamo ventromedial
IDF: Federación Internacional de Diabetes
MAPK: proteína cinasa activada por mitógenos
NO: óxido nítrico
NPr-C: receptor de depuración de péptidos natriuréticos
PA: presión arterial
PI3K: fosfatidilinositol-3-cinasa
SHR: ratas espontáneamente hipertensas
SM: síndrome metabólico
SNC: sistema nervioso central
SNS: sistema nervioso simpático
WHO: Organización Mundial de la Salud

Síntesis Inicial

1. Se denomina síndrome metabólico a un conjunto de factores de riesgo cardiovascular que incluye diabetes, obesidad, dislipidemia e hipertensión arterial, que suelen aparecer con frecuencia en la práctica clínica.
2. La resistencia a la insulina puede ser definida como la incapacidad de esta de producir sus numerosos efectos, aun en presencia de una secreción normal de las células β .
3. Estudios clínicos demuestran que dos tercios de la prevalencia de hipertensión arterial son atribuibles a la obesidad. Además, estudios experimentales muestran que el exceso de peso incrementa la presión arterial.
4. En el modelo experimental de sobrecarga de fructosa en la rata se encontraron alteraciones a nivel hipotalámico del sistema nervioso simpático, así como también modificaciones en la secreción de sustancias vasoactivas endoteliales.

Síndrome metabólico

Se considera que entre un 20 y 25% de los adultos lo padece, dependiendo del país considerado. Su incidencia se incrementa con la edad y, en el rango superior a los 50 años, el porcentaje llegaría al 40% en Estados Unidos y al 30% en Europa.

En 1988, Gerald Reaven sugirió que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria aumentaban

la probabilidad de que individuos no diabéticos desarrollaran intolerancia a la glucosa, aumento de la PA, altos niveles de triglicéridos plasmáticos y baja concentración de HDL-colesterol.¹ La aparición de este grupo de alteraciones, denominados síndrome X, aumentaba el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en estos pacientes.

Los individuos insulinoresistentes, capaces de secretar suficiente insulina como para mantener la tolerancia a la glucosa en niveles normales, no desarrollan diabetes de tipo 2.

Sin embargo, la hiperinsulinemia compensatoria actúa sobre tejidos que presentan una sensibilidad a la insulina normal, y predisponen al desarrollo de hipertensión esencial.²

Reaven propuso que la resistencia a la insulina podría ser el factor causante del síndrome. Posteriormente a su presentación, se han sumado otras alteraciones, tales como un estado proinflamatorio y protrombótico crónico, lo que hace más compleja su definición.

El SM ha sido ampliamente aceptado como una herramienta sencilla para la detección temprana de diabetes de tipo 2 y enfermedad cardiovascular. La población que lo sufre duplica el riesgo de desarrollar patologías cardiovasculares y quintuplica el de diabetes de tipo 2. Sin embargo, debido al desconocimiento de muchos de los mecanismos fisiopatológicos que conducen a su aparición y a definiciones conceptuales poco claras, el SM continúa siendo fuente de controversias médicas.

Definiciones

A través de los años se han propuesto diversas definiciones para el SM, poniendo énfasis en la resistencia a la insulina o en la obesidad visceral. Existen tres principales, que son la de la WHO, la del informe del ATP III y la de la IDF.

De acuerdo con la definición de WHO (1999) el SM está presente en una persona con diabetes, hiperglucemia en ayunas, tolerancia a la glucosa alterada o resistencia a la insulina más dos de los siguientes criterios: relación cintura-cadera >90 cm para hombres y >85 cm para mujeres, triglicéridemia ≥ 150 mg/dl o colesterol HDL <35 mg/dl para hombres y <39 mg/dl para mujeres, excreción urinaria de albúmina >20 $\mu\text{g}/\text{min}$ y PA $\geq 140/90$ mmHg (fig. 48-1).

El ATP III definió en 2005 al SM como presente si se cumplen tres de las siguientes alteraciones: circunferencia de cintura adaptada según etnias y regiones;³ triglicéridemia ≥ 150 mg/dl, colesterol HDL <40 mg/dl para hombres y <50 mg/dl para mujeres, PA $\geq 130/85$ mm Hg y glucemia ≥ 100 mg/dl. A su vez, la IDF propuso una nueva definición basada en criterios clínicos. Esta presenta modificaciones de las dos anteriores definiciones y pone un mayor énfasis en la obesidad visceral como la característica principal del SM.

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina puede ser provocada por diversas causas, tanto genéticas como adquiridas. En la mayoría de los casos se debe a disfunciones en mecanismos celulares alejados de la interacción entre la insulina y su receptor. Las alteraciones metabólicas derivan de la interacción entre los efectos de la resistencia a la insulina, localizados principalmente en el músculo y el tejido adiposo, y el impacto adverso de la hiperinsulinemia compensatoria sobre el resto de los tejidos, que conservan una normal sensibilidad a la hormona.

La insulina es la hormona anabólica más potente de nuestro organismo que, además de su papel fundamental en el

metabolismo de glucosa, lípidos y proteínas, también influye en el crecimiento y diferenciación celular y en la función endotelial. Esta variedad de acciones contribuye a explicar la heterogeneidad clínica del SM.

La insulina ejerce sus efectos biológicos a través de la unión a un receptor específico.⁴ La capacidad del receptor de autofosforilarse y de fosforilar sustratos intracelulares es crucial para obtener las respuestas a la hormona. La unión de la insulina a la subunidad α de su receptor produce cambios conformacionales en este y la estimulación de la actividad intrínseca de tirosina cinasa de la subunidad β , la cual, a su vez, desencadena la cascada de señalización. La transfosforilación de diversos sustratos, especialmente el sustrato del receptor de insulina por parte del receptor, conduce a la activación de la cascada de señales intracelulares que producen las acciones de la insulina. Dos de las principales vías de señalización activadas por la unión de la hormona son la de la de MAPK y la de la PI3K. Esta última interviene en las acciones metabólicas de la hormona sobre el glucógeno, síntesis y degradación de proteínas, vasodilatación y efectos antiinflamatorios. Se ha comprobado que esta vía se encuentra por encima de la traslocación del transportador de glucosa GLUT 4, a través de la cual la insulina promueve la incorporación de glucosa por los tejidos muscular y adiposo. Por su parte, la vía de la MAPK se asocia con el crecimiento y proliferación celular, la disminución de la producción de NO y efectos procoagulantes.

Hipertensión arterial en el síndrome metabólico

En los últimos años, la prevalencia de la obesidad ha aumentado de manera notable en las sociedades occidentales

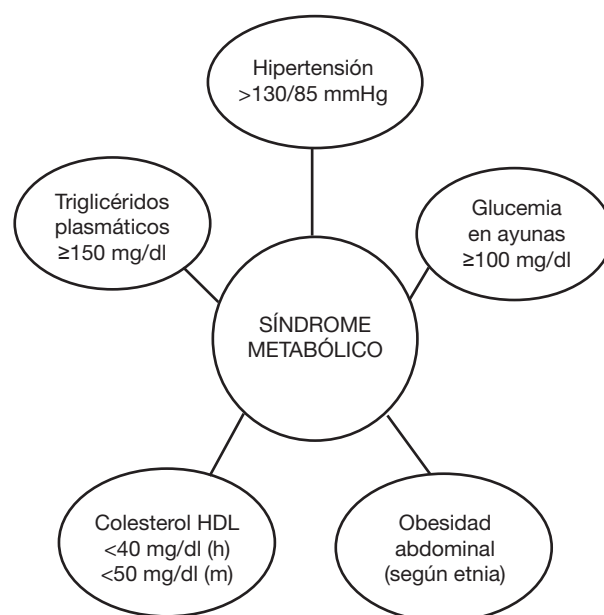


Figura 48-1: La presencia de por lo menos tres de estas cinco alteraciones determina la presencia del síndrome metabólico.

o con esa influencia cultural. Este fenómeno resulta particularmente relevante debido a la asociación entre obesidad, HTA y enfermedad cardiovascular.

El aumento de la masa del tejido adiposo produce una mayor secreción de sustancias que modifican la resistencia periférica y el volumen minuto, como el angiotensinógeno, precursor de la Ang II; la leptina, hormona que actúa a nivel hipotalámico activando el SNS; y el NPr-C, el que disminuye la concentración de esos péptidos que tienen un efecto vasodilatador (fig. 48-2). Se observa además una disminución de los niveles de adiponectina, hormona con efectos beneficiosos que regula la homeostasis de la glucosa y el catabolismo de los ácidos grasos.

En el caso particular de la HTA asociada al SM, hasta el presente no ha sido posible identificar ningún agente antihipertensivo que exhiba una superioridad de efecto en cuanto a la reducción de la PA. De todos modos, las guías internacionales vigentes recomiendan, para pacientes con SM, la utilización como monoterapia inicial de los inhibidores de la enzima convertidora de Ang II, antagonistas de los receptores AT1 para Ang II o bloqueantes cálcicos. Por el contrario, no se recomienda la utilización de β -bloqueantes o diuréticos en dosis altas, debido a que se los ha asociado a aumento de peso y alteraciones en la sensibilidad a la insulina.

Modelos animales para el estudio del síndrome metabólico

Debido a la naturaleza multifactorial del SM, hasta el momento no se ha logrado contar con un único modelo animal que represente de manera total a esta patología en los pacientes.

Uno de estos modelos es el de las ratas Zucker obesas, modelo de obesidad genética en el cual se encuentra una mutación del gen *fa*. Los animales homocigotas se vuelven muy obesos a partir de la tercera semana de vida; asimismo, presentan niveles muy elevados de leptina y ghrelina, lo que podría influir en su aumento de peso. Además, las ratas Zuc-

ker presentan otras alteraciones endócrinas, por lo que resultan un modelo válido para el estudio de la resistencia a la insulina y el SM, ya que muestran dislipidemia, intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia.

Otro de los modelos experimentales es el de las SHR, especialmente aquellas cepas como las denominadas ratas Koletsky que agregan obesidad franca, hiperlipidemia y nefropatía a las características de las SHR (hipertigliceridemia y obesidad abdominal).⁵

Finalmente, otro modelo muy utilizado es la rata con sobrecarga oral de fructosa, que presenta un incremento de la PA sistólica y desarrolla algunas de las características del SM, como resistencia a la insulina y dislipidemia. Dado que este no produce aumento del peso corporal, es útil para estudiar la relación entre las alteraciones metabólicas y la HTA, independientemente de la influencia de la obesidad o factores genéticos.

Sobrecarga de fructosa

El metabolismo de fructosa difiere del de glucosa y se produce a través de un mecanismo independiente de la insulina. Después de la ingestión, la fructosa se absorbe rápidamente en el intestino a través de un transportador específico, el GLUT5. En el hígado, la fructosa es metabolizada a intermediarios que pueden entrar a la vía de la gluconeogénesis para ser convertidos en glucosa o triglicéridos. Por lo tanto, el alto consumo de este monosacárido actúa como una fuente no regulada de la producción de triglicéridos. La fructosa es utilizada comercialmente como endulzante (jarabe de alta fructosa) y sustituye a la glucosa y la sacarosa en la preparación de postres, condimentos y bebidas carbonatadas.

En este modelo experimental, la resistencia a la insulina contribuye a la disfunción endotelial, la cual a su vez participa en el desarrollo de HTA a través del incremento de la resistencia periférica. Se han propuesto diversos mecanismos para explicar la relación entre resistencia a la insulina e hiperinsulinemia con la HTA, como una activación permanente del SNS, un incremento en la producción de sustancias vasoconstrictoras, como endotelina 1, Ang II y tromboxano y una disminución de la relajación vascular dependiente del endotelio. Asimismo, también se ha observado una menor producción de agentes vasodilatadores, tales como el NO y la prostaciclina.⁶ Están demostradas las alteraciones en la producción de prostanoideos vasodilatadores, como la prostaciclina y la prostaglandina E₂. Estos compuestos vasoactivos, derivados del ácido araquidónico por acción de la COX, se encuentran disminuidos en los animales con sobrecarga de fructosa, y el tratamiento con antagonistas del receptor AT1, como el losartan, previene esta alteración, lo que podría ser uno de los mecanismos por los cuales previene la elevación de la PA.⁷ La expresión de COX-2 y NO sintetasa-2 está reducida en este modelo experimental.

Otro factor de importancia en el desarrollo de HTA en la resistencia a la insulina es el estrés oxidativo, que se produce cuando se altera el equilibrio entre factores prooxidantes y los mecanismos de defensa antioxidante, a favor de los pri-

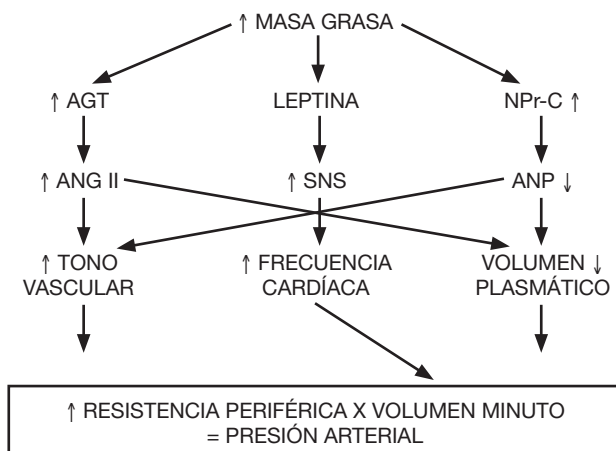


Figura 48-2: Factores producidos por el tejido adiposo que modifican la presión arterial.

AGT: angiotensinógeno; ANP: péptido natriurético tipo A.

meros, lo que causa injuria tisular por acción de especies reactivas de oxígeno. Se ha demostrado una relación entre este estado y la reducción de la producción de vasodilatadores, incremento de la de vasoconstrictores y de la inactivación del NO (fig. 48-3).⁸

Hiperinsulinemia y sobreactivación del sistema nervioso simpático en el síndrome metabólico

Desde hace varias décadas se plantea que el incremento de los niveles circulantes de insulina se asocia a un incremento de la actividad del sistema nervioso simpático. En su modelo teórico, Landsberg y Young⁹ propusieron, a fines de la década del '70, la existencia de un núcleo hipotalámico respondedor a glucosa e insulina ubicado inicialmente en el HVM que, en condiciones de ayuno, se encontraría libre de estímulos ante los bajos niveles de insulina. Esta región estaría conectada con el centro simpático bulbar mediante eferencias inhibitorias hacia este último, por lo que en condiciones de ayuno existiría un tono simpato-inhibitorio proveniente de neuronas ubicadas en el HVM que, en última instancia, sería responsable de la baja actividad simpática presente en el ayuno. En el estadio posprandial (o en la resistencia a la insulina) los niveles elevados de glucosa e insulina envían una señal a las neuronas localizadas en el HVM, que tiene como efecto final el bloqueo de la vía inhibitoria hacia el centro simpático bulbar. De este modo, la ausencia de inhibición sobre el centro bulbar libera la actividad de este, lo que lleva al incremento de la actividad simpática observada tras la sobrealimentación o en la obesidad (fig. 48-4).

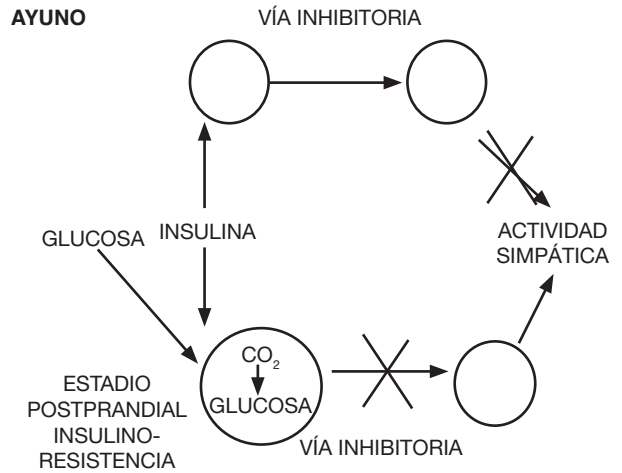


Figura 48-4: Papel de la insulina y la glucosa en la regulación central de la actividad simpática.

Sobre la base de esta teoría, en los últimos treinta años se han realizado gran cantidad de estudios tendientes a evaluar la relación entre la hiperinsulinemia y la activación del SNS. Sin embargo, si bien existe consenso en que la hormona es capaz de estimular a aquel mediante un mecanismo central, la información referente al patrón regional de activación que produce es contradictoria en la bibliografía; existen estudios que no encuentran incrementos en la actividad simpática renal en respuesta a insulina, actividad que suele encontrarse incrementada en la obesidad. Los estudios realizados en modelos experimentales quizá sean los principales sostenedores de la hipótesis insulínica de la HTA en el SM. Por ejemplo, en la sobrecarga de fructosa se observó que tanto la reducción de la insulinemia como la simpatectomía evitaban el incremento de la PA, comúnmente evidenciado en este modelo experimental, lo que sugiere que la hiperinsulinemia era la responsable del incremento de la actividad simpática y que la activación simpática producía HTA. Con posterioridad, se han demostrado cambios en el control central de la actividad simpática y de la PA en este modelo, apoyando la hipótesis inicial de Landsberg de que la insulina ejerce sus efectos simpato-excitatorios a través del hipotálamo.⁹

A pesar de estos conceptos teóricos y evidencias experimentales indirectas, en las últimas décadas han surgido controversias respecto de los efectos centrales directos de la insulina sobre el control de la PA. Mientras que existe abundante evidencia que apoya una acción prohipertensiva de esta hormona actuando a nivel periférico, sus efectos sobre el control central de la PA continúan sin ser del todo determinados. En efecto, en la literatura pueden encontrarse datos que apoyan tanto la existencia de efectos presores, depresores o incluso neutrales de la insulina administrada a nivel del SNC sobre el control de la PA, lo que sugiere que las respuestas hemodinámicas a la insulina dependerían de varias condiciones para que se produzcan. Por otra parte, se ha reportado que esta hormona es capaz de estimular al SNS a nivel cerebral, mediante un mecanismo dependien-

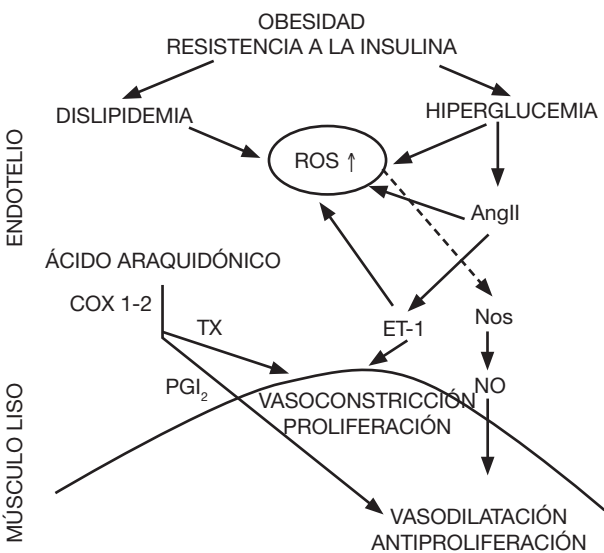


Figura 48-3: Efecto del aumento de las especies reactivas del oxígeno (ROS) producido como consecuencia de la resistencia a la insulina sobre la interacción entre el endotelio y el músculo liso vascular. ET-1: endotelina-1; TX: tromboxano; PGI₂: prostaciclina; NO: óxido nítrico sintetasa

te del sistema renina-Ang II y de las vías de señalización intracelulares de la PI3K-Akt/proteína cinasa B y Ras/Raf MAPK (ambas vías involucradas en los efectos centrales de la Ang II). Coincidiendo con estos antecedentes, se ha demostrado que, mientras que la administración de insulina a nivel del SNC no modifica de forma aguda la PA en roedores, potencia los efectos presores de la Ang II mediante un mecanismo mediado por la activación de la vía de MAPK, sugiriendo que este efecto potenciador de la Ang II podría ser responsable del incremento de la actividad simpática y de la PA que suele acompañar a los estados de hiperinsulinemia.⁹

En conclusión, tanto en los pacientes como en los modelos experimentales de síndrome metabólico existen mecanismos centrales y periféricos en los que la resistencia a la insulina produce modificaciones en la presión arterial.

Bibliografía sugerida

1. Reaven, G.M. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
2. Reaven, G.M. Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences. *J Clin Hypertens* 2011; 13: (4) 238-243).
3. Alberti, K.G.M.M.; Eckel, R.H. y col. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation* 2009; 120: 1640-1645.
4. Gallagher, E.J.; Le Roith, D. y Karnieli, E. The metabolic syndrome: from insulin resistance to obesity and diabetes. *Endocrinol Metab Clin Am* 2008; 37: 559-579.
5. Alexandre, A. y Castro, M.M. Experimental rat models to study the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2009; 102: 1246-1253.
6. Tran, L.T.; Yuen, V.G. y McNeill, J.H. The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem* 2009; 332: 145-159.
7. Peredo, H.A.; Mayer, M.A. Y col. Pioglitazone and losartan prevent hypertension and hypertriglyceridemia and modify vascular prostanooids in fructose-overloaded rats. *Clin Exp Hypertens* 2008; 30: 159-169.
8. Belin de Chantemele, E.J. y Stepp, D.W. Influence of obesity and metabolic dysfunction on the endothelial control in the coronary circulation. *J Mol Cell Cardiol* 2012; 52: 840-847.
9. Landsberg, L. y Young, J.B. Fasting, feeding and regulation of the sympathetic nervous system. *N Engl J Med* 1978; 298: 1295-1301.
10. Mayer, M.A.; Giani, J.F. y col. Centrally administered insulin potentiates the pressor response to Angiotensin II. *Regulatory Peptides* 2010; 163: 57-61.