

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>

Hipertensión arterial e hiperinsulinismo

Dr. Antonio Arteaga Llona
Profesor Titular de Medicina
Departamento de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición

La frecuente concomitancia de obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial y patología cardiovascular en individuos mayores de 50 años de edad, ha sugerido a los clínicos e investigadores la búsqueda de un nexo común. Es así como la hipertensión arterial es muy frecuente en los individuos obesos y en pacientes diabéticos, mientras que la reducción de peso y el ejercicio programado son capaces de reducir significativamente los niveles de presión arterial en estos pacientes.

Welborne *et al.*, en 1966, fueron los primeros en destacar la presencia de hiperinsulinismo en los pacientes hipertensos. Posteriormente, una serie de investigaciones han corroborado dicha afirmación. Modan *et al.*, en una población de 2.769 individuos mayores de 35 años, y de ambos sexos, encontró un 44,6% de hipertensos, un 58,5% de obesos y un 52,4% que presentaban intolerancia a la glucosa, siendo esta última más frecuente en los pacientes tratados con drogas hipotensoras (61,7%), que en los no tratados (48,1%). En ellos se observó una correlación positiva independiente entre los niveles de presión arterial y la sumatoria de los valores de insulina plasmática post carga de glucosa. El 83,4% tenían hiperinsulinismo y resistencia a la insulina.

Mancardi *et al.* demostraron que los obesos hipertensos tenían niveles de insulina plasmática tres veces superiores a los obesos normotensos y que, a diferencia de estos últimos, presentaban intolerancia a la glucosa. Se corroboró así la estrecha correlación positiva entre los niveles de insulina y de presión arterial señalada por Modan.

Considerando que la obesidad se asocia tanto a hiperinsulinismo como a resistencia insulínica, Ferranini *et al.* estudiaron individuos con peso normal, incluyendo hipertensos y no hipertensos, para dilucidar la asociación independiente de hipertensión con hiperinsulinemia. Utilizó para ello el *clamp* insulínico euglucémico, demostrando en los hipertensos resistencia insulínica y una correlación entre ésta y el nivel de presión arterial.

Por otra parte, se ha podido demostrar que la reducción de la presión arterial con drogas hipotensoras no disminuye la resistencia insulínica e incluso en algunos casos la acentúa. No todos los pacientes hipertensos presentan resistencia insulínica e hiperinsulinismo, por lo que no debe buscarse esta explicación para todos los casos. Sin embargo, su elevada prevalencia lo señala como uno de los mecanismos patogénicos más destacados.

EL HIPERINSULINISMO COMO FACTOR ETIOLOGICO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL

La experimentación en animales ha corroborado el rol del hiperinsulinismo y de la resistencia insulínica en la generación de la hipertensión arterial. Así, Hwang *et al.*, al sustituir la alimentación habitual de ratas Sprague-Dawley por fructosa, indujeron hiperinsulinismo, resistencia insulínica, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial; esta última se inició al décimo día y desapareció al suspender la fructosa. Igualmente, se ha demostrado que las ratas espontáneamente hipertensas presentan resistencia insulínica, hiperinsulinismo e hipertrigliceridemia, en comparación con ratas normales. Recientemente se ha evidenciado que elevaciones moderadas de la insulina plasmática incrementan la presión arterial. La infusión de insulina humana a ratas, a una velocidad suficiente para elevar los niveles de insulina plasmática de 180 a 288 pM, induce elevación de la presión arterial en tres días. Estas experiencias sugieren que la asociación entre hiperinsulinismo e hipertensión arterial corresponde a una secuencia patogénica.

Existen numerosas investigaciones orientadas a conocer el mecanismo íntimo a través del cual el hiperinsulinismo y la resistencia insulínica conducen a la hipertensión arterial. Existen varias hipótesis avaladas por información experimental. Las principales son: alteración del manejo renal del sodio, estimulación del simpático, alteraciones en el transporte celular de iones, estimulación de factores de crecimiento insulinosimiles e inhibición de la prostaciclina PGI₂.

Estudios con *clamp* insulínico euglucémico en hombres jóvenes sanos, demuestran que después de 30 minutos de incrementar la concentración de insulina plasmática, con glicemia constante, se reduce la excreción urinaria de sodio en aproximadamente 50%. Utilizando técnicas de micropunción y microperfusión en animales, se demuestra que el efecto antinatriurético se ejerce tanto en el túbulo distal como en el proximal del nefrón, siendo necesario destacar que elevaciones de la insulina entre 30-40 UI/ml son capaces de ejercer dicho efecto. El hiperinsulinismo llevaría a retención de sodio, expansión del volumen de agua extracelular e hipertensión arterial.

Por otra parte, el efecto de la insulina como estimulador del sistema simpático ha sido confirmado en la experimentación animal y en humanos. Rowe *et al.*, utilizando el *clamp* insulínico euglucémico e hiperglicémico en humanos normales, demostraron una correlación positiva entre los niveles de insulina plasmática y los de norepinefrina del plasma, sin observar asociación con los de glicemia. Además, señalaron una correlación entre los niveles de norepinefrina del plasma con el pulso y presión arterial en los mismos individuos. La estimulación del simpático puede elevar la presión arterial, aumentando el gasto cardíaco, subiendo la resistencia periférica y elevando la reabsorción tubular de sodio (por acción directa o por vasoconstricción renal y estimulación de la renina).

La insulina tiene además un importante rol en el transporte iónico en la membrana. Recientemente se ha descrito el rol de la bomba Na⁺H⁺: su estimulación lleva a la retención de Na y Ca y a producción de alcalosis a nivel intracelular. Se ha demostrado que la insulina estimula la bomba Na⁺H⁺ en el tejido muscular y adiposo. La acumulación de calcio y sodio en el intracelular incrementa la sensibilidad de la musculatura lisa a norepinefrina, angiotensina y sobrecarga de sodio, mientras que la alcalosis intracelular puede llevar a hipertrofia arteriolar, posible causa de aumento de la resistencia vascular periférica. Se ha demostrado un incremento de la actividad de la bomba Na⁺H⁺ en pacientes hipertensos, lo que ha sido considerado por algunos como un marcador genético. En diabéticos insulino-dependientes se ha observado un incremento de la actividad de la bomba sodio-litio, que representa el cotransporte de la bomba Na⁺H⁺.

La insulina puede también estimular la actividad de factores de crecimiento insulinosimiles como el IGF₁, lo que puede llevar a hipertrofia arteriolar. Se ha demostrado que estos factores pueden incrementar los miocitos y la cantidad de la proteína contráctil.

Recientemente se ha identificado a la prostaciclina PGI₂ como el eslabón de la secuencia hiperinsulinismo-hipertensión arterial. La prostaciclina PGI₂ es sintetizada en el endotelio a partir del ácido araquidónico y es vasodilatadora. Se ha demostrado que las catecolaminas inhiben su síntesis y actividad. Existen evidencias de que el hiperinsulinismo reduce la síntesis y secreción de PGI₂ y ello lleva a predominio de su contraparte, el tromboxano A₂, que es un potente vasoconstrictor.

Ninguno de los mecanismos descritos está exento de críticas. No está absolutamente comprobado que la capacidad de inducir reabsorción tubular de sodio lleve a hipertensión arterial. Existen estudios en normales y diabéticos en los cuales la reabsorción de sodio no causó hipertensión arterial, ya que el incremento del sodio corporal fue similar en hipertensos y normotensos. La capacidad de la insulina de estimular el simpático es un hecho, pero se obtiene con niveles que no son frecuentes en diabéticos y obesos. La investigación sobre el transporte de Na^+H^+ no ha sido hecha en tejido vascular, y si bien se le considera un marcador genético de hipertensión arterial, su rol no ha sido probado. Por último, la hipertrofia de la pared vascular no lleva necesariamente a aumento de la resistencia. Es posible que los mecanismos señalados, que no se excluyen entre sí, actúen en forma sinérgica o aditiva.

EL HIPERINSULINISMO Y LA RESISTENCIA INSULINICA. NEXO COMUN DE LA HIPERTENSION ARTERIAL, OBESIDAD, DIABETES MELLITUS, DISLIPIDEMIA Y PATOLOGIA CARDIOVASCULAR

Los obesos y los diabéticos tipo II presentan también incremento de la resistencia periférica a la insulina e hiperinsulinismo compensatorio en la mayoría de los casos. Para comprender esta asociación es útil revisar los mecanismos de acción de la insulina.

La primera acción de la insulina en la periferia es la unión a su receptor específico, el cual está compuesto por dos subunidades: en la alfa se produce la unión de la hormona: su actividad depende del número de receptores y de su afinidad. El número de receptores está regulado en forma negativa por la insulinemia, mientras que su afinidad, por la secreción de hormonas de contrarregulación (catecolaminas, glucagón, corticoides, hormona de crecimiento, estrógenos, progesterona y lactógeno placentario). Una vez producida la unión de la insulina al receptor, se activa la unidad beta, que se autofosforila y activa las proteoquininas que actúan como segundos mensajeros; éstos activan los efectores de la acción insulínica estimulando el transporte y activando o inhibiendo enzimas involucradas en el metabolismo de los substratos energéticos.

El hiperinsulinismo puede ser el producto del estímulo de la secreción de insulina por vía hipotálamo-neural o de una respuesta compensatoria a una resistencia insulínica periférica, agravada al disminuir el número de receptores por contrarregulación negativa.

La hipertensión arterial, la diabetes mellitus insulino no-dependiente desde sus estadios iniciales y la obesidad tienen como nexo común la resistencia insulínica y el hiperinsulinismo. Los estudios prospectivos de poblaciones susceptibles a presentar diabetes insulino no-dependiente y la observación de animales que la desarrollan en forma espontánea, señalan que el defecto primario es una resistencia insulínica a nivel postreceptor, aunque se desconoce el defecto específico.

La obesidad de predominio abdominal se asocia también a una resistencia insulínica postreceptor. Los adipocitos abdominales tienen una mayor sensibilidad a la lipasa, por lo que se incrementa la exportación de ácidos grasos hacia el hígado, lo cual, por acción de masa, estimula su oxidación. Ello lleva a la inhibición de enzimas involucradas en la síntesis de glicógeno y a utilización de glucosa, así como a la activación de las neoglucogenéticas, lo que reduce la utilización de glucosa e incrementa su producción, se eleva la glucosa sanguínea y se estimula la producción de insulina.

Si bien no está aclarado el origen de la resistencia insulínica de la hipertensión arterial, y no es posible descartar del todo un origen específico, su elevada asociación con diabetes insulino no-dependiente y obesidad abdominal sugiere un mecanismo común.

Es difícil concebir una serie de efectos derivados de una hiperfunción hormonal en el contexto de una resistencia a su acción. La explicación más plausible es que el origen de la resistencia insulínica radique a nivel de efectores del metabolismo glucídico, manteniendo todas las otras acciones intactas.

Por otra parte, el hiperinsulinismo explica la dislipidemia concomitante, al incrementar la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad y acelerar el catabolismo de las de alta densidad.

La asociación del hiperinsulinismo con patología cardiovascular puede explicarse porque todas las condiciones concomitantes analizadas tienen un rol patogénico a nivel cardiovascular. Incluso, se ha postulado que el hiperinsulinismo pudiera ser en sí un factor de riesgo independiente, al promover factores mitogénicos y estimular la proliferación de líneas celulares involucradas en la secuencia de la aterogénesis. Sin embargo, el hecho que la concomitancia de estas patologías no sea absoluta, sugiere que la resistencia insulínica y el hiperinsulinismo sean factores comunes que permiten la expresión clínica de uno o varios defectos genéticos específicos propios de cada patología.

IMPLICANCIAS CLINICO-TERAPEUTICAS DE LA ASOCIACION HIPERTENSION ARTERIAL E HIPERINSULINISMO

En primer lugar, la concomitancia de estas patologías con la hipertensión arterial obliga al médico a pesquisarlas y tratarlas en forma específica, cuando las medidas para reducir la resistencia insulínica fracasan.

El rol de la obesidad en la generación de resistencia insulínica postreceptor parece indiscutible, al igual que la eficacia de la reducción de peso en el tratamiento de la hipertensión arterial leve. Ello implica la importancia de su prevención, pesquisa precoz y tratamiento en el control de la hipertensión arterial.

Por otro lado, debemos tener conciencia de todos aquellos factores que puedan acentuar la resistencia periférica a la insulina, tales como el uso de diuréticos y β -bloqueadores, así como la insulino terapia exógena en el tratamiento de la diabetes tipo II.

Igualmente, debemos resaltar la implicancia terapéutica de medidas que tiendan a mejorar la sensibilidad periférica a la insulina, como el ejercicio programado en acuerdo a la capacidad física y respuesta presora, y la utilización de drogas hipoglucemiantes en diabetes, sobre todo las biguanidinas, que mejoran la sensibilidad a la insulina sin incrementar su secreción.

REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. Modan M, Halkin H, Almog S et al. Hiperinsulinemia, a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest*, 1985; 75:809-817.
2. Tuck ML, Sowers J, Dmfield et al. The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. *N Eng J Med*, 1981; 304:930-933.
3. Ferranini E, Buzzigoli E, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Eng J Med*, 1987; 317:350-357.
4. De Franz RA, Cooke CR, Andres R et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. *J Clin Invest*, 1975; 55:845-855.
5. Axebrod LL. Insulin, prostaglandin and the pathogenesis of hypertension. *Diabetes*, 1991; 40:1223-1227.
6. De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferranini E. Pathogenesis of NIDDM, a balanced overview. *Diabetes Care* 1992; 15:318-368.
7. Dustan HP. Obesity and hypertension. *Diabetes Care*, 1991; 14:488-504.
8. Lithell HOL. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose and lipid metabolism. *Diabetes Care*, 1991; 14:203-209.