

Nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento del síndrome de resistencia a la insulina

A. COSTA

Servei d'Endocrinologia i Diabetes. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic i Universitari. Barcelona.

La relación entre determinados parámetros antropométricos, metabólicos, hemodinámicos y la resistencia a la insulina se ha establecido muy sólidamente gracias a múltiples estudios epidemiológicos. En concreto, la obesidad central, la intolerancia oral a la glucosa y la diabetes mellitus (DM) tipo 2, la hiperinsulinemia, la hipertrigliceridemia, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y la hipertensión arterial (HTA) componen el síndrome de resistencia a la insulina o síndrome metabólico (fig. 1)¹.

Con frecuencia este síndrome se ha presentado en el contexto de una historia familiar de DM tipo 2 aunque también se ha observado que la presencia del resto de variables que constituyen este síndrome pueden predecir el desarrollo de una DM tipo 2, aun en ausencia de una historia familiar de diabetes².

Se ha demostrado que el nexo de unión de las variables que componen este síndrome es la resistencia a la insulina, puesto que cada una de las variables por separado se acompaña de resistencia a la insulina y, a su vez, las diferencias variables se manifiestan de forma solapada entre ellas¹. En cuanto a la etiología de este síndrome se apunta a una base genética fruto de una adaptación evolutiva del organismo a un máximo ahorro energético³ (fig. 1).

La importancia de este síndrome radica en que aquellas personas que lo manifiestan presentan un elevado riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular, como se ha demostrado en importantes estudios longitudinales (el estudio Framingham⁴, el estudio Whitehall⁵ y el estudio Bedford⁶, entre otros). Dada la naturaleza asociativa de estas variables, hoy día se tiende a evaluar la presencia conjunta de las mismas en el momento de valorar el riesgo cardiovascular y de diseñar una estrategia terapéutica.

Desde el punto de vista terapéutico, lo óptimo sería un único tratamiento que abarcara con éxito todas las manifestaciones del síndrome, para comodidad del paciente, simplificación del manejo terapéutico y reducción del gasto sanitario, entre otras ventajas. Probablemente éste pueda ser el futuro, una vez se disponga de fármacos que actúen en el inicio de la cascada fisiopatológica y se implante este tratamiento en etapas muy precoces del síndrome. Sin embargo, hoy día, la estrategia terapéutica pasa por elegir el tratamiento más adecuado para cada una de las manifestaciones del síndrome. Esta elección debería satisfacer dos premisas; corregir satisfactoriamente el problema a tratar y tener un efecto positivo sobre la sensibilidad a la insulina.

En esta revisión no se pretende hacer un repaso de las indicaciones terapéuticas para la DM tipo 2, la dislipemia, ni la HTA, sino intentar evaluar aquellas opciones terapéuticas que, dentro de cada manifestación clínica, tiendan a mejorar la sensibilidad a la insulina.

Obesidad

Probablemente uno de los mayores problemas sanitarios en nuestra población es la obesidad, fundamentalmente la obesidad central. Aquellas personas que presenten este fenotipo nos pondrán en la pista de una persona a riesgo de insulinoresistencia. Sin embargo, en cuanto al tratamiento, aunque siempre se vaya a partir de un abordaje dietético y de una

Palabras clave: Síndrome de resistencia a la insulina. Orlistat. Tiazolidinedionas. Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Moxonidina.

Key words: Insulin-resistance syndrome. Orlistat. Tiazolidinedions. ACEI.

Manuscrito recibido el 13-11-2000; aceptado para su publicación 5-2-2001.

A. Costa.— Nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento del síndrome de resistencia a la insulina

educación en el ejercicio, el éxito que obtendremos será frecuentemente insuficiente. Para asegurar una dieta hipocalórica, en los últimos años se han llevado a cabo estudios con diferentes fármacos que actúan reduciendo el apetito (por su acción central o gastrointestinal) reduciendo la absorción de las grasas o aumentando el gasto energético. Probablemente, cualquier estrategia farmacológica que aumente el éxito de un programa de pérdida de peso tendrá su efecto positivo sobre la mejoría de la sensibilidad a la insulina.

Uno de los fármacos que en la actualidad se encuentran comercializados en nuestro país es el orlistat. El mecanismo de acción de esta molécula consiste en la disminución de la absorción de las grasas en el intestino, por su inhibición de las lipasas pancreáticas, con lo que se asegura una dieta menos calórica. Al margen del propio efecto de la pérdida de peso, se ha demostrado que la inclusión de orlistat a una dieta hipocalórica mejora la tolerancia oral a la glucosa y es capaz de disminuir la tasa de conversión a diabetes en sujetos con tolerancia disminuida a la glucosa⁷.

Homeostasis de la glucosa

En el terreno de la regulación de la glucosa, donde la resistencia a la insulina desempeña un papel etiopatogénico primordial, especialmente en la DM tipo 2 y en la intolerancia a la glucosa, los fármacos que vayan a producir una mejora de la sensibilidad a la insulina estarán en el punto de mira de nuestros objetivos terapéuticos. Desde las ampliamente conocidas biguanidas, representadas por la metformina, y la discreta pero significativa contribución de la acarbose, se podría ampliar hoy el terreno de los fármacos sensibilizadores de la acción de la insulina con las más nuevas tiazolidinedionas (troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, etc.). Éstas constituyen una familia de fármacos con importantes efectos sobre la mejora de la acción de la insulina en los tejidos periféricos, gracias a su acción sobre los receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR) especialmente del subtipo PPAR- γ ⁸. La activación de estos receptores nucleares induce la transcripción de muchos genes, algunos de ellos reguladores importantes de la diferenciación de los adipocitos, la homeostasis lipídica y la acción de la insulina. La acción biológica de estos fármacos, especialmente de la troglitazona, es amplia y no está exenta

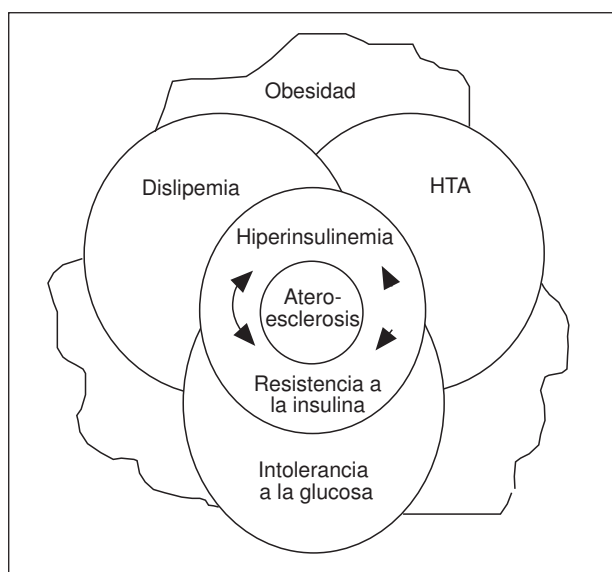


Fig. 1. Síndrome de resistencia a la insulina. HTA: hipertensión arterial.

de la troglitazona, es amplia y no está exenta

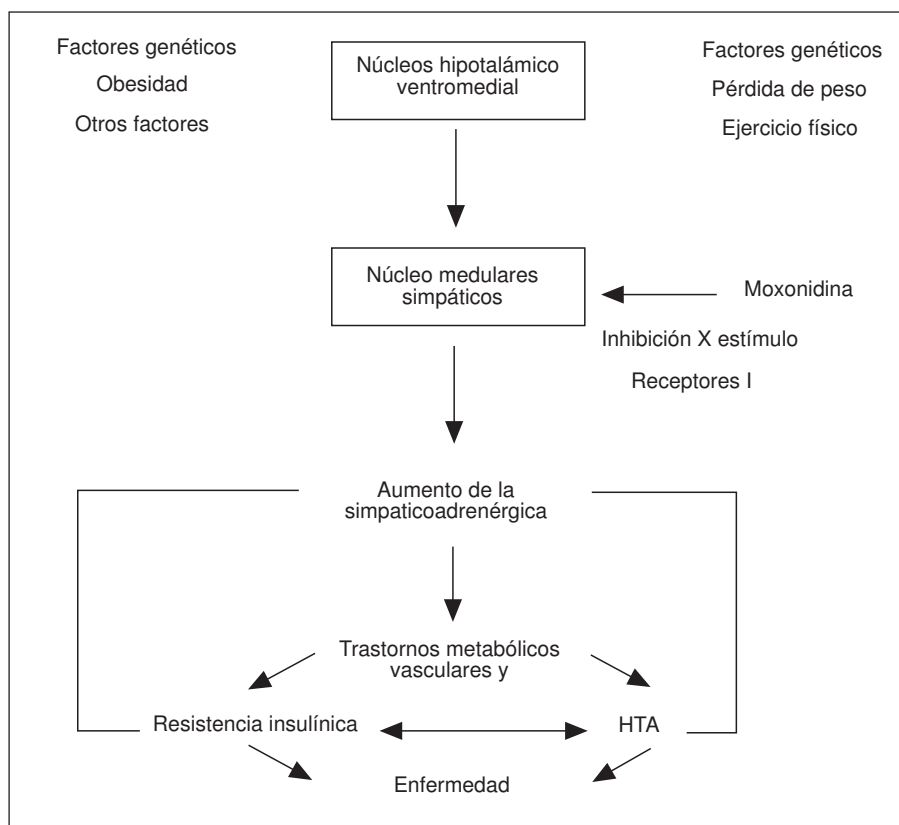


Fig. 2. Mecanismo de acción de la moxonidina. HTA: hipertensión arterial. (Tomada de Tomás Abadal¹⁵.)

de toxicidad (especialmente hepática), motivo por el cual se está realizando estudios de seguridad con esta familia de fármacos, lo que ha retrasado su amplia comercialización.

Dislipemia

Otra de las variables características del síndrome metabólico, con un claro efecto aterogénico, es la alteración del metabolismo lipídico. La hipertrigliceridemia y la disminución del cHDL parecen estar también relacionadas fisiopatológicamente con la resistencia a la insulina, según la teoría de la lipotoxicidad. Una situación de hiperinsulinemia induciría una lipogénesis en el hígado; como consecuencia de ello se produciría un exceso de liberación de partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que producirían acumulaciones de triglicéridos en el músculo y el tejido adiposo. En el músculo, esta acumulación de grasa interferiría con el almacenamiento y oxidación de la glucosa; es decir, aumentaría la resistencia a la insulina. En el adipocito, la resistencia a la insulina produciría un aumento plasmático de los valores de ácidos grasos libres⁹. A partir de la hipótesis sobre la contribución del metabolismo de los lípidos en la resistencia a la insulina, se están desarrollando estudios de intervención terapéutica sobre las concentraciones de los triglicéridos y del colesterol para valorar su repercusión en la sensibilidad a la insulina.

Hipertensión arterial

La HTA se relaciona con las alteraciones metabólicas del síndrome de resistencia a la insulina por diferentes mecanismos, a través principalmente del sistema nervioso simpático (SNS). En condiciones normales, la situación de ayuno produce una disminución del metabolismo de la glucosa en el núcleo ventromedial hipotalámico, lo que activa una vía inhibitoria directa sobre la actividad simpática, en los centros simpáticos del tronco cerebral. Por contra, en la situación de resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia fuerza el metabolismo de la glucosa en dichos núcleos produciendo una actividad simpática aumentada (en lugar de frenarla). Dicha actividad simpática aumenta a medida que se incrementa la resistencia a la insulina¹⁰. El aumento de la actividad simpática se traduce en una vasoconstricción, que junto a un aumento del gasto cardíaco y la reabsorción de sodio, producido por la hiperinsulinemia, desemboca en una HTA. A su vez, la HTA condiciona una vasoconstricción en el músculo esquelético, lo que favorece aún más la resistencia a la insulina (fig. 2).

De acuerdo con el último informe de la Joint National Committee, sobre la HTA¹¹, el tratamiento en el paciente con HTA debe conseguir presiones arteriales inferiores a 140/90 o 130/85 mm/Hg, en el caso de los sujetos con diabetes. Sin embargo, la elección de uno u otro tratamiento debería realizarse teniendo en cuenta las características etiopatogénicas de la HTA en cada paciente, en este caso de sujetos con insulinoresistencia. Siguiendo la línea de esta revisión de ahondar en posibilidades terapéuticas que además tengan un efecto positivo sobre la sensibilidad a la insulina, es razonable optar por un inhibidor de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) o de los bloqueadores alfa, que han demostrado un efecto positivo sobre la sensibilidad a la insulina, al contrario de otros fármacos que pueden contribuir negativamente a ella como los bloqueadores beta clásicos (atenolol o metoprolol) o los diuréticos tiazídicos¹². A estas conocidas opciones terapéuticas en sujetos hipertensos insulinoresistentes, cabe añadir, hoy día, un nuevo fármaco antihipertensivo, la moxonidina, tanto o más atractivo que los anteriores por su mecanismo de acción y por su demostrado efecto positivo sobre la sensibilidad a la insulina (fig. 2).

Partiendo de la hipótesis de Ladsberg sobre la relación entre la insulina y la actividad simpática, los clásicos hipotensores de acción central que frenan la actividad simpática como la clonidina y la alfametildopa supondrían una opción de primera línea en el tratamiento de la HTA. Sin embargo, esta vía antihipertensiva ha sido muy relegada por la incomodidad de su administración y por la alta tasa de efectos secundarios de los antihipertensivos centrales clásicos. Hoy día, disponemos de un nuevo hipotensor central, agonista de los receptores imidazolínicos I₁, la moxonidina. A través de la inhibición central de la actividad simpática, produce una disminución de las resistencias arteriales periféricas y, como consecuencia, se produce una disminución de la presión arterial. Estudios en roedores han demostrado una reducción de la resistencia a la insulina, así como una disminución de los valores de lípidos y de peso en aquellos animales con exceso ponderal^{13,14}. La moxonidina, a diferencia de sus predecesores, es un fármaco bien tolerado. Su afinidad es muy superior para los receptores imidazolínicos I₁, que para los receptores α_2 centrales, responsables estos últimos de los efectos secundarios de los primeros antihipertensivos centrales.

En resumen, se podría hablar de nuevas dianas terapéuticas en el síndrome metabólico, al referirnos a aquellos fármacos que a partir de una clara indicación en el tratamiento de cada una de las manifestaciones clínicas del síndrome, como la obesidad, la dislipemia o la HTA, también fueran capaces de mejorar la sensibilidad a la insulina por su interacción con los mecanismos fisiopatológicos que producen dichas alteraciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferranini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34: 416-422.
2. Kekalainen P, Sarlund H, Pyorala K, Laakso M. Hyperinsulinemia cluster predicts the development of type 2 diabetes independently of family history of diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 86-92.
3. Neel JV. Diabetes Mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353-362.
4. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1976; 38: 46-51.
5. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: the Whitehall study. *Br Med J* 1983; 287: 867-870.
6. Jarrett RJ, McCartney P, Keen H. The Bedford Survey: ten year mortality rates in newly diagnosed diabetes, borderline diabetics and normoglycaemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* 1982; 22: 79-84.
7. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1321-1326.
8. Maggs DG, Buchanan TA, Burant CF, Cline G, Gumbiner B, Hsueh WA et al. Metabolic effect of troglitazone monotherapy in the type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1998; 128: 176-185.
9. McGarry JD. What if Minkowski had been agueic? An alternative angle on Diabetes. *Science* 1992; 258: 766-770.
10. Landsberg L, Young JB. The role of the sympathoadrenal system in modulating energy expenditure. *Clin Endocrinol Metab* 1984; 13: 475-499.
11. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
12. Lithell HO. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991; 14: 203-209.
13. Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens* 1999; 17 (Supl 3): S29-S35.
14. Yakubu-Madus F, Johnson WT, Zimmerman KM, Dananberg J, Steinberg MI. Metabolic and hemodynamic effect of Moxonidine in the Zucker diabetic fatty rat model of type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1093-1100.
15. Tomás Abadal L. Efectos de moxonidina en el tratamiento del síndrome metabólico. *Drugs of Today* 1999; 35 (Supl 2): 25-32.