

# Anales Médicos

Volumen  
Volume 47

Número  
Number 1

Enero-Marzo  
January-March 2002

## *Artículo:*

Mecanismos neurohormonales,  
cardiovasculares y renales en la  
hipertensión arterial del obeso

Derechos reservados, Copyright © 2002:  
Asociación Médica del American British Cowdray Hospital

Otras secciones de  
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in  
this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Medigraphic.com**

# Mecanismos neurohormonales, cardiovasculares y renales en la hipertensión arterial del obeso

Carlos Cano Ramírez,\* Rafael Espinosa Fernández,\*\* Daniel Toiber Geller\* (ICABIM)

## RESUMEN

La obesidad es un problema de salud pública mundial. En nuestro país está en franco aumento. Como consecuencia de esto, se hacen presentes sus complicaciones como la hipertensión arterial y sus secuelas. En este trabajo revisamos los mecanismos neurohormonales de la leptina, insulina, dopamina, norepinefrina, angiotensina y el óxido nítrico, así como las funciones cardiovasculares y renales que favorecen la hipertensión arterial en la obesidad.

**Palabras clave:** Hipertensión arterial, obesidad, mecanismos neurohormonales, cardiovasculares y renales.

## ABSTRACT

*Obesity is a world public health problem. In Mexico it's growing rapidly. As a consequence, its complications, like arterial hypertension and its secondary manifestations are present. In this paper we review the neurohormonal mechanisms of leptin, insulin, dopamine, norepinephrin, angiotensin and nitric oxide, and the cardiovascular and renal functions that promotes arterial hypertension in the obese patient.*

**Key words:** Arterial hypertension, obesity, neurohormonal mechanisms, cardiovascular and renal functions.

## INTRODUCCIÓN

La obesidad ha aumentado en una forma alarmante en años recientes y se ha convertido en un problema de salud pública en todo el mundo, a tal grado que ha comenzado a remplazar a la desnutrición y las enfermedades infecciosas como un factor contribuyente de enfermedad. En los Estados Unidos afecta aproximadamente al 22% de la población según el Tercer Estudio de Nutrición y Salud Nacional. En Europa el estudio MONICA mostró que 15% de los hombres y 22% de las mujeres presentan obesidad. En Samoa la prevalencia llega a ser tan alta que afecta a 75% de las mujeres y 60% de los hombres. El costo de los servicios de salud empleados para contrarrestarla se estima en \$ 68 billones de dólares y \$ 30 billones más en programas de reducción y alimentos especiales.<sup>1</sup>

La obesidad se ha asociado a diabetes mellitus, enfermedad coronaria, ciertas formas de cáncer (uteri-

no, de mama, próstata, vejiga y colon), hipertensión, enfermedad degenerativa articular, reflujo gastroesofágico, pseudotumor cerebri y trastornos del sueño.<sup>2</sup> En el estudio de corazón de Framingham, el riesgo de muerte aumenta 1% por cada 0.45 kg de sobrepeso entre los 30 y 42 años y 2% entre los 50 y 62 años.<sup>3</sup> En animales de laboratorio se ha demostrado que el restringir la ingesta calórica retraza la aparición de enfermedades asociadas a la edad, como cáncer, nefropatías y cataratas.<sup>4</sup>

La obesidad se define como un índice de masa corporal (peso dividido por el cuadrado de la altura) de 30 o mayor. Este valor ha sido asignado, debido a que por arriba de 29, existe una relación lineal para hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria y colelitiasis, independiente de sexo.<sup>5</sup>

## FACTORES QUE INFLUYEN EN LA OBESIDAD

La obesidad es un trastorno heterogéneo con múltiples causas. Está determinado por factores genéticos, del medio ambiente y psicológicos que actúan modificando el ingreso y gasto de energía.

Los genes responsables parecen conferir una susceptibilidad. El gen ob se encuentra en el cromosoma 6 y se expresa exclusivamente en el tejido adiposo. Otros ge-

\* Servicio de Nefrología. Centro Médico ABC.

\*\* Servicio de Cardiología. Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 24/01/01. Aceptado para publicación: 17/10/01.

Dirección para correspondencia: Dr. Rafael Espinosa Fernández

Centro Médico ABC. Torre de Consultorios

Sur 136 núm. 116 consultorio 419, Col. Américas, 01120 México, D.F.

Tel: 5272-3006. E-mail: respinosacardiología@hotmail.com

nes candidatos incluyen receptores que son importantes en los mecanismos de termogénesis (el gen receptor adrenérgico  $\beta_3$  y la familia de proteínas acopladoras), así como otros involucrados en la regulación del apetito.

En relación con los factores ambientales, se ha encontrado en los países industrializados, una prevalencia mayor de obesidad en aquéllos con más baja educación e ingresos, siendo al contrario en los países en desarrollo. Existe una tendencia a incrementar peso después de casarse y en multiparidad.<sup>7</sup>

Evidencias indican que la desnutrición fetal durante el desarrollo intrauterino puede determinar la aparición de obesidad, hipertensión, diabetes y glomerulopatía en la edad adulta, independiente de herencia genética.<sup>8,9</sup> Se sugiere que el feto adapta el metabolismo y crecimiento a la expectativa de pobre disposición de nutrientes al nacimiento. Existe evidencia de una disminución en el número de células  $\beta$  pancreáticas y en el número total de glomérulos de estos infantes.

### FACTORES QUE FAVORECEN LA HIPERTENSIÓN EN LA OBESIDAD

La hipertensión relacionada a la obesidad parece ser multifactorial, teniendo como común denominador un aumento en la actividad simpática. Esto parece ser secundario a las diferentes hormonas que juegan un papel en la regulación del peso. Dentro de estas hormonas están las siguientes:

#### Leptina

Producida por el gen *ob*, la leptina (del griego *leptos*, que significa delgado), actúa sobre el hipotálamo. Una disminución en las reservas de grasa lleva a un aumento en los niveles de esta hormona, lo que favorece el aumento en la ingesta de nutrientes. La leptina también puede afectar el gasto calórico, independiente de la ingesta de comida.<sup>12</sup>

En los pacientes obesos, se han encontrado niveles elevados de leptina, con resistencia a su acción. Ésta puede ser en forma directa (barrera hemato-encefálica), o a través de las moléculas mediante las cuales ejerce su efecto (mutaciones en el receptor de la hormona estimulante de melanocitos).<sup>2</sup>

Valores altos de leptina se han asociado con la aparición de hipertensión en ratas *ob/ob*, al parecer en relación con infusión crónica de ésta, más que a cambios en forma aguda.<sup>13</sup> Parte del efecto parece estar en relación con aumento en la actividad simpática sobre el tejido adiposo café, suprarrenales y riñón, provocando en este último retención de sodio. Este efecto es independiente de glucosa e insulina y tiene un efecto regional, más que sistémico. En los pacientes obesos con hipertensión, se han encontrado valores más altos de norepinefrina, leptina e insulina que en los pacientes no obesos, e inclusive que en los pacientes obesos sin hipertensión.<sup>14</sup>

#### Insulina

La insulina, producida por las células  $\beta$  pancreáticas, se encuentra elevada en los pacientes con obesidad, por resistencia en tejidos periféricos. La resistencia a la insulina, más que la concentración sérica, se ha demostrado que produce hipertensión, lo que pudiera estar en relación con vasoconstricción periférica (al contrario de lo que pasa en sujetos no obesos), cambios tróficos en los vasos sanguíneos y aumento de actividad simpática.<sup>15</sup> La vasoconstricción parece estar en relación con disminución en la actividad de la Na-K-ATPasa en músculo liso, efecto de norepinefrina o liberación de endotelina.<sup>16</sup> La actividad simpática prolongada causa hiperinsulinemia, la cual a su vez aumenta la actividad simpática.

El efecto de medicamentos que mejoran la resistencia a la insulina (por ejemplo, troglitazona) sobre el control de la presión arterial deberá de ser analizado.

#### Dopamina

Datos farmacológicos sugieren que el receptor D<sub>2</sub> de dopamina puede modular tanto la presión arterial como la obesidad.<sup>17</sup> Este receptor se encuentra localizado en cerebro, riñones y vasos sanguíneos. Su estimulación inhibe la liberación de norepinefrina neuronal, así como un efecto parecido al de la hormona atrial natriurética en riñón. La vía dopaminérgica en el cerebro, reduce el efecto de la saciedad. Polimorfismos en el receptor se han asociado a sobrepeso y preferencia por ingerir carbohidratos, secundario al efecto de "recompensa" que tiene la vía dopaminérgica sobre el sistema nervioso central.

El genotipo *Taq I* ha resultado ser un predictor de la presión arterial, así como del depósito de grasa en la región ilíaca y tríceps, independiente de edad y sexo.<sup>18</sup> En el riñón su actividad se ha asociado con disminución en la actividad proximal de Na-K-ATPasa y, por lo tanto, reabsorción de sodio. La habilidad de la dopamina para inhibir la liberación de norepinefrina mediante el receptor D<sub>2</sub> se encuentra alterada, llevando a vasoconstricción.

El efecto de la bromocriptina en el control de la presión arterial en los obesos ha sido controversial.<sup>19</sup>

### Norepinefrina

La ingestión de una dieta alta en calorías activa el sistema simpático. Los valores de norepinefrina basales y en respuesta a estímulos como el ponerse de pie y la presión isométrica se encuentran elevados en obesos.<sup>20</sup> Estudios han demostrado que no sólo existe una activación del sistema simpático en estos pacientes, sino que va de la mano de una disminución en la actividad colinérgica.<sup>10</sup> Este exceso de norepinefrina se ha asociado con la aparición de taquicardia, vasoconstricción y retención de sodio.

El empleo combinado de bloqueo  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgico en pacientes obesos hipertensos produce una disminución mayor de la presión arterial que en los pacientes no obesos.

### Angiotensina

El tejido adiposo es el segundo productor de angiotensinógeno, por lo que no es de sorprender que en pacientes obesos se encuentren niveles elevados en sangre de renina, angiotensina y aldosterona. El incremento en la actividad simpática parece no ser el responsable, ya que el bloqueo  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgico no tiene efecto sobre los niveles plasmáticos.<sup>10</sup> El mecanismo responsable parece ser la disminución en la llegada de cloruro de sodio a la mácula densa, secundario a enlentecimiento de flujo por aumento en la presión hidrostática intersticial.<sup>21</sup>

La angiotensina parece jugar un papel importante en la retención de sodio y en el incremento de la presión arterial mediado por los nervios renales en forma inicial, como lo demuestra la denervación en perros con dieta alta en grasas.<sup>22</sup>

En pacientes con el genotipo AA del angiotensinógeno (afroamericanos principalmente), existe un menor flujo plasmático renal a mayor índice de masa corporal, por lo que estos pacientes tienen los mayores beneficios en el control de la presión arterial al bajar de peso.<sup>23</sup>

### Óxido nítrico

En hipercolesterolemia y en hiperinsulinemia, se ha demostrado que la sintetasa endotelial de óxido nítrico (eNOS) puede producir superóxido en vez de óxido nítrico. Aunado a esta disminución en la producción, una dieta rica en grasas y carbohidratos produce superóxidos, lo que ocasiona consumo de óxido nítrico. Todo esto lleva a menor viabilidad de óxido nítrico, disfunción endotelial y, por ende, vasoconstricción, sobre todo a nivel renal.<sup>24,25</sup>

Esta disminución del óxido nítrico puede, a su vez, favorecer un incremento en los valores de renina plasmática.<sup>26</sup>

## FUNCIÓN CARDIOVASCULAR EN LA OBESIDAD

En 1939, Wood y Cash desarrollaron un modelo experimental de hipertensión inducida por obesidad, alimentando a perros con dieta alta en grasas. Las características que presentan son: que el consumo total de oxígeno está aumentado como resultado del aumento de masa, así como las demandas oxidativas del tejido adiposo, lo que se acompaña de un aumento absoluto en el gasto cardiaco y, en especial, en órganos como el cerebro, corazón, trato gastrointestinal, músculo esquelético y riñón.<sup>10</sup> El volumen total de sangre está aumentado en proporción al peso. Esto contribuye a un incremento en la precarga del ventrículo izquierdo y un aumento en el gasto cardiaco en reposo. Esto se logra aumentando el volumen latido, mientras que la frecuencia cardíaca permanece sin cambios. A la larga, esto produce una dilatación del ventrículo izquierdo con aumento en el estrés de la pared ventricular, llevando a hipertrofia excéntrica. El incremento de masa del ventrículo izquierdo está en relación directa con el índice de masa corporal.<sup>11</sup> Un gasto cardiaco elevado es común en la obesidad, pero no todos los obesos son hipertensos. Sin embargo, en aquellos con resistencias sistémicas elevadas, la combinación de hipertensión y obesidad resulta en un incremento en las dimensiones de la pared del ventrículo desproporcionada al radio de la cámara, llevando a hipertrofia concéntrica. Los obesos presentan una contractilidad miocárdica deprimida proporcional al exceso de peso. La alteración en la distensibilidad ventricular resulta en disfunción diastólica, que junto con la disfunción sistólica, progresiva a insuficiencia cardiaca clínicamente significativa.

## FUNCIÓN RENAL EN LA OBESIDAD

La obesidad produce alteraciones en la función renal secundarias a cambios estructurales y funcionales, como incremento en la filtración glomerular, aumento en el flujo sanguíneo renal e hipertrofia.

La asociación entre obesidad mórbida y proteinuria nefrótica fue descrita por primera vez en 1974.<sup>27</sup>

Además del efecto que las diferentes hormonas implicadas en la obesidad tienen en la retención de sodio, estos pacientes tienen alterada la natriuresis de presión, lo que implica mayores presiones arteriales para mantener una misma excreción de sodio. Esto parece deberse a un aumento en la presión intersticial medular, secundaria a depósitos en la matriz mesangial y proliferación celular, angiotensina o ambas.<sup>10</sup> Estos pacientes tienen una disminución en la respuesta natriurética por niveles muy disminuidos del péptido atrial.<sup>28</sup>

La glomerulopatía relacionada con la obesidad ha tenido un incremento de 10 veces en los últimos 15 años, presentándose tanto en pacientes con obesidad mórbida, como en sujetos con obesidad moderada. Se manifiesta como proteinuria en rango nefrótico, sin síndrome nefrótico. Tiene un curso benigno y progresión lenta a insuficiencia renal. Morfológicamente se caracteriza por glomerulomegalia, lesiones escleróticas perihiliares, y fusión moderada de procesos podocíticos.<sup>29</sup> Presentan aumento en el flujo plasmático renal, en la filtración glomerular y en la fracción de filtración, con vasodilatación de la arteriola aferente y vasoconstricción de la eferente, al parecer secundario a efecto de proteínas e insulina, respectivamente. La hiperinsulinemia favorece la síntesis de factores de crecimiento parecido a la insulina 1 y 2, lo que promueve la hipertrofia glomerular. La leptina predispone a la glomeruloesclerosis, aumentando los niveles de factor transformante de crecimiento  $\beta$ .<sup>30</sup> La hiperlipidemia por sí misma puede producir esclerosis por aumento de estrés oxidativo, quimiotaxis de macrófagos y citoquinas.<sup>31</sup>

Por último, la apnea del sueño puede alterar la hemodinamia glomerular, directamente mediante el sistema simpático o por activación del eje renina-angiotensina.

## CONCLUSIONES

La hipertensión secundaria a la obesidad es una compleja interacción de factores genéticos, ambientales y hormonales que afectan al riñón, vasos y corazón.

La obesidad es un padecimiento que está en aumento en nuestro país, predispone a complicaciones secundarias, entre ellas, la hipertensión arterial con sus consecuencias.

Es necesario profundizar en el conocimiento de la fisiopatología en esta combinación de enfermedades con el fin de prevenir su aparición, las complicaciones secundarias y prescribir tratamientos más eficaces.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rosembaum M, Leible RL, Hirsch J. Obesity. *N Eng J Med* 1997; 337: 396-407.
2. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404: 635-643.
3. Huber HB. The importance of obesity in the development of coronary risk factors and disease. *Annu Rev Public Health* 1986; 7: 493-502.
4. Weindruch R, Sohal RS. Caloric intake and aging. *N Eng J Med* 1997; 337: 986-995.
5. Willet WC, Dietz WH. Guidelines for healthy weight. *N Eng J Med* 1999; 341: 422-433.
6. Zhang Y. Positional cloning of the mouse *ob* gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
7. Ravussin E. Metabolic differences and the development of obesity. *Metabolism* 1995; 9 (suppl 3): 12-14.
8. Barker DJ. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *Br Med J* 1989; 298: 654-657.
9. Hales CN. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *Br Med J* 1991; 303: 1019-1022.
10. Hall JE. Renal and cardiovascular mechanism of hypertension in obesity. *Hypertension* 1994; 23: 381-394.
11. De Divitis O. Obesity and cardiac function. *Circulation* 1981; 64: 477-482.
12. Ahima RS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250-252.
13. Shek EW, Brands MW. Chronic leptin infusion increased arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31: 409-414.
14. Masuo K, Mikami H, Ogihara T. Weight gain induced blood pressure elevation. *Hypertension* 2000; 35: 1135-1140.
15. Meehan WP, Buchanan TA. Chronic insulin administration elevates blood pressure in rats. *Hypertension* 1994; 23: 1012-1017.
16. Heise T, Magnusson K. Insulin resistance and the effect of insulin on blood pressure in essential hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 243-248.
17. Hussain T, Lokhandwala MF. Renal dopamine receptor function in hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 187-197.
18. Neil TG, Tomlinson B, Critchley J. Modulation of blood pressure and obesity with the dopamine D<sub>2</sub> receptor gene *Taq 1* polymorphism. *Hypertension* 2000; 36: 177-182.
19. Sowers JR, Nyby M. Dopaminergic control of prolactin and blood pressure. *Hypertension* 1982; 4: 431-438.
20. Tuck ML. Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 67-77.
21. Hall JE. Hyperinsulinemia: a link between obesity and hypertension? *Kidney Int* 1993; 43: 1402-1417.
22. Kassab S, Kato T. Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity. *Hypertension* 1995; 25: 893-897.
23. Hunt SC, Cook NR, Oberman A. Angiotensinogen genotype, sodium reduction, weight loss, and prevention of hypertension (TOHP). *Hypertension* 1998; 32: 393-401.
24. Christian R, Nosratola V. Enhanced NO inactivation and hypertension induced by a high fat, refined carbohydrate diet. *Hypertension* 2000; 36: 423-429.
25. Anca D, Michael D. Oxidative stress in a rat model of obesity induced hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 554-560.
26. Lausen JB, Rajagopalan S. Role of superoxide in angiotensin II induced but not catecholamine induced hypertension. *Circulation* 1997; 95: 588-593.
27. Weisinger JR, Kempson RL. The nephrotic syndrome: A complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 1974; 81: 440-447.
28. Licata G, Volpe M. Salt regulating hormones in young normotensive obese subjects. *Hypertension* 1994; 23: 20-24.
29. Kamblam N, Markowitz G. Obesity related glomerulopathy. An emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498-1509.
30. Wolf G, Hamann A. Leptin stimulates proliferation and TGF- $\beta$  expression in renal glomerular endothelial cells. *Kidney Int* 1999; 56: 860-872.
31. Keane WF. Lipids and the kidney. *Kidney Int* 1994; 46: 910-920.