

Sobre el uso clínico de la determinación de la insulina

On the clinical use of insulin determination

Roberto Manuel González Suárez

Doctor en Ciencias Médicas. Investigador Titular. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

En este número de la Revista Cubana de Endocrinología, así como en muchos de los anteriores, aparecen trabajos dedicados al tema de la metodología analítica para el estudio de la sensibilidad a la insulina. Este tema, por su actualidad e importancia, merece una especial atención y unos comentarios que sirvan para estimular a nuestros colegas a estudiarlo e incorporarse a su investigación.

El concepto de resistencia a la insulina (RI) se propuso desde 1936 para describir el trastorno de las personas con diabetes que requerían dosis exageradamente grandes de insulina para mantener la glucemia en un rango aceptable,¹ pero su papel como factor patogénico de diversas enfermedades solo se pudo estudiar a partir de los años 60, cuando el radioinmunoanálisis permitió realizar, de forma simple y segura, la determinación de insulina en un gran número de muestras, y se pudieron realizar estudios que demostraron la coincidencia de altos niveles circulantes de insulina, con niveles normales o elevados de glucosa en un gran número de sujetos, especialmente en obesos, personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), con síndrome de ovarios poliquísticos o con enfermedad hepática no alcohólica. Posteriormente, en los años 80, *Reaven* planteó que la RI era un factor de riesgo para el desarrollo de la diabetes mellitus y de las enfermedades cardiovasculares, lo que llevó a la definición del llamado síndrome metabólico.² El conocimiento actual de la relación de los trastornos de la sensibilidad a la insulina y de la secreción de insulina por el páncreas, se basa en un enorme volumen de investigaciones que han utilizado como herramienta fundamental la determinación de insulina en plasma en humanos y en modelos experimentales sometidos a diversas pruebas de estimulación, con el fin de evaluar la sensibilidad a la insulina y la capacidad funcional del páncreas endocrino.³

Por otra parte, grandes estudios poblacionales que han utilizado indicadores alternativos para el diagnóstico de la RI, han permitido establecer el papel de la RI y del hiperinsulinismo como factor pronóstico de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.⁴ No obstante, a pesar del reconocido papel de la RI como factor patogénico de enfermedades de una alta incidencia y mortalidad, como la enfermedad cardiovascular (ECV), actualmente no existen criterios de aceptación universal para el

uso clínico de la determinación de los trastornos de la sensibilidad a la insulina y de la capacidad funcional del páncreas endocrino en sujetos individuales.

Aunque la definición original del síndrome metabólico le asignaba un papel central a la RI en la patogenia de sus trastornos clínicos y metabólicos, posteriormente estos criterios se han revisado,^{2,5} y entre los numerosos sistemas que se proponen actualmente para la definición y diagnóstico del síndrome metabólico muy pocos incluyen la presencia de RI o de hiperinsulinismo.⁶

El diagnóstico de la RI y de la capacidad funcional de la célula beta se hace especialmente necesario para la detección precoz de los trastornos iniciales de la diabetes y la prevención de la progresión de los trastornos de la tolerancia a la glucosa y de la ECV en las personas en situación de riesgo.⁷ Está bien establecido que la diabetes aparece cuando las personas con RI no pueden aumentar la secreción de insulina para asegurar la incorporación y utilización de los nutrientes en los tejidos. La caracterización de la RI y de la baja respuesta secretora inicial permitirá dirigir la atención de la investigación y de la asistencia médica hacia las etapas iniciales de la enfermedad que preceden a la aparición de los trastornos de la tolerancia a la glucosa, en el que evoluciona el daño tisular que causa los trastornos micro y macrovasculares que ulteriormente afectan y acortan la vida del diabético. Esta etapa subclínica es el momento adecuado para aplicar intervenciones de prevención basadas en la patogenia de la diabetes y de sus comorbilidades con medidas dirigidas a la corrección de la RI, la protección de la célula beta y la restauración de su actividad secretora, con el fin de restablecer el control metabólico y la tolerancia a la glucosa.⁸

Por otra parte, existen numerosas evidencias provenientes de estudios básicos, clínicos y epidemiológicos que muestran que la lipotoxicidad y la RI constituyen los factores que vinculan la patogenia de la ECV y la DM 2.⁹ Se han realizado estudios clínicos e investigaciones prospectivas en poblaciones con y sin diabetes, que han puesto de manifiesto la relación entre los niveles elevados de insulina circulantes y la ECV,¹⁰⁻¹² mientras que se ha comprobado que los trastornos de la tolerancia a la glucosa y la hiperglucemia no son predictores confiables de la incidencia de ECV en diabéticos. Los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT mostraron que el control estricto de la glucemia, aunque reduce la incidencia de complicaciones microvasculares, no modifica la incidencia de ECV.¹³⁻¹⁵ Actualmente se considera que los trastornos de la insulinemia pueden explicar hasta el 30 % del riesgo cardiovascular que no está cubierto por los factores de riesgo clásicos,^{16,17} por lo que cualquier intervención para prevenir la incidencia de ECV, necesariamente, debe tener en cuenta y controlar el estado de la sensibilidad a la insulina y de la insulinemia. No obstante, hasta el momento la prevención de los eventos cardiovasculares en esta población se ha basado mayormente en el control de los factores de riesgo clásicos, como la obesidad, la dislipidemia y la hiperglucemia, y se le ha prestado menos atención al diagnóstico y tratamiento de la RI y del hiperinsulinismo.

Se ha planteado que el mecanismo que vincula directamente la RI y el hiperinsulinismo con la aterosclerosis y el daño vascular a nivel molecular, depende del bloqueo selectivo de la cadena intracelular de transmisión de la señal de la insulina que activa la utilización de la glucosa y la síntesis de glucógeno debido a la RI.¹⁸ Esta vía intracelular de transmisión de la señal de la insulina también activa la producción de óxido nítrico que dilata la red vascular en presencia de insulina, de ahí que en las personas con RI hay una disminución de la producción de óxido nítrico que contribuye a la disfunción endotelial y al desarrollo de hipertensión arterial. La RI no afecta la vía intracelular que media los efectos de esta hormona como factor de crecimiento, por lo que el hiperinsulinismo, adicionalmente, incrementa la proliferación endotelial, lo que contribuye también a la formación de la placa aterosclerótica.¹⁹ Adicionalmente esta hormona tiene efectos también sobre el metabolismo de los lípidos, aumenta la síntesis de VLDL, disminuye los niveles de

HDL-colesterol y aumenta el transporte de colesterol a las células musculares del endotelio.^{20,21} Además, estimula la expresión de numerosos genes relacionados con los procesos inflamatorios que intervienen también en la patogenia de la placa aterosclerótica.²²

Todos estos factores permiten actualmente plantear que el hiperinsulinismo es un factor de riesgo de los trastornos cardiovasculares, independiente de la dislipidemia y de la hiperglucemia, por lo que el conocimiento del estado de la sensibilidad a la insulina y de la capacidad de secreción de insulina por el páncreas de cada paciente constituye una información útil, necesaria e importante, sobre todo, desde la perspectiva de la prevención. Además, como actualmente existen medios para intervenir farmacológicamente en el estado de la sensibilidad a la insulina y de la secreción de insulina, se requieren métodos analíticos que permitan establecer criterios para la indicación de esta terapéutica, basados en el diagnóstico de los trastornos metabólicos particulares de cada paciente, y para evaluar, además, la respuesta en cada caso.

El principal obstáculo para el uso clínico de la determinación de la insulinemia lo constituye la ausencia de criterios estandarizados para la interpretación de los resultados de los métodos existentes para evaluar la capacidad secretora del páncreas y la sensibilidad de los tejidos a la insulina. Recientemente, *Reaven*²³ ha analizado esta situación, y ha recomendado, como tarea inicial y urgente, la estandarización de la determinación de insulina. No queda más que recomendar que en nuestro medio se incremente la actual actividad de investigación dirigida a participar en la tarea de alcanzar un consenso metodológico sobre procedimientos analíticos simples y accesibles a la práctica clínica, para evaluar la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina en pacientes individuales, tal como en el pasado se alcanzó un consenso mundial sobre el diagnóstico de la DM a partir de los resultados de procedimientos diagnósticos para evaluar los trastornos de la tolerancia a la glucosa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Himsworth HP. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet*. 1936;227:127-30.
2. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
3. Ranganath Muniyappa, Sihoon Lee, Hui Chen, Michael J Quon. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294:E15-E26.
4. Mehta NN, Krishnamoorthy P, Martin SS, St Clair C, Schwartz S, Iqbal N, et al. Usefulness of insulin resistance estimation and the metabolic syndrome in predicting coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2011;107:406-11.
5. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26:3160-7.
6. Boronat M, Saavedra P, Varillas VF, Wagner AM, López-Plasencia Y, Alberiche MP, et al. Differences in traditional and emerging cardiovascular risk factors of subjects discordantly classified by metabolic syndrome definitions of the International Diabetes

Federation and the National Cholesterol Education Program. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19:417-22.

7. González Suárez RM, Perich Amador P, Arranz Calzado C. Trastornos metabólicos asociados con la evolución hacia la diabetes mellitus tipo 2 en una población en riesgo. *Rev Cubana Endocrinol.* 2010;21:110-25.

8. González Suárez RM. Un nuevo paradigma para la época de la prevención de la diabetes. *Rev Cubana Endocrinol.* 2009;20:40-50.

9. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia.* 2010;53:1270-87.

10. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001;24:683-9.

11. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F. HOMA estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2002;25:1135-41.

12. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation.* 1996;93:1809-17.

13. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2345-59.

14. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med.* 2008;358:2560-725.

15. Duckworth W, Abraira C, Mortiz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129-39.

16. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P, CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA.* 2001;286:180-7.

17. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factors categories. *Circ.* 1998;97:1837-47.

18. Kon Koh, MJ Quon. Dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction. *Circulation.* 2006;113:1888-904.

19. Zhou MS. Vascular insulin resistance: a potential link between cardiovascular and metabolic diseases. *Current Hypertension Reports.* 2009;11:48-55.

20. Allende-Vigo MZ. Pathophysiologic mechanisms linking adipose tissue and cardiometabolic risk. *Endocr Pract.* 2010;16:692-8.

21. Hoofnagle AN, Vaisar T, Mitra P, Chait A. HDL lipids and insulin resistance. *Curr Diab Rep.* 2010; 10: 78-86.

22. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol.* 2010; 72: 219-46.

23. Reaven G. Wanted!: a standardized measurement of plasma insulin concentration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31: 954-5.

Recibido: 24 de abril de 2011.

Aprobado: 3 de mayo de 2011.

Roberto Manuel González Suárez. Instituto Nacional de Endocrinología. Calle Zapata y D, Vedado, municipio Plaza. La Habana, Cuba. Correo electrónico: mcara@infomed.sld.cu