

**RESISTENCIA A LA INSULINA Y SÍNDROME
METABÓLICO**

Dr. M. López de la Torre

S. Endocrinología

Hospital Virgen de las Nieves. Granada

Definición

Se conoce como Resistencia a la Insulina la alteración de la respuesta tisular a la acción de la insulina, que en la práctica se refiere a una menor captación de glucosa mediada por insulina. Aunque puede afectar a muchos órganos, los más importantes son el músculo, el hígado y el tejido adiposo.

Fisiopatología

1.- Resistencia insulínica e hiperinsulinismo: La resistencia a la insulina obliga a mantener unos niveles elevados de insulina en plasma (hiperinsulinismo), lo que somete a los tejidos a una inadecuada acción lipogénica. Se favorece de esta manera la obesidad abdominal y la producción hepática de triglicéridos, liberados como VLDL hacia la sangre, por lo que se produce una dislipemia (hipertrigliceridemia, descenso de HDLc, y aumento de partículas LDL pequeñas y densas). El hiperinsulinismo facilita asimismo la aparición de HTA.

La diabetes mellitus tipo 2 Los pacientes con resistencia insulínica pueden ser incapaces de segregarse toda la insulina necesaria para mantener la glucemia en límites normales, produciéndose entonces una intolerancia a la glucosa y en fases posteriores una diabetes mellitus tipo 2.

2. Síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y arteriosclerosis: La insulín-resistencia y el hiperinsulinismo aumentan el riesgo de arteriosclerosis, mediante la suma de factores de riesgo cardiovascular (obesidad abdominal, dislipemia, HTA, diabetes mellitus tipo 2), alteraciones endoteliales y de la coagulación, e incluso colaborando en la activación de procesos inflamatorios.

Este conglomerado de factores consecuencia del hiperinsulinismo es el denominado síndrome metabólico, cuyas manifestaciones más importantes a largo plazo son el

desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, la arteriosclerosis, y en definitiva una mayor mortalidad cardiovascular.

Se ha calculado que casi la cuarta parte de la población adulta de EEUU padecen el síndrome metabólico, afectando por igual a hombres y mujeres, siendo aún mayor a partir de los 60 años. En Europa no parece haber alcanzado tales proporciones todavía.

Etiología

1.- *Alteraciones multifactoriales*: Se trata de un proceso multifactorial por lo que su etiología involucra diversos factores adquiridos (entre los que destaca la obesidad y la falta de ejercicio) que actúan sobre un sustrato genético (defectos primarios de la célula diana a nivel de receptor de la insulina o postreceptor, que todavía no se conocen bien). Se ha sugerido también que un retraso del crecimiento intrauterino pueda favorecer la insulín-resistencia en periodos posteriores de la vida.

2.- *Defectos primarios de la célula diana*: Los defectos primarios de la célula diana a nivel de receptor o postreceptor graves son raros y manifiestan gran resistencia insulínica (síndrome de insulín-resistencia tipo A, leprechaunismo, síndrome de Rabson-Medenhall, lipodistrofia congénicas).

3.- *Defectos secundarios de la célula diana*: Los defectos secundarios de la célula diana son en cambio frecuentes y presentan una moderada resistencia insulínica. Aparecen en situaciones fisiológicas (ayuno, sedentarismo, pubertad, vejez, embarazo) y patológicas (obesidad abdominal, estrés, infecciones, cirrosis, uremia, hiperglucemia, síndrome de ovarios poliquísticos), o bien por aumento de hormonas contrarreguladoras (síndrome de Cushing, acromegalia, glucagonoma, feocromocitoma) o el uso de algunos fármacos

(glucocorticoides, andrógenos). Son raras las causas inmunológicas (Síndrome de resistencia insulínica tipo B por Ac anti-receptor de insulina).

Diagnóstico

1.- *Síndrome Metabólico*: Un conjunto de datos clínicos y de pruebas de laboratorio fáciles de obtener pueden bastar para identificar el diagnóstico de Síndrome Metabólico, tal como ha propuesto el panel de expertos del NCEP (ATP III):

Síndrome Metabólico: Presencia de 3 ó más de los siguientes parámetros:

- Obesidad Abdominal (circunferencia de la cintura)
Varones >102 cm
Mujeres >88 cm
- ↑ Triglicéridos ≥150 mg/dl)
- ↓ HDL-colesterol
Varones <40 mg/dl
Mujeres <50 mg/dl
- HTA (PA ≥130 / ≥85 mmHg)
- Glucemia basal alterada / Diabetes (≥110 mg/dl)

2.- *Resistencia insulínica*: Para un diagnóstico preciso de resistencia insulínica son necesarias técnicas de clamp sofisticadas que determinan la utilización de glucosa en situación de hiperinsulinemia experimentalmente inducida. Para hacer su determinación más asequible a la clínica y estudios epidemiológicos se han ideado diversos modelos más sencillos que relacionan la glucemia y la insulinemia en ayunas, tal como el HOMA (HOmeostasis Model Assessment):

$$\text{HOMA} = \text{Insulina (mcUI/mL)} \times \text{Glucemia (mg/dl)} / 405$$

Se considera Resistencia Insulínica cuando $HOMA \geq 3,8$, aunque la NCEP no la considera criterio necesario para el diagnóstico del Síndrome Metabólico.

Sintomatología

1.- *Antecedentes familiares*: La presencia de antecedentes familiares de resistencia insulínica hereditaria, HTA, diabetes mellitus tipo 2, hiperlipemia o arteriosclerosis hacen sospechar una predisposición a padecer resistencia insulínica.

2.- *Clínica*: Pacientes con enfermedad cardiovascular, HTA, acantosis nigricans, síndrome de ovarios poliquísticos, esteatosis hepática, historia de diabetes gestacional o de intolerancia a la glucosa son merecedores de estudio para descartar Síndrome Metabólico, por ser todas ellas patologías relacionadas con insulín-resistencia.

Como factores predisponentes especiales merecen destacar el sobrepeso con aumento de diámetro de cintura, la obesidad y el sedentarismo.

Como la prevalencia del Síndrome Metabólico aumenta con la edad, se debe estar especialmente sensibilizado a estudiar a pacientes mayores de 40 años.

Tratamiento

1.- *Objetivos:*

Los objetivos ideales van siendo cada vez más rigurosos en cuanto al control de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con Síndrome Metabólico, superando incluso sus criterios diagnósticos. Ultimamente se han sugerido los siguientes (Scott, 2003):

TA < 120/75

LDLc (mg/dl) < 100

Trigliceridemia (mg/dl) < 150

HDLc (mg/dl) > 40 en varones y > 50 en mujeres

2.- *Modificar el estilo de vida:*

Controlar el sobrepeso y el sedentarismo son los medios más eficaces para luchar contra la insulin-resistencia y secundariamente mejorar todos los componentes del síndrome metabólico. Hay que prohibir el tabaquismo, que se ha relacionado con aumento de la resistencia insulínica.

Pérdidas del 5-10% del peso corporal son suficientes para mejorar la resistencia insulínica, como hacer ejercicio físico aeróbico 30-40 minutos, 4 veces a la semana.

Son recomendables dietas con menos grasas saturadas, más fibra y menos hidratos de carbono de rápida absorción. En pacientes sin sobrepeso es mejor cambiar las grasas saturadas por grasas insaturadas que cambiarlas por hidratos de carbono.

Los cambios del estilo de vida con descensos moderados de peso han demostrado disminuciones del 58% del riesgo de diabetes mellitus en un seguimiento algo mayor a 3 años (Toumlehto y cols, 2001).

3.- Tratar causas de resistencia insulínica:

Tratar las patologías que son causa de la resistencia insulínica y evitar en lo posible los fármacos que la producen, tal como se describe en la etiología.

4.- Tratamiento farmacológico de la resistencia a la insulina:

Hoy por hoy indicado sólo en el paciente diabético

- Biguanidas (metformina): Su acción fundamental es disminuir la salida hepática de glucosa hacia el torrente sanguíneo, aunque también es ligeramente anorexígeno. Su efecto sobre la resistencia insulínica en los tejidos periféricos es limitada, pero ha demostrado reducir el riesgo de padecer diabetes mellitus en pacientes con Síndrome Metabólico. Se propugna su uso como primer medicamento en pacientes diabéticos obesos (UKPDS, 1998), siempre que no esté contraindicado (insuficiencia renal, enfermedades cardiovasculares, respiratorias y hepáticas graves)
- Tiazolidindionas (rosiglitazona, pioglitazona) Su acción fundamental es mejorar la sensibilidad tisular (muscular, hepática y del tejido graso) a la acción de la insulina. Están indicadas en monoterapia oral en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, especialmente aquellos con sobrepeso, con control glucémico insuficiente con dieta y ejercicio en los que el tratamiento con metformina se considera inadecuado, por existir contraindicaciones o intolerancia. En ensayos clínicos han demostrado su

utilidad en prevenir la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono. Aunque se han descrito aumento de peso al inicio del tratamiento, el beneficio de reducir la resistencia insulínica condiciona un cambio beneficioso de localización de la grasa desde las visceras al tejido subcutáneo. Se han descrito asimismo efectos antiinflamatorios que pueden estabilizar la placa de ateroma.

- Inhibidores de la alfa-glucosidasa: Parecen mejorar la resistencia insulínica de forma indirecta a través de señales gastrointestinales. Se utiliza en diabetes mellitus tipo 2 para reducir la glucemia postprandial, dificultando la absorción de hidratos de carbono. El meteorismo es un efecto secundario frecuente, aunque no grave
- Asociaciones de fármacos: Cuando la diabetes mellitus no se consigue controlar con monoterapia es una buena alternativa el uso en combinación de fármacos sensibilizadores, lo que podría preservar la función de la célula beta por más tiempo que si asociamos medicamentos insulino-secretorios. Si las biguanidas a dosis máximas toleradas no consiguen un control suficiente de la diabetes mellitus se pueden asociar una tiazolidindiona. Si una sulfonilurea no se puede asociar con biguanidas por intolerancia o contraindicación, también se puede asociar a la primera una tiazolidindiona.

5.- tratamiento de otros componentes del Síndrome Metabólico:

Tratamiento específico de HTA, dislipemias, síndrome de ovarios poliquísticos, esteatosis hepática, etc.

6.- Antiagregación plaquetaria:

Estaría indicado el uso de aspirina en pacientes con coronariopatía o riesgo elevado de padecerla, entre ellos los diabéticos con enfermedad vascular importante o que reúnen otros factores de riesgo a partir de los 30 años de edad (ADA, 2003).

BIBLIOGRAFIA

1. ACE. ACE Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9 (3): 240-252
2. ADA. Tratamiento con aspirina en la diabetes. *Diabetes Care* (Edición en español) 2003; 4/6: 329-330.
3. Executive Summary of the Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel of detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2002; 285: 2846-2497.
4. Giannarelli R, Aragona M, Coppelli A, Del Prato S. Reducing insulin resistance with metformin: The evidence today. *Diabetes Metab* 2003; 29: 6S28-6S35.
5. Ginsbert. Treatment fo patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 91 (suppl): 29E-39E.
6. Martinez de Morentin BE, Rodriguez MC, Martincez JA. Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y metabolismo tisular. *Endocrinol Nutr* 2003; 50 (8): 324 - 333.
7. Reaven GM. The Insulin Resistance Syndrome. *Curr Atheroscl Rep* 2003; 5: 364-371.
8. Scott CL. Diagnosis, prevention and intervention for the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 92 (suppl): 35-42.
9. Serrano Rios M y Grupo de trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes. La resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes mellitus tipo 2. Documento de Consenso.

10. Toumilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Normal Engl 2001; 344: 1343-1350.
11. UKPDS Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). The Lancet 1998; 352: 854-865.
12. Wang M. Tafuri S. Modulation of PPAR γ activity with pharmaceutical agents: Treatment of insulin resistance and arteriosclerosis. J Cell Biochem 2003; 89: 38-47