Impacto clínico de la resistencia a la insulina y la relación con la prevención de diabetes mellitus

Arturo Zárate,* Marcelino Hernández,* Carlos E. Tene"

Recepción: 4/08/98 aceptación: 19/08/98

Hace apenas tres años el doctor Aquiles Ayala organizó un simposio sobre el tema "La resistencia a la insulina" en una de las sesiones regulares de la Academia, pero no trascendió porque en ese tiempo se trataba más bien de un concepto teórico sobre el cual la intervención médica era muy limitada. En la actualidad, la resistencia a la insulina ha cobrado un gran interés por su relación con varias enfermedades y sobre todo por considerarse como la etapa inicial en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2. Había llamado la atención que pacientes, generalmente obesos con diabetes mellitus presentaban hiperglucemia en presencia de niveles elevados de insulina y más adelante se encontró que algunas personas con el riesgo de desarrollar diabetes podrían presentar cierto grado de hiperinsulinismo con cifras normales de glucosa.¹ Continuando con esta línea de pensamiento se ha llegado a aceptar que la insensibilidad a la insulina se compensa inicialmente con una secreción aumentada de insulina para mantener una euglucemia, pero que si se prolonga esta situación, las células beta del páncreas sufren un agotamiento y se desencadena un estado de insuficiencia insulínica que condicionala diabetes mellitus tipo 2. La duración de este proceso puede ser muy variable y en ocasiones requerir de años para alcanzar su estado final de diabetes. Por otra parte la resistencia a la insulina también guarda cierta conexión con dislipoproteinemias, enfermedad cardiovascular isquémica,² hipertensión arterial sistémica,³ cáncery trastornos de hiperandrogenismo como el que

ocurre en adolescentes con ovarios poliquísticos (síndrome de Stein-Leventhal). La Asociación Americana de Diabetes ha insistido en separar a lo que desde hace años se le llama "síndrome de resistencia a la insulina o síndrome X" caracterizado por afectar esencialmente al aparato cardiovascular, de la "resistencia a la insulina" que condiciona un trastorno en la utilización de glucosa por las células.⁴ De aquí la importancia de considerar que se trata de enfermedades con la potencialidad de ser corregidas mediante intervenciones específicas, es decir, la aplicación de una medicina preventiva.

Homeostasia de la glucosa

De una manera esquemática, la glucemia se mantiene dentro de un margen relativamente estrecho como resultado de la concurrencia de varios factores: 1) la cantidad de glucosa que se absorbe en el tubo digestivo, 2) la proporción de glucosa que entra y sale del hígado, y 3) el aprovechamiento de la glucosa por los tejidos. A su vez la glucosa estimula la secreción pancreática de insulina que determina el paso de la glucosa por el hígado y permite que sea consumida por los tejidos, en forma predominante por el músculo esquelético y el tejido graso que son los grandes procesadores metabólicos de la glucosa y regulan la aportación energética al organismo tanto en condiciones de ayuno como después de las comidas. El receptor

* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano Seguro Social.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. A. Zárate, Agrarismo 208-801, México DF. México Tel. 588 7521 y 627 6913. Fax 272 6458, e-mail:zarate@pianet.com mx

de insulina que se encuentra en la membrana celular regula la captación, la entrada y el consumo de la glucosa por la célula. La otra hormona pancreática, el glucagón, se libera en condiciones de hipoglucemia para desdoblarse el glucógeno que se encuentra en el hígado y así actuar como un instrumento de emergencia que saca a la circulación la glucosa necesitada. Otras hormonas tienen una acción antagonista a la insulina para regular la euglucemia, entre ellas se encuentran la hormona de crecimiento, la epinefrina y norepinefrina, el cortisol y la triiodotironina. En este universo metabólico la insulina es la estrella que controla el orden energético y la salud del organismo; por lo tanto un desequilibrio entre la acción de la insulina y la respuesta celular conlleva al trastorno metabólico.

Por supuesto las mutaciones genéticas pueden alterar la estructura del receptor de insulina o de los transportadores de glucosa y así originar una alteración en la utilización y consumo de glucosa, pero estos trastornos son muy raros. En cambio, la resistencia a la insulina por factores ambientales y endógenos es la causa predominante y la lleva a la diabetes mellitus cuando el páncreas llega a la imposibilidad de compensar.

Métodos para medir la resistencia a la insulina

Hasta ahora los esfuerzos para encontrar un método sencillo que esté al alcance de una mayoría de laboratorios, han resultado infructuosos. La técnica más directa es mediante la "pinza hiperinsulinémica euglucémica", en la que se administra una solución intravenosa con insulina para obtener una concentración ya establecida que hace que el nivel de glucosa descienda lo que a su vez se previene pasando otra solución intravenosa de glucosa a una velocidad suficiente y constantemente ajustada para mantener la concentración seleccionada de glucosa en la sangre.⁵ La cantidad de glucosa que se requiere para alcanzar esta concentración es la medida del efecto de la insulina; así entre más resistencia a la insulina exista será menor la cantidad de glucosa que se requiera para vencer su efecto.

Otro método, llamado modelo mínimo, se basa en un ingenioso procedimiento de computación en

el que se realiza una carga de glucosa intravenosa y con los datos obtenidos de medir las concentraciones de glucosa e insulina se hace un análisis en un programa de computadora.⁶ Este modelo no puede usarse en personas con diabetes y tiene otras limitaciones como son su costo y las variaciones de un laboratorio al otro. Tanto la pinza euglucémica como el modelo mínimo aún están lejos de aplicarse con fines clínicos.⁷ Aunque se podría decir teóricamente que la simple concurrencia de hiperinsulinemia con euglucemia en condiciones de ayuno podría establecer el diagnóstico de resistencia a la insulina, el problema radica en que los métodos analíticos para determinar la concentración sanguínea de insulina ofrecen resultados muy variables entre laboratorios y esto ha impedido la estandarización de la metodología y por lo tanto no se ha podido establecer el margen de las cifras normales. El diagnóstico bioquímico de hiperinsulinemia en la práctica sigue siendo elusivo.

Prevención de las complicaciones de la resistencia a la insulina

La corrección temprana de la resistencia a la insulina podría evitar la aparición de una constelación de enfermedades, particularmente la diabetes que en el momento es uno de los principales problemas de salud pública. Hasta hace poco tiempo sólo se podía recurrir a cambiar los hábitos alimentarios y reducir el peso corporal de las personas con obesidad;⁸ asimismo se promovía la actividad física para mejorar el metabolismo muscular de la glucosa y su efecto coadyuvante en la reducción del peso. La llegada de fármacos con propiedades "sensibilizadoras" a la insulina en los tejidos muscular y adiposo abrió un nuevo horizonte pues se podría estudiar su acción terapéutica preventiva. Las biguanidas, en particular el metformin, se conocía desde hace varios lustros su utilidad en la diabetes mellitus cuando se vinculaba con sulfonilureas, pero se ignoraba el mecanismo de su acción extrapancreática. Ahora se sabe que además de bloquear la salida hepática de glucosa endógena, también favorece la acción de la insulina en tejido muscular esquelético. Estudios en mujeres con el síndrome de Stein-Leventhal han

mostrando la efectividad para eliminar la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo que tiene efecto directo sobre el ovario.⁹ Por otra parte una nueva familia de fármacos que se conocen como tiazolidinedionas (ciglitazona, troglitazona, rosiglitazona), es capaz de reducir la resistencia a la insulina sin estimular la secreción de insulina y de esta manera hacer que se aproveche y consuma la glucosa por los tejidos. Tanto la troglitazona y la rosiglitazona se han estudiado ampliamente y su mecanismo de acción parece ser sobre receptores nucleares que actúan como factores de transcripción que estimulan la diferenciación de fibroblastos en el tejido adiposo y la expresión de genes involucrados en el metabolismo intermediario. Tiene una acción agonista sobre la isoforma gamma del "receptor activado del peroxisoma proliferador" y que se le designa teóricamente con las siglas "PPAR γ ". Este receptor nuclear también controla la expresión de enzimas que participan en el metabolismo de los ácidos grasos y por ello reduce el nivel de triglicéridos circulantes con un efecto terapéutico favorable sobre las dislipoproteinemias. Las tiazolidinedionas ya han probado su eficacia en los diabéticos y en personas con sólo intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina.

Una vez que se haya terminado con la serie de estudios clínicos dirigidos a establecer si el manejo farmacológico de la resistencia a la insulina puede prevenir el desarrollo de diabetes mellitus,¹⁰ así como las complicaciones crónicas de la misma se podrá adoptar una conducta generalizada.

El nuevo milenio que está cerca abre la esperanza para el control de las personas con diabetes y seguramente con medidas más eficientes para la prevención de la diabetes mellitus tipo 2; asimismo la claridad en el mecanismo molecular del metabolismo intermediario podría ofrecer nuevos recursos para evitar las complicaciones crónicas que son siniestras para el sistema cardiovascular.

Agradecimientos

Se agradece a la señorita Patricia Hernández la participación editorial y al CONACyT por el apoyo otorgado a través de las becas a los doctores Carlos E. Tene y Marcelino Hernández.

Referencias

1. American Diabetes Association Consensus Development Conference on Insulin Resistance. *Diabetes Care* 1997;21(2):310-4.
2. Andres R, Swerdloff R, **Pozefsky T**, Coleman D. Manual feedback technique for the control of blood glucose concentration. In: Skeggs LT, editors. *Automation in Analytical Chemistry Mediad* 1966:486-91.
3. **DeFronzo RA**, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-223.
4. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
5. **Jiménez J**, **Zuñiga-Guajardo S**, **Zinman B**, Angel A. Effect of weight loss in massive obesity on insulin and C-peptide dynamics: sequential changes in insulin production, clearance and sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:661-8.
6. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, et al. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 1990;113:909-15.
7. Reaven GM, **Lithell H**, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities - The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *New Engl J Med* 1996;334:374-381.
8. Bergman RN, **Prager R**, **Volund A**, Olefsky JM. Equivalent of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp. *J Clin Invest* 1987;79:790-800.
9. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kaim CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: Results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992;340:925-9.
10. Zárate A, Hernández-Valencia M, Fonseca ME, **Ochoa R**. Empleo de metformin en el manejo de adolescentes con el síndrome de ovarios poliquísticos. *Ginec Obst Mex* 1997;65:504-507.