DESDE LA OBESIDAD HASTA LA HIPERTENSIÓN Y LA DIABETES MELLITUS TIPO 2: EL CONTINUO METABÓLICO CON DAÑO MULTIFUNCIONAL.

From Obesity To Hypertension And Type 2 Diabetes Mellitus: The Continuous Metabolic Multifunctional Damage.

* Gustavo A. Márquez Salom, MD,FACP ¹

Recibido: septiembre 24 de 2013.

Aprobado: diciembre 04 de 2013.

Resumen

Obesidad, hipertensión arterial, prediabetes y diabetes mellitus tipo 2 tienen, en la obesidad visceral, un común denominador de inicio y son expresiones de respuestas metabólicas y vasculares continuas. La predisposición genética y la epigenética marcarán la secuencia y tiempo de aparición de estas patologías, y el conector fundamental de esta cascada de eventos es la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Los médicos deben conocer esta fisiopatología holística, para poder realizar un enfoque multidimensional, y prevenir primariamente el sobrepeso y secundariamente la obesidad en la población.

Palabras Claves: Obesidad, Hipertensión, Sistema Renina-Angiotensina, Diabetes mellitus.

Abstract

Obesity, high blood pressure, prediabetes and type 2 diabetes mellitus have, in visceral obesity, a common start-up denominator and are expressions of continuous metabolic and vascular responses. Genetic predisposition and epigenetic will indicate the sequence and time of appearance of these pathologies, and the main connector of this waterfall of events is the activation of renin angiotensin aldosterone system (RAAS). Physicians should know of this holistic physiopathology in order to carry out a multidimensional approach, and primarily to prevent overweight and secondly, obesity in the population.

Keywords: Obesity, Hypertension, Renin-Angiotensin System , Diabetes Mellitus.

La información obtenida de nuevos descubrimientos en los mecanismos moleculares permite establecer que obesidad, hipertensión arterial, prediabetes y diabetes mellitus tipo 2 son enfermedades generadas por un continuo metabólico y vascular que comienza con la obesidad visceral.

Aunque la hipertensión arterial tiene múltiples mecanismos que la generan, la obesidad pone en marcha mecanismos que activan el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y éste

es el eje desde el cual se erige la fisiopatología de formas diferentes de hipertensión de gran frecuencia en la población (1, 2,3).

La obesidad visceral por si sola promueve mediante mecanismos mediados por receptores nucleares PPAR, la expresión de renina y de esa manera se pone en marcha la activación del SRAA (4, 5, 6). La consecuente producción aumentada de angiotensina II por el SRAA activado, desde los adipocitos expandidos, aumenta su actividad circulante e inicia señales

¹ Médico Internista, diabetólogo e hipertensiólogo, Centro de Atención Integral a Personas con Diabetes (CAIAD).

*Correspondencia: correo electrónico: piedegus@yahoo.es

que bloquean la apropiada señalización tisular de la insulina, alterando su fosforilación desde su receptor celular y obligando la puesta en actividad de vías metabólicas adversas conducentes a vasoconstricción (7). De esta manera, hay un mecanismo molecular inductor de resistencia periférica tisular a la acción de la insulina y otro que conduce a disfunción endotelial y vasoconstricción, que agrava la disponibilidad tisular de insulina y su acción vasodilatadora, ambos mediados por angiotensina II.

Por otro lado, la inervación adrenérgica de los adipocitos, una vez expandidos, les permite enviar señales que a través del sistema nervioso central aumentarán la actividad simpática e inducirán lipólisis (8). Si bien esto tiene como finalidad aumentar el consumo energético y la termogénesis para eliminar exceso de energía almacenada, producirá a nivel sistémico aumento de la frecuencia cardíaca y de resistencias arteriales periféricas que conducirán por este mecanismo a hipertensión arterial, reforzando la gran contribución que tiene en el mismo sentido la activación del SRAA.

La lipólisis aumentada por el incremento del tono simpático libera a la circulación ácidos grasos libres. A su llegada al hígado por vía portal, éstos inducen depósito de grasa y alteran señales insulínicas moderadoras de la producción de glucosa, disparándose la producción de esta última. Estos mismos ácidos grasos libres al llegar al páncreas provocan disfunción del canal de K^+ de la célula beta y el resultado final es menor secreción de insulina. Sólo con estos dos efectos orquestados por los adipocitos viscerales sobre hígado y páncreas se puede generar diabetes. A esto debemos agregar el impacto de "la dislipidemia aterogénica" asociada a la resistencia a la insulina, al aclaramiento defectuoso y producción excesiva de triglicéridos y al transporte e intercambio defectuoso de fracciones lipídicas que generan partículas aterogénicas que aceleran la disfunción endotelial y procesos aterotrombóticos.

Pero desde una visión molecular se tiene que la hiperleptinemia sostenida que acompaña inicialmente a la obesidad crónica, se cambia al

final por resistencia a la leptina y de esa forma se pierde sobre las células L del intestino delgado un estímulo con el cual la leptina puede potenciar la generación de GLP-1, hecho que contribuye al defecto de incretinas que presentan los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (9,10). Curiosamente, hiperleptinemia y aumento de la actividad del sistema nervioso simpático son mecanismos que se han vinculado con apnea durante el sueño (11,12) entidad que puede quedar incluida dentro del continuo metabólico que parte de la obesidad, desde la cual es inducible.

La vulnerabilidad genética permitirá que algunos obesos generen primero hipertensión y luego prediabetes y diabetes y otros lo hagan a la inversa. También será la genética y la epigenética las que determinarán el tiempo de expresión de estas patologías. La apnea durante el sueño puede hacer un acompañamiento satelital, comprometiendo aún más el potencial deletéreo sobre órganos blancos.

Hay argumentos muy suficientes para considerar que obesidad, hipertensión, prediabetes y diabetes mellitus de tipo 2 son un continuo metabólico y vascular. Sin embargo algunos autores aún no aceptan el protagonismo del síndrome metabólico, como factor común, agrupante de estas patologías en cadena; tal vez no tiene la visión de este continuo y quizá buscan un protagonista único de enlace que algunos han mitificado en la resistencia a la insulina y que no les explica suficientemente un protagonismo conector. El SRAA es un sistema de supervivencia que administra no sólo la presión arterial y el tono vascular sino recursos energéticos para la conservación de la especie. Si se busca un responsable fundamental conector, debe ser la activación del SRAA la que alcance papel preponderantemente protagónico y muy seguramente la renina, angiotensina II y la aldosterona lo son de importancia mayor que la insulina que es una subordinada de este sistema (13).

Ahora, con relación al daño de órganos blancos, no queda duda de los efectos deletéreos de la activación del SRAA en el corazón, los

riñones, las paredes arteriales y la retina, entre otros. En el corazón, la obesidad visceral contribuye con la exportación de ácidos grasos y los depósitos lipídicos intramiocárdicos (14), la activación del SRAA y la hiperactividad simpática. A nivel renal, estos dos últimos mecanismos son de importancia protuberante y a nivel multiorgánico, el stress oxidativo que parte de la hiperactividad del SRAA cierra el círculo deletéreo y ominoso.

La concepción dinámica de procesos que conducen a la muerte y comienzan con la obesidad visceral en un continuo de patología vascular y metabólica, debe incluir como estadios progresivos secuenciales a la hipertensión, la prediabetes y la diabetes mellitus y como satélite frecuente a la apnea durante el sueño. El proceso se inicia con la obesidad visceral y culmina con las complicaciones generadas por el daño de órganos blancos con pérdida funcional irreparable y mortal. Mientras no se entienda este continuo se estará en riesgo de tratar aisladamente y por lo tanto, de manera incompleta, como fenómenos independientes, los eventos que ocupan buena parte de los servicios de atención ambulatoria y hospitalaria, enfocados en unas cuantas hojas y ramas sin mirar la gran raíz. Desde un punto de vista preventivo es a la vista costo-efectivo, evitar el sobrepeso, revertir la obesidad y desde el punto de vista terapéutico, hacer el enfoque multidimensional del continuo, manejándolo integralmente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Engeli S *et al.* The Adipose Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System: Role in the Metabolic Syndrome? *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35(6): 807-825.
- Massiéra F *et al.* Adipose Angiotensinogen Is Involved in Adipose Tissue Growth and Blood Pressure Regulation. *FASEB J* 2001; 15(14): 2727-2729.
- Yvan, Quignard. Role of Adipose Tissue Rennin-Angiotensin System in Metabolic and Inflammatory Diseases Associated with Obesity. *Kidney Int* 2011; 79(2):162-168.
- Shimamoto, Hirota, Fukamizu. Effect of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha on Human Angiotensinogen Promoter. *International Journal of Molecular Medicine* 2004; 13(5): 729- 733.
- Todorov VT, Desch M, Schmitt-Nilson N, Todorova A, Kurtz A. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Is Involved in the Control of Renin Gene Expression. *Hypertension* 2007; 50(5): 939-944.
- Márquez G, Díez J. PPAR and Local Renin-Angiotensin Systems in Cardiovascular and Metabolic Diseases Associated with Obesity: A Unifying Hypothesis. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases* 2013; 3(5A): 1-10.
- Muniyappa R, Montagnani M, Kon Koh K, Quon M. Cardiovascular Actions of Insulin. *Endocrine Reviews* 2007; 28(5): 463-491.
- Collins S, Bordicchia M. Heart hormones fueling a fire in fat. *Adipocyte* 2013; 2(2): 104-108.
- Anini Y, Brubaker P. Role of Leptin in the Regulation of Glucagon-Like Peptide-1 Secretion. *Diabetes* 2003; 52(2):252-259
- Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity Hypertension: Role of Leptin and Sympathetic Nervous System. *Am J Hypertens* 2001; 14(6):103S-115S.
- Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in Leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279(1):H234-H237.
- Laposky AD, Bradley MA, Williams DL, Bass J, Turek FW. Sleep-wake regulation is altered in leptin-resistant (db/db) genetically obese and diabetic mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 295(6):R2059-R2066.
- Márquez G, López P. Papel de la Angiotensina II producida en el adipocito en el desarrollo de síndrome metabólico. *Acta Médica Colombiana* 2004; 29(3):112-116
- McGavock J, Victor RG, Unger R, Szczepaniak LS, American College of Physicians and the American Physiological Society. Adiposity of the Heart. *Ann Intern Med* 2006; 144(7):517-524.