

---

# Insulinorresistencia

## Insulin resistance

Daniela Egas Béjar\*  
Pamela Flores Sánchez\*  
Rubén Valle Giler\*  
Patricio Valle Giler\*

### Resumen

*La resistencia insulínica o insulinorresistencia (IR) es una disminución en la función biológica de esta hormona caracterizada por un alto nivel de la insulina plasmática que es requerido para mantener la homeostasis metabólica.*

*Se ha estimado que aproximadamente un 25% de individuos tienen IR. Su estudio ha cobrado gran importancia en los últimos años en el ámbito médico, pues se ha demostrado que la IR conduce al desarrollo de un “síndrome de insulinorresistencia” (SIR), que comprende un conjunto de alteraciones metabólicas (hiperinsulinismo, obesidad visceral, hipertensión arterial sistólica y diastólica y dislipidemia). Todas estas alteraciones son factores de riesgo conocidos de enfermedad cardiovascular, siendo ésta una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Fue Reaven quien en 1988 sugirió que la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la dislipidemia eran factores que tendían a ocurrir en un mismo individuo en la forma de un síndrome, al que denominó “X”, en el que la IR constituía el mecanismo fisiopatológico básico.*

*El incremento en la incidencia de enfermedades como la diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular y obesidad, es producido en muchos casos, por el aumento en la prevalencia de IR en la población, lo que podría atribuirse, en parte, a los cambios en el estilo de vida que ha experimentado la sociedad occidental a lo largo de las últimas décadas<sup>10</sup>.*

**Palabras clave:** Insulinorresistencia. Islotes de Langerhans. Índice de Masa Corporal.

### Introducción

La insulina es sintetizada y secretada por las células beta de los islotes de Langerhans en forma continua (secreción basal) en una cantidad aproximada de 40-60 U/día, variando a lo largo del día; existiendo además una secreción pulsátil en

### Summary

*Insulin resistance (IR) is a decrease of the biological function of this hormone characterized by a high level of plasmic insulin which is required for the metabolic homeostasis.*

*It is estimated that approximately 25% of people have IR. Its study has acquired great importance in the last years, because it has been demonstrated to lead to an insulin resistance syndrome (IRS), which includes various metabolic disorders: hiperinsulinism, visceral obesity, systolic and diastolic hypertension, dislipidemia. All these alterations are well known to be risk factors for coronary heart disease, constituting one of the main causes of morbimortality worldwide.*

*It was reaven who suggested in 1988, that diabetes mellitus, arterial hypertension and dislipidemia are factors which tended to occur in this the same individual as a syndrome, which he demonstrated “X”, where the IR constituted the basic fisiopathological mechanism.*

*The increase in the incidence of diseases such as DM2, cardiovascular disease, and obesity is due mainly, to the increase in the prevalence of IR among the population, which could be attributed to the life style changes experimented by the occidental society during the last decades.*

**Key words:** Insulin resistance. Langerhans islets. Body mass index.

respuesta a la ingesta de alimentos, rápida y de corta duración, que permite la utilización inmediata de la glucosa por los tejidos periféricos<sup>17</sup> siendo su molécula precursora la proinsulina, que proviene de la preproinsulina, cuyo gen (“gen de la insulina”) se localiza en el cromosoma 11.

La proinsulina se convierte, por la acción enzimática, en insulina y péptido C, que son liberados por la célula beta de los islotes de Langerhans<sup>20</sup>; dependiendo su secreción del nivel de glucosa sanguínea, de tal manera que si ésta aumenta por encima de 100mg/dl, se produce una respuesta bifásica con una primera fase de liberación rápida de pocos minutos, seguida por una fase de liberación lenta, que persiste mientras la glucosa permanezca elevada. Siempre el aumento en la insulina plasmática precede al de la glucosa sanguínea, evitando la hiperglicemia posprandial y al mantenerse la secreción basal, también se evita la hipoglicemia en el período postabsortivo (entre la ingesta de alimentos)<sup>17</sup>. La insulina ejerce sus efectos biológicos mediante su unión a "receptores específicos" presentes en músculo, tejido adiposo e hígado, lo que da lugar a la formación de segundos mensajeros (como la enzima tirosin-cinasa). El transporte de glucosa al interior de las células se realiza por la movilización de "proteínas transportadoras de glucosa" (GLUTs) hacia la superficie celular. Por otro lado, a nivel cerebral, la captación de glucosa no está regulada por la insulina, debido a que la función cerebral depende del mantenimiento de niveles sanguíneos de glucosa normales<sup>20</sup>.

Enumerando las acciones de la insulina, tenemos:

1. Incorpora glucosa al interior de células del tejido muscular, graso y hepático.
2. Reduce la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepática, disminuyendo así la formación de glucosa en este órgano.
3. Disminuye la producción de cuerpos cetónicos a partir de ácidos grasos (hígado).
4. Es necesaria para la actividad de la vía glicolítica, ciclo de Krebs, síntesis de triglicéridos y síntesis de proteínas.
5. Tiene efectos antilipolítico y anticatabólico proteico.

Teniendo en claro estas funciones podemos señalar que la resistencia insulínica (IR) derivaría de una disminución en la función biológica de la insulina caracterizada por un alto nivel de la misma a nivel plasmático que es requerido para mantener la homeostasis metabólica<sup>1</sup>.

Las estimaciones de la prevalencia de la IR en la población general han variado dependiendo de los criterios utilizados para su definición. La mayor parte de los estudios realizados concuerdan que un

25% de individuos normales tienen IR y hasta un 85% o más de la población con diabetes tipo 2<sup>10</sup>.

### Patogénesis de la IR

Existen algunos factores que podrían estar implicados en el desarrollo de IR entre los cuales tenemos:

- Anormalidades genéticas que pueden ocasionar como defecto primario una disminución de la sensibilidad de los tejidos a la insulina, radicando el problema en los receptores de la insulina y/o en los procesos que se originan después de la unión de la insulina con el receptor (defectos postreceptor)<sup>14, 17</sup>; involucrándose al gen de la resistina como factor determinante en el desarrollo de IR tanto en pacientes diabéticos como obesos, aunque existen estudios que sugieren que los defectos en este gen no desempeñan un rol determinante en la etiología de estos dos trastornos<sup>16</sup>.
- Incremento en la secreción de las hormonas contrarreguladoras (glucocorticoides, hormona del crecimiento)<sup>10</sup>; por ejemplo, en pacientes con acromegalia, encontramos niveles elevados de insulina<sup>19</sup>.
- Fármacos como las tiazidas y los betabloqueantes que estarían contraindicados en IR porque aumentan los niveles y disminuyen la sensibilidad a la insulina<sup>14</sup>.
- La inactividad física propia de la vida sedentaria, llevaría a desencadenar o agravar más una situación de IR. Junto con la obesidad son los mayores determinantes de la IR<sup>15</sup>.
- La malnutrición fetal podría contribuir al desarrollo de la IR luego del nacimiento, pues llevaría a una regulación metabólica en el feto para aumentar su estado nutricional, creando nuevos patrones metabólicos que se fijarían en el cerebro fetal de manera permanente, de tal manera que si luego del nacimiento aumentan las calorías disponibles o si la actividad física disminuye, aparecería la obesidad visceral e IR<sup>10, 20</sup>.
- La hipoadiponectinemia se relaciona estrechamente con la IR y con la hiperinsulinemia, pero se necesita más información para confirmar el rol de este y otros factores en el desarrollo de IR<sup>10</sup>.

**Consecuencias de la IR**

La IR desencadena una hiperinsulinemia compensadora que interactúa con el sustrato genético del individuo para determinar qué componentes del síndrome de insulinorresistencia (SIR) se manifestarán y cuán severos serán estos. La IR puede ocasionar en un individuo con una capacidad funcional de células beta limitada el desarrollo de diabetes tipo 2<sup>5,10</sup>. La diabetes tipo 2, junto con el síndrome de ovario poliquístico y la aterosclerosis son las patologías más relacionadas con la IR<sup>10</sup>.

El SIR o plurimetabólico<sup>2</sup>, también es conocido como cuarteto de la muerte, síndrome metabólico-cardiovascular, dismetabólico o de insulinorresistencia, conforme han ido agregado nuevos componentes a la definición inicial del síndrome X propuesta por Reaven<sup>14,25</sup>. Actualmente se reconocen nueve componentes del SIR (cuadro 1).

**Cuadro 1**

COMPONENTES DEL SÍNDROME DE INSULINORRESISTENCIA	
RESISTENCIA A LA INSULINA	
HIPERINSULINEMIA	
OBESIDAD CENTRAL	
AUMENTO DE LA PRESIÓN ARTERIAL	Sistólica y Diastólica
DISLIPIDEMIA	Aumento de los triglicéridos plasmáticos Disminución del colesterol HDL Cambios en partículas del colesterol LDL
ESTADO PROCOAGULANTE	Aumento del fibrinógeno plasmático Aumento del inhibidor del activador del plasminógeno tisular-1 (PAI-1) Aumento de la excreción urinaria de albúmina
ANORMALIDADES VASCULARES	Disfunción endotelial
MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN	
HIPERURICEMIA	

Tomado de Lebovitz HE: Clinicians manual on insulin resistance. Ed Science Press, 2002: 6

La relación entre la hipertensión y la IR es muy variable según los estudios, algunos no establecen relación significativa entre estos dos factores<sup>10</sup>. Se sugiere que la insulina puede actuar inhibiendo la vasodilatación, incrementando la proliferación y migración de células de músculo liso vascular, aumentando la reabsorción renal de sodio o aumentando la actividad simpática.

La IR se relaciona con dislipidemia, que según la OMS es la presencia de triglicéridos plasmáticos basales mayores a 150mg/dl y o HDL colesterol

plasmático menor a 35mg/dl en hombres y menor de 38mg/dl en mujeres. Además existen alteraciones en las características de las partículas de LDL.

El estado procoagulante incrementa el riesgo de muerte por enfermedad coronaria y consiste en un aumento del fibrinógeno (esencial para la formación del coágulo de fibrina), aumento del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), incrementándose el riesgo de enfermedad vascular trombótica y de infarto al miocardio<sup>23,24</sup>.

Entre las anormalidades vasculares, existe un aumento en la excreción urinaria de albúmina, aunque su prevalencia en estudios poblacionales es menor que la de otros componentes, la OMS la ha incluido en su definición del síndrome metabólico<sup>17</sup>.

También se encuentra una disfunción endotelial que puede ser causada por factores como la hipertensión, hiperglucemia, niveles elevados de LDL y VLDL que estimulan la inflamación, coagulación y la aterosclerosis.

Entre los marcadores de la inflamación, la proteína C reactiva (PCR) también tiene niveles elevados en pacientes con SIR. Según un estudio, los niveles de PCR se encuentran altamente correlacionados con la magnitud de la IR<sup>10</sup>.

La incidencia de IR se encuentra aumentada en pacientes con diabetes tipo 2 (desde 25% hasta 85%) y se ha sugerido que esta alteración es la anormalidad inicial que provoca el desarrollo de esta patología<sup>10</sup>.

La obesidad, y la IR comúnmente se encuentran relacionadas. Según algunos autores un 40 a 80% de obesos presentan IR<sup>14</sup>. La presencia de IR es considerada uno de los tres índices pronósticos reconocidos sobre el futuro aumento de peso (junto con un metabolismo basal bajo y un coeficiente respiratorio alto)<sup>7</sup>. En un inicio se pensó que la causa inicial de la IR era el exceso de peso; sin embargo, en la actualidad se conoce que la falta de respuesta de los tejidos periféricos a la insulina precede en muchos casos a la obesidad<sup>3</sup>.

El Índice de Masa Corporal (IMC) relaciona peso y estatura y mide la severidad de la obesidad. El IMC resulta de la división del peso en kilogramos

para la altura en metros cuadrados. Para la mayor parte de los individuos se suele considerar que un IMC de 20 a 25kg/m<sup>2</sup> es un peso saludable<sup>7</sup>, la obesidad se caracteriza por un IMC por encima de 30kg/m<sup>2</sup><sup>3,11</sup>. Sin embargo, en un estudio realizado en Cuba con pacientes obesos puso en evidencia una mayor correlación entre la IR y el hiperinsulinismo con el índice cintura cadera y no con la severidad de la obesidad, que se calcula por el IMC<sup>3</sup>.

La sensibilidad a la insulina guarda una relación inversa curvilínea con el tejido adiposo visceral, pero cabe recalcar que no guarda ninguna relación con el tejido adiposo subcutáneo total, que se deposita mayormente en el segmento corporal inferior. Hay individuos cuya obesidad es básicamente subcutánea (parte inferior del cuerpo), los cuales tienen una sensibilidad a la insulina normal y no poseen ninguno de los componentes del SIR<sup>10</sup>.

La distribución relativa de los depósitos grasos viscerales parece estar determinada genéticamente (genes de susceptibilidad), lo que lleva a que en ciertos individuos se deposite mayor porcentaje de su tejido adiposo a nivel visceral, aumentando cuando hay consumo de un exceso de calorías o disminución de la actividad física; todo lo cual conduce a una situación de IR con las consecuencias metabólicas que esto conlleva<sup>3,7,10</sup>. Se cree que un 30 a 50% de la variabilidad de los depósitos de grasa de todo el cuerpo están determinados genéticamente<sup>7</sup>.

### Diagnóstico de IR

La IR se puede determinar por métodos clínicos y de laboratorio. Un método sencillo para determinarlo clínicamente es la medición de la obesidad visceral, que se valora por la circunferencia abdominal. Existe una relación inversa entre este parámetro y la sensibilidad a la insulina según algunos estudios<sup>10</sup>. Además la presencia de hiperglucemia y/o hipertrigliceridemia nos indican alta probabilidad de IR<sup>1,2,21</sup>.

El tercer reporte del Panel de Tratamiento del Adulto (NCEP-ATP III) del Panel de educación Nacional en Colesterol ha identificado los factores de riesgo para el diagnóstico del síndrome metabólico o síndrome de insulinoresistencia

(SIR). Se realiza diagnóstico cuando hay por lo menos tres de los criterios diagnósticos establecidos (cuadro 2).

**Cuadro 2**

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME METABÓLICO (NCEP-ATP III 2001)	DEL SÍNDROME
Obesidad abdominal (circunferencia abdominal)	Hombres > 102 cm Mujeres > 88 cm
Triglicéridos	> o = 150 mg/dl
Colesterol HDL	Hombres < 40 mg/dl Mujeres < 50 mg/dl
Presión Arterial	> o = 130/85 mmHg
Glicemia basal	> o = 110 mg/dl

Tomado de: Ascaso J: Diabetes, insulinoresistencia y riesgo cardiovascular.

Para determinar la IR existen métodos de laboratorios directos e indirectos. En general todos estiman la relación entre la glucosa la insulina plasmática. Sin embargo los métodos directos son laboriosos, invasivos, que requieren instrumental sofisticado, adiestramiento especial y son de larga duración<sup>12, 20</sup>. Entre ellos se encuentran el clamp euglicémico-hiperinsulinémico, la prueba de supresión pancreática, el modelo mínimo aproximado del metabolismo de la glucosa y los métodos con isótopos de la glucosa. Todos estos estudios no son útiles para estudios poblacionales, pero pueden ser utilizados en estudios experimentales con un pequeño número de sujetos<sup>2</sup>.

El "gold standard" para evaluar la acción de la insulina sigue siendo el clamp euglicémico-hiperinsulinémico, método laborioso, invasivo, de larga duración<sup>1,4</sup>. Se hace al sujeto hiperinsulinémico mediante la infusión constante de insulina para obtener una concentración plasmática alrededor de 100mU/l. En estas condiciones, la cantidad de glucosa que es necesaria administrar simultáneamente para mantener normoglicemia indica la captación de glucosa y es inversamente proporcional al grado de IR<sup>10,14</sup>.

Una técnica más sencilla que puede ser utilizada en poblaciones mayores es el Modelo Mínimo de Bergman, que consiste en la administración de un bolo intravenoso de glucosa y la posterior determinación de la glicemia y la insulina

plasmática a las 2 horas. Un programa de computación analiza los datos y se obtiene un número que indica la sensibilidad a la insulina<sup>10</sup>.

Para estudios epidemiológicos y clínicos se han empleado métodos indirectos, basados en la medición de la insulina plasmática en ayunas o tras estímulo con glucosa o en la relación insulina-glucosa con diferentes fórmulas matemáticas. Basándonos en la medición de la insulina en ayunas hay estudios que indican que una insulina plasmática basal mayor o igual a 16uU/mL indicaría IR. Hay fórmulas que incluyen los valores de triglicéridos plasmáticos<sup>2</sup>.

La medición de la concentración de insulina basal y/o 2 horas después de una carga oral de glucosa se considera la forma más elemental de medir resistencia a la insulina y puede ser utilizada en estudios epidemiológicos<sup>14</sup>.

Actualmente, el método más utilizado en la práctica clínica por su simplicidad es el modelo de evaluación de la homeostasis para la resistencia insulínica (modelo HOMA ideado por Matthews y colaboradores) el cual requiere solamente la medición de los valores basales de insulina y glucosa plasmática. Este método se obtuvo de un programa de computación que valora la relación entre estos dos valores en una gran población de individuos con tolerancia normal a la glucosa<sup>10,14</sup>. Según algunos autores se define en líneas generales IR con un índice HOMA-IR mayor o igual a 3.8<sup>2</sup>. El modelo matemático HOMA es un método simple, de bajo costo y poco invasivo, lo que es una ventaja para su uso en estudios epidemiológicos<sup>4</sup>. Según Matthews, los resultados de la medición de la IR con el modelo HOMA se correlacionan con aquellos resultados obtenidos con otros métodos como el clamp euglicémico-hiperinsulinémico y con la concentración basal de insulina<sup>12</sup>.

En investigaciones recientes, se ha demostrado que el modelo HOMA-IR no sólo es útil para diagnosticar y cuantificar la IR, sino también puede ser una herramienta para el seguimiento y evaluación del tratamiento en pacientes con IR y diabetes tipo 2 que reciben fármacos insulinosensibilizadores, cuya efectividad debe demostrarse para justificar su indicación<sup>1,9</sup>.

Algunos autores sugieren relacionar 2 parámetros de laboratorio que se determinen rutinariamente, por ejemplo la insulina plasmática basal y los triglicéridos, como una manera más sencilla de realizar tamizaje de IR en la población general<sup>13</sup>.

### **Tratamiento de la IR**

Para el tratamiento de la IR se cuentan con medidas generales y tratamiento farmacológico.

### **Medidas generales**

#### **Tratamiento dietético**

La dieta constituye la base fundamental sobre la que se ajusta cualquier otra medida complementaria del tratamiento, constituyendo en muchas ocasiones la única terapia necesaria<sup>2</sup>. En pacientes con IR, sea con obesidad, diabetes o un síndrome metabólico ya establecido, el plan dietético debe reunir criterios básicos<sup>7,9</sup>:

1. Establecer un peso ideal para cada persona. Si el paciente tiene obesidad se recomienda alcanzar un peso entre 5 y 15% menos del actual.
2. Determinar la ingesta actual de alimentos mediante una historia dietaria, para recomendar cambios apropiados.
3. Realizar educación nutricional continua, con lenta modificación de los hábitos higiénico-dietéticos, comenzando con 1 o 2 prioridades como máximo.

La dieta será individualizada, controlando la ingesta de grasas saturadas (consumiendo hasta un 25% de las calorías en forma de grasa), consumiendo de preferencia alimentos ricos en ácidos grasos monoinsaturados como los vegetales evitando productos elaborados con carbohidratos refinados.

Es recomendable limitar el consumo de bebidas alcohólicas, así como el tabaquismo y el consumo de sal<sup>7</sup> sobre todo en pacientes obesos, hipertensos, hipertriglicéridémicos y diabéticos

### **Actividad física**

La reducción de peso y el incremento de la actividad física mejoran la sensibilidad a la insulina, reduciendo al mismo tiempo los factores

de riesgo cardiovasculares asociados al estado de IR<sup>2, 14, 20</sup>. El ejercicio físico ayuda a conseguir un mejor control metabólico a largo plazo.

Está demostrado que la actividad física regular y mantenida provoca diversos cambios entre los cuales podemos citar<sup>5, 7</sup>:

1. Disminuye el nivel de lípidos sanguíneos (como los triglicéridos) e incrementa el colesterol HDL.
2. Reduce la presión arterial
3. Disminuye el peso corporal
4. Mejora la tolerancia a la glucosa, disminuye la hiperinsulinemia y aumenta la sensibilidad a la insulina.
5. Otros: mejora el transporte de oxígeno, disminuyendo la viscosidad sanguínea; disminuye la frecuencia cardíaca, aumenta la circulación colateral (beneficioso en pacientes con enfermedad vascular periférica).

Por lo antes señalado se recomienda la práctica de ejercicio moderado, como la caminata diaria de 30 a 60 minutos<sup>20</sup>.

### Tratamiento farmacológico

Los objetivos del tratamiento de un estado de IR van encaminados al control y tratamiento individualizado de los diferentes componentes del SIR que se encuentran presentes en cada paciente. Como ya se mencionó, el pilar del tratamiento siempre estará constituido por las medidas generales (dieta, actividad física).

Metaanálisis de estudios y ensayos clínicos a gran escala soportan la prescripción de aspirina a bajas dosis (325mg/día o menos) como estrategia en la prevención secundaria de complicaciones cardiovasculares en pacientes con síndrome de IR<sup>14</sup>.

En pacientes con hipertensión arterial e IR se recomiendan los IECA y los bloqueadores de tipo I de la angiotensina II como antihipertensivos de primera elección. Estos producen vasodilatación y disminuyen los niveles de noradrenalina, de colesterol, de triglicéridos y de insulina circulante, mejorando la sensibilidad a la insulina<sup>14</sup>. Se deben evitar los diuréticos tiazídicos y betabloqueantes, pues estos aumentan la IR.

En lo que se refiere a la dislipidemia, el uso de estatinas y fibratos ha demostrado prevenir la aterosclerosis y la trombosis, mejorando el perfil aterogénico, la reactividad vascular dependiente del endotelio y la sensibilidad hepática a la insulina.

Se recomienda tratar la dislipemia en pacientes con IR inicialmente con estatinas<sup>14, 20</sup>. Se desaconseja el uso hipolipemiantes como los derivados del ácido nicotínico y secuestradores de ácidos biliares y probucol, los cuales son actualmente poco utilizados<sup>5, 20</sup>. Fármacos como los diuréticos inducen o aumentan la dislipemia existente.

En pacientes obesos el tratamiento farmacológico antiobesidad se debe realizar con compuestos seguros y éticamente aceptables. El orlistat de acción intestinal, que inhibe la lipasa pancreática previniendo la absorción de hasta un 30% de grasa ingerida y la sibutramina, que tiene de acción central que inhibe la recaptación de monoaminas (serotonina y noradrenalina) son opciones útiles para tratar pacientes obesos. Estos fármacos se utilizarán cuando el uso de medidas generales por 6 meses no haya surtido efecto, siendo utilizados junto con ellas, aunque no disminuyen en sí la IR<sup>19, 20</sup>.

En pacientes con diabetes mellitus es importante conocer la presencia de un estado de IR, pues los agentes que disminuyen la glicemia y mejoran la sensibilidad a la insulina tendrán mejores efectos sobre el riesgo cardiovascular que aquellos agentes que sólo mejoran el control glicémico (sulfonilureas e insulina, por ejemplo)<sup>8</sup>.

En pacientes con diabetes tipo 2 e IR se han venido utilizando fármacos insulinosensibilizadores, como las biguanidas y las tiazolidinedionas.

Del grupo de las biguanidas actualmente se utiliza la metformina, que actúa a nivel extrapancreático, disminuyendo la absorción de glucosa, aumentando el número de receptores insulínicos, potenciando la acción de la insulina, pero su efecto principal es disminuir la producción hepática de glucosa<sup>19</sup>. Estas drogas no estimulan la secreción de insulina, pero requieren de su presencia para ejercer sus efectos.

Además, la metformina modifica favorablemente el perfil lipídico (disminución de triglicéridos,

colesterol total y LDL) y no produce aumento de peso ni hiperinsulinemia. Tiene bajo riesgo de hipoglicemia<sup>22</sup>.

El estudio del United Kingdom Prospective Diabetes Study Diabetes Group (UKPDS), demostró que un tratamiento intensivo de la glicemia con metformina se asocia a una disminución en el riesgo de complicaciones asociadas a diabetes, menor ganancia de peso y menos episodios de hipoglicemia (en comparación con la insulina y las sulfonilureas), lo que convierte a este en fármaco de primera línea en el tratamiento farmacológico de estos pacientes<sup>18</sup>. Sus efectos adversos son principalmente gastrointestinales y ocasionalmente acidosis láctica al usar dosis elevadas<sup>5,6,19</sup>.

Actualmente las las tiazolidinedionas disponibles para uso clínico son la rosiglitazona y la pioglitazona. Las tiazolidinedionas son agonistas de un factor de transcripción nuclear, el PPAR $\gamma$  (receptor activado por el proliferador peroxisoma gamma), que esta involucrado en la regulación de la diferenciación de los adipositos, el metabolismo lipídico y la acción de la insulina<sup>10</sup>. Las glitazonas ocasionando diferenciación de células adiposas en tejido adiposo subcutáneo, más no visceral. Además impedirían la liberación de Ácidos grasos libres y de otros factores (resistina, adiponectina) por parte del tejido adiposo.

Al disminuir la IR se mejora la acción de la insulina endógena y por ende obtenemos un mejor control glicémico. Se logra una reducción de los niveles de glicemia en ayunas y de HbA1c, de manera más acentuada en pacientes con niveles iniciales más elevados en este último parámetro.

Además, las glitazonas actúan mejorando la dislipidemia que se asocia a la IR. Con dosis terapéuticas logran disminuir los AGL plasmáticos, la hipertrigliceridemia incrementan el colesterol HDL y LDL, transforman las partículas LDL densas y pequeñas en partículas más grandes. El resultado de estas acciones sería una disminución significativa en el riesgo cardiovascular<sup>10</sup>.

Se han asociado otros efectos al uso de estos compuestos, como la preservación de la función de las células beta. Al mantener un control glicémico de al menos 18 meses, se obtendría una mejoría en la reserva funcional beta. Además, al mejorar la

disfunción endotelial, aumentando la síntesis del factor de crecimiento endotelial, estos compuestos ayudarían a mejorar la enfermedad micro y macrovascular diabética, pero son necesarios más estudios a largo plazo; se ha sugerido, que estos fármacos ocasionan disminución del estado procoagulante, lo que ayudaría a evitar la progresión a aterosclerosis, además reducen la microalbuminuria y los marcadores de la inflamación, como la PCR y el fibrinógeno<sup>10</sup>.

Estas drogas pueden utilizarse combinadas con otros agentes, mejorando así el control glicémico. Al añadir por ejemplo metformina, se obtiene un efecto aditivo dado los diferentes mecanismos por los cuales las tiazolidinedionas y la metformina mejoran la IR. Entre los efectos adversos de estas drogas tenemos la retención hídrica y el aumento de peso y probablemente hepatotoxicidad<sup>10</sup>.

Actualmente se realizan estudios con tiazolidinedionas fármacos para determinar, entre otros factores, que efecto tienen estos sobre pacientes con intolerancia a la glucosa. Se busca probar si pueden estos agentes prevenir que pacientes con intolerancia a la glucosa se conviertan en diabéticos tipo 2. Se valorará la función de células beta y los eventos cardiovasculares que ocurran en los pacientes estudiados<sup>10</sup>. Estos estudios son importantes, pues no solo representan un paso más en la prevención de la diabetes mellitus, sino que nos permitirá conocer si los potenciales beneficios de las tiazolidinedionas pueden ser utilizados para prevenir una cadena de enfermedades metabólicas y cardiovasculares.

En resumen, la inactividad física y la dieta rica en grasa son factores modificables que desarrollan y agravan un estado de IR o un SIR ya establecido, por ello tanto la prevención como el tratamiento se basarán prioritariamente en la corrección de estos factores, siendo necesario en algunas ocasiones añadir tratamiento farmacológico<sup>2</sup>.

### Referencias bibliográficas

1. Acosta A, Escalona M, Maíz A, Pollak F, Leighton F: Determinación del índice de resistencia insulínica mediante HOMA en una población de la región metropolitana de Chile. Rev Med Chile, Santiago-Chile 130: 1221-1231, 2002

2. Ascaso J: Diabetes, insulinoresistencia y riesgo cardiovascular, 2003  
[http://www.searteriosclerosis.org/aula\\_searteriosclerosis/tema9/higienico\\_dietetico.html](http://www.searteriosclerosis.org/aula_searteriosclerosis/tema9/higienico_dietetico.html)
3. Barceló M, Borroto G, Rodríguez H: Insulinoresistencia: correlación con la distribución de la grasa en el obeso. Rev Cubana Invest Biomed, La Habana-Cuba, 21(4): 228-234, 2002
4. Bermúdez V, Cano C, Medina M, Bermúdez F, Lemus M, Núñez M, Seyfli H, Rojas J: Homeostasis model assessment (HOMA) en pacientes diabéticos tipo 2. Rev Med Interna, Caracas-Venezuela 16 (3), 2000  
File://A:\HOMA.HTM
5. Consejo Andaluz de distribución de información médica especializada (CADIME): Diabetes mellitus tipo 2: Tratamiento. Boletín Terapéutico Andaluz número 15 Granada-España, 1999.  
<http://www.easp.es/cadime/monograf%C3%ADAs/asp/plantmno.no.asp?Numero=15>
6. European NIDDM Policy Group: Manual para el tratamiento de la Diabetes Mellitus no insulino dependiente (DMNID). 2ª ed, Novo Nordisk Pharma, Madrid, España 10-13, 1993
7. Fauci A: Harrison: Principios de Medicina Interna. 14ª ed, Ed McGraw Hill, Madrid-España, II: 515-524, 1998
8. Haffner S, D'Agostino R, Mykkanen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, Selby J, Savage P, Saad M: Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Diab Care 22 (4): 562-568, 1999
9. Katsuki A, Sumida Y, Gabazza E, Murashima S, Furuta M, Araki-Sasaki R, Hori Y, Yano Y Adachi Y: Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. Diab Care 24 (2): 362-365, 2001
10. Lebovitz HE: Clinicians manual on insulin resistance. Ed Science Press, Londres-Reino Unido, 2002
11. Maíz A: Consecuencias patológicas de la obesidad: Hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia. Boletín Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago-Chile 26: 18-21, 1997
12. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetología 28 (7): 412-419, 1985
13. McAuley K, Williams S, Mann J, Walker R, Lewis-Barned N, Temple L, Duncan A: Diagnosing insulin resistance in the general population. Diab Care 24: 460-464, 2001
14. Rodríguez A, Sánchez M, Martínez L: Síndrome metabólico. Rev Cubana Endocrinol, La Habana-Cuba 13 (3), 2002.  
[http://www.infomed.sld.cu/revistas/end/vol13\\_3\\_02/endsu302.htm](http://www.infomed.sld.cu/revistas/end/vol13_3_02/endsu302.htm)
15. Ruiz M: Avances en Diabetología. Rev Medicina, Buenos Aires-Argentina 60 (1): 65-77, 2000.
16. Sentinelli F, Romeo S, Arca M, Filippi E, Leonetti F, Banchieri M, Di Mario U, Baroni M: Human resistin gene, obesity, and type 2 diabetes. Brief Genetic Reports, Roma-Italia, 2001
17. Sociedad Ecuatoriana de Endocrinología: Manual de Procedimientos en Diabetes Mellitus. Guayaquil-Ecuador, Tomo II: 86-94, 2001
18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 352: 854-865, 1998
19. Wallach J: Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio. 3ª ed, Ed Masson, Barcelona-España 707-708, 1998
20. Williams G, Pickup J: Manual de Diabetes. 2ª ed, Ed Blackwell Science, Oxford-Reino Unido, 2000
21. Williams KV, Erbey JR, Becker D et al: Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? Diabetes 49: 626-632, 2000
22. Yki-Jarvinen H, Nikkil K, Ryysy L, Tulokas T, Vanamo R, Hekkil M: Comparison of bedtime insulin regimens in NIDDM: metformin prevents insulin-induced weight gain. Diabetología 39: A33, 1996
23. Yudkin JS: Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. Diabetes Care 3: C25-C30, 1999
24. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, et al: Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. N Eng J Med 320: 702-706, 1989
25. Zimmet P: Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance and other players. Ann NY Acad Sci 892: 25-44, 1999

**Dra. Daniela Egas Béjar**  
**Teléfono: 593-04-2854597; 097538997**  
**Correo: d\_egas@hotmail.com**

**Dr. Rubén Valle Giler**  
**Teléfono: 593-04-2278462; 097324515**  
**Correo: jruben\_valle@hotmail.com**

**Dra. Pamela Flores Sánchez**  
**Teléfono: 593-04-2851418**  
**Correo: pame100@hotmail.com**

**Fecha de presentación: 11 de enero de 2005**  
**Fecha de publicación: 30 de abril de 2005**