

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>



Vol. 26, No. 1, 1997 [ver índice]

RESISTENCIA INSULINICA Y OBESIDAD

Dr. Manuel Moreno G.
Instructor Asociado
Depto. de Nutrición, Diabetes y Metabolismo
Pontificia Universidad Católica de Chile

La resistencia insulínica (RI) es un estado caracterizado por disminución de la acción de la insulina, lo que implica una respuesta biológica subnormal a las acciones de la hormona en el metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y lípidos.

Los trastornos metabólicos más importantes asociados a la obesidad incluyen a la hiperinsulinemia y a la resistencia insulínica. La primera demostración de la falla en la captación de glucosa por los tejidos periféricos de sujetos obesos en respuesta a la insulina, fué obtenida por Rabinowitz y Zierler en los años 60. Posteriormente se describió la asociación de RI a diabetes mellitus no insulino dependiente, dislipidemia, hipertensión arterial y a otras condiciones patológicas.

En la RI se encuentran elevados los niveles basales de insulina, al igual que la respuesta a cargas de glucosa, tolbutamida, arginina, leucina y glucagón. La administración de glucosa provoca niveles exagerados de péptido C , y la administración de insulina revela una caída subnormal de los niveles de glicemia. La mayoría de los investigadores concluyen que la RI de los sujetos obesos se debe a un defecto post receptor de la acción insulínica.

La hiperinsulinemia y la RI se encuentran también en sujetos sin obesidad que presentan factores de riesgo cardiovascular, tales como intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial y dislipidemia, constituyendo el denominado síndrome X.

En el estudio del corazón de San Antonio se pudo observar que un 80% de los obesos eran hiperinsulinémicos y un 20% normoinsulinémicos. Las investigaciones han demostrado que la RI está presente en el 25% de la población normal sana, lo cual sugiere que el grado de resistencia insulínica tiene un componente genético importante, que se expresa al desarrollar obesidad: a mayor obesidad se observa un mayor grado de resistencia insulínica y viceversa.

Algunos estudios han demostrado que la hiperinsulinemia es un predictor independiente de riesgo coronario, aunque otras investigaciones han sido discordantes. En el análisis del estudio de corazón en San Antonio, el impacto independiente de los niveles de insulina y del índice de masa corporal sobre la presencia de factores de riesgo cardiovascular demostró que la obesidad se asocia más fuertemente a hipertensión arterial, mientras que la insulina se asocia más bien a niveles elevados de glicemia. Tanto la insulina como la obesidad se asocian a niveles altos de triglicéridos y bajos de colesterol de HDL. Estas asociaciones se modificaron escasamente al ajustar por la relación cintura-cadera, a pesar de que ésta se relaciona significativamente con todos los factores de riesgo. Los resultados del seguimiento de los pacientes demostraron que los cambios en el nivel de cada uno de los factores de

riesgo cardiovascular se relacionaron tanto a los cambios de la concentración de insulina como a los cambios del índice de masa corporal, independientemente el uno del otro.

Acciones de la insulina

Es conveniente recordar las acciones de la insulina, que se pueden resumir en:

a) Acciones sobre la glucosa:

- * Aumento de la utilización de la glucosa

Oxidación :

- aumento del transporte
- aumento de síntesis de transportadores
- aumento de síntesis y activación enzimática

Depósito:

- aumento de glicógeno sintetasa

- * Reducción de la producción hepática de glucosa

Inhibición de la gluconeogénesis

Inhibición de la glicogenólisis

b) Acción sobre los lípidos:

- * Aumento de síntesis de triglicéridos
- * Inhibición del catabolismo de los triglicéridos
- * Inhibición de la cetogénesis hepática

c) Acción sobre las proteínas:

- * Aumento de síntesis proteica
- * Reducción del catabolismo proteico muscular

d) Acción sobre las lipoproteínas:

- * Aumento del catabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos
- * Aumento de síntesis de HDL

Efecto insulínico intracelular

El receptor de insulina es una lipoproteína transmembrana de tamaño relativamente grande, compuesta por dos unidades alfa y dos beta, unidas por enlaces disulfuro. Las subunidades alfa son extracelulares y contienen el sitio fijador de la hormona. El efecto insulínico es activación de la cadena fosforilativa intracelular, a través de un intercambio de fósforos entre diversas moléculas dentro de la célula. Como consecuencia de la unión de la insulina a las subunidades alfa, la subunidad beta, que tiene propiedades de proteinquinasa, se autofosforila en los residuos de tirosina, serina y treonina. Posteriormente se inicia una cascada de reacciones de fosforilación y desfosforilación de un gran número de sustratos intracelulares, intermediarios de muchas acciones metabólicas. También es posible la síntesis de segundos mensajeros, como mediadores de la regulación de enzimas intracelulares. En ese contexto, la activación de una fosfolipasa C específica es capaz de iniciar el metabolismo de

fosfoinositoles. De este modo, la insulina alcanza sus efectos finales mediante un conjunto de acontecimientos celulares que involucran muy diversas reacciones.

La activación del transporte de hexosas en el músculo y en el tejido adiposo se debe a la redistribución intracelular de ciertas proteínas transportadoras desde el sistema microsómico a la membrana plasmática, en respuesta a las señales producidas por la interacción de la hormona y su receptor.

En el músculo, el transporte de glucosa ocurre sobre la base de dos proteínas de membrana, GLUT-1 y GLUT-4, cuya actividad depende de los cambios de la glicemia. Ambas proteínas se encuentran en la membrana plasmática celular, con predominio de GLUT-4. Cuando aumenta la glicemia, aumenta la GLUT-1, y cuando se recupera la glicemia se normaliza la GLUT-4. Así, pareciera que la disminución del transporte del GLUT-4 fuera un mecanismo protector, que evita al músculo la ganancia de glucosa y las complicaciones diabéticas, aunque a expensas de insulinoresistencia.

Balance lipídico

El principal contribuyente a la resistencia a la captación de glucosa dependiente de insulina es la mayor disponibilidad de grasa para el metabolismo (Figura 1).

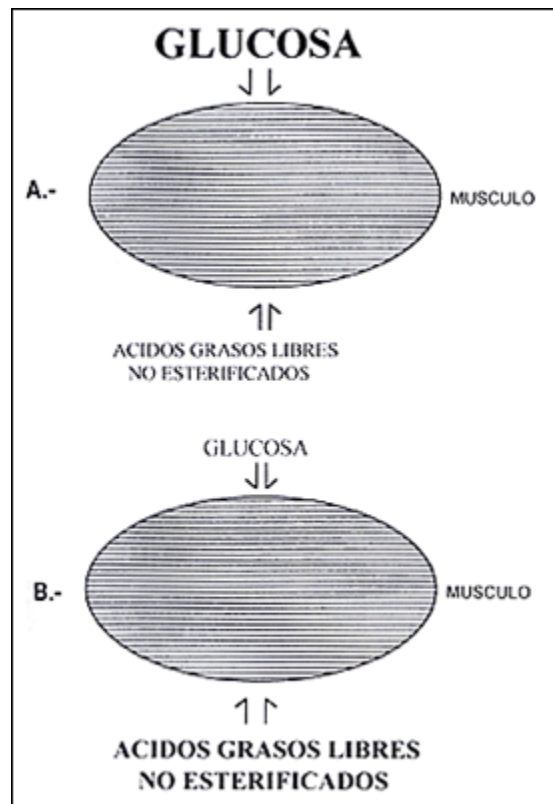


Figura 1. En circunstancias normales, la glucosa es el sustrato preferencial del músculo. Si aumenta la oferta de ácidos

grasos libres disminuye la captación y utilización de la glucosa.

El balance de la masa grasa de nuestro organismo depende de factores hereditarios y ambientales. La adhesión a un estilo de vida caracterizado por una dieta rica en grasas y con un alto grado de sedentarismo favorece el balance graso positivo, lo cual lleva a una acumulación progresiva de grasa corporal, que a su vez conduce a una mayor oxidación de grasa, con lo cual se intenta mantener un balance graso en el organismo. La capacidad de mantener este balance depende de la capacidad de aumento de la oxidación de grasas en respuesta a un aumento de la ingesta lipídica. La evidencia experimental demuestra que los sujetos predispuestos a la obesidad se caracterizan por una menor oxidación de lípidos cuando tienen un peso corporal normal y por una menor capacidad de aumentar la oxidación de grasas cuando se exponen a una dieta rica en grasas. Esto les confiere un mayor riesgo de almacenar una gran cantidad de grasa cuando tienen un estilo de vida que favorece un balance graso positivo.

Efecto de la composición corporal sobre la insulinemia

Existen importantes diferencias individuales con respecto a los sitios en que se deposita el exceso de grasa en el organismo. El genotipo tiene un rol preponderante en el depósito de la grasa visceral. Vague fué el primer científico que estudió el efecto de la distribución de grasa corporal sobre los niveles de insulina plasmática. El estableció que el depósito preferencial de la grasa en la zona abdominal se asociaba con hiperinsulinemia, lo cual se ha corroborado en los estudios recientes, pero con predominio de la grasa profunda, es decir la grasa visceral. El depósito de grasa en este compartimento lleva a un mayor flujo de ácidos grasos libres (AGL) hacia el hígado, debido a la cercanía anatómica de los depósitos de grasa visceral con la vena porta. Se sabe además que las grasas viscerales tienen características metabólicas que las hacen más lipolíticas y más resistentes a los efectos antilipolíticos de la insulina. Esto lleva a que el hígado reciba una mayor cantidad de ácidos grasos libres proveniente de la grasa visceral. Debido a esto, se produciría además un menor aclaramiento hepático de la insulina, lo cual lleva a la hiperinsulinemia.

Por otro lado, el mayor flujo de AGL al hígado estimula la síntesis de triglicéridos, con aumento en la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Esto se manifiesta en la dislipidemia típica del síndrome de RI, en que se observa hipertrigliceridemia con disminución del colesterol de HDL, debido a un mayor catabolismo de las HDL causado por un aumento de la actividad de la lipasa hepática.

Efecto de la insulina sobre el metabolismo energético y de las grasas

La insulina normalmente inhibe la lipólisis y la oxidación de las grasas. En los sujetos obesos este efecto supresor de la movilización y oxidación de las grasas se encuentra disminuido. Se ha demostrado, por medio de las técnicas de clamp euglicémico y calorimetría indirecta, que la supresión del recambio de ácidos grasos libres y de la oxidación de las grasas se encuentra alterada en sujetos obesos sometidos a aumentos fisiológicos de insulina.

En cuanto al balance energético, la insulina actuaría a través de varias vías:

1. A través de un aumento de los niveles plasmáticos de triptofano, precursor de la serotonina, favoreciendo así la saciedad.
2. Inhibiendo el aumento del neuropéptido Y (NPY) por el ayuno. El NPY es un importante estimulante del apetito y de la producción de insulina por el páncreas.
3. Aumentando la actividad simpática, posiblemente a través del aumento de los niveles de serotonina y factor liberador de corticotropina (CRF). La disminución del efecto del NPY podría tener un rol también en el aumento de la actividad simpática. Se sabe que una mayor actividad simpática se asocia con una menor ingesta de alimentos, mayor oxidación de grasas y mayor gasto energético.

En síntesis, la insulina puede ejercer un rol de segundo mensajero entre el metabolismo periférico y la regulación neuronal para el balance entre ingesta y gasto energético.

Alteraciones genéticas en la resistencia insulínica

La transmisión de la resistencia insulínica es genética, aunque no se sabe si es sólo un gen o si es poligénica. Hay, sin embargo, aspectos adquiridos que son muy importantes y que se basan en la vida sedentaria y en la obesidad. Los pacientes con RI que tienen la tendencia genética a la fatiga de la célula beta, pueden llegar a ser diabéticos. Lo mismo sucede en los pacientes con RI que podrían o no desarrollar hipertensión arterial, dependiendo de la tendencia genética. Estudios realizados en animales de laboratorio sugieren la existencia de un aumento de la producción de la citoquina denominada factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) en los adipocitos de los animales obesos con resistencia insulínica. Esta hipótesis ha sido confirmada recientemente en humanos. Un polimorfismo en la región promotora del gen del TNF alfa ha sido descrito con mayor frecuencia en obesos. De este modo, es posible que alteraciones genéticas en el TNF alfa puedan ser factores de importancia para el desarrollo de la diabetes y resistencia insulínica en ciertos individuos obesos.

Otro factor responsable de la resistencia insulínica en la obesidad pudiera ser un defecto en la señal intracelular de la insulina. Pareciera que una proteína específica, denominada IRS-1, es un intermediario clave en la señal intracelular del receptor de insulina, cuando éste se activa por la unión a insulina. Se han descrito varios polimorfismos del gen del IRS-1. Una mutación en el codón 972, con un intercambio de glicina por arginina, se asocia con resistencia insulínica y mayor frecuencia de complicaciones metabólicas en las personas obesas.

Edad y resistencia insulínica

Se sabe que existe una influencia negativa de la edad sobre el metabolismo de la glucosa. Con frecuencia los ancianos presentan una disminución de la tolerancia a la glucosa, la cual parece ser progresiva. El Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia Insulínica demostró que la edad tiene un efecto pequeño sobre la acción insulínica, el cual podría

deberse a los cambios en la composición corporal propios de la edad y por la competencia por sustratos (por aumento de los ácidos grasos libres). Este efecto de disminución de la sensibilidad insulínica con la edad se vió solo en mujeres delgadas.

Síndrome X

La obesidad puede aumentar el riesgo cardiovascular a través de un efecto directo sobre el corazón y a través de la presencia de otros factores asociados. Por ejemplo, la obesidad aumenta el riesgo de hipertensión arterial, dislipidemia, alteración de la tolerancia a los hidratos de carbono y diabetes. La resistencia insulínica y/o hiperinsulinemia también se asocian con estas alteraciones (Figura 2).

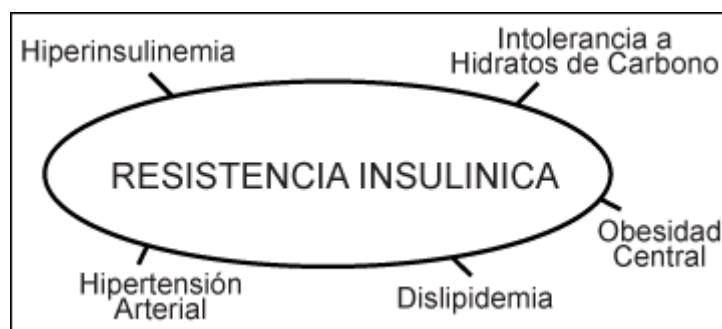


Figura 2. Componentes principales del Síndrome X en el cual la resistencia insulínica es el hecho central.

Este conjunto de alteraciones ha sido denominado síndrome X, el cual se asocia estrechamente a un elevado riesgo de cardiopatía isquémica, comprometiendo tanto la estructura microvascular como macrovascular del corazón. El síndrome X ha sido bien caracterizado en los sujetos con obesidad central. Presenta un modelo característico de dislipidemia, con disminución del colesterol de HDL y aumento de los triglicéridos. El riesgo de mortalidad cardiovascular asociada al síndrome X es similar al de la diabetes tipo II, en que la mortalidad cardiovascular es tres veces mayor que la de los sujetos no diabéticos. Alrededor del 5% de los sujetos con síndrome X progresan a diabetes cada año. La RI es el componente clave del síndrome X, ya que hiperinsulinemia estimula el sistema nervioso simpático, llevando a retención de sodio y vasoconstricción, con el resultado de hipertensión arterial y alteración de la función cardíaca. Sin embargo, esto no ocurre en todos los paciente con RI.

Se ha demostrado en el síndrome X que la RI se presenta también en los tejidos hepático y adiposo, además del músculo esquelético. Se sabe por estudios recientes, que la grasa interfiere con la unión de la insulina al receptor hepático, de modo que la hiperinsulinemia no es necesariamente causada por resistencia insulínica en el músculo.

Tratamiento

Los sujetos con resistencia insulínica tienen un elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares, por lo cual cualquier medida que pueda facilitar la acción de la insulina puede ser beneficiosa. Se han propuesto las siguientes medidas terapéuticas:

Reducción de peso.

En sujetos obesos, la pérdida de peso se acompaña de un aumento de la captación de glucosa dependiente de insulina, probablemente por medio de una mejoría del metabolismo intracelular de la glucosa. No está claro si los sujetos que bajan de peso pueden presentar cambios funcionales o estructurales del músculo esquelético. También se ha observado una mejoría del aclaramiento hepático de la insulina, con disminución de los niveles séricos de insulina y péptido C.

Ejercicio físico.

Se ha observado una mayor utilización de la glucosa durante el ejercicio moderado y mantenido, con un aumento de la sensibilidad a la insulina. El ejercicio aumenta la proporción de fibras musculares tipo I, que se correlacionan con una alta densidad capilar en el músculo esquelético, con mejoría del metabolismo de la glucosa dependiente de insulina. Las fibras musculares tipo I tienen una gran cantidad de mitocondrias y funcionan oxidativamente, mientras que las fibras musculares tipo II usan preferentemente las vías glicolíticas y se asocian a una menor sensibilidad a la insulina. Se ha observado durante el ejercicio físico una activación del transporte de glucosa a nivel muscular, condicionado por una mayor actividad del GLUT-4, promoviendo la utilización de la glucosa y mejoría de la sensibilidad a la insulina en forma global.

Otro efecto favorable del ejercicio físico en pacientes obesos insulino resistentes es el aumento del gasto energético, que si se acompaña de una dieta adecuada, produce un balance energético negativo, con la consecuente reducción de peso, que a la vez tiene un efecto positivo en la reducción de la resistencia insulínica.

Metformina.

Es una droga antihiper glucémica que aumenta la utilización de glucosa estimulando la acción de la insulina a nivel post receptor en el músculo esquelético. Se ha observado que reduce la producción hepática de glucosa y estimula su utilización a nivel muscular y del tejido adiposo. Se postula además que interfiere con la absorción de glucosa, colesterol y sales biliares a nivel intestinal. Se concentra en forma muy importante en el epitelio intestinal y se excreta totalmente por la orina. La mayoría de los estudios han demostrado una caída de los niveles de glicemia y hemoglobina glicosilada. La insulina también disminuye o se mantiene, lo cual apoya la idea que la metformina actúa reduciendo la resistencia insulínica. Está contraindicada en pacientes en situación de estrés, sepsis, insuficiencia renal, cardíaca y respiratoria y en pacientes alcohólicos.

Troglitazona.

Pertenece a una clase de drogas denominada tiazolinedionas. Pese a que su mecanismo de acción es desconocido, mejora la acción de la insulina en el hígado, músculo esquelético y tejido adiposo. En sujetos obesos disminuye la resistencia insulínica y mejora la tolerancia a la glucosa. Existe evidencia que sugiere que se une a receptores nucleares específicos (PPAR) que modulan la actividad de varios genes involucrados en la regulación de la diferenciación de los adipocitos y en la homeostasis de la glucosa y lípidos. Existe también evidencia de que estos receptores nucleares reducen la expresión del factor de necrosis tumoral y de uno de sus receptores, según se ha visto en animales con resistencia insulínica. Estudios en pacientes obesos no han demostrado un efecto neto sobre las concentraciones plasmáticas de leptina, posiblemente debido a una mejoría de la sensibilidad insulínica y reducción de la concentración plasmática de insulina. Estudios recientes han demostrado que la troglitazona tiene un efecto similar a metformina en cuanto a la reducción de las cifras de glicemia, sin embargo su efecto reductor de la resistencia insulínica es mucho más potente y con una mejor tolerancia gastrointestinal.

Acipimox.

Es un derivado del ácido nicotínico. Se ha observado un efecto de mejoría de la sensibilidad a la insulina, a través de una reducción de los ácidos grasos libres.

Estrógenos.

La suplementación de estrógenos a mujeres postmenopáusicas disminuye la resistencia insulínica hasta en un 30% por aumento de la captación de glucosa. Esto podría explicar la disminución de la mortalidad cardiovascular que producen los estrógenos.

Referencias escogidas

1. Reaven G: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
2. Frayn KN : Role of non-esterified fatty acids in the metabolic changes in obesity. *Int J Obes* 1996; 20, 4: 7-10.
3. Björntorp P. Fatty acids, hyperinsulinemia, and insulin resistance: which comes first? *Current Opin Lipidol* 1994; 5: 166-174.
4. Grant P. The effects of metformin on cardiovascular risk factors. *Diabetes/Metabolism Reviews*, 1995; 11, S43-S50.
5. Bonadonna R, Groop L, Kraemer N et al. Obesity and insulin resistance in humans: A dose response study. *Metabolism*, 1990; 39: 452-459.

6. Carey D, Jenkins A, Campbell L et al. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women. *Diabetes* 1996; 45:633-638.

7. Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H et al. Insulin action and age. *Diabetes* 1996; 45: 947-7953, 1996.