

La resistencia a la insulina como causa de enfermedad en el hombre

Gerald M. Reaven

La capacidad de la insulina para estimular la captación de glucosa varía sustancialmente en los individuos no obesos sin enfermedad aparente (1). Las variaciones en el grado de obesidad o en el nivel de actividad física habitual, también alteran la acción de la insulina *in vivo* (2, 3). La respuesta compensatoria a la disminución en la captación de glucosa, estimulada por la insulina, se evidencia por un aumento en la concentración de la insulina plasmática. Se ha demostrado un defecto en la captación de glucosa estimulada por insulina en pacientes con intolerancia a la glucosa (IG), diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) e hipertensión arterial. Los pacientes con estos síndromes también son a menudo dislipidémicos, y presentan un alto riesgo de enfermedad coronaria (EC). Como resultado de estos hallazgos, se ha sugerido (4) que la resistencia a la captación de glucosa estimulada por la insulina y la hiperinsulinemia puedan jugar un papel muy importante en la etiología y la evolución clínica de los pacientes con intolerancia a la glucosa, alta presión sanguínea, algunas anormalidades en el metabolismo lipoproteínico y EC. La meta de esta presentación es reunir evidencias para sustentar esta hipótesis.

Resistencia a la insulina y DMNID

Los pacientes con IG o DMNID son insulinoresistentes comparados con controles con tolerancia normal a la glucosa (4). Si bien la resistencia a la captación de glucosa estimulada por insulina es característica de los individuos con intolerancia a la glucosa, las variaciones en la

captación de la glucosa estimulada por insulina, no parecen explicar *per se* el desarrollo de DMNID o la magnitud de la hiperglicemia en pacientes con este síndrome. Por ejemplo, existe una captación de glucosa estimulada por insulina cuatro veces mayor en individuos con tolerancia normal a la glucosa, y el defecto evidenciado en la acción de la insulina en cerca de 25% de estos individuos no difiere sustancialmente de aquellos individuos con IG o DMNID (1). Sin embargo, estos individuos insulinoresistentes con tolerancia normal a la glucosa, son ampliamente hiperinsulinémicos cuando se comparan con un grupo de control insulinosensible; y tal parece que es este incremento en la concentración de la insulina plasmática lo que les permite superar el defecto de la acción de la insulina. De manera similar, las concentraciones circulantes de insulina plasmática son más altas en pacientes con DMNID y glucosa plasmática pre-prandial inferior a 8mmol/L, que en los individuos con tolerancia normal a la glucosa. En efecto, parece que la hiperglicemia significativa de los pacientes con DMNID sólo se desarrolla cuando ya no pueden sostener la hiperinsulinemia; esta generalización está basada en estudios longitudinales y transversales (4,5).

Además de la hiperglicemia, los pacientes con IG o DMNID suelen presentar dislipidemia, caracterizada por altas concentraciones de triglicéridos plasmáticos (TG) con baja concentración del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) (4). Los niveles de insulina plasmática también juegan un papel importante en la regulación de la concentración de los lípidos y las lipoproteínas plasmáticas (6). Por lo general, cuanto mayor es el grado de hiperinsulinemia compensatoria, mayor será la concentración de

Dr. Gerald M. Reaven: Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Stanford. Centro Clínico de Investigación y Educación Geriátrica, Administración de Veteranos. Palo Alto, California, EE.UU.

lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-TG) y menor la concentración de colesterol-HDL (4, 6). Más aún, en ausencia de hipoinsulinemia absoluta, un aumento del flujo de ácidos grasos libres (AGL) hacia el hígado también llevará a un incremento de la síntesis y secreción de TG (4,6). Dado que los pacientes con DMNID no son hipoinsulinémicos y tienden a concentraciones normales o altas de insulina plasmática asociadas a niveles normales o altos de AGL, no sorprende que presenten concentraciones altas de TG plasmáticos y bajas de colesterol HDL. Como éstos son los únicos cambios en pacientes con DMNID asociado con riesgo aumentado de EC, la importancia clínica de esta dislipidemia, característica, es muy evidente.

Resistencia a la insulina e hipertensión arterial

La evidencia actual indica que: los pacientes con hipertensión arterial tienen concentraciones de insulina plasmática superiores a las normales; que esta anormalidad puede persistir a pesar de un exitoso tratamiento farmacológico de la hipertensión; y que la relación entre la presión sanguínea alta y la hiperinsulinemia puede verse entre obesos y no obesos (7). La intolerancia a la glucosa también se ha descrito en pacientes hipertensos. La combinación de intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia en pacientes hipertensos sugiere que en ellos se puede presentar resistencia a la captación de glucosa, estimulada por insulina; posibilidad que ya ha sido confirmada (7). El defecto en la acción de la insulina está presente en los hipertensos no obesos y puede detectarse incluso cuando el tratamiento antihipertensivo ha controlado las cifras tensionales adecuadamente (7).

Una evidencia directa del vínculo entre la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y la hipertensión se ha demostrado en ratas Sprague-Dawley alimentadas con una dieta rica en fructosa (8). En estas condiciones, se ha observado el desarrollo de hipertensión significativa en dos semanas, la cual se asocia a resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. La resistencia a la insulina y

la hiperinsulinemia se han descrito también en ratas con hipertensión espontánea; la captación de glucosa estimulada por insulina es inferior en adipocitos aislados de estas ratas hipertensas (9). Se concluye entonces que pueden observarse anormalidades en el metabolismo de la insulina en modelos de ratas con hipertensión, tanto en aquella con componente genético como en la inducida por dieta.

Resistencia a la insulina y dislipidemia

Se han evidenciado hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia en pacientes con hipertensión arterial y en varios modelos de ratas hipertensas (7-11).

La demostración de que estos cambios pueden ocurrir en asociación con múltiples formas de hipertensión sugiere que la relación anotada es más que coincidental. Es posible que el defecto más importante sea la resistencia a la captación de glucosa estimulada por insulina, la cual a su vez conduce a un aumento compensatorio en la concentración de insulina plasmática, un aumento en la secreción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-TG), e hipertrigliceridemia. En individuos que conservan la función secretoria de insulina, en particular los no diabéticos, existe una relación lineal entre la resistencia a la insulina y la concentración de insulina plasmática (4). Además, existe una correlación significativa entre la captación de glucosa estimulada por insulina, la concentración plasmática de insulina, la tasa de secreción de VLDL-TG y la concentración de TG plasmáticos en humanos normales y en pacientes con hipertrigliceridemia (4, 6, 10, 11). Por otra parte, las manipulaciones experimentales con el fin de modificar la acción de la insulina y/o la concentración de insulina plasmática producen cambios predecibles en el índice de secreción de VLDL-TG y en la concentración de TG plasmáticos. Por ejemplo, la pérdida de peso se asocia con disminuciones proporcionales de la concentración de insulina plasmática, de la secreción de VLDL-TG hepáticos, y de la concentración de TG plasmáticos (2). En cambio, las dietas altas en carbohidratos conllevan un incre-

mentó de las concentraciones de insulina plasmática y de TG, y el aumento de la concentración de TG plasmáticos está correlacionado positivamente con la hiperinsulinemia inducida por los carbohidratos (10).

Existen por lo tanto pruebas de que la resistencia a la captación de glucosa estimulada por la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria llevan a una hipertrigliceridemia en diversas situaciones. Dada la evidencia (12,13) de la relación entre la insulina plasmática y la concentración de TG (directamente proporcional) y de colesterol HDL (inversamente proporcional), se concluye que la dislipidemia asociada con la resistencia a la captación de glucosa estimulada por la insulina y con la hiperinsulinemia, se caracterizará por una baja concentración de colesterol-HDL así como una alta concentración de TG plasmáticos.

Síndrome X y EC

Existen relaciones entre la resistencia a la captación de glucosa estimulada por la insulina, los estados de intolerancia a la glucosa, la hipertensión arterial, la hipertrigliceridemia y la baja concentración de colesterol-HDL en el plasma. Parece que el vínculo entre el defecto en la acción biológica de la insulina y sus secuelas es un incremento en la secreción de insulina. Si bien este estado de hiperinsulinemia compensatoria limita la intolerancia a la glucosa en los individuos resistentes a la insulina, es evidente que este aumento de la concentración de la insulina plasmática, y los cambios metabólicos asociados, juegan un papel de extrema importancia en la etiología de la EC (4).

Los cambios descritos en relación con la resistencia a la insulina y la hipertensión tienden a presentarse concomitantemente en un mismo individuo. Por ejemplo, la hipertensión, la alta concentración de TG plasmáticos y la baja concentración de colesterol-HDL en el plasma, son característicos de los pacientes con DMNID (4). De manera similar, los pacientes con hipertensión arterial tienden a ser hipertrigliceridémicos, así como hiperinsulinémicos, y entre más alta sea la concentración de insulina plasmática, más altos

serán los TG plasmáticos y más baja será la concentración plasmática de colesterol-HDL (4-7). Además, existen relaciones altamente significativas desde el punto de vista estadístico entre la resistencia a la captación de glucosa estimulada por la insulina, la concentración de insulina plasmática, el índice de secreción de VLDL-TG y la hipertrigliceridemia, en individuos que no eran ni diabéticos ni hipertrigliceridémicos (11). Si se seleccionan individuos saludables con tolerancia normal a la glucosa, pero hiperinsulinémicos, tendrán mayores cifras de presión arterial, concentraciones mayores de TG plasmáticos y menores de colesterol-HDL que los individuos normoinsulinémicos (14). Es de esperar que esta argumentación sea suficiente para demostrar que dichas variables están estrechamente ligadas y que tienden a presentarse en los mismos individuos.

Se ha sugerido (4) que este grupo de anormalidades metabólicas sea denominado síndrome X. Todas las anormalidades asociadas con resistencia a la acción de la insulina, es decir: intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial y baja concentración de colesterol-HDL aumentan el riesgo de EC (15-19). La importancia de la hipertensión en este contexto, es bien reconocida (19); como también lo es, que la EC constituye la mayor causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con DMNID (20). Sin embargo, el riesgo de EC no se limita a los pacientes con diabetes establecida, y existe evidencia de que está aumentado entre los individuos con tolerancia normal a la glucosa que tienen altas concentraciones de glucosa plasmática después de una carga de glucosa (16,17). Si bien la hiperinsulinemia puede mantener la tolerancia en quienes presentan un defecto en la captación de glucosa estimulada por la insulina, se ha demostrado, en estudios prospectivos, que la hiperinsulinemia endógena es un factor de riesgo para EC (17). El papel de la hipertrigliceridemia como factor de primario riesgo para EC ha sido objeto de amplias revisiones; no se puede descartar fácilmente el importante papel de la hipertrigliceridemia en la génesis de la EC. La combinación de TG plasmáticos altos y bajo

colesterol-HDL como factor de riesgo importante para EC se ha enfatizado recientemente por los resultados del estudio Framingham (21). Finalmente, existe evidencia de que una baja concentración de colesterol-HDL en el plasma implica un riesgo creciente de EC (22).

CONCLUSIONES

Existe evidencia de que la resistencia a la captación de glucosa estimulada por la insulina y el grado de respuesta del páncreas endocrino a este defecto, juegan un papel importante en la patogenia y curso clínico de la DMNID, la hipertensión arterial, la dislipidemia y la EC. El defecto en la acción insulínica parece ser la anormalidad básica que predispone a los pacientes a desarrollar la DMNID. Se puede mantener una tolerancia normal a la glucosa si los individuos resistentes a la insulina logran mantenerse en un estado de hiperinsulinemia crónica. Desafortunadamente las consecuencias de esto pueden incluir: aumento en la presión arterial, trastornos en el metabolismo de los lípidos y EC. En la actualidad somos testigos de un incremento extraordinario de la incidencia de DMNID, EC, o ambas, en una variedad de grupos étnicos de origen no europeo (15, 23). En todas estas situaciones, la resistencia a la captación de la glucosa estimulada por la insulina y sus conocidas consecuencias están presentes. La importancia de estas anormalidades no está limitada a los no europeos (15). Hechas estas consideraciones, parece razonable sugerir que las diferentes facetas del síndrome X se encuentran involucradas de manera importante en la etiología y el curso clínico de las más importantes enfermedades de nuestra civilización.

REFERENCIAS

- Hollenbeck G, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; **64**: 1169-1173.
- Olefsky JM, Reaven GM, Farquhar JW. Effects of weight reduction on obesity: studies of carbohydrate and lipid metabolism. *J Clin Invest* 1974; **53**: 64-76.
- Rosenthal M, Haskell WL, Solomon R, Widstrom A, Reaven GM. Demonstration of a relationship between level of physical training and insulin-stimulated glucose utilization in normal humans. *Diabetes* 1983; **32**: 408-411.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; **37**: 1595-1607.
- Saad ME, Pettitt DJ, Mott DM, Knowler WC, Nelson RG, Bennett PH. Sequential changes in serum insulin concentration during development of non-insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1989; **1**: 1356-1359.
- Reaven GM, Chen Y DI. Role of insulin in regulation of lipoprotein metabolism in diabetes. *Diabetes/Metab Rev* 1988; **4**: 639-652.
- Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, and hypertension: parallels between human disease and rodent models. *Diabetes Care* 1991; **14**: 195-202.
- Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension* 1987; **10**: 512-516.
- Reaven GM, Chang H. Relationship between blood pressure, plasma insulin and triglyceride concentration, and insulin action in spontaneous hypertensive and Wistar-Kyoto Rats. *Am J Hypertens* 1991; **4**: 34-38.
- Reaven GM, Lerner RL, Stern MP, Farquhar JW. Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1967; **46**: 1756-1767.
- Tobey TA, Greenfield M, Kraemer F, Reaven GM. Relationship between insulin resistance, insulin secretion, very low density lipoprotein kinetics and plasma triglyceride levels in normotriglyceridemia in man. *Metabolism* 1981; **30**: 165-171.
- Zavaroni I, Dall'Aglia E, Alpi O, Bruschi F, Bonora E, Pezzarossa A, Butturini U. Evidence for an independent relationship between plasma insulin and concentration high density lipoprotein cholesterol and triglyceride. *Atherosclerosis* 1985; **55**: 259-266.
- Laws A, King AC, Haskell WL, Reaven GM. Relation of fasting plasma insulin concentration to high density lipoprotein cholesterol and triglyceride concentrations in men. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1991; **11**: 1636-1642.
- Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglia E, Luchetti L, Buonanno G, Bonati PA, Bergonzani M, Gnudi L, Passeri M, Reaven GM. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989; **320**: 702-706.
- Laws A, Reaven GM. Coronary heart disease in the absence of hypercholesterolaemia. *J Intern Med* 1990; **228**: 415-417.
- Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Coronary-heart-disease and impaired glucose tolerance: the Whitehall study. *Lancet* 1980; **i**: 1373-1376.
- Pyörälä K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 1979; **2**: 131-141.
- Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterio Thromb* 1991; **11**: 2-14.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reduction in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; **335**: 827-838.
- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. Diabetes, blood lipids and the role of obesity in coronary heart disease risk for women. *Ann Intern Med* 1977; **87**: 393-397.
- Castelli WP. The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am Heart J* 1986; **112**: 432-440.
- Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB, Kagan A, Zukel WJ. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. *Circulation* 1977; **55**: 767-772.
- McKeigue PM, Marmot MG, Syndercombe Court YD, Cottier DE, Rahman S, Riemersma RA. Diabetes, hyperinsulinemia, and coronary risk factors in Bangladesh in East London. *Br Heart J* 1988; **60**: 390-396.