

# Hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y enfermedades crónicas

Un vínculo con una causa común subyacente a muchas enfermedades crónicas del presente

## Introducción

A principios del siglo XX los agentes infecciosos fueron las principales causas de la enfermedad. Las tres principales causas de muerte fueron: neumonía, tuberculosis e infecciones gastrointestinales. Como resultado de las mejoras en el saneamiento público y de los avances en los agentes antimicrobianos esas enfermedades son ahora más raras y fáciles de tratar. En el siglo XXI, las infecciones agudas han sido reemplazadas por las enfermedades cardiovasculares (CVD), el cáncer y las complicaciones diabéticas como las causas más comunes de muerte.

La explosión del conocimiento en genética llevó al descubrimiento de muchas enfermedades que resultaron de mutaciones genéticas únicas. Sin embargo, muchas enfermedades crónicas modernas, no infecciosas - las llamadas "Enfermedades de la Civilización" - no encajan en el paradigma 'un gen, una enfermedad'. La genética obviamente desempeña un papel en la susceptibilidad a la enfermedad, pero, el ascenso meteórico de la frecuencia estas enfermedades modernas no puede ser el resultado de la genética sola. Más que "genes desafortunados", estas condiciones son el resultado de procesos metabólicos y del descarrilamiento de la fisiología por la mala alimentación, alteración los ritmos circadianos, pobre manejo del estrés, actividad física inadecuada y otros parámetros.

Los estilos de vida modernos pueden estar desalineados con los escenarios dietéticos y ambientales a los que los seres humanos están fisiológicamente adaptados.<sup>1,2,3</sup> Entre estas afecciones se encuentran dolencias tan diversas como la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares<sup>4</sup>, la enfermedad de Alzheimer<sup>5,6,7</sup>, acné<sup>8,9</sup>, gota<sup>10,11,12</sup>, disfunción eréctil<sup>13</sup>, síndrome de ovario poliquístico (PCOS)<sup>14</sup> y condiciones que suelen considerarse idiopáticas, como el vértigo y el tinnitus<sup>15,16,17</sup>.

Un creciente cuerpo de evidencias científicas sugiere que este amplio espectro de condiciones aparentemente no conectadas tienen, de hecho, un vínculo con una causa común subyacente: el desarreglo metabólico como consecuencia primaria de la hiperinsulinemia crónica y de su eventual punto final: la resistencia a la insulina.

Virtualmente ninguna especialidad médica deja de estar afectada por la resistencia a la insulina. Desde la cardiología hasta la endocrinología, la pediatría, ginecología, oftalmología, neurología y más. Los profesionales de la salud que asisten a pacientes desde la cuna hasta la tumba, encuentran regularmente estados patológicos que resultan directamente de o son

exacerbados por la resistencia a la insulina. Sin embargo, actualmente no existe un foro para sintetizar y unir los hallazgos clínicos y la investigación académica a través de diversas especialidades. El Journal of Insulin Resistance es el vehículo a través del cual se puede lograr esto en adelante.

Los costos económicos asociados con la resistencia a la insulina son asombrosos. Los gastos relacionados con la diabetes totalizaron \$245 billones de dólares en el año 2012, con un incremento a \$322 billones cuando se consideran los casos de diabetes no diagnosticados, prediabetes y diabetes gestacional.<sup>18,19</sup> Los costos proyectados relacionados con la enfermedad de Alzheimer exceden el trillón de dólares para el año 2050 y las proyecciones para otras enfermedades no son menos sombrías.<sup>20</sup>

La incidencia explosiva de estas condiciones - que afectan a personas cada vez más jóvenes- son un tema de seguridad nacional y de seguridad financiera para muchas familias. Las autoridades de salud pública, los clínicos y los pacientes ya no pueden permitirse seguir ignorando las innegables conexiones entre la resistencia a la insulina y un amplio espectro de condiciones patológicas que en la actualidad causan una extensa morbilidad y mortalidad.

*"La resistencia a la insulina es la piedra angular de una teoría unificadora de las enfermedades crónicas"*

Un enorme y creciente cuerpo de evidencias sugiere que la resistencia a la insulina es la piedra angular de una teoría unificadora de las enfermedades crónicas.<sup>21</sup> La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia son factores primarios subyacentes que causan o exacerbaban las enfermedades que están llevando a la bancarrota a las naciones. Se requiere con urgencia de un nuevo paradigma de tratamiento que es completamente diferente del actualmente empleado.

### **El alcance del problema**

Los problemas de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina son mucho mayores de lo que se reconoce actualmente en la literatura médica y en la práctica clínica. Mientras que la resistencia a la insulina rara vez se discute fuera del contexto de la diabetes tipo 2, millones de pre-diabéticos e incluso de no diabéticos permanecen en situaciones de alto riesgo. Esto refleja las limitaciones de un diagnóstico formal de diabetes 2 basándose únicamente en las mediciones anormales de glucosa en sangre. Estas incluyen la glucosa elevada en sangre en ayunas, una Hemoglobina A1c (HbA1c) elevada y una respuesta anormal a la prueba oral de tolerancia a la glucosa.<sup>22</sup>

*"La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, en lugar de la hiperglucemia, pueden desempeñar el papel causal más grande en la patología"*

El foco estrecho en la dinámica de la glucemia ignora un factor más grande e insidioso en el desarrollo de la diabetes 2 y de otras enfermedades epidémicas del mundo contemporáneo: la elevación crónica de la insulina. El Dr. J. Kraft y sus colegas descubrieron un número asombroso de individuos con deficiencia en la sensibilidad a la insulina que permanece oculto a la prueba tradicional de tolerancia a la glucosa a las 2 horas. Al extender esa prueba hasta las 5 hs y al incluir la determinación de la **insulina** demostraron que son pocos los individuos que muestran respuestas saludables a la prueba en su glucosa e la insulina en sangre. La mayoría de las personas que mostraron estos marcadores «normales», lo hacían como resultado de una elevación espectacular de la insulina.<sup>23,24</sup> Patológicamente, los altos niveles de insulina estaban manteniendo la glucosa en la sangre dentro de los límites de la normalidad dando a los médicos un falso sentido de seguridad respecto a la verdadera salud metabólica de estos pacientes.

La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, en lugar de la hiperglucemia, pueden desempeñar el papel causal más grande en la patología y en la progresión de las enfermedades crónicas modernas. La glucemia en ayunas elevada y la HbA1c son indicadores tardíos de la desregulación metabólica. Puede ser que el páncreas mantenga su capacidad de secretar cantidades extraordinarias de insulina y el tejido muscular y adiposo permanezca sensible a esas elevadas cantidades durante años, posiblemente décadas, antes de que se produzcan desarreglos en la fisiología y se manifiesten a través de la hiperglucemia evidente.

Por lo tanto, los individuos normoglucémicos siguen en situación de riesgo para las innumerables condiciones relacionadas con la resistencia a la insulina y los trastornos metabólicos relacionados. Los médicos de familia son el primer punto de contacto del paciente con el sistema médico y, por lo tanto, pueden estar en una posición ideal para identificar la desregulación de la insulina en sus primeras fases. Sin embargo, la medición directa de los niveles de insulina en ayuno o post-prandiales no son actualmente un estándar en la práctica entre estos clínicos. En ausencia de insulina otros parámetros sugieren fuertemente la presencia de resistencia a la insulina. Estos signos y síntomas se superponen con los del síndrome metabólico que se considera una condición de resistencia a la insulina y de intolerancia a los carbohidratos.<sup>25,26,27</sup> Estos signos incluyen lo siguiente<sup>28</sup>:

- Disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C)
- Aumento de la circunferencia de la cintura
- Hipertensión arterial
- Triglicéridos elevados
- Elevación de la glucemia en ayunas

Otros marcadores que pueden sumarse al cuadro clínico incluyen una elevación del HOMA-IR<sup>29</sup>, lipoproteínas de baja densidad (LDL) con partículas pequeñas y densas 'patrón B'<sup>30</sup>, elevación de la proteína C-reactiva<sup>31</sup> y elevación de las enzimas hepáticas.<sup>32</sup>

Aunque la obesidad, medida por el índice de masa corporal (IMC), es uno de los mayores factores de riesgo asociados con el desarrollo de síndrome metabólico, los pacientes con un IMC 'sano' no son inmunes a los efectos de la desregulación de la insulina. El IMC es una métrica útil en la evaluación epidemiológica de poblaciones enteras, pero es mucho menos preciso como indicador del estado metabólico de las personas individuales. Las personas más pesadas con marcadores fisiológicos que caen dentro de los rangos normales se clasifican como «obesos metabólicamente sanos»<sup>33</sup>, mientras que la inversa de esta individuos con un IMC saludable, pero varios marcadores que los colocan directamente en un diagnóstico de síndrome metabólico - se refieren a como el "obesos con peso normal".<sup>34,35</sup>

El peso corporal es un indicador poco fiable de la salud actual y del riesgo de enfermedad en el futuro, las personas con síndrome metabólico con peso normal tienen un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad que las personas con sobrepeso libres de trastornos metabólicos.<sup>36,37</sup>

Durante demasiado tiempo el sobrepeso y la obesidad se han considerado como los predisponentes primarios de la diabetes, enfermedades del corazón, etc., a pesar del hecho de que hay millones de individuos de peso normal que experimentan estas mismas condiciones. La acumulación de exceso de tejido adiposo puede ser el resultado, en lugar de la causa, de la misma desregulación de la insulina subyacente que es fundamental para el desarrollo del síndrome metabólico. Esto puede ayudar a explicar por qué algunas personas tienen obesidad mientras que otras no, porque la obesidad puede ser sólo una manifestación de la resistencia a la insulina, aunque la más obvia.

Los pacientes pueden exhibir otras manifestaciones de resistencia a la insulina incluso en ausencia de exceso de adiposidad, el aumento de la circunferencia abdominal y una relación entre la cintura y la altura alterada también son indicadores indirectos de resistencia a la insulina.<sup>38</sup>

Más allá del IMC y de las mediciones antropométricas, incluso en todo el espectro del peso corporal, una insulina crónicamente elevada está asociada con - y puede ser un conductor de - los flagelos dominantes de la salud de nuestro tiempo: enfermedad cardiovascular, cáncer y Alzheimer. Estas patologías pueden estar presentes en ausencia de hiperglucemia crónica, ya que la combinación de resistencia a la insulina con hiperglucemia en gran medida produce esos efectos.

La medida en que la enfermedad cardiovascular es una manifestación de la insulinoresistencia está subestimada. En una cohorte japonesa de pacientes no diabéticos con edades comprendidas entre los 46 y los 80 años libres de enfermedad cardiovascular (n = 29 059) seguidos por una mediana de 9,4 años, se registraron 935 eventos de ECV (770 accidentes cerebrovasculares y 165 enfermedades coronarias). Después del ajuste, se observó una asociación no lineal entre los niveles de HbA1c y el riesgo de ECV. En comparación con los niveles de HbA1c de 5,0% - 5,4%, la razón de riesgo (HR) para ECV fue 1,77 (IC del 95%: 1,32-2,38) para los niveles de HbA1c <sup>3</sup> 6,5%.<sup>39</sup> Estos resultados coinciden con los de otros estudios. La HbA1c elevada dentro de la

población no diabética es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular - en particular accidente cerebrovascular isquémico y enfermedad coronaria-.

Con énfasis nuevamente en los no diabéticos, la asociación significativa con el HbA1c elevada persiste independiente de la edad, el IMC, la relación cintura-cadera, la presión sistólica, el colesterol sérico y el tabaquismo. En una cohorte británica (N = 10 232, 4662 hombres y 5570 mujeres), excluyendo individuos con antecedentes de ECV o HbA1c > 7.0%, los diabéticos diagnosticados representaron el 15,0% de las muertes en la muestra en comparación el 72,0% que se produjo en individuos con HbA1c entre 5,0% y 6,9%.<sup>41</sup> Con el criterio de una HbA1c elevada como diagnóstico de diabetes hasta que supere el 6,5%<sup>42</sup> está claro que puede perderse la evaluación del riesgo aumentado para ECV para millones de personas con HbA1c dentro de los rangos normales o pre-diabéticos que serían clasificados como 'aparentemente sanos'.

## Cáncer

El cáncer también tiene asociaciones innegables con la resistencia a la insulina. Las células neoplásicas, independientemente del tipo de tejido, se caracterizan por un metabolismo glicolítico. Las células cancerosas tienen mitocondrias que se reducen en número, función o ambos. Así, ellas son incapaces de generar ATP eficientemente a través de la fosforilación oxidativa y en su lugar producen una glicolisis desenfrenada y una forma más primitiva de generación de energía: 'fermentación aeróbica'- fermentación incluso en presencia de oxígeno, conocida como el efecto Warburg.<sup>44,45,46,47</sup> La capacidad de las células cancerosas de oxidar los ácidos grasos y cetonas, la resistencia a insulina y la hiperglucemia crónica proporcionan a las células cancerosas un suministro grande y continuo del sustrato de combustible que más metabolizan.

Además, la hiperinsulinemia crónica puede favorecer la carcinogénesis por estimulación del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), la modulación de las hormonas sexuales y mediante la promoción de la inflamación.<sup>49</sup> Más allá de una mayor incidencia de cáncer, IR y HbA1c elevados también se correlacionan con peor pronóstico en pacientes sometidos a tratamiento activo<sup>49,50</sup>. Incluso dentro del rango normal, HbA1c está positivamente correlacionado con un mayor riesgo para todos los cánceres (excluyendo el del hígado) que refleja el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares.<sup>51</sup> El síndrome metabólico, la resistencia a la insulina e hiperglucemia están todos asociados con la recurrencia del cáncer de mama, lo que hace que muchos oncólogos y dietistas cuestionen las pautas dietéticas actuales<sup>52</sup>.

## Alzheimer

La enfermedad de **Alzheimer** es a menudo considerada como "diabetes del cerebro" o "diabetes tipo 3", trayendo la atención inmediata al papel de la desregulación de la insulina y de la glucosa alterada de la sangre.<sup>53,54</sup> Existe abundante investigación que implica a la resistencia a la insulina del cerebro en la patología y en la progresión de esta condición.<sup>55,56</sup> De hecho, la HbA1c

elevada es un fuerte factor de riesgo para una mayor progresión de la atrofia cerebral entre los ancianos.<sup>57</sup> Incluso entre los no diabéticos el riesgo de declive cognitivo futuro se asocia positivamente con niveles más altos de insulina en ayunas y del HOMA.<sup>58</sup>

Entre una cohorte de individuos de 65 años o más sin demencia, el riesgo de desarrollar Alzheimer fue el doble entre los no diabéticos con hiperinsulinemia de ayuno en comparación con aquellos con niveles normales de insulina de ayuno.<sup>59</sup> Estos son individuos cuyo mayor riesgo de deterioro cognitivo de Alzheimer se perdería por las pruebas de sangre estándar de laboratorio mirando sólo la glucosa y la HbA1c en ayunas.

### **El efecto de la insulina en múltiples sistemas corporales**

Existen múltiples mecanismos a través de los cuales cascada fisiopatológica iniciada por la resistencia a la insulina puede ser responsable del desarrollo de enfermedades aparentemente dispares como la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, Alzheimer y las anomalías reproductivas femeninas.

La hiperglucemia conduce a la glicación patológica de proteínas que pueden comprometer la función de múltiples órganos y sistemas de tejidos, incluyendo los ojos, los riñones, los vasos sanguíneos, los nervios periféricos y la propia sangre.<sup>60,61,62</sup> Esto se demuestra de manera más evidente por las mediciones de HbA1c y fructosamina. Como una hormona anabólica, la insulina juega un papel clave en la partición energética y en el metabolismo.

Las anomalías de la regulación de la insulina pueden conducir a una sobrecarga de sustratos en las mitocondrias. El estrés oxidativo resultante conduce a una disfunción o destrucción mitocondrial que ha estado implicada en la patología o progresión de condiciones no típicamente asociadas con la resistencia a la insulina tales como esclerosis,<sup>63,64,65</sup> AD,<sup>66,67</sup> enfermedad de Parkinson<sup>68,69</sup> y cáncer.<sup>44,70</sup>

La hiperinsulinemia crónica puede promover la inflamación<sup>71</sup> en parte influyendo en las enzimas desaturasas involucrados en el proceso inflamatorio (catalizando la conversión del ácido linoleico omega-6 en prostaglandinas inflamatorias y otras moléculas de señalización).<sup>72</sup> En las enfermedades crónicas la inflamación no resuelta y el estrés oxidativo son cada vez más reconocidos como factores subyacentes en la aterosclerosis y otras formas de enfermedad cardíaca.<sup>4,73</sup>

La insulina influye profundamente en la dinámica del sodio y de los fluidos y puede desempeñar un papel en la hipertensión arterial idiopática incluso en la ausencia de otros signos de síndrome metabólico. La hiperinsulinemia complicada con glicación hiperglucémica de los túbulos renales resulta en retención total de líquido, manifestándose como edema.<sup>10,74</sup>

La insulina influye en la dinámica de las **hormonas sexuales** tanto en los hombres como en las mujeres por regulación positiva de la expresión de la enzima aromatasa responsable de convertir la testosterona en estrógeno. Esto

puede explicar la incidencia de ginecomastia, hipertrofia o hiperplasia prostática, disminución de la libido y, en las mujeres, el síndrome de ovario poliquístico (PCOS) que ha sido durante mucho tiempo una condición hiperinsulinémica que con frecuencia se manifiesta junto con el aumento de los andrógenos, hirsutismo y otros signos de masculinización, así como anomalías menstruales e infertilidad.<sup>76,77,78</sup>

### **Fisiopatología de la resistencia a la insulina**

Se han propuesto varias teorías sobre el desarrollo de resistencia a la insulina. Es probable que no haya una sola causa sino una confluencia de factores que ejercen su influencia en el tiempo y eventualmente resultan en una desregulación metabólica. Éstas incluyen pero no se limitan a, lo siguiente:

- Carbohidratos refinados excesivamente altos en la dieta resultando en una carga glicémica que abruma a los mecanismos de regulación fisiológica del ser humano.<sup>78,80</sup>
- Cantidades biológicamente inapropiadas de ácidos grasos poliinsaturados (específicamente, el ácido linoleico omega-6, principalmente de aceites vegetales y de semillas aislados, como soja, maíz y semilla de algodón).<sup>73,81</sup>
- Insuficiencia de ácidos grasos omega-3 en la dieta, cuando se combina con una ingesta excesiva de ácidos grasos omega-6.<sup>82,83,84,85,86,87</sup>
- Interrupción de los ritmos circadianos y un fotoperiodo prolongado que pueden tener una influencia adversa sobre los biorritmos y la secreción pulsátil de hormonas incluyendo el cortisol y la hormona de crecimiento humana.<sup>88,89,90,91</sup>
- Reducción de la actividad física que afecta a la actividad biogénesis mitocondrial, la captación de glucosa en el músculo esquelético y la sensibilidad a la insulina.<sup>92,93,94,95,96</sup>
- Aumento de las oportunidades de alimentación - disminución del tiempo entre comidas y menos tiempo para un retorno a la línea de base de las hormonas que regulan la glucosa, el apetito y la partición del combustible (como la insulina, glucagón y leptina), y tiempo reducido para la autofagia y la reparación celular.<sup>97,98,99</sup>

Esto no es más que una pequeña selección del conjunto de factores que pueden contribuir al desarrollo de la resistencia a la insulina. Puede haber muchos más. El Journal of Insulin Resistance será un foro para destacar nuevos hallazgos relacionados con estas teorías y con respecto a la etiología, tratamiento y prevención de resistencia a la insulina.

### **Un nuevo paradigma**

*"Prácticamente ningún sistema corporal deja de verse afectado por la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina y la hiperglucemia"*

La medicina moderna permanece atascada en un paradigma miope y anticuado de buscar una sola causa patógena para cada enfermedad separada - un partido uno-a-uno, como una llave encajando en una cerradura. Investigadores y clínicos continuamente buscan curaciones como una 'bala de plata' para las diversas enfermedades modernas. Este enfoque funcionó bien para las enfermedades infecciosas con organismos patógenos, pero es evidente que no impacta en la actual epidemia de enfermedades metabólicas, que no son de origen infeccioso. En cambio, entender que muchas enfermedades modernas son nutricionales y ambientales nos lleva a la conclusión lógica e ineludible de que las soluciones deben buscarse en las intervenciones dietéticas y de estilo de vida.

Prácticamente ningún sistema corporal deja de verse afectado por la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina y la hiperglucemia acompañante. Por lo tanto, ha llegado el momento de un nuevo paradigma: la primacía de la desregulación de la insulina como factor unificador de las enfermedades crónicas. Como las diversas enfermedades asociadas con el síndrome metabólico pueden ser indicadores relativamente tardíos de resistencia a la insulina que se manifiestan solo después de que los mecanismos compensatorios del cuerpo hayan comenzado a fallar, entonces la identificación temprana puede ser una de las poderosas y profundas armas de la medicina moderna para detener la destructiva marea de estas enfermedades.

Al abordar la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina es posible tratar la causa raíz, más que los síntomas, de esta miríada de diversas condiciones. El tratamiento sintomático solo de la progresión de la enfermedad necesita dosis cada vez más altas y más formas de medicación así como costosos procedimientos quirúrgicos.

Al eliminar potencialmente la necesidad de fármacos que son ineficaces para influir en la (s) causa (s) subyacente (s) de estas nuevas enfermedades, este nuevo paradigma puede reducir los peligros de la polifarmacia y la incidencia de los indeseables y a menudo dañinos efectos secundarios de la medicación prescrita para mejorar los efectos de otros medicamentos. De hecho, los pacientes suelen decir que sus enfermedades crónicas son progresivas e irreversibles. Puede ser, sin embargo, que este pronóstico sea exacto sólo en la medida en que refleja el paradigma de tratamiento orientado a los síntomas. Alternativamente, si el tratamiento se reorienta hacia la corrección de las alteraciones metabólicas subyacentes, los pacientes pueden ser motivados para asumir un papel más proactivo en su propio cuidado y bien puede ser posible revertir estas llamadas «enfermedades de la civilización».

Fung J, Berger A. [Hyperinsulinemia and Insulin Resistance: Scope of the Problem](http://dx.doi.org/10.4102/jir.v1i1.18). *Journal of Insulin Resistance*. 2016;1(1), a18. <http://dx.doi.org/10.4102/jir.v1i1.18>