

# *Síndrome de resistencia a la insulina y endotelio*

Gustavo A. Márquez · Corozal, Patricio López · Bucaramanga

Desde la descripción original del síndrome X por Reaven hasta nuestros días se han presentado modificaciones importantes y cada vez se adicionan nuevos componentes entre los cuales quizá el último ha sido la microalbuminuria. Por otra parte, componentes como la obesidad, que no parecían ser atributo esencial para el desarrollo del síndrome, han adquirido mayor importancia y quizá su mayor frecuencia de presentación explique el mayor número de casos que nos están conduciendo a una epidemia del síndrome de resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2 que tendrá su apogeo en los próximos 15 años.

Por otro lado, la conjunción de factores ambientales y culturales como son los que conlleva la "occidentalización" con una carga genética favorable por parte de quienes se occidentalizan, parece ser causa del incremento acelerado de casos con la consecuente aterogénesis prematura, convirtiéndose en un problema considerable de salud pública.

Los nuevos conocimientos que día tras día nos llegan en mayor caudal y velocidad, nos ubican ahora en una perspectiva diferente frente a la secuencia real de cómo suceden los eventos fisiopatológicos. Así, el pensamiento de que primero debía existir la diabetes mellitus tipo 2 como condición esencial para que ocurriera disfunción endotelial ha cambiado y el propósito de esta conferencia ha sido mirarlo de otro modo, prácticamente inverso, como lo ha señalado uno de los autores en el capítulo 12 de la quinta edición del libro *Bioquímica del Endotelio Vascular*. No se quiere negar con esto toda la pléyade de injurias que agrega la diabetes mellitus al endotelio en la medida en que la enfermedad se establece y se mantiene sin control adecuado (1).

La relación entre los niveles de insulina, la resistencia a la insulina y la obesidad, tiene amplia descripción en la literatura y existen medidas antropométricas que corroboran la clara asociación entre la distribución de la grasa corporal, la obesidad central y las concentraciones basales de insulina (2, 3). Además, hay demostración suficiente por estudios clínicos de la relación entre resistencia a la insulina, elevación de triglicéridos y de presión arterial y colesterol HDL bajo, coexistiendo con obesidad central. Por todo lo anterior se considera que la resistencia a la insulina es el resultado inicial de la obesidad (4).

La forma como la insulina ocasiona vasodilatación fisiológica en el músculo esquelético de sujetos sanos contrasta con la forma como está bloqueada en obesos

insulinorresistentes y cuando la vasodilatación ocurre, se logra por incremento de la síntesis de óxido nítrico endotelial. Numerosas observaciones han demostrado que esta vasodilatación es dependiente del endotelio por lo cual se ha propuesto que la obesidad conduce a disfunción endotelial y que ésta a su vez causa resistencia a la insulina.

En nuestro medio se ha comprobado que la obesidad es la primera causa de disfunción endotelial (5).

De acuerdo con las experiencias de Kuboki y cols (6), podemos pensar que el efecto de la insulina se debe principalmente a una mayor expresión del RNAm para la sintetasa de óxido nítrico endotelial (ONSe) por probable aumento de la tasa transcripcional. Hay bases para sostener que esta actividad esté modulada por la proteína quinasa C (PKC) de tal manera que su inhibición aumenta los niveles de RNAm de la ONSe, como sucede cuando se hace incubación prolongada de células endoteliales con un inhibidor selectivo de la isoforma beta de la PKC. Esta observación puede tener importantes implicaciones clínicas si se recuerda lo deletérea que resulta la activación de la PKC en la vasculatura de los diabéticos (7) (Figura 1).

Steinberg y cols (8) demostraron que la resistencia a la insulina se asocia con un defecto en la vasodilatación dependiente de endotelio en individuos con grados variables de obesidad pudiendo sugerirse que el mecanismo por el cual se relaciona la obesidad con la resistencia a la insulina es la disfunción endotelial.

Habría que investigar más para establecer mejor la relación de causalidad entre disfunción endotelial y resistencia a la insulina. Sin embargo, hay dos hechos importantes:

a) Los factores agresores, incluida la obesidad, generan alteración de la función endotelial en lechos capilares metabólicamente activos, alterando la lipoproteína-lipasa (LPL) que se encuentra unida al endotelio por glicosaminoglicanos. La pérdida de estos últimos ocasionada por los agresores (tabaco, radicales libres, etc.), impide la acción adecuada de la LPL ocasionando hipertrigliceridemia que como conocemos es factor de resistencia a la insulina.

Dr. Gustavo Márquez Salom: Médico Internista, Presidente Electo ACMI 2000-2002. Corozal; Dr. Patricio López Jaramillo: Director Científico Instituto Colombiano de Investigaciones Biomédicas, Profesor Asociado Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Fundación Cardiovascular del Oriente Colombiano, Bucaramanga.

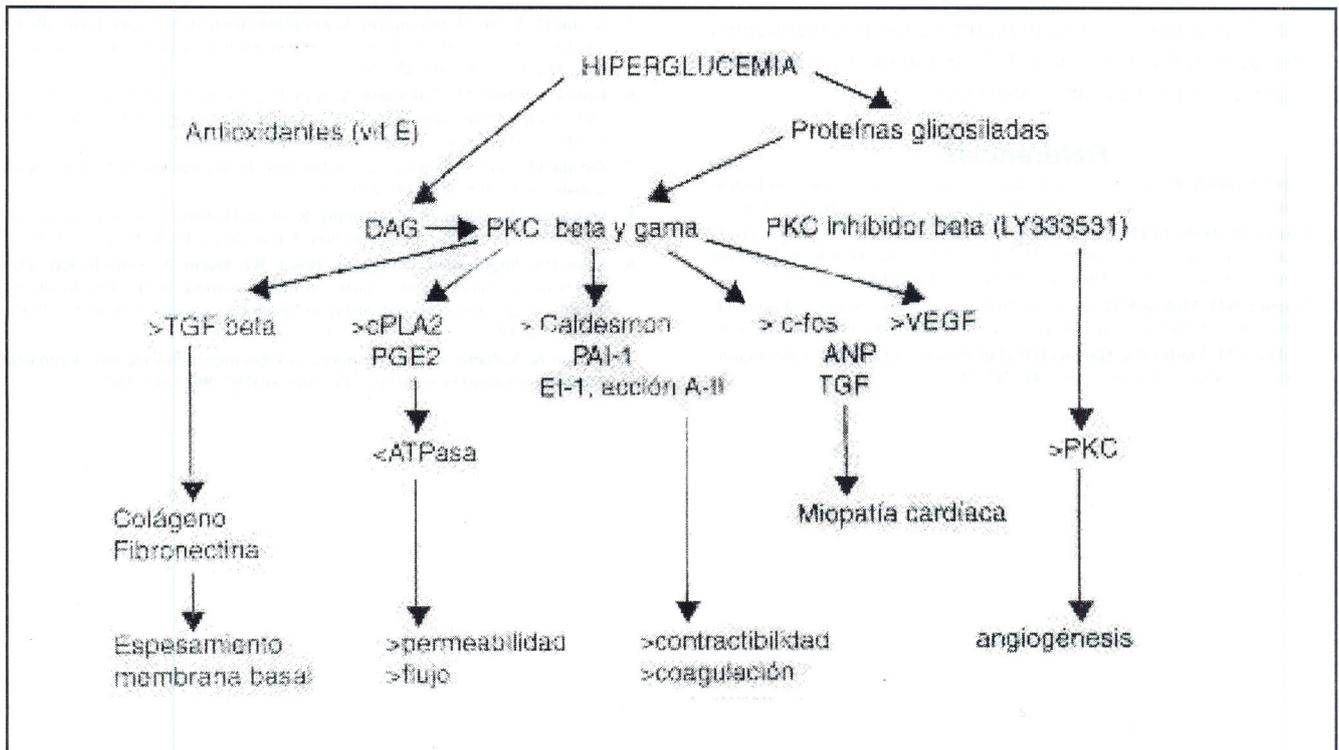


Figura 1 Actividades de la proteína quinasa C.

b) La alteración de la función endotelial en el músculo, en los lechos capilares, reduce el flujo intersticial, llevando menos insulina o retardando su entrega al tejido y reduciendo la superficie endotelial funcionalmente normal en el músculo esquelético.

Con base en estas observaciones se propuso que la disfunción endotelial precede al desarrollo del síndrome de resistencia a la insulina (SRI) y de la aterosclerosis y que el SRI debe considerarse como un marcador de disfunción endotelial periférica.

El mecanismo por el cual la obesidad lleva a disfunción endotelial seguirá definiéndose, pero se propone un mecanismo que establece factores inflamatorios como los causantes de una reducida producción de óxido nítrico endotelial.

En este sentido hay que reconocer que el tejido adiposo como órgano endocrino es activo y produce citoquinas proinflamatorias como la IL-6 y el FNT- (9), las cuales se envían a la circulación. El tejido adiposo produce aproximadamente 30% de los niveles sistémicos de IL-6 *in vivo* en sujetos sanos y ésta a su vez estimula la producción de proteínas reactantes de fase aguda como la PCR. Con todo este potencial es pertinente pensar que la obesidad central contribuye produciendo una inflamación sistémica de bajo grado que ya se ha asociado con mayor riesgo cardiovascular. Varios investigadores ya han encontrado correlación entre concentraciones circulantes mayores de PCR, IL-6, FNT- y obesidad lo cual está corroborado en varios trabajos importantes.

El FNT- inhibe la acción de la lipoproteína lipasa y altera la vía de la señalización de la insulina al afectar la fosforilación de la hormona y su sustrato.

Las observaciones del grupo de Patrick Vallance en Londres permitieron reconocer que la infusión directa del FNT-, la IL-6 y el interferon altera la función endotelial vascular hasta 24 horas después (10).

En conclusión, podemos decir que la obesidad central es responsable de una inflamación sistémica de bajo grado que causa la disfunción endotelial y ésta a su vez conduce a resistencia a la insulina.

Esta novedosa hipótesis será objeto de trabajos como el que adelanta un grupo de investigadores de la Universidad Militar Nueva Granada y del Instituto Colombiano de Investigaciones Biomédicas con el objeto de validar que la disfunción endotelial es un factor predictor de resistencia a la insulina en pacientes obesos.

La nueva perspectiva abre esperanzas terapéuticas novedosas e intervenciones para corregir la disfunción endotelial o prevenirla formando un abanico de alternativas que irían desde el uso temprano de inhibidores de la ECA, hasta inhibidores de la PKC, pasando por inhibidores de citoquinas o rehabilitadores de las vías de señalización afectadas durante el SRI y por activadores de receptores PPAR (receptor de activación y proliferación de peroxisoma), lo que tendría impacto sobre la aterogénesis influida por alteraciones en la expresión de lipoproteínas y su metabolismo.

Desde el punto de vista preventivo, los planteamientos comentados refuerzan más toda la campaña necesaria que hay que hacer para evitar la obesidad.

### Referencias

1. **López Jaramillo P.** Bioquímica del endotelio vascular: implicaciones fisiológicas y clínicas. 5ª. ed. Bogotá, D.C.: Horizonte Impresores Ltda; 2001: 161-174.
2. **Marks GC, Habicht JP, Mueller WH.** Reliability, dependability, and precision of anthropometric measurements. The Second National Health and Nutrition Examination Survey 1976-1980. *Am J Epidemiol* 1989; **130**: 578-587.
3. **Mueller WH, Malina RM.** Relative reliability of circumferences and skinfolds as measures of body fat distribution. *Am J Phys Anthropol* 1987; **72**: 437-439.
4. **Haffner SM, Vladez RA, Hazuda HP, et al.** Prospective analysis of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 1992; **41**: 715-722.
5. **Accini JL, Urina M, Sotomayor A, Trujillo F, Beltrán N, López-Jaramillo P.** La obesidad como un factor de riesgo independiente de disfunción endotelial. *Acta Med Colomb* 2000; **25**: 255.
6. **Kuboki K, Jian ZY, Takahara N, et al.** Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo. A specific vascular action of insulin. *Circulation* 2000; **101**: 676-681.
7. **Zavala AV.** Nuevas drogas para el tratamiento de las complicaciones crónicas de la diabetes. *EPROCAD* 2000; **2**: 63-66.
8. **Steinberg HO, Chaker H, Learning R, et al.** Obesity / insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. *J Clin Invest* 1994; **94**: 2511-2515.
9. **Kern PA, Saghizadeh Mong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB.** The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995; **95**: 2111-2119.
10. **Bhagat K, Vallance P.** Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation* 1997; **96**: 3042-3047.