5. INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

INFLUENCIA QUE EJERCEN EL HIPOTÁLAMO Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN OBESIDAD Y ATEROSCLEROSIS

Viviana Carrasquedo López¹, Edú Ortega Ibarra^{2*}, Ilse Haide Ortega Ibarra², Juanelly Marín Velázquez³

¹Prestador de S.S. en Nutrición. Universidad del Istmo.

²Profesor Investigador T.C. (Perfil Deseable). LGAC “Ciencias Biomédicas y de la Salud” y “Determinantes Sociales de la Salud”. En Cuerpo Académico “Ciencias de la Nutrición y Alimentación” CA-UNISTMO-19.

³Profesora Investigadora adscrita a la Licenciatura en Enfermería; *E.O.I. Autor correspondiente.

Contacto: Centro de Investigación en Nutrición y Alimentación de la Licenciatura en Nutrición. Universidad del Istmo. H. Cd. de Juchitán de Zaragoza, Oaxaca., eoi@bizendaa.unistmo.edu.mx

Palabras clave: Obesidad, aterosclerosis, estrés, resistencia a la insulina, cortisol, hipotálamo.

Introducción

La obesidad es una enfermedad multifactorial y en conjunto con la enfermedad arterial coronaria (CAD), son las principales causas de mortalidad a nivel mundial, comorbilidades tales como la hipertensión, diabetes mellitus, así como la presencia de dislipidemias y resistencia a la insulina constituyen factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Las alteraciones en el control y la acción del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) con la participación del sistema nervioso simpático juegan un papel importante en este contexto, dichas alteraciones pueden ser causadas por factores como el estrés, mala calidad del sueño, depresión, ansiedad, el consumo elevado de alcohol, el hábito de fumar y factores psicosociales y socioeconómicos; siendo el estrés el de mayor influencia, ya que propicia la hipersecreción de cortisol en sangre, y este a su vez propicia la resistencia a la insulina.

La obesidad central está asociada con la presencia del síndrome metabólico (SM) y con la enfermedad coronaria, una enfermedad crónica e inflamatoria; puesto que la regulación de la homeostasis de la energía se realiza a través de la interacción entre el sistema nervioso central (neurotransmisores y neuropéptidos) y el sistema periférico (hormonas) mediante mecanismos complejos, las alteraciones genéticas o adquiridas en estos sistemas

de regulación pueden conducir a la obesidad y en especial a la obesidad central. Considerando al tejido adiposo visceral como un órgano secretor, incrementos de su masa pueden generar estados de insulino-resistencia (IR), la cual directa o indirectamente puede conducir a la disfunción endotelial y a la aterosclerosis coronaria (1).

La relación que se ha propuesto para la presencia de IR en sujetos con obesidad central podría estar inducida por una mayor actividad del eje hipotálamo-hipofisoadrenal (HAA), produciendo hipercortisolismo (niveles elevados de cortisol en sangre), lo cual junto con una disminución de los niveles de las hormonas sexuales y de la somatotrofina aumentaría los depósitos grasos contribuyendo a la IR (1).

Concepto de obesidad

La obesidad se define como un exceso de grasa corporal y es el trastorno nutricional más importante en los países industrializados (2).

Es muy frecuente en la población general y para la detección epidemiológica se considera el índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². Es de etiología multifactorial y entre las principales causas de su aparición se encuentra (2):

- Por no tener un horario fijo para comer o no hacer las tres comidas.
- Por problemas emocionales que llevan a comer más.
- Por comer en exceso alimentos que tienen gran cantidad de grasas y azúcar.
- Por no hacer actividad física.

La evidencia demuestra que algunas formas de obesidad, especialmente la obesidad abdominal elevada, pueden ser responsables de los trastornos metabólicos y las enfermedades vasculares.

Concepto de aterosclerosis

La aterosclerosis es un proceso crónico e inflamatorio, producido en la pared arterial por elementos endógenamente modificados, principalmente por las lipoproteínas oxidadas de baja densidad (LDLox), que se cree que los agentes nocivos (IA), producen la disfunción celular en la pared de la arteria propiciando la aparición de aterosclerosis (3,4).

El resultado es la retención y la oxidación de las lipoproteínas y la transformación de los monocitos en macrófagos que ingieren los lípidos, lipoproteínas de baja densidad en particular oxidadas (LDL). Estos forman la estría grasa que es un signo objetivo de la aterosclerosis siendo el evento inicial en la patogénesis de la aterosclerosis la lesión al endotelio (3).

Se caracteriza precisamente por la migración de monocitos y linfocitos T al área de lesión de la pared arterial; La inflamación puede ser, aguda o crónica, se cree que es principalmente defensiva o protectora en la naturaleza, sus objetivos principales son para neutralizar y eliminar el IA, para así iniciar el proceso de reparación de tejidos y la curación (3).

Eje hipotalámico

El hipotálamo es la región cerebral que rodea el sector inferior del tercer ventrículo, extendiéndose desde el quiasma óptico hasta los cuerpos mamilares (1). Varios núcleos están involucrados en el control de la alimentación y la homeostasis de la energía, estos están bajo la influencia de distintas vías nerviosas aferentes y eferentes. Las vías aferentes, se activan por estímulos neurosensoriales, tales como el olfato, el gusto, estímulos metabólicos como los niveles de glucosa sanguínea y estímulos hormonales periféricos como los niveles de leptina, insulina y otros, que ejercen su efecto a través de nervios vagales y simpáticos (1).

El estrés es un factor que activa el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA), el sistema nervioso simpático (SNS), y el sistema simpatoadrenal, el control regulatorio apropiado del eje HPA es esencial para la salud y la supervivencia (5).

Los estudios realizados en modelos animales han demostrado claramente el papel dominante de un eje HPA hiperactivados en el desarrollo de la obesidad y dismetabólico asociado y las comorbilidades cardiovasculares (4). Estudios realizados en primates por Shively et al. Demuestran que el exceso de cortisol aumenta los niveles de la lipoproteína lipasa (una enzima lípido-almacenadora) en el tejido adiposo y en particular en la grasa visceral; proporcionando un excelente modelo para investigar la responsabilidad del estrés crónico en la determinación de la obesidad visceral y metabólico asociado y las comorbilidades cardiovasculares. primates (*cynomolgus monkeys*) expuestos durante dos años a estrés físico y psicológico crónico desarrollan cambios patológicos de

comportamiento (agresividad), aumento de peso corporal y la deposición de grasa visceral, resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa o diabetes, dislipidemia, hipertrofia suprarrenal, aumento de la respuesta de cortisol a prueba de estimulación con ACTH, y la aterosclerosis coronaria (5).

Resistencia a la insulina

Es evidente que la resistencia a la insulina tiene un papel fisiopatológico crucial en la expresión de todas sus características, particularmente la obesidad abdominal, varios estudios epidemiológicos han proporcionado evidencia de una asociación significativamente positiva entre los niveles de cortisol y la resistencia a la insulina o alteraciones metabólicas, aparte de los índices de sobrepeso u obesidad, ya que los niveles de cortisol en sangre también pueden representar un factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares (ECV). Recientemente, los datos sugieren una asociación entre el eje HPA y la aparición de la enfermedad ateromatosa (5). El estudio del corazón de Caerphilly, una investigación de hombres adultos, informó una asociación positiva entre las ECV incidente y la relación cortisol / testosterona en plasma que es un índice de potencial de la exposición al estrés crónico (5).

Otros estudios han informado de que el aumento de cortisol en plasma se asoció con la extensión de la aterosclerosis coronaria, cuantificada mediante angiografía o predicho de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca (5).

Un estudio prospectivo más reciente, en aproximadamente 6.500 hombres y mujeres sanos encontró que el riesgo de enfermedades cardiovasculares aumenta en relación con la angustia psicosocial, y que los factores de comportamiento en lugar de factores fisiopatológicos explican la mayor proporción de varianza la hora de definir la cantidad de riesgo (6).

Conclusión

Varios núcleos del hipotálamo están involucrados en el control de la alimentación y la homeostasis de la energía; El eje HPA juega un papel importante en la regulación de la homeostasis energética y, además, puede influir directamente en la ingesta de calorías, por mecanismos no totalmente definidos, en respuesta al estrés, el cual al ser agudo o crónico desencadena una serie de respuestas entre ellas el hipercortisolismo; ha quedado demostrado que el cortisol aumenta los niveles de la lipoproteína lipasa, generando

obesidad (sobre todo la abdominal y visceral) aunque estudios previos han sugerido que hay individuos obesos que pueden tener una desensibilización a los glucocorticoides, con lo que no presenta aumento de cortisol en sangre, la explicación a esto es el metabolismo periférico del cortisol. Por lo tanto, el cortisol se ve implicado en el aumento de los depósitos grasos; sin embargo, deja de actuar elevando los lípidos cuando el IMC es $\geq 25\text{kg/m}^2$.

El aumento de los depósitos grasos a causa del cortisol elevado contribuye a la resistencia a la insulina la cual puede desarrollar la disfunción endotelial directamente a través de una menor biodisponibilidad de óxido nítrico y un aumento del estrés oxidativo o indirectamente a través de la generación de factores de riesgo, muchos de los cuales integran el síndrome metabólico (hiperinsulinismo, hipertrigliceridemia, disminución de colesterol HDL, hipertensión arterial, hiperglucemia, estado protrombótico). La disfunción endotelial sería el primer paso del complejo proceso de la aterogénesis.

Referencias:

1. Raul I. Coniglio, Ernesto Dahinten, Monica Boeri, et al. Alteraciones en el eje hipotálamo-tejido adiposo y su relación con el riesgo para la aterosclerosis coronaria. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2004; 64: 155-162.
2. Farzaneh Montazerifar, Ahmad Bolouri, Raheleh sharifiano Paghalea, et al. Obesity, Serum Resistin and Leptin Levels Linked to Coronary Artery Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 107(4):348-353.
3. Frink RJ. Aterosclerosis inflamatoria: [Internet]. características del agente nocivo. Sacramento (CA): Heart Research Foundation; 2002. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2025/>
4. Pedro-Botet J, Climent E, Benaiges D. Arteriosclerosis e inflamación. Nuevos enfoques terapéuticos. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020;155(6):256-62. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775320303146>
5. Renato Pasquali. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sex hormones in chronic stress and obesity: pathophysiological and clinical aspects; *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1264 (2012) 20-35.
6. Cecilia Castro-Diehl, Ana V. Diez Roux, Susan Redline et al. Association of Sleep Duration and Quality With Alterations in the Hypothalamic-Pituitary Adrenocortical Axis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) *J Clin Endocrinol Metab*, August 2015, 100(8):3149-3158.