

11227

62  
2g



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

LAS RESISTENCIAS A LA INSULINA MECANISMOS E IMPLICACIONES CLINICAS EN SERES HUMANOS

TEJIS CON FALLA DE ORIGEN

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALIZACION EN:  
MEDICINA INTERNA  
P R E S E N T A :  
EL DR. ALFREDO QUINONES GALVAN



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INTRODUCCION

La evolución paradigmática de la ciencia supone que, de tiempo en tiempo aparecen ideas que modifican las concepciones teóricas previas, guían la investigación y generan nuevo conocimiento. Estos paradigmas que no son siempre, por definición, incolumnes, enriquecen de cualquier forma el marco conceptual que permite entender los fenómenos naturales (1).

En el estudio de la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la obesidad, los paradigmas no son escasos y hasta pudieran ser el ejemplo de ellos en el estudio de la enfermedad en seres humanos. Por citar solo a la hipertensión arterial sistémica, basta recordar las grandes aportaciones de la teoría de la renina-angiotensina, la de la hiperreactividad vascular, la de la regulación por el sistema nervioso central y periférico y la de la autorregulación renal, entre muchas otras, para comprender como en su tiempo, dieron lugar a cambios conceptuales y a la apertura de intensas investigaciones que culminaron con el enriquecimiento conceptual de la fisiología y fisiopatología de esta enfermedad. La revolución en el tratamiento de la hipertensión arterial se derivó de estas grandes corrientes.

Recientemente se ha agregado la teoría de la resistencia a la insulina en una tendencia que permite explicar fenómenos ampliamente observados en la clínica cotidiana. Es el propósito de esta revisión el analizar el marco teórico de la resistencia a la insulina en diversas enfermedades, el estado actual de las investigaciones al respecto y sus posibles contribuciones al manejo de los enfermos.

## ORIGEN DE LA IDEA

El origen de la idea se remonta, en principio, a simples y diversos hechos de observación clínica; aun antes de la existencia de los modernos métodos de la epidemiología clínica (2,3), la asociación entre hipertensión arterial sistémica, obesidad y diabetes mellitus era

ampliamente reconocida. El advenimiento del laboratorio clínico hizo que se agregaran hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperuricemia. Estudios subsecuentes permitieron reconocer a estas enfermedades como factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, particularmente coronariopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular (4). Si diversas enfermedades se asocian frecuentemente y cada una de ellas, *per se*, constituye un factor de riesgo para una complicación común y la asociación de estas enfermedades incrementa el riesgo, es muy probable que un mismo sustrato fisiopatogénico sea compartido por las enfermedades que se asocian. En el caso de las enfermedades que hoy nos ocupan, se ha identificado como sustrato fisiopatológico común una alteración conocida como resistencia a la insulina que se define, en una cuasi tautología como la respuesta biológica disminuida a los efectos de la insulina *in vivo* (5). Es inherente a esta definición el hecho de que la actividad de la insulina pueda medirse. El "gold standard" para la cuantificación de la resistencia (o sensibilidad) a los efectos de la insulina lo constituye el uso del "clamp" o pinza euglucémica (6). Con este método el asa de retroalimentación entre glucosa e insulina es interrumpida *in vivo* y las acciones de la insulina pueden ser cuantificadas a niveles seleccionados de antemano de glucosa e insulina. De esta forma se pueden generar curvas que relacionan las concentraciones de glucosa plasmática e insulina con la utilización corporal total de glucosa. Cuando a esta técnica se acoplan otras, como por ejemplo la medición del recambio de metabolitos, la influencia de la insulina y de la glucosa sobre los promedios de aparición y desaparición de estos puede ser cuantificada *in vivo* (7). Se observa en el Gráfica 1 la influencia de la hiperinsulinemia a euglucemia sobre la producción de glicerol en un grupo de sujetos hipertensos. Así se pueden generar curvas que permiten calcular parámetros de  $V_{max}$  (velocidad máxima) y  $K_m$  aparente (sensibilidad) de esas funciones (8). Utilizando un principio similar, se pueden estudiar otras acciones de la insulina a saber, la inhibición de la lipólisis y la proteólisis y su influencia sobre el metabolismo del potasio (9). Aun más; si se acopla con el método de la calorimetría indirecta se obtiene información acerca de la

utilización de carbohidratos y lípidos a nivel intracelular (10).

Es posible entonces en el momento actual, definir con precisión algunas de las acciones de la insulina en diversos organos. Como se desprende de las aseveraciones anteriores, en el estudio de la sensibilidad y resistencia a la insulina se puede saber cuales acciones fisiológicas de la insulina son las que fallan en los diversos estados en los que se ha encontrado esta anomalía. Cuando se habla de resistencia a la insulina es preciso aclarar específicamente cual acción de la insulina es la que esta defectuosa (10). Se han identificado una serie de enfermedades en las que una o varias de las acciones de la insulina estan alteradas. Revisaremos brevemente algunas de ellas en los siguientes parrafos.

### **RESISTENCIA A LA INSULINA E HIPERGLUCEMIA**

En 1936 Himsworth describió que el diagnóstico de diabetes mellitus incluye a pacientes que son sensibles y a quienes son resistentes a la insulina (11). Fué la diabetes mellitus el primer estado en que se describió resistencia a la insulina. Esto es cierto, y desde entonces algunos avances se han realizado al respecto. En las enfermedades que cursan con hiperglucemia se ha corroborado la presencia de resistencia a la insulina.

En un estudio realizado en diabeticos tipo I (diabetes mellitus dependiente de insulina) con cetoacidosis diabética, el aclaramiento de glucosa se encontró reducido 4 veces antes del inicio del tratamiento habitual con insulina, líquidos y electrolitos. Una vez que este se inició, el aclaramiento de glucosa se incremento solo el 10% comparado con lo que se observó en un grupo de sujetos sanos, en quienes se infundió glucosa para llevarlos a glucemia similar a la de los diabéticos y se les administro insulina a dosis similares a las empleadas en los enfermos (12). Se sabe que en diabetes mellitus tipo I experimental, la resistencia a la insulina esta predominantemente mediada por la hiperglucemia. En perros con diabetes mellitus tipo I experimental inducida por estreptozotocina estudiados con la técnica del clamp

euglicémico, se encontró disminución de la utilización total de glucosa mediada por insulina (13). Recientemente De Fronzo y colaboradores demostraron que en ratas parcialmente pancreatectomizadas existe un efecto deletéreo en la sensibilidad a la insulina directamente inducido por hiperglucemia que revierte luego de ajustar los valores de glucemia a un rango normal con el uso de flordizina, un potente inhibidor del transporte de glucosa a nivel renal que bloquea la reabsorción proximal de glucosa cuando las concentraciones de esta última se encuentran por arriba del nivel basal (14). El uso de este agente permite evaluar los efectos de la normalización de la glucosa sin causar hipoglucemia o interferir con los niveles de insulina, de aminoácidos o de otras hormonas o sustratos. La flordizina no tiene ningún efecto específico sobre la sensibilidad a la insulina. Este nuevo concepto, conocido como "toxicidad de la glucosa", ha emergido como una aportación importante en la fisiopatología de la diabetes que refuerza la idea del control estricto de la glucemia como método para mejorar la función de la célula beta y la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina en el diabético insulino-dependiente. Estos estudios sustentan el papel promotor de la hiperglucemia en la resistencia a la insulina en diabetes mellitus tipo I (14).

En los pacientes con diabetes mellitus tipo II (no dependiente de insulina) la sensibilidad a la insulina está marcadamente comprometida en el momento del diagnóstico independientemente del grado de hiperglucemia (15). En las etapas clínicas que habitualmente preceden a la diabetes, la sensibilidad a la insulina disminuye progresivamente. El caso clásico es de un paciente no obeso que sube de peso progresivamente; en este estado existe ya resistencia a la insulina reversible que no se asocia a intolerancia a carbohidratos debido a un incremento en la secreción de insulina por la célula beta que contrarresta el estado de resistencia a la insulina (16). La progresión a intolerancia a carbohidratos, al nivel máximo de resistencia a la insulina, está determinada por el empeoramiento de la capacidad del páncreas para secretar insulina. El aumento de la resistencia a la insulina y la disminución de la secreción pancreática de insulina mediadas, entre otros factores, por el efecto tóxico de la

glucosa, da lugar finalmente a la aparición de diabetes mellitus tipo II franca. Esta secuencia de eventos ha sido documentada en estudios longitudinales de poblaciones y familias de alto riesgo para diabetes mellitus tipo II (17, 18). No se sabe con certeza si en todos los casos de diabetes mellitus tipo II, estas alteraciones siguen el mismo curso temporal, ya que otros estudios han documentado una alteración en la secreción de insulina, -particularmente de la fase rápida - en estadios " iniciales " de diabetes mellitus (19). La controversia del "huevo y la gallina" no se ha resuelto y hay quien sostiene que el defecto primario en la diabetes mellitus tipo II es una alteración funcional de la secreción de insulina (20).

En diabetes mellitus tipo II, la resistencia a la insulina puede ser mejorada con diversas medidas que incluyen el ejercicio, la dieta, insulina y sulfonilureas (21,15); no obstante, la sensibilidad a la insulina no puede ser completamente reintegrada, como sucede con la sensibilidad a la insulina en el diabetico tipo I. Aun más: la hiperinsulinemia del diabético tipo II en estadios iniciales puede incrementar la resistencia a la insulina por un efecto de regulación a la baja (22).

Más que el defecto en la secreción de insulina o la obesidad *per se*, los estudios poblacionales sugieren que lo que se hereda en la diabetes mellitus tipo II es precisamente el rasgo de resistencia a la insulina (23); no es sorprendente por lo tanto el hecho de que las terapias intensificadas en los pacientes con esta enfermedad fallen a menudo en mejorar significativamente la sensibilidad a la insulina (24). A pesar de todo, ya que existen algunas evidencias de que la hiperglucemia no es solo la manifestación, sino también un factor causal de diabetes mellitus tipo II, cualquier esfuerzo, farmacológico o dietético, que tienda a romper con este círculo de hiperglucemia - hiperinsulinemia - resistencia a la insulina - hiperglucemia parece estar justificado. En diabetes mellitus tipo II también se ha documentado un defecto en la sensibilidad hepática a la insulina; la supresión de la producción hepática de glucosa requiere de dosis de insulina mucho mayores en el diabetico que en el paciente sano. Hay quien ha propuesto que el defecto inicial en diabetes mellitus

tipo II pudiera ser el aumento de la gluconeogénesis hepática y el incremento de la producción hepática de glucosa (25). De cualquier forma en que nos imaginemos una secuencia de eventos fisiopatogénicos la diabetes mellitus tipo II no sería posible sin la presencia de resistencia a la insulina. El reconocimiento del defecto inicial sería de gran utilidad en el escrutinio de poblaciones de alto riesgo y orientaría la investigación hacia el tratamiento de los estadios tempranos de la diabetes.

### **RESISTENCIA A LA INSULINA SIN HIPERGLUCEMIA**

Estos esquemas fisiopatogénicos que culminan dentro de un razonamiento circular en diabetes mellitus tipo II, no son aplicables a los casos de resistencia a la insulina en los cuales no se observa hiperglucemia asociada. Dejando a un lado por el momento la asociación epidemiológica entre diabetes, hipertensión y obesidad y su detonante común, el proceso de envejecimiento, observemos que pasa en el sujeto hipertenso puro con peso y curva de tolerancia a la glucosa normales. En un estudio ya clásico, Ferrannini y colaboradores estudiaron a 13 sujetos con hipertensión arterial sistémica esencial pura. Encontraron una reducción severa en la captación de corporal total de glucosa inducida por insulina (40% menor que en un grupo de sujetos sanos de igual edad y sexo); esta resistencia a la insulina se localizó predominantemente a nivel tisular periférico (musculo); la producción hepática de glucosa fue normal en ayuno y fue inhibida normalmente por dosis fisiológicas de insulina. Con el uso de la calorimetría indirecta, se observó que, de las dos rutas del metabolismo intracelular de la glucosa - la oxidación completa y la utilización no oxidativa -, solamente esta última estuvo reducida (26). Los efectos de la insulina sobre la captación de potasio por la célula y sobre la lipólisis estaban respetados. Por último, se encontraron concentraciones de insulina plasmática mayores después de una carga de glucosa en los sujetos hipertensos, lo que sugiere que la hiperinsulinemia funciona como un mecanismo compensador para



vencer la resistencia a la insulina, tal como sucede en los sujetos obesos. Esta y otras observaciones previas permiten caracterizar la resistencia a la insulina en sujetos hipertensos (Tabla 1) y diferenciarla de la que ocurre en otras enfermedades; es decir, existen *resistencias a la insulina* y no solo una, algunas de ellas con un fundamento etiológico más o menos claro.

Este importantísimo hallazgo concreta la base paradigmática de la sobreposición de enfermedades encontradas en la clínica y sugiere que los mecanismos difieren al menos en parte. La especulación acerca de las relaciones de causalidad han promovido una nueva forma de abordar estos problemas. Bajo el nombre de "síndrome metabólico de factores de riesgo cardiovascular" Pollare y colaboradores incluyen actualmente a la hipertensión arterial, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia y la resistencia a la insulina (27). Los resultados de estos estudios sugieren que la hiperglucemia es un factor suficiente pero no indispensable para el desarrollo de resistencia a la insulina.

## MECANISMOS

¿Podría la hiperinsulinemia per se explicar entonces todos los casos de resistencia a la insulina? El hecho de que los pacientes con diabetes mellitus tipo I no tratados, con hipoinsulinemia tengan resistencia a la insulina arguye, en principio, contra esta posibilidad.

Que la hiperglucemia per se tenga un papel sine qua non fue puede ser refutado por el hecho de que en la hipoglucemia inducida por insulina se encuentra resistencia a la insulina (28). Este último mecanismo afortunadamente existe, desde el punto de vista teleológico, para los pacientes con diabetes mellitus tipo I tratados con insulina. Es difícil separar en este caso los efectos de las hormonas contrarreguladoras de las de la propia insulina. Entramos entonces a comentar algo acerca de el efecto de ellas en otros estados patológicos que se caracterizan por resistencia a la insulina. El efecto final de estas hormonas es el incremento en

la producción hepática de glucosa y alteración en la captación periférica de la misma (29). La acromegalia, la enfermedad de Cushing, el feocromocitoma y el estrés de cualquier tipo (quirúrgico, séptico, etc.) son ejemplos clínicos bien conocidos en los que el efecto de las hormonas contrarreguladoras están implicadas en la génesis de resistencia a la insulina. Una base fisiopatogénica es la competencia por el sustrato; el mejor modelo conocido de este mecanismo se refiere al ciclo de Randle o ciclo de la glucosa-ácidos grasos libres (30). Cuando se incrementa el grado de lipólisis en el organismo (por ejemplo por acción de las hormonas contrarreguladoras) existe un incremento en el transporte de ácidos grasos libres a través de la membrana celular y hacia la región interna de la mitocondria; si el aporte de oxígeno es adecuado, la oxidación de ácidos grasos libres se lleva a cabo y se producen altos niveles de citrato, ATP y acetil CoA que interfieren con la glucólisis. En algunos sistemas *in vivo*, los ácidos grasos libres inhiben enzimas del metabolismo de la glucosa; es conocido el hecho, por ejemplo, de la inhibición que infusiones de palmitato ejercen sobre la sintetasa del glucógeno en células hepáticas aisladas (31). Experimentos *in vivo* han demostrado que en condiciones similares a las de un diabético severo (con hiperglucemia e hipoinsulinemia), la infusión de lípidos estimula la producción hepática de glucosa; en pacientes obesos la infusión lipídica suprime el efecto inhibitorio de la insulina sobre la producción hepática de glucosa (32). Es decir, los ácidos grasos libres bloquean la oxidación de la glucosa y la utilización de la misma en rutas no oxidativas (33). En el mismo sentido, la infusión de aminoácidos y su ulterior oxidación dan lugar a un fenómeno de regulación a la baja en la oxidación de la glucosa en humanos; se ha demostrado un ciclo parecido al de Randle entre aminoácidos y glucosa en condiciones de hiperinsulinemia (34, 58). Esto significa que en algunos estados de resistencia a la insulina la competencia por el sustrato juega un papel básico, sobre todo en aquellas enfermedades en las cuales la acción de las hormonas contrarreguladoras está implicada en forma determinante.

En condiciones de hipercortisolismo e hipercatecolaminérgismo, la acción directa sobre

el metabolismo glucídico (glucogenólisis) dara lugar a un incremento en las concentraciones de glucosa-6-fosfato, que limitara aun mas la fosforilación de la glucosa exógena. El papel etiopatogénico de la competencia por el sustrato es preponderante en algunos estados de resistencia a la insulina. ¿Será aplicable la tesis de competencia por el sustrato en los estados de resistencia a la insulina en donde la acción de hormonas contrarreguladoras no esta claramente implicada, como por ejemplo la hipertensión arterial sistémica, la obesidad, los procesos de envejecimiento y la diabetes mellitus tipo II? Para contestar es necesario revisar los resultados de la calorimetría indirecta en estas enfermedades. En obesidad, por ejemplo se demostró un incremento del 100% en la oxidación lipídica durante estudios con clamp euglicémico (35); este cambio se asoció a un decremento del 40-50% en la utilización corporal total de glucosa. En el sujeto con diabetes mellitus tipo II obeso suceden cambios similares; no obstante, cuando se han estudiado a pacientes con diabetes mellitus tipo II no obesos (36), no se han encontrado cambios significativos en la oxidación lipídica. Como ya se comentó, en la hipertensión arterial sistémica tampoco existen alteraciones en la oxidación lipídica.

Se concluye entonces que la resistencia a la insulina podría, en los estados de obesidad, tener su base en la competencia por el sustrato; y racionalizar por lo tanto que la resistencia a la insulina del sujeto obeso se inicia con una carga de sustratos grasos aumentada, liberada por su excesivo tejido graso, que entra en competencia con la glucosa para su captación por los tejidos periféricos. El resultado sería hiperglucemia leve que estimularía la secreción de insulina; esta hiperinsulinemia inicial daría lugar a regulación a la baja de los receptores de insulina que provocaría, a su vez una alteración en otras funciones de la insulina. Si esta hipotética secuencia es cierta, entonces la resistencia a la insulina del obeso podría ser clasificada como generalizada, secundaria y de origen metabólico. No obstante, la fuerte tendencia familiar a la agregación de la obesidad y la casi incoercible tendencia a volver a ganar peso después de una dieta de reducción, sugieren que en la obesidad puede existir un

componente esencial. Hasta el momento la resistencia a la insulina en diabetes mellitus tipo II, en la hipertensión arterial sistémica y en el proceso de envejecimiento no pueden ser explicadas, como en el caso de la obesidad, a partir de un origen primariamente metabólico. Naturalmente si estas enfermedades se complican con obesidad, un mecanismo más se añade para empeorar la resistencia a la insulina (27).

En el caso del proceso de envejecimiento es probable que la secuencia de eventos que llevan a resistencia a la insulina este relacionada con la disminución progresiva de la masa muscular, el principal órgano blanco de la acción de la insulina en términos de capacidad oxidativa. La disminución del 40% en la oxidación de la glucosa revelada por calorimetría indirecta durante estudios con clamp euglicémico en el anciano esta relacionada probablemente con esta composición tisular alterada. La resistencia a la insulina del envejecimiento puede ser debida a los cambios en la composición tisular y en la actividad física inherentes a este estado. Por lo tanto, la resistencia a la insulina en el anciano, sería secundaria y selectiva, en vista de que otras acciones de la insulina permanecen normales (Tabla 1).

## RESISTENCIA A LA INSULINA PRIMARIA

Regresemos nuevamente con los dos padecimientos en los cuales la resistencia a la insulina parece ser primaria o idiopática. Es irresistible no formular hipótesis de causalidad. Que sucede primero, la enfermedad o la alteración fisiopatogénica? Los estudios longitudinales en indios Pima, un grupo conocido de alto riesgo para padecer diabetes mellitus tipo II, han contestado parcialmente a la pregunta. Se ha evidenciado que un periodo previo de resistencia a la insulina precede a la catastrófica disminución de la función de la célula beta que caracteriza el inicio de la diabetes mellitus tipo II.

A partir del hallazgo original de Kasuga en 1982 (37) en que la estimulación por insulina

en células intactas da lugar a una fosforilación de la unidad beta del receptor de la insulina, la investigación de los defectos del receptor, particularmente del sistema de quinasa y la ulterior transmisión de señales ha tomado auge. Básicamente el receptor de la insulina está compuesto por una subunidad alfa de Mr 135 kDa que se localiza en el exterior de la membrana plasmática y que está unida por puentes disulfuro a la subunidad beta que es una proteína transmembrana de 95 kDa. La insulina se une a la subunidad alfa y tiene lugar, inmediatamente, una fosforilación (autofosforilación) de la subunidad beta. Esta fosforilación tiene lugar en residuos de tirosina y serina a través de la activación de la actividad de quinasa y posteriormente, por un mecanismo de amplificación, la enzima fosforila otros sustratos (38).

Se ha documentado que la autofosforilación de la tirosina parece estar estrechamente relacionada con el transporte de glucosa hacia las células. Modelos *in vitro* han demostrado defectos en la actividad de quinasa en varios modelos celulares de resistencia a la insulina, como las células del melanoma Cloudman (39), e interesantemente, en células de músculo esquelético de ratas diabéticas Zucker, un modelo animal de diabetes con características similares a la diabetes mellitus tipo II en humanos (40).

Algunos grupos de investigadores (41,42), aunque no todos (43), han encontrado disminución en el proceso de autofosforilación de hasta el 50% cuando se estudió tejido muscular de pacientes con diabetes mellitus tipo II. De cualquier forma no se sabe si este defecto en la autofosforilación de la subunidad beta del receptor de la insulina es la alteración primaria en diabetes mellitus tipo II. Posiblemente el mecanismo molecular se dilucide con la clonación del receptor de la insulina en el diabético tipo II (60).

Otro avance de la biología molecular que ha transformado dramáticamente el conocimiento de los mecanismos de la homeostasis de la glucosa, lo constituye la clonación de una familia de proteínas, estructuralmente relacionadas y codificadas por diversos genes, que se expresan en tejido específico y que han sido llamados "transportadores de glucosa".

Se designan como GLUT y de ellos, el GLUT4 se expresa precisamente en los dos tipos de tejido en donde la acción de la insulina es predominante: el tejido adiposo y el tejido del musculo esquelético (44).

El unico sistema de transporte de glucosa cuya expresión depende de la insulina es el de GLUT4. Ya que un hallazgo prominente en diabetes mellitus es la incapacidad de la insulina para incrementar el transporte de glucosa en los tejidos "blanco", alguna parte de la investigación en diabetes esta dirigida a analizar alteraciones en este sistema. En un elegante estudio, Garvey demostró que esta la expresión de GLUT4 esta depletada en ratas con diabetes mellitus experimental inducida por estreptozotocina (45). Es posible que una parte sustancial de la resistencia a la insulina observada en estos animales sea secundaria a la disminucion de transportadores; una alteración en los sistemas de transporte de glucosa en adipocitos de pacientes con diabetes mellitus tipo II ha sido tambien identificada (46). Es posible que la lesion bioquímica sea responsable, al menos, del mantenimiento del estado diabético. Al tiempo que la tecnología de la biología molecular se expande, nos acercamos al conocimiento de los mecanismos de acción de la insulina y por tanto de los mecanismos responsables de la resistencia a la insulina

## **RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA HIPERTENSION ARTERIAL**

En relación a la resistencia a la insulina en hipertensión arterial sistémica es inevitable no especular acerca de las relaciones de causalidad. Como ya se comentó, se ha documentado, sin lugar a dudas, la presencia de resistencia a la insulina en sujetos cuya única alteracion es hipertensión arterial sistémica (47). Existen tres posibilidades de asociación entre estas dos anomalías: que la resistencia a la insulina de lugar a hipertensión arterial sistémica, que la hipertensión arterial sistémica de lugar a resistencia a la insulina o que ambas anomalías sean independientes, pero asociadas, al menos fisiopatologicamente. Examinaremos brevemente

una a una las posibilidades.

*Hipotesis 1 : La resistencia a la insulina causa hipertension arterial sistémica.*

La evidencia tendria que provenir de la demostracion de que la hiperinsulinemia fisiologica precede y causa hipertension arterial sistémica. A este respecto multiples estudios han demostrado que la administracion de insulina, aun en dosis farmacologicas, no incrementa la presion arterial en sujetos normales ni en diabeticos con hiperglucemia. En seres humanos, la insulina puede activar el sistema nervioso simpatico cuando se administra a dosis supra fisiologicas y se mantiene el estado euglucémico (48); no obstante cuando se ha monitorizado la tension arterial con el uso de un cateter intraarterial y se ha infundido insulina a dosis fisiologicas, no se ha documentado ningun cambio en la presion arterial en sujetos sanos o en hipertensos (49). Se concluye por lo tanto que la hiperinsulinemia aguda no afecta directamente la presion arterial en seres humanos.

No es el mismo caso de la hiperinsulinemia cronica, en donde pese a la carencia de evidencia experimental, debido a la evidente dificultad operativa inherente, encontramos algunos argumentos teoricos que permiten establecer conexiones con la hipertension arterial sistémica. Se sabe a partir de los experimentos clasicos de DeFronzo y colaboradores, que la hiperinsulinemia sostenida por 2-3 horas es capaz de disminuir la excrecion urinaria del sodio (50), aunque no encontro un efecto directo sobre la tension arterial. Es factible entonces que la hiperinsulinemia cronica genere a largo plazo, acumulacion en el sodio total corporal (y por ende de agua) provocando hipertension arterial en principio, volumen dependiente.

Un sistema que se ha estudiado recientemente es el de la bomba de intercambio de protones  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ . Este sistema es esencial para el mantenimiento del pH intracelular. La insulina es capaz de activar este sistema; el resultado de una activacion prolongada daria lugar nuevamente a retencion de sodio y a un estado de alcalosis intracelular. Un tipo de ratas (SHR) espontaneamente hipertensas tienen pH y bicarbonato plasmatico menores que las de

un grupo control, así como hipertensión arterial sensible a la sal; lo que sugiere un incremento en la actividad de este sistema. Una hipótesis previamente establecida sugiere que su activación da lugar a aumento en el tono vascular (51).

En un estudio reciente realizado en este laboratorio, se encontró que la hiperinsulinemia fisiológica incrementa el gradiente de pH a través de los tejidos blandos del antebrazo hasta el 30%; ya que este efecto corresponde a una liberación extra de hidrógeno de 3 pmol/min /100 ml de antebrazo y no fue estequiométricamente acoplado con la liberación de lactato, surge la posibilidad de que el gradiente no sea debido a aumento de la glucólisis sino a un efecto directo de la insulina sobre la bomba de  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (52). Que la activación crónica de este sistema de lugar a hipertensión arterial sistémica es una posibilidad atractiva que relaciona causalmente la resistencia a la insulina con la hipertensión arterial sistémica.

*Hipótesis 2.- La hipertensión arterial sistémica da lugar a resistencia a la insulina.*

Para fundamentar esta hipótesis, tendríamos que demostrar que la hipertensión arterial o algunas de sus características físicas inherentes, (patrón de flujo, de perfusión, etc) *per se* y de manera condicional y unidireccional llevarán al estado de resistencia a la insulina. Como se sabe, en la hipertensión arterial sistémica existe aumento de las resistencias periféricas totales que esta contrabalanceado por un incremento en la presión arterial de tal forma que el flujo es mantenido en límites normales. Los pacientes con hipertensión arterial tienen flujo sanguíneo normal en el antebrazo (52). Un mecanismo que implicara disminución en el flujo sanguíneo total y ulterior desarrollo de resistencia a la insulina no es por lo tanto plausible. Pero en la microvasculatura, en donde tienen lugar los procesos de intercambio de sustratos, una alteración en la perfusión tisular teóricamente podría llevar a resistencia a la insulina. Imaginémos un distrito en donde en el lecho vascular se encuentren zonas de rarefacción, con segmentos mejor irrigados que otros. El decremento en la densidad de la malla capilar a nivel tisular alterará el patrón espacial de flujo sanguíneo, originando áreas en donde la distancia del capilar a la unidad metabólica sea mayor, lo que daría lugar a alteraciones en el



intercambio de los sustratos circulantes por un lado (en este caso insulina y glucosa) y su acoplamiento a la célula (receptor). Los gradientes de insulina serían, a nivel tisular, muy diferentes evidentemente en áreas diferentemente perfundidas - a una misma concentración de insulina a nivel arterial - se observarían no obstante, diferencias en las concentraciones de insulina a nivel tisular. El efecto directo sería la reducción neta de la capacidad metabólica de la unidad capilar-tejido. El resultado final sería resistencia a la insulina mediada "físicamente". Estas elucubraciones tienen actualmente algún sustento; se ha documentado rarefacción en el lecho vascular muscular de los pacientes con hipertensión arterial sistémica (53,54). Por otro lado, se ha encontrado que el porcentaje de fibras musculares de tipo I, que son muy sensibles a los efectos de la insulina, están disminuidas en sujetos con hipertensión arterial sistémica, a expensas del aumento de las fibras musculares de tipo II b que son menos sensibles a la insulina (54). Por lo tanto, es posible que las alteraciones en la distribución del flujo sanguíneo a nivel microvascular y la predominancia de un tipo de tejido de lugar a resistencia a la insulina en sujetos con hipertensión arterial previa. Un novedoso mecanismo de resistencia a la insulina ha sido descrito recientemente *in vivo* y se relaciona con una disminución de la capacidad de la insulina para incrementar el flujo sanguíneo a los tejidos sensibles a sus efectos (55). Si esto sucede en los pacientes hipertensos no obesos es desconocido.

*Hipótesis 3.-La hipertensión arterial sistémica y la resistencia a la insulina son fenómenos independientes, solamente asociados.*

La base lógica fundamental de esta hipótesis sería irrefutable si encontramos en la población abierta sujetos con resistencia a la insulina en los cuales la prevalencia de hipertensión arterial sistémica fuera similar o menor a la de la población sin resistencia a la insulina en un número suficiente como para no desechar esta hipótesis y una población de sujetos con hipertensión arterial sistémica en los cuales la prevalencia de resistencia a la insulina fuera similar o menor a la de una población abierta sin hipertensión arterial sistémica.

Esta tautología no parece ser el caso de la hipertensión arterial sistémica. Los estudios epidemiológicos, han mostrado en una población de sujetos con hiperinsulinemia (y por extensión resistencia a la insulina) que la prevalencia de hipertensión arterial fue mayor que la de un grupo control; esta población, desafortunadamente para el estudio de la hipertensión arterial como entidad aislada, estaba "enriquecida" con una historia paterna de diabetes mellitus (56). Es decir el antecedente familiar de diabetes mellitus incrementa la posibilidad de que el sujeto no diabético tenga hiperinsulinemia e hipertensión arterial sistémica. Este hallazgo, por lo menos, fundamenta el hecho de que la resistencia a la insulina y la hipertensión arterial tienden a cosegregar en presencia de una historia paterna de diabetes mellitus. Se requieren estudios de grupos poblacionales de sujetos "enriquecidos" con cada uno de estos genes por separado, para evaluar estas hipótesis; de cualquier forma, aun que se tratase solo de enfermedades asociadas desde el punto de vista genético, la interacción fisiológica entre hipertensión arterial sistémica y resistencia a la insulina, una vez que están presentes ambas, es evidente desde el punto de vista que uno las vea. Aún en terreno de la lógica, - no sin cierto afán ecléctico - se podría argumentar un comportamiento diferente de los individuos con hipertensión arterial sistémica y resistencia a la insulina; así posiblemente algunos sujetos exhiban primero hipertensión arterial y luego resistencia a la insulina; otro subgrupo inicialmente resistencia a la insulina y después hipertensión arterial sistémica y hasta incluirse un tercer grupo en que ambos defectos sean solamente asociaciones o encontrar sujetos en los cuales solamente una alteración sea encontrada. Es decir, las hipótesis presentadas por separado aquí, no presuponen exclusividad mutua. Estas suposiciones no se quedan en un mero formulismo teórico y su progresiva validación ha provocado que los esquemas de tratamiento antihipertensivo se modifiquen, basándose, entre otros factores, en la capacidad de algunos fármacos en mejorar o empeorar la resistencia a la insulina (57).

Algunos de estos grupos poblacionales de alto riesgo para padecer diabetes mellitus,

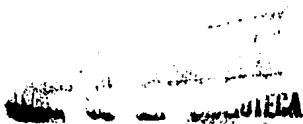
hipertensión arterial sistémica y obesidad, todas estrechamente ligadas a resistencia a la insulina, provienen desde el punto de vista étnico de México (61). Se trata de pacientes, sin embargo, muy probablemente influenciados por un medio ambiente diferente que incluye cambio en los hábitos alimenticios. Es por tanto importante, disponer en México de estudios epidemiológicos amplios, con seguimiento largo y con estudios que incluyan la tecnología disponible hasta el momento, para verificar si racialmente, los individuos de extracción mexicana (y de su heterogénea composición cuales) poseen características genotípicas que los predispongan, con mayor frecuencia que otros grupos raciales, a padecer estas enfermedades, hoy por hoy las causantes, directa o indirectamente, de la mayoría de las defunciones en los sujetos que sobrepasan los 40 años de edad en el mundo occidental. Si esto es cierto, es muy probable que, con el incremento paralelo de la expectativa de vida, en las décadas siguientes observemos este problema en forma epidémica como ya algunos lo han previsto y con complicaciones más severas (61).

## CONCLUSIONES

En suma, el concepto de resistencia a la insulina se ha expandido desde la alteración caracterizada por hiperinsulinemia y alteración la utilización de la glucosa por los órganos blanco hasta los niveles de la biología molecular e ingeniería genética que la han relacionado con lesiones subcelulares. Las aportaciones de la epidemiología clínica y el empleo de recursos tecnológicos para la medición de las acciones de la insulina han permitido caracterizar a "las resistencias a la insulina". Claramente este escrito podría ampliarse para incluir algunos otros estados particulares de resistencia a la insulina, como la que ocurre en condiciones frecuentes como la cirrosis hepática (59) o la uremia; o en condiciones raras como en acantosis nigricans o resistencia a la insulina tipo A, que poseen también características singulares. Es solo la intención de este escrito el enfocar la atención en las

resistencias a la insulina, planteadas como una anomalía heterogénea en enfermedades diversas pero frecuentes, a las que se les ha estudiado intensamente y en donde este defecto parece estar fuertemente implicado en su génesis y mantenimiento.

**Nota de agradecimiento:** Agradecemos profundamente la valiosa cooperación del Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg, del Dr. Andrea Natali y de la Dra. Donatella Santoro para la elaboración de este artículo.



**ÉSTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Kuhn. Estructura de las revoluciones científicas. Editorial Fondo de Cultura Económica. México 19 . pp.
- 2.- Jarret RJ, Keen H, McCartney M: Glucose tolerance and blood pressure in two populations samples: Their relation to diabetes mellitus and hypertension. *Int J Epidemiol* 1978;7:15-24
- 3.- Chiang BN, Perlman LV, Epstein FH: Overweight and hypertension. *Circulation* 1969; 39: 403-21.
- 4.- Levy RJ, Feinleb M: Risk factors for coronary artery disease and their management. En: Braunwald E. *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Saunders, Philadelphia, 1984; pp.1205-1234.
- 5.- Ferrannini E, DeFronzo RA: Insulin Resistance. En: *Pathogenesis of Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*. Karolinska Institute Nobel Conference Series. Editores Valdemar Grill y Suad Efendic. Raven Press, New York, 1988; pp. 201-221
- 6.- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: 214-23.
- 7.- Ferrannini E, Del Prato S, DeFronzo RA: Glucose turnover: Tracer methods. En: *Methods in Diabetes Research. II Clinical Methods*. Editores WL Clarke, J Lamer y SL Pohl. John Wiley & Sons, New York, 1986 pp.107-142.
- 8.- DeFronzo RA, Ferrannini E: Influence of plasma glucose and insulin concentration on plasma glucose clearance in man. *Diabetes* 1982;31:923-8.
- 9.- DeFronzo RA, Felig P, Ferrannini E, Wahren J: Effect of graded doses of insulin on splanchnic and peripheral potassium metabolism in man. *Am J Physiol* 1980; 238: E421-E427.
- 10.- Ferrannini E: The Theoretical Bases of Indirect Calorimetry: A Review. *Metabolism* 1988;37:287-301.
- 11.- Himsworth H: Diabetes Mellitus: A differentiation into Insulin-Sensitivity and Insulin-Insensitivity Types. *Lancet* 1936;1:127-30.
- 12.- Barrett E, DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance in diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1982;31:923-8.
- 13.- Bevilacqua S, Barrett EJ, Smith D, Simonson DC, Olsson M, Bratusch-Marrain P, Ferrannini E, DeFronzo RA: Hepatic and peripheral insulin resistance following streptozotocin-induced insulin deficiency in the dog. *Metabolism* 1985; 34: 817-25.

- 14.- Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA: Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987; 79:1510-5
- 15.- Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA: Glucose Toxicity. *Diabetes Care* 1990;13:610-3
- 16.- Sims EAH, Danforth E, Horton ES, Bray GA, Glennon JA, Salans LB: Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Recent Prog Horm Res* 1973; 29:457-96
- 17.- Felber JP, Jallut D, Golay A, Munger R, Frascarolo P, Jequier E: From obesity to diabetes: a longitudinal study of glucose metabolism in man. *Diabetes* 1989;38:221A (abstract).
- 18.- Saad F, Knowler C, Pettit J, Nelson G, Mott M, Bennet H: Sequential changes in serum insulin concentration during development of non-insulin dependent diabetes. *Lancet* 1989; 1:1356-9.
- 19.- Ward WK, Beard JC, Halter J, Pfeifer MA, Porte D: Pathophysiology of insulin secretion in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1984; 7: 491-9
- 20.- Cerasi E: Characteristics of insulin secretion in non-insulin dependent diabetes. En: *Pathogenesis of Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*. Edited by Valdemar Grill y Suad Efendic. Raven Press, New York, 1988 pp. 107-118.
- 21.- Koivisto V, DeFronzo RA: Physical training and insulin sensitivity. *Diabetes Metab Rev* 1986;1: 445-61.
- 22.- Rizza RA, Mandarino LJ, Genest J, Baker BA, Gerich JE: Production of insulin resistance by hyperinsulinemia in man. *Diabetologia* 1985; 28: 70-75
- 23.- Gulli G, Haffner SM, Ferrannini E, DeFronzo RA: What is inherited in non-insulin Diabetes Mellitus ? *Diabetes* 1990; 39: 116A (abstract).
- 24.- Castillo M, Scheen AJ, Paolisso G, Lefevre PJ: The addition of glizipide to insulin therapy in type II diabetic patients with secondary failure to sulfonylureas is useful only in the presence of a significant residual insulin secretion. *Acta Endocrinol* 1987; 116: 364-72.
- 25.- Proietto J: Pathophysiology and genetics of type II diabetes. *Medicographia* 1990; 12: 18-20.
- 26.- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al.: Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317:350-7
- 27.- Pollare T, Lithell H, Berne C: Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990; 39: 167-174
- 28.- Ferrannini E: Insulin Resistance, insulin deficiency and the pathogenesis of diabetes

- mellitus. *Clin Physiol* 1986; 6: 311-7.
- 29.- Eigler NL, Sacca L, Sherwin RS: Synergistic interactions of physiologic increments of glucagon, epinephrine and cortisol in the dog. A model for stress-induced hyperglycemia. *J Clin Invest* 1979; 63: 311-7
  - 30.- Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA: The Glucose-Fatty acid cycle: Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; I: 785-90.
  - 31.- Wititsuwannakul D, Kim KH: Mechanism of palmitoyl coenzyme A inhibition of liver glycogen synthase. *J Biol Chem* 1977; 252: 7812-17.
  - 32.- Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA: Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest* 1983; 72: 1737-1747.
  - 33.- Thiebaud D, DeFronzo RA, Jacot E, Golay A, Acheson K, Maeder E, Jequier E, Felber JP: Effect of long-chain triglyceride infusion on glucose metabolism in man. *Metabolism* 1982; 21: 1128-36.
  - 34.- Ferrannini E, Bevilacqua S, Bonadonna R, et al.: Metabolic interactions between glucose and aminoacids in man. *Diabetologia* 1986; 29: 536A-42.
  - 35.- Felber JP, Ferrannini E, Golay A, Meyer HU, Thiebaud D, Curchod B, Maeder E, Jequier E, DeFronzo RA: Role of lipid oxidation in the pathogenesis of the insulin resistance of obesity and type II diabetes. *Diabetes* 1987; 36: 1341-50
  - 36.- Bevilacqua S, Buzzigoli G, Bonadonna R, Brandi LS, Oleggini M, Boni C, Geloni M, Ferrannini E: Operation of Randle cycle in patients with NIDDM. *Diabetes* 1990; 39: 383-389.
  - 37.- Kasuga M, Karlsson FA, Kahn CR: Insulin stimulate the phosphorylation of the 95,000 dalton subunit of its own receptor. *Science* 1982; 215: 185-7.
  - 38.- Yu KT, Czech MT: Tyrosine phosphorylation of the insulin-receptor B-subunit activates the receptor-associated tyrosine kinase activity. *J Biol Chem* 1984; 259: 5277-86.
  - 39.- Haring HU, White MF, Kahn CR: Abnormality of insulin binding and receptor phosphorylation in an insulin receptor in an insulin resistant melanoma cell line. *J Cell Biol* 1984; 99: 900-8
  - 40.- Haring HU, Kirsch D, Hoelzl J: Protein-kinase activity of the insulin receptor from muscle of normal rats and of diabetic Zucker rats. *Diabetologia* 1984; 27: 2-6.
  - 41.- Arner P, Pollare T, Lithell H: Defective insulin receptor tyrosine kinase in human skeletal muscle in obesity and type 2 (non insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30: 437-40.

- 42.- Obermaier B, Su Z, Mulbacher C: Insulin receptor kinase in human skeletal muscle. *F E BS Lett.* 1985; 186: 85-8.
- 43.- Caro JF, Shina MK, Raju SL: Insulin receptor-kinase in human skeletal muscle from obese subjects with and without noninsulin dependent diabetes. *J Clin Invest* 1987; 79: 1330-7.
- 44.- Fukumoto H, Kayano T, Buse JB, et al.: Cloning and characterization of the major insulin-responsive glucose transporter expressed in human skeletal muscle and others insulin-responsive tissues. *J Biol Chem* 1989; 264: 7776-9
- 45.- Garvey TW, Huecksteadt TP, Birnbaum MJ: Pretranslational suppression of an insulin-responsive glucose transporter in rats with diabetes mellitus. *Science* 1989; 245: 60-63.
- 46.- Garvey TW, Huecksteadt TP, Matthaei S, et al.: Role of glucose transporters in the cellular insulin-resistance of type II non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1988; 81: 1528-36.
- 47.- Ferrannini E, Haffner SM, Stern M: Essential hypertension: An insulin-resistance state. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15 (Suppl.5): S18-S25.
- 48.- Rowe JP, Young JB, Minaker KL, Stevens AL et al: Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 1981; 30: 219-25.
- 49.- Natali A, Buzzigoli G, Taddei S, Santoro D, Cerri M, Pedrinelli R, Ferrannini E: Effects of insulin on hemodynamics and metabolism in human forearm. *Diabetes* 1990; 39: 490-500
- 50.- De Fronzo RA: The effect of insulin on renal sodium metabolism. A review with clinical implications. *Diabetologia* 1981; 21: 165-171.
- 51.- Blaustein MP: Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation, and hypertension: a reassessment and a hypothesis. *Am J Physiol* 1977; 232: C 165-C-173.
- 52.- Ferrannini E, Natali A, Cerri M, Santoro D, Palombo C: Hypertension: A metabolic disorder? *Diabete & Metabolisme (Paris)* 1989; 15: 284-291.
- 53.- Lillioja S, Young AA, Cutter CL, Ivy JL, Abbot WGH, Zawadsky JK, Yky-Jarvinen H, Christin L, Secomb TW, Bogardus C: Skeletal muscle capillary density and fiber type are possible determinants of *in vivo* insulin resistance. *J Clin Invest* 1987; 80: 415-24.
- 54.- Greene AS, Tollenato PJ, Luis J, Lombard JH, Cowley AW: Microvascular rarefaction and tissue vascular resistance in hypertension. *Am J Physiol* 1989; 256: H126-H131.



- 55.- Laakso M, Edelman V, Bretchel G, Baron A: Decreased effect of insulin to simulate skeletal muscle blood flow in obese man. A novel mechanism for insulin-resistance. *J Clin Invest* 1990; 85:1844-52.
- 56.- Haffner SM, Stern MP, Hazuda HA, Mitchell BD, Patterson JK, Ferrannini E: Parental history of diabetes is associated with increased cardiovascular risk factors. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 928-933.
- 57.- Hollenberg NK: Management of hypertension: considerations involving cardiovascular risk reduction. *J Cardiovas Pharmacol* 1990; 15: S73-S78.
- 58.- Ferrannini E, Bevilacqua S, Lanzone L, Bonadonna R, Brandi L, Oleggini M, Boni C, Buzzigoli G, Ciociaro D, Luzi L, DeFronzo RA: Metabolic interactions of amino acids and glucose in healthy humans. *Diab. Nutr. Metab.* 1988; 3: 175-186
- 59.- Petrides AS, DeFronzo RA: Glucose metabolism in cirrhosis: A review with some perspectives for the future. *Diab Metab Rev* 1989; 5: 691-709.
- 60.- Olefsky JM: The Insulin receptor: A multifunctional protein. *Diabetes* 1990; 39: 1009-16.
- 61.- Stern MP, Haffner SM: Type II diabetes and its complications in mexican americans. *Diabetes* 1990; 6: 30- 45.

**CARACTERISTICAS DE LAS RESISTENCIAS A LA INSULINA  
EN HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA (HTAS),  
OBESIDAD, DIABETES Y ANCIANIDAD**

	HTAS	OBESIDAD	DIABETES	ANCIANIDAD
CAPTACION DE GLUCOSA CORPORAL TOTAL	↓	↓	↓	↓
PRODUCCION HEPATICA DE GLUCOSA	±	↑	±	±
OXIDACION DE GLUCOSA	±	↓	↓	±
OXIDACION LIPIDICA	±	↑	±	±
RUTA NO OXIDATIVA DE LA GLUCOSA	↓	↓	↓	±
SUPRESION DE LIPOLISIS	±	±	±	±
PROMOCION DE LA CAPTACION DE POTASIO	±	↓	±	±
EFECTO SOBRE LA ACTIVIDAD DE LA BOMBA NA <sup>+</sup> /H <sup>+</sup>	↑	±	±	±

**ALGUNOS MECANISMOS IMPLICADOS EN LA GENESIS DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA (EVIDENCIA EXPERIMENTAL)**

- 1.- Hiperglucemia
- 2.- Hiperinsulinemia
- 3.- Hipoinsulinemia
- 4.- Acidosis
- 5.- Competencia por el sustrato  
(aumento de acidos grasos libres y aminoacidos)
- 6.- Efecto de hormonas contrarreguladores
- 7.- Hiperglucemia
- 8.- Disminucion de la densidad capilar muscular
- 9.- Disminucion de la capacidad de la insulina para incrementar el flujo sanguineo a tejidos sensibles
- 10.- ¿ Alteracion del receptor ?
- 11.- ¿ Disminucion de transporte de glucosa ?

**ENFERMEDADES EN LAS QUE SE ENCUENTRA  
RESISTENCIA A LA INSULINA**

- 1.- Hipertension arterial sistematica**
- 2.- Obesidad**
- 3.- Diabetes Mellitus tipo I**
- 4.- Diabetes Mellitus tipo II**
- 5.- Proceso de envejecimiento**
- 6.- Sindrome de ovarios poliquisticos**
- 7.- Cetoacidosis diabetica**
- 8.- Acromegalia**
- 9.- Sindrome de Cushing**
- 10.- Feocromocitoma**
- 11.- Acantosis nigricans  
y sindromes relacionados**
- 12.- Neoplasia**
- 13.- Desnutricion y caquexia**
- 14.- Hipoglucemia inducida por insulina**
- 15.- Insuficiencia renal cronica**
- 16.- Condiciones de estres (cirugia, sepsis,  
trauma)**
- 17.- Cirrosis hepatica**