

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>



CONSECUENCIAS PATOLÓGICAS DE LA OBESIDAD: HIPERTENSIÓN ARTERIAL, DIABETES MELLITUS Y DISLIPIDEMIA

Dr. Alberto Maiz G.
Profesor Adjunto
Depto. de Nutrición, Diabetes y Metabolismo
Pontificia Universidad Católica de Chile

La obesidad es un síndrome de etiopatogenia multifactorial caracterizado por un aumento del tejido graso. Esta anomalía de la composición corporal se acompaña de variadas manifestaciones patológicas. Así, la Conferencia de Consenso del NIH, USA 1985, señala: "la obesidad está claramente asociada con hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus no insulino dependiente y aumento de algunos cánceres y otros problemas médicos...". En consecuencia, esta patología en forma directa o a través de sus enfermedades asociadas, reduce las expectativas de vida de quienes la padecen.

Diversos estudios han analizado el impacto de la intensidad de la obesidad en la mortalidad. En la Tabla 1 se muestra el incremento del riesgo en poblaciones de ambos sexos y en la Tabla 2 su expresión por algunas patologías en hombres, publicados por la American Cancer Society. Los mayores aumentos de morbimortalidad se producen en obesidades moderadas o severas (IMC >30 kg/m²), es decir con sobrepesos mayores al 20% del peso aceptable. En magnitud, el mayor efecto se observa en el incremento de las enfermedades cardiovasculares, que como es sabido, constituyen la primera causa de muerte en muchos países, incluyendo Chile.

Tabla 1		
Mortalidad según variaciones de peso, siendo 100 para los pesos promedios		
(Ref. 4)		
Sobrepeso	HOMBRES	MUJERES
20%	121	123
30%	137	138
40%	162	163
50%	210	

Tabla 2		
Incremento del riesgo, según obesidad en hombres considerando 100 para los pesos promedio (Ref. 4)		
	Peso 20% sobre promedio	Peso 40% sobre promedio
Enfermedad coronaria	128	175
Ac. vascular cerebral	116	191
Cáncer	105	124
Diabetes	210	300
Todas las causas	121	162

Enfermedades cardiovasculares

Ha sido motivo de controversia si la obesidad por sí misma es un factor de riesgo independiente de cardiopatía coronaria aterosclerótica o ejerce su influencia como un elemento condicionante de otros factores, especialmente hipertensión arterial, diabetes y dislipidemias. El estudio de Framingham demostró prospectivamente que por cada 10% de incremento del peso, la presión arterial aumenta 6,5 mmHg, el colesterol plasmático 12 mg/dl y la glicemia 2 mg/dl. La controversia para aceptarla como un factor de riesgo independiente se debe, entre otros aspectos, a diferencias en los diseños, especialmente en el tiempo de observación epidemiológica y en la edad de ingreso de los individuos en estudio. El impacto es mayor cuando se incorporan individuos jóvenes (menores de 40 años) y especialmente cuando el análisis se realiza en poblaciones con seguimientos mayores a 10 años. Así, Keys encontró en 1972 que la obesidad en hombres de poblaciones europeas y norteamericanas, se comportó como un factor de riesgo independiente de cardiopatía coronaria, pero que la mitad de su efecto era mediado por incrementos de colesterol, de la presión arterial e intolerancia a la glucosa. Raskin (1977) en el estudio de Manitoba en una población de hombres jóvenes, demostró que el IMC fue predictor de enfermedad coronaria ajustando por edad y presión arterial, sólo después de 16 años de seguimiento. Hubert (1983) analizando la población de Framingham, también encontró una asociación independiente luego de diez años de observación, demostrando que en hombres la incidencia de enfermedad cardiovascular se duplica en sujetos con índice de peso relativo mayor a 130 al compararlos con los con índice menor a 110. En consecuencia, el concepto más aceptado en la actualidad, como señala Pi-Sunyer, es que si bien existe controversia en aceptar a la obesidad como un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria, la evidencia más importante orienta a que tiene un

efecto a largo plazo y que éste es mucho más notorio en presencia de otros factores asociados como hipertensión, dislipidemia y diabetes.

La distribución de la grasa corporal es un elemento adicional en la relación de obesidad con aterosclerosis y su asociación con los factores antes señalados. Vague (1947 y 1956) demostró que en obesidad de predominio toracoabdominal había mayor frecuencia de intolerancia a la glucosa, dislipidemia, hiperuricemia e hipertensión, con aumento del riesgo cardiovascular. Esto ha sido corroborado por varios autores y con diversas denominaciones, como el "cuarteto de la muerte" de Kaplan (1989), consistente en obesidad toracoabdominal, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial. Aunque Reaven no consideró a la obesidad en la descripción de su síndrome X (hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, hipertensión y dislipidemia), un aumento de la grasa visceral y especialmente la obesidad toracoabdominal se asocia al Síndrome de Resistencia a la Insulina condicionando un Síndrome Plurimetabólico con elevado riesgo cardiovascular.

Hipertensión Arterial

La asociación entre obesidad e hipertensión arterial es un hecho frecuente. Stamler describe la prevalencia de hipertensión en una población norteamericana cercana a un millón de personas, determinando que los obesos entre 20 y 39 años presentan el doble y entre 40 y 64 años un 50% más de hipertensión que los sujetos de peso normal. Hay estudios longitudinales que demuestran que el aumento de peso produce un significativo incremento de la presión arterial, mientras una baja de peso de pacientes obesos reduce las cifras tensionales.

Los mecanismos patogénicos no son claros, pero se ha postulado que la obesidad podría explicar esta asociación al generar resistencia insulínica, con la consiguiente hiperinsulinemia. La insulina reduce la excreción renal de sodio y a través de ello podría expandir el volumen extracelular y la volemia, aumentando el gasto cardíaco y la resistencia periférica, que son los principales componentes reguladores de la presión arterial. Además, la hiperinsulinemia aumenta el tono simpático y altera los iones intracelulares (retención de Na y Ca y alcalosis), lo que aumenta la reactividad vascular y la proliferación celular. Todo lo anterior favorece la hipertensión, sin embargo hay argumentos que discuten el rol de la hiperinsulinemia, como son algunas experiencias en animales y la ausencia de hipertensión en pacientes con insulinomas. A pesar de todo, es un hecho indiscutible que una de las medidas más efectivas para mejorar la hipertensión en un individuo obeso es la reducción del peso. Más aún, en pacientes con dietas hipocalóricas muy restrictivas debe vigilarse la aparición de hipotensión ortostática.

Diabetes mellitus

La experiencia clínica y epidemiológica ha demostrado una indiscutible asociación entre obesidad y diabetes mellitus no insulino dependiente e intolerancia a la glucosa. Grados moderados de obesidad puede elevar el riesgo de diabetes hasta 10 veces y el riesgo crece mientras mayor es la intensidad de la obesidad. También se relaciona al tipo de obesidad, en

cuanto a la distribución de la grasa corporal, siendo mayor en obesidad de tipo toracoabdominal.

Los estudios de sensibilidad a la insulina y de clamp euglicémico son concordantes en demostrar que la obesidad genera una resistencia a la insulina. Esto se debe a un defecto de acción insulínica, especialmente a nivel postreceptor, demostrada especialmente en el músculo esquelético. La resistencia a la insulina genera una hiperinsulinemia compensadora, con sobreestímulo de las células beta del páncreas y también una reducción del número de receptores periféricos a la insulina (fenómeno de down regulation). Si esto se conjuga con un defecto genético o adquirido de secreción insulínica, aparece una intolerancia a la glucosa y posteriormente una diabetes. Por otra parte, la hiperglicemia de ayuno es consecuencia de una mayor producción hepática de glucosa que no es suficientemente inhibida por la insulina. La mayor liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo que tiene el individuo obeso (fenómeno que incluso es más acentuado en la obesidad de distribución abdominal y visceral) estimula la neoglucogenia hepática, que emplea sustratos de 3 carbonos para su producción.

En síntesis, en la patogenia de la diabetes mellitus no insulino dependiente, que es la forma de diabetes primaria más frecuente, la obesidad es el factor ambiental más relevante y posible de prevenir y modificar. A su vez, la reducción de peso de un diabético obeso mejora notoriamente su condición metabólica, facilitando el control de la glicemia y de la dislipidemia al reducir la resistencia insulínica, como ha sido reiteradamente demostrado. Por ello, es de la mayor importancia el tratamiento y en lo posible la prevención de la obesidad, para a su vez prevenir el desarrollo de diabetes.

Otras medidas tendientes a disminuir la resistencia insulínica en obesos son el ejercicio físico, evitar drogas que acentúen la resistencia (betabloqueadores no selectivos, diuréticos) y probablemente el uso de un nuevo tipo de drogas como la troglitazona que están en investigación clínica. Esta es una tiazolidinediona que aumenta significativamente la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos (músculo esquelético), aumentando la utilización de la glucosa, y en el hígado, reduciendo la producción de glucosa. De esta forma disminuye la resistencia, se reducen los niveles de insulina, con menores necesidades de producción de la hormona. La hipótesis, que aún está por demostrar, es que con ello se evitaría el desarrollo de intolerancia a la glucosa y posteriormente la diabetes.

Dislipidemias

Entre las causas más frecuentes de dislipidemias secundarias destaca la obesidad. Ello se asocia al síndrome de resistencia insulínica frecuentemente observado con el exceso de tejido graso, más aun cuando hay una distribución toracoabdominal o visceral.

Lo más frecuente de observar es una hipertrigliceridemia, con aumento leve del colesterol total, pero con una notoria disminución del colesterol de HDL (y por consiguiente un aumento de la relación colesterol total / colesterol HDL). El incremento de triglicéridos se debe a una mayor síntesis hepática (proveniente de un aumento de la oferta de ácidos grasos libres en un estado de hiperinsulinemia por resistencia insulínica). Aumenta la secreción de

VLDL y por ello lo destacable es la hipertrigliceridemia. La reducción del colesterol de HDL es explicable por la hipertrigliceridemia, ya que en estas circunstancias, y por transferencia intravascular de lípidos, las HDL reciben triglicéridos y aceleran su catabolismo a través de una mayor actividad de la lipasa hepática. Por otra parte, algo similar sucede con las LDL, que reciben triglicéridos, son metabolizados parcialmente por la lipasa hepática y se transforman en LDL pequeñas y densas, que tienen un mayor potencial aterogénico (mayor susceptibilidad a la oxidación y menor afinidad con los receptores apo B).

Mucho se ha discutido en relación a considerar a la hipertrigliceridemia como un factor de riesgo de aterosclerosis. La mayoría de los estudios muestran una relación entre riesgo cardiovascular e hipertrigliceridemia, pero su impacto disminuye en los análisis multivariados. Recientemente, estudios de metanálisis tienden a demostrar que los triglicéridos elevados constituyen un riesgo en población general y mayor aún en diabéticos y en mujeres. Independientemente de si los triglicéridos son o no un factor de riesgo, su asociación a déficit de HDL y producción de LDL pequeñas y densas con una interrelación fisiopatológica demostrada, explican el incremento de riesgo en estos pacientes.

Un aumento del colesterol de LDL no es un hecho frecuente entre los obesos. Sin embargo, ello puede observarse en casos de una asociación con una dislipidemia genética (ejemplos: hipercolesterolemia familiar, dislipidemia familiar combinada) o secundaria a hipotiroidismo o a una dieta alta en grasas saturadas y colesterol.

La reducción de peso en los obesos dislipidémicos se asocia a una mejoría notoria de la dislipidemia, con disminución de los triglicéridos y aumento del colesterol de HDL. Si la respuesta es parcial y más aún si hay otros factores de riesgo asociados, se debe plantear una terapia farmacológica apropiada al tipo de dislipidemia presente. En el caso de hipertrigliceridemia con déficit de HDL, los fibratos siguen siendo una excelente alternativa y probablemente las tiazolidinedionas también sean efectivas, ya que el mecanismo fundamental subyacente es la resistencia insulínica con hiperinsulinemia.

Conclusión

La obesidad es un factor muy relevante en la patogenia de la diabetes mellitus no insulino dependiente, de dislipidemias secundarias y de hipertensión arterial. El aumento del tejido graso, especialmente con distribución tóraco-abdominal-visceral, genera o acentúa una insulinoresistencia, con la consiguiente hiperinsulinemia, produciéndose un síndrome plurimetabólico que es el nexo común en un número significativo de pacientes que elevan así su riesgo cardiovascular (Figura 1). Esto se modifica sustancialmente con la corrección de la obesidad, teniendo en cuenta que en lo posible ella se debe evitar estimulando hábitos de vida saludable desde la edad infantil.

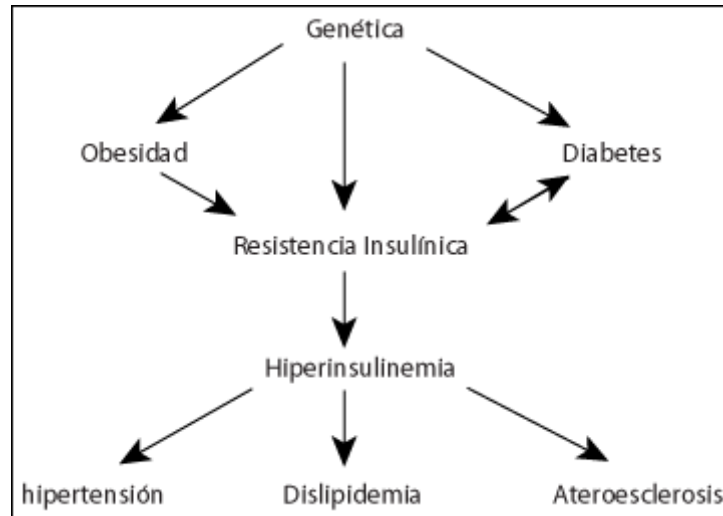


Figura 1. Síndrome de resistencia insulínica y su relación a obesidad.

Referencias

1. De Fronzo R.A. Insulin resistance and hiperinsulinemia: the link between NIDDM, CAD, hypertension and dyslipidemic. En: *New Horizons in Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease*. Ed.: C.J. Schwartz y G.V.R. Born. Rapid Science Pub 1966 p 11-27.
2. Hubert H.B. Feinleib M., McNamara P.M., Castelli W.P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham heart study. *Circulation* 1983; 67: 968-977.
3. Kanders B.S. y Blackburn G.L. Reducing primary risk factors by therapeutical weight loss. En: *Treatment of the Seriously Obese Patient*. Ed. T. Wadden y T. Van Itallie). The Guilford Press 1992, p 213-230.
4. Pi-Sunyer F.X. Obesity. En *Modern Nutrition in Health and Disease* 8th edition. Ed: M.E.Shils, J. A. Olson y M. Shike. Lea Febiger, Philadelphia 1994 p 984-1006.
5. Stamler R et al. Weight and blood pressure. *JAMA* 1978; 240 : 1607-1610.
6. Van Itallie T.B. y Lew E. Assessment of morbidity and mortality risk in the overweight patient. En: *Treatment of the Seriously Obese Patient*. Ed. T. Wadden y T. Van Itallie. The Guilford Press 1992 p 3-32.
7. National Research Council. Obesity and eating disorders. Diet and Health. National Academy Press 1989 p. 563 - 592.