

## INSULINO-RESISTENCIA E HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL

Dra. Gabriela Krochik

### INTRODUCCION

La hipertensión arterial es la condición crónica que más muertes prematuras causa en la población adulta, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo<sup>1</sup>.

Los niños y adolescentes con tensión arterial mayor al percentilo 90 para la edad tienen 3 veces más posibilidades de ser adultos hipertensos comparados con niños con tensión arterial en percentilo 50<sup>2</sup>.

Los hallazgos sugieren que el comienzo de la hipertensión esencial, forma más frecuente en la adultez, ocurre en la infancia, continúa en la adolescencia y persiste a lo largo de la vida.

Su etiología parece ser multifactorial, surgiendo a través de un inter-juego entre genética, ambiente y factores conductuales.

En el año 1966, Welborn publica en Lancet la primera descripción de 19 individuos con hipertensión arterial esencial que presentaban mayores niveles de insulina plasmática en ayunas comparados con controles sanos<sup>3</sup>. Sin embargo, la literatura médica no menciona la relación entre hipertensión e insulino-resistencia hasta casi veinte años después, cuando la misma es retomada por el grupo de Reaven, que publica en 1985 sus hallazgos confirmatorios en la revista Hipertension<sup>4</sup>.

Desde entonces, numerosos estudios coinciden, a partir de sus resultados, en tres puntos críticos:

1. Los pacientes hipertensos esenciales presentan menor sensibilidad insulínica, comparados con controles sanos.
2. La insulino-resistencia predice hipertensión arterial esencial.

3. Los familiares sanos en primer grado de pacientes con hipertensión arterial presentan mayores niveles de insulina que los controles sin antecedentes familiares de hipertensión.

En 1990 se publica un estudio que cuantifica la resistencia a la insulina en pacientes con distintos niveles de tensión arterial, con y sin tratamiento de la misma, el principal hallazgo de este trabajo es que alrededor de un 50% de los pacientes hipertensos presentaba insulino-resistencia<sup>5</sup>. Esta asociación, aunque fuerte, es menor que la de la insulino-resistencia y las alteraciones del metabolismo hidrogenocarbonato, en la que resulta más clara su causalidad.

Los primeros datos que confirman la relación entre resistencia a la insulina e hipertensión en pediatría fueron publicados en la década del 90, como parte de los primeros resultados del Bogalusa Heart Study<sup>6</sup>.

Aunque en adultos la relación entre insulino-resistencia e hipertensión se encuentra mediada fuertemente por la obesidad, en los niños, varios estudios encuentran que la relación negativa entre sensibilidad a la insulina y tensión arterial sistólica y diastólica es independiente de la composición corporal, tanto de la cantidad de masa magra como de masa grasa<sup>7</sup>.

Aunque la presencia de insulino-resistencia en pacientes pediátricos con hipertensión ha sido ampliamente confirmada, los mecanismos etiopatogénicos involucrados son, hasta el momento, conocidos sólo parcialmente. Para comprender esta relación, es necesario revisar los diferentes factores involucrados en el origen de la hipertensión arterial esencial.

Servicio de Nutrición.  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

## **Factores implicados en la etiopatogenia de la hipertensión arterial esencial**

### ***Alteración de la homeostasis del sodio***

En la hipertensión arterial esencial se constata una disminución de la capacidad de excreción urinaria de sodio ante la sobrecarga, con mecanismos que aumentan su reabsorción a nivel tubular<sup>8</sup>.

### ***Activación del Sistema Nervioso Simpático***

Se produce una alteración de la inhibición del mismo desde las áreas reflexogénicas (baroreceptores arteriales y cardiopulmonares). Su nivel de activación se relaciona con la severidad de la elevación de la tensión arterial y el aumento de norepinefrina con taquicardia de reposo<sup>9</sup>.

### ***Activación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona***

Con Angiotensina II como potente vasoconstrictor que regula a corto y largo plazo la tensión arterial en respuesta a la depleción del volumen plasmático o la depresión circulatoria<sup>10</sup>.

### ***Alteración de la estructura y reactividad del músculo liso vascular***

Alterando la respuesta a las sustancias vasodilatadoras endoteliales, con mediación del óxido nítrico<sup>11</sup>.

### ***Nivel de ácido úrico***

El mismo predispone al aumento de la tensión arterial, en forma independiente de otros factores. Se describe que un 89% de los sujetos con hipertensión arterial primaria presentan concentraciones de ácido úrico superiores a 5.5 mg/dl<sup>12</sup>. Los niveles en la infancia han demostrado ser predictores de la tensión arterial diastólica en la adultez en el Bogalusa Heart Study<sup>13</sup>.

### ***Programming fetal***

Se denomina así a la alteración temprana de órganos y tejidos, durante la gestación, con consecuencias a largo plazo. Diferentes factores actúan en períodos críticos del desarrollo alterando la anatomía y la función renal tempranamente, entre estos, el más estudiado es el retraso de crecimiento intrauterino, con agravamiento de sus consecuencias al producirse, en la vida extrauterina, un crecimiento compensatorio posterior<sup>14</sup>.

### ***Factores genéticos***

Los mismos están probablemente asociados a múltiples genes y modulados por determinantes ambientales múltiples. Se estima que entre un 30% a un 60% de las variaciones en la tensión arterial se debe a factores genéticos<sup>15</sup>.

### ***Obesidad***

La misma actúa a través de múltiples mecanis-

mos. En adultos, esta relación explica entre un 65% a un 75% del riesgo de hipertensión. Estudios en niños encuentran que la prevalencia de hipertensión arterial esencial aumenta a medida que aumenta el peso corporal. La obesidad incrementa el riesgo de hipertensión arterial aumentando la reabsorción tubular de sodio. La misma se produce por compresión de la médula renal ejercida por la grasa ectópica, por aumento de la actividad del sistema de renina-angiotensina-aldosterona y por estimulación del sistema nervioso simpático. La retención de sodio provoca expansión del volumen plasmático con hipertensión arterial y secundariamente hipertensión glomerular. Si estos mecanismos persisten en el tiempo, puede desarrollarse gloméruloesclerosis. En etapas tardías la hiperglucemia y la dislipidemia secundarias a la obesidad agravan el daño glomerular<sup>16</sup>.

### ***Insulino-resistencia e hipertensión arterial esencial***

La insulino-resistencia modifica y agrava gran parte de los mecanismos descriptos, actuando en forma directa o a través de la hiperinsulinemia que se produce por aumento de la secreción pancreática en respuesta a la disminución de la sensibilidad insulínica.

El principal motivo por el que la hiperinsulinemia aumenta la tensión arterial es la diferencia en la sensibilidad a la insulina presentada por diferentes órganos. Cuando en el músculo y el tejido graso, se desarrolla insulino-resistencia, se requieren mayores niveles de insulina para evitar el desarrollo de hiperglucemia y diabetes, en paralelo, otros órganos como el riñón y el sistema nervioso simpático, continúan siendo sensibles a la insulina, por lo que los altos niveles circulantes de la misma, alteran su funcionamiento provocando hipertensión en forma secundaria.

La resistencia a la insulina y/o la hiperinsulinemia actuarían, entonces, sobre los diferentes factores involucrados en la etiopatogenia de la hipertensión.

### ***Acción de la insulino-resistencia sobre la homeostasis del sodio***

La insulino-resistencia inhibe la respuesta natriúrica ante la sobrecarga de sodio, independientemente del péptido atrial natriurético y del sistema de renina-angiotensina-aldosterona, aumentando secundariamente el volumen plasmático<sup>17</sup>.

La hiperinsulinemia, por su parte, tiene un efecto antinatriurético por inhibición del péptido atrial natriurético y por estimulación de la reabsorción del sodio<sup>18</sup>.

### ***Acción de la insulino-resistencia sobre la acción del sistema nervioso simpático***

Tanto la resistencia insulínica per se, como la

elevación de los niveles de insulina plasmática, aumentan la acción del sistema nervioso simpático. La insulino-resistencia aumenta la actividad del mismo y el hiperinsulinismo aumenta específicamente su respuesta vasoconstrictora<sup>19</sup>.

#### ***Acción de la insulino-resistencia sobre el músculo liso vascular***

En cuanto a la estructura y reactividad del músculo liso vascular, la insulino-resistencia aumenta los niveles de ADMA (Dimetil Arginina Asimétrica), potente inhibidor de la óxido-nítrico sintetasa, lo que disminuye las concentraciones de óxido nítrico, disminuyendo la respuesta vasodilatadora estimulada por el aumento del volumen plasmático<sup>20</sup>.

La hiperinsulinemia estimula el crecimiento del músculo liso vascular y aumenta la respuesta del mismo a los vasoconstrictores endógenos<sup>21</sup>.

#### ***Acción de la insulino-resistencia sobre el ácido úrico***

El aumento de las concentraciones plasmáticas de insulina disminuye el clearance de ácido úrico, aumentando su concentración en músculo liso vascular. Esto provoca estimulación de factores que inducen su proliferación con aumento de la sensibilidad del mismo a la sal<sup>22</sup>.

#### ***Acción de la insulino-resistencia sobre el programming fetal de hipertensión arterial***

En el programming fetal de la hipertensión arterial está implicada la insulino-resistencia relacionada tanto con el bajo como con el alto peso de nacimiento.

#### ***Insulino-resistencia, bajo peso de nacimiento e hipertensión***

La teoría que analiza dicha asociación, es la teoría de Barker, epidemiólogo inglés que estudiando la relación entre el bajo peso de nacimiento y la muerte por enfermedad cardiovascular, propone que la desnutrición en período fetal desarrolla tempranamente insulino-resistencia fetal, limitando el crecimiento para permitir la sobrevivencia del feto<sup>23</sup>. Durante este proceso se producen modificaciones epigenéticas que programan la estructura y función a largo plazo de órganos y tejidos, produciendo un aumento del riesgo de desarrollar los componentes del Síndrome Metabólico, entre ellos la hipertensión arterial.

El bajo peso de nacimiento ha sido asociado con menor número de nefronas, que provoca una disminución de la tasa de filtrado glomerular y un aumento de la sensibilidad a la sal con aumento de la respuesta del sistema de renina-angiotensina-aldosterona, por estimulación de los receptores de angiotensina II y de la respuesta simpática al stress, por aumento de la sensibilidad de receptores en hipocampo<sup>24</sup>.

#### ***Insulino-resistencia, alto peso de nacimiento e hipertensión***

La hiperinsulinemia materna durante la gestación provoca alto peso de nacimiento, con desarrollo de insulino-resistencia fetal.

Aunque clásicamente se asociaba el alto peso de nacimiento con diabetes materna, actualmente se ha puesto atención al rol del alto peso materno periconcepcional, que provoca aumento de leptina y otras adipocinas en el recién nacido con aumento de la grasa corporal total e insulino-resistencia ya presente en el nacimiento<sup>25</sup>. Esta última, actúa por los mecanismos ya descritos sobre la tensión arterial, aumentando la misma.

Resumiendo, el riesgo que confiere la insulino-resistencia para el desarrollo de hipertensión puede manifestarse tempranamente en la infancia, y aún en período fetal, tanto con alto como con bajo peso de nacimiento como mediadores, produciéndose un aumento del riesgo cardiovascular conocido como la "paradoja del peso de nacimiento".

#### ***Acción de la insulino-resistencia como mediadora de los efectos de la obesidad sobre la tensión arterial esencial***

La insulino-resistencia actúa como mediadora de gran parte de los efectos deletéreos de la obesidad sobre la tensión arterial.

El aumento agudo del peso corporal provoca un aumento agudo de los niveles de insulina, que causa estimulación directa del sistema de renina-angiotensina-aldosterona y estimula al sistema nervioso simpático<sup>26</sup>. El aumento agudo de la insulina puede favorecer el desarrollo del síndrome de apnea obstructiva, que produce hipoxia intermitente en niños obesos. Estudios recientes describen que el mismo se asocia con un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático<sup>27</sup>.

Por otra parte, el sobrepeso crónico aumenta el tejido adiposo peri-renal y visceral, que aumenta la presión intra-abdominal, provocando compresión de la médula renal. La presencia de tejido adiposo ectópico (en lugares diferentes al subcutáneo), se relaciona con insulino-resistencia. Cuando la proporción de grasa ectópica aumenta en relación a la de grasa subcutánea, se describe un incremento del riesgo cardiovascular en los pacientes con obesidad, independientemente de la magnitud de la obesidad. Entre los mecanismos implicados, se encuentra el aumento de la secreción de adipocinas que estimulan el sistema nervioso simpático y precipitan la alteración del endotelio vascular<sup>28</sup>.

A pesar de la importancia que adquiere la obesidad en relación al desarrollo de la hipertensión, una reciente publicación que analiza la evolución de la población estudiada en el Bogalusa Heart Study, encuentra que coincidiendo con el aumento de la prevalencia de obesidad en pediatría, la prevalencia

de hipertensión se encuentra estable<sup>29</sup>. Esto podría deberse a un mayor efecto de los mecanismos relacionados con el aumento agudo de peso que a los relacionados con el sobrepeso crónico.

## CONCLUSION

Numerosos estudios clínicos en niños muestran que la hipertensión esencial se encuentra comúnmente asociada a otros factores de riesgo cardiovascular, por lo que debe considerarse un problema de salud pediátrico a largo plazo.

De acuerdo a la evidencia, la etiopatogenia de la hipertensión esencial en este grupo de pacientes parece ser similar a la de los adultos.

La heterogeneidad y multiplicidad de factores involucrados en el origen de la misma descarta una hipótesis unitaria acerca del rol de la insulino-resistencia. Sin embargo, los estudios muestran que la misma está implicada en su patogénesis y el curso de más de la mitad de los pacientes con hipertensión esencial<sup>30</sup>.

La identificación de niños con factores de riesgo de insulino-resistencia y su tratamiento preventivo constituyen un paso importante, desde el punto de vista clínico y de la salud pública, para la disminución del riesgo cardiovascular.

## REFERENCIAS

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ ( ) The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
2. Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, Pickoff AA, Arslanian SS, Daniels SR. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. *Pediatrics*. 2007; 119:237-246.
3. Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dollery CT, Fraser TR. Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* 1966; 1: 1136-1137.
4. Lucas CP, Estigarribia JA, Darga LL, Reaven GM. Insulin and blood pressure in obesity. *Hypertension* 1985; 7: 702-706.
5. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism*. 1990; 39: 167-174.
6. Jiang X, Srinivasan SR, Bao W, Berenson GS. Association of fasting insulin with longitudinal changes in blood pressure in children and adolescents. The Bogalusa Heart Study. *Am J Hyertens*. 1993; 6: 564-569.
7. Cruz ML, Huang TT, Johnson MS, Gower BA, Goran MI. Insulin sensitivity and blood pressure in black and white children. *Hypertension* 2002; 40: 18-22.
8. Meneton, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor GA. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev*. 2005; 85: 679-715.
9. Grassi G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Mancia G. Essential hypertension and the sympathetic nervous system. *Neurol Sci*: 2008; 29: (Suppl1): S 33-6.
10. Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: The Overriding dominance of the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 199; 10 (Suppl 12): S 258-65.
11. Lu D, Kassab GS. Role of shear stress and stretch in vascular mechanobiology. *J R Soc Interfae*. 2011; 8: 1379-85.
12. Feig DI, Johnson RJ. Hiperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*. 2003; 42: 257-52.
13. Chen W, Srinivasan SR, Ruan L, Mei H, Berenson GS. Adult hypertension is associated with blood pressure variability in childhood in blacks and whites: the bogalusa heart study. *Am J Hypertens*. 2011 Jan;24(1):77-82.
14. Alexander BT. Fetal programming of hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290: R1-R10.
15. Songh M, Mensah G A, Bakris G Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. *Cardiol Clin*. 2010; 28: 545-59.
16. Hall J E. The Kidney, Hypertension, and Obesity. *Hypertension*. 2003; 41: 625-633.
17. Cruz M L, Huang TT, Johnson M S, Gowe B A, Goran M I. Insulin sensitivity and blood pressure in black and white children. *Hypertensio*. 2002; 40: 18-22.
18. Reaven G M. Relationships among insulin reistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: Similarities and differences. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 238-43.
19. Grassi G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Mancia G. Essential hypertension and the sympathetic nervous system. *Neurol Sci*. 2008; 29 (Suppl 1): S 33-6.
20. Palomo I, Contreras A, Alarcón LM, Leiva E, Guzmán L, Mujica V, Icaza G, Díaz N, González DR, Moore-Carrasco R. Elevated concentration of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in individuals with metabolic syndrome. *Nitric Oxide*. 2011 ; 24 (4 ):224-8.
21. Raj Manu. Essential hypertension in adolescents and children: Recent advances in causative mechanisms. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011; 15: S367\_S373.
22. Rao G N; Corson M A, Berk B C. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by hypertension: An indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med*. 1980; 93: 817-21.
23. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 1993; 36(1):62-7.
24. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and post-natal catch-up growth in determining systolic blood pressure: A systematic review of the literature. *J Hypertens*. 2000; 18: 815-31.
25. Catalano PM, Presley L, Minium J, Hauguel-de Mouzon S. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1076-80.
26. Hall J E. Mechanism of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *Am J Hypertension*. 1997; 10: S49-S55.
27. Kotchen T A. Obesity-related hypertension: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens*. 2010; 23: 1170-8.
28. Hall J E, Crook E D, Jones D W, Wofford M R, Dubbert P M. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci*. 2002; 324: 127-137.
29. Freedman D S, Goodman A, Contreras O, DasMahapatra P, Srinivasan S R, Berenson G S. Secular Trends in BMI and Blood Pressure Among Children and Adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2012; 130: 59-66.
30. Reaven G M. Insulin Resistance/Compensatory Hyperinsulinemia, Essential Hypertension, and Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 2399-2403.