

# Insulinorresistencia e hiperinsulinemia como factores de riesgo para enfermedad cardiovascular

## Insulinresistance and hyperinsulinemia as risk factors for cardiovascular disease

Joselyn Rojas; Valmore Bermúdez; Elliuz Leal; Raquel Cano, Yettana Luti, Luis Acosta; Freddy Finol; Daniel Aparicio, Naillet Arraiz, Sergia Linares, Edward Rojas, Roger Canelón, Sánchez Deisiree, Manuel Velasco. Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Facultad de Medicina.

La Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela

Clinical Pharmacology Program, Vargas Medical School, Central University of Venezuela, Caracas, Venezuela.

e-Mail: vbermudez@hotmail.com

Recibido: 20/05/2010

Aceptado: 20/09/2010

## Resumen Abstract

La Insulinorresistencia se define como un estado metabólico en el cual los efectos periféricos titulares de la insulina se encuentran disminuidos. La resistencia a la acción de esta hormona se compensa mediante un aumento en su secreción por parte de la célula  $\beta$ , resultando en la llamada "hiperinsulinemia compensadora". Desde hace varios años se ha acumulado suficiente evidencia de que la insulinorresistencia y la hiperinsulinemia están involucradas en el desarrollo de hipertensión arterial, obesidad y diabetes. Igualmente, la hiperinsulinemia esta altamente relacionada con el desarrollo de de dislipidemia caracterizada por aumento de las VLDL y TAG y una disminución de las HDL favoreciendo la aparición de aterosclerosis. Otra de las patologías que se ha encontrado fuertemente relacionada con la hiperinsulinemia y la insulinorresistencia es la isquemia miocárdica, tanto en su génesis como en su evolución, ya que se ha demostrado que las posibilidades de supervivencia del miocito se ven reducidas por la disminución de la captación de glucosa durante el período isquémico.

La hiperinsulinemia también se relaciona con la hipertrofia miocárdica, probablemente debido al efecto directo de la insulina sobre la elevación de la presión arterial, bien por incremento en la reabsorción de  $\text{Na}^+$  o por hiperactividad simpática.

Finalmente, la resistencia a la insulina es muy prevalente en pacientes no diabéticos que han padecido TIA o ACV sin secuelas. Este hallazgo tiene importantes implicaciones terapéuticas si el tratamiento de esta condición es capaz de reducir la prevalencia de enfermedad cerebrovascular y enfermedad coronaria.

**Palabras clave:** insulinorresistencia, hiperinsulinemia, insulina, enfermedad cardiovascular

Insulin resistance is defined as a metabolic state in which insulin peripheral effects are diminished. This condition is compensated by an insulin secretion increase called "compensatory hyperinsulinemia". Several years ago several authors are agree with the fact that insulin resistance and hiperinsulinemia are involved in hypertension, obesity and diabetes. Equally, hyperinsulinemia is related with a plasmatic lipidic pattern characterized by a decrease in HDL cholesterol and increases in triglyceride and VLDL levels that in turn conduces to atherosclerosis development. In this sense, myocardial ischemia has been related with these conditions in both, genesis and further evolution because accelerated atherosclerosis and myocyte survival reduction by angiogenesis blockade at insulin-signalling level.

Hyperinsulinemia is related with myocardial hypertrophy. One hypothesis that has been designed to explain this association is that insulin may directly increase blood pressure and therefore left ventricular work. In support of this, insulin has been shown to activate the sympathetic nervous system in patients with essential hypertension.

Finally, impaired insulin sensitivity is highly prevalent among non-diabetic patients with a recent TIA or non-disabling ischemic stroke. This finding has important therapeutic implications if treatment to improve insulin sensitivity is shown to reduce risk for subsequent stroke and heart disease.

**key words:** insulin resistance, hiperinsulinemia, insulin, cardiovascular disease.

# Introducción

La insulinoresistencia<sup>1</sup> (IR) se define como el estado metabólico en el cual los efectos tisulares de la insulina se encuentran disminuidos. El término se aplica desde 1936, cuando Himsworth y colaboradores<sup>2</sup> describieron los diferentes rangos de sensibilidad para la acción de esta hormona. La insulinoresistencia incluye defectos en las acciones metabólicas y no metabólicas de la insulina, tales como la homeostasis de la glucosa, de los lípidos y de las proteínas, efectos mitógenos, diferenciación celular, las modificaciones electrofisiológicas cardíacas y la regulación del tono arterial. La resistencia a la acción de ésta hormona anabólica, se compensa con un aumento en su secreción por parte de la célula  $\beta$  pancreática, de lo cual resulta hiperinsulinemia, que prolonga el estado de IR fundamentalmente por regulación en bajada de sus receptores.

## Señalización insulínica

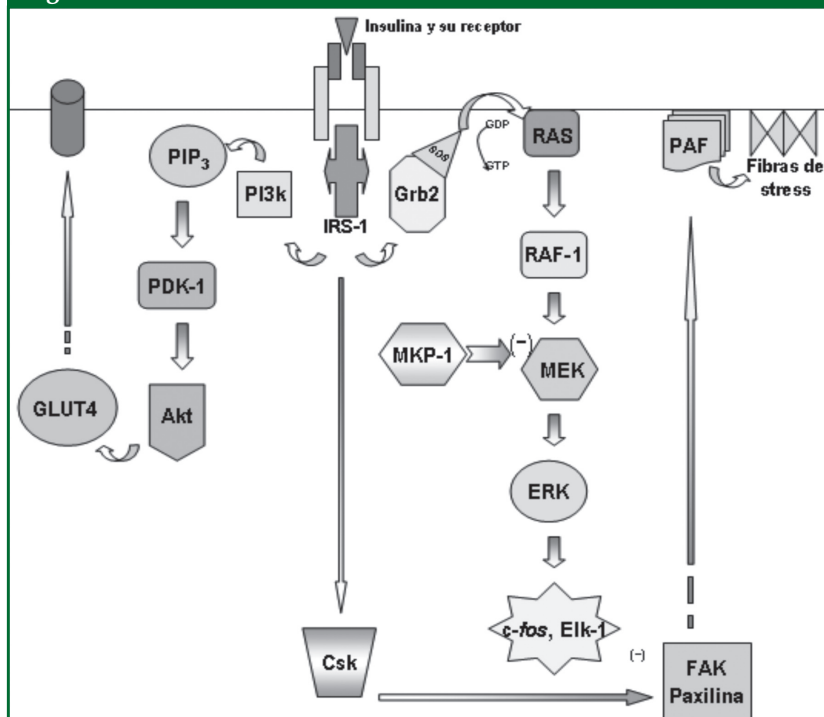
### La Insulina y su receptor

La insulina es una hormona proteica de 51 aminoácidos (aa), con un peso de 5.800 kDa, constituida por dos cadenas, una  $\alpha$  de 21aa y una  $\beta$  de 30aa. Ambas cadenas están unidas mediante dos puentes disulfuro (Cis<sup>7</sup> – Cis<sup>6</sup>; Cis<sup>19</sup> – Cis<sup>20</sup>), y un puente disulfuro intracatenario entre las cadena  $\alpha$  (Cis<sup>11</sup> – Cis<sup>6</sup>). El receptor de Insulina<sup>3</sup> (RI) es un complejo heterotetramérico, constituido por cuatro cadenas, 2  $\alpha$  y 2  $\beta$ , con un peso molecular total de 480 kDa. Las cadenas  $\alpha$  son totalmente extracelulares y sirven como anclaje a la insulina mediante regiones ricas en cisteína (Cis<sup>524</sup>, Cis<sup>682</sup>, Cis<sup>683</sup>, Cis<sup>685</sup>), que además son reguladoras de la función catalítica de las cadenas  $\beta$ , las cuales son extra, trans e intracelulares, y constan de cuatro dominios: 1) Un dominio transmembrana que sirve de anclaje, el cual contiene aa hidrofóbicos en forma de  $\alpha$  hélice. 2) Un dominio juxtamembrana, que sirve para la internalización del receptor. 3) Un dominio con capacidad catalítica tipo tirosincinasa, que presenta tres residuos tirosina (Tir<sup>1158</sup>, Tir<sup>1162</sup>, Tir<sup>1163</sup>), autofosforilables, más un residuo de lisina (Lis<sup>1018</sup>), capaz de unir al ATP. 4) Un dominio carboxilo terminal, el cual contiene los residuos de serina y treonina (Ser<sup>1294</sup>, Ser<sup>1315</sup> y Tre<sup>1336</sup>), que sirven de reguladores junto a dos residuos de tirosina (Tir<sup>1376</sup> y Tir<sup>1388</sup>), igualmente capaces de autofosforilarse.

Al unirse la insulina al receptor se activa su propiedad intrínseca de tirosincinasa de autofosforilación de los residuos de ti-

rosina de las cadenas  $\beta$ , lo cual prepara al receptor para iniciar la cascada de fosforilación<sup>4-5</sup>. Para ello utiliza los residuos de tirosina ya fosforilados como sitios de anclaje. Las primeras moléculas en interactuar con el receptor es el IRS-1 (insulin receptor substrate 1). Los IRS son moléculas que contienen múltiples residuos de tirosina y regiones reguladoras a base de sitios de serina y treonina (Ser/Tre), todos capaces de fosforilarse. Existen cuatro tipos IRS, de los cuales el 1 y 2 comparten un 80% de homología estructural, una de las cuales está representada por la región PTB (unión a Tir-fosfato), que sirve de unión al patrón NPXY (Asparagina-Prolina-X-Tirosina) de la región juxtamembrana del RI. La molécula de IRS contiene también varios sitios con residuos de tirosina (Tir), que funcionan como anclaje para otras proteínas, con regiones tipo Homólogo a Src-2 (SH2). Ejemplo de esto es la región p58 $\alpha$  de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3k), proteína de unión al receptor de crecimiento 2 (Grb2), entre otras, las cuales finalmente favorecen las funciones metabólicas y de crecimiento celular dependientes de la insulina. Los eventos de señalización postreceptor involucran dos vías principales: 1) La vía de la PI3k<sup>6</sup>. 2) La proteincinasa activada por mitógenos (MAPK)<sup>7</sup> (Ver Figura 1).

Figura 1



**Figura 1. Señalización Insulínica.** Al unirse la insulina a su receptor activa su propiedad tirosincinasa, lo cual activa a IRS-1, el segundo mensajero de la cascada. A partir de aquí, IRS-1 activa 2 vías principales: la Vía de la PI3k que termina con la traslocación de GLUT4, estimulación de la síntesis de glucógeno, estimulación de la ON sintasa y modificación de bombas y canales iónicos; y la Vía de la MAPK que finaliza con la estimulación mitogénica y de diferenciación celular dependiente de insulina. Otra vía también es ilustrada, la interacción de Insulina/IRS-1 y las modificaciones del citoesqueleto. Akt kinasa Ser/Thr tipo B; Csk kinasa de la porción carboxilo de Src; ERK extracellular-signal receptor kinase; Grb2 proteína de unión a factor de crecimiento 2; MEK MAP kinasa/ERK kinasa; MKP-1 MAP kinasa fosfatasa; PDK-1 kinasa dependiente de PI3k; PI3k fosfatidilinositol 3 kinasa; SOS son of sevenless.

### La Vía de la PI3k

La vía de la PI3k se inicia con la asociación de esta enzima con el IRS-1 en la región SH2 del complejo p58 $\alpha$ /p110 de la PI3k, lo que da como resultado la activación de esta enzima (PI3k) y la producción de 3,4,5-fosfatidilinositol (PIP<sub>3</sub>). El PIP<sub>3</sub> activa a la cinasa dependiente de PI3k (PDK-1) mediante su unión con la región PH de dicha cinasa, la cual a su vez fosforila a la enzima Akt (una cinasa Ser/Tre tipo B). Se ha implicado a la Akt en la traslocación de los GLUT4 y en la estimulación de la síntesis de glucógeno mediante la modificación covalente por fosforilación de la glucógeno sintetasa cinasa 3, cuyo resultado final es su inactivación, por lo que la glucógeno sintetasa queda libre para iniciar la producción de glucógeno. Además, por intermedio de esta vía se incrementa la sensibilidad de los miofilamentos al Ca<sup>++</sup>, se estimula la traslocación de la bomba de Na<sup>+</sup> y los canales de K<sup>+</sup> a la membrana y aumenta la síntesis de óxido nítrico (ON) por la inducción de la ON sintetasa<sup>9</sup>.

### Vía de las mapquinasas (MAPK)

La vía de las MAPK, también denominadas vía de las ERK, constituye una de las vías de la activación final de las proteincinasas activadas por mitógenos llamadas ERK (extracelular-signal receptor kinase) tipo 1 ó 2. Estas moléculas se encargan de la modificación de la expresión de ciertos genes (*c-fos*, Elk-1), implicados en varios procesos biológicos, como el crecimiento y la diferenciación celular.

La cascada se inicia con la unión del IRS-1 al dominio SH2 de la proteína Grb2, que se encuentra unida previamente al SOS (Son of Sevenless), una pequeña proteína de intercambio de nucleótidos que cataliza el intercambio de guanodifosfato (GDP) por guanotriposfato (GTP) en la proteína Ras. Esta proteína es una GTPasa que se encuentra adosada a la cara interna de la membrana plasmática, unida en su extremo amino a Raf (Ras activating factor), favoreciendo la fosforilación de ésta última en sitios Ser/Tre, con activación de su función de cinasa (Raf-1). La molécula Raf-1 estimula a la MAPK-cinasa, una enzima dual también conocida como MAPKcinasa/ERKcinasa por la fosforilación de dos sitios de serina reguladores. Estas enzimas tienen como función la activación de las ERK mediante la fosforilación de residuos de Tir y Tre. La regulación de ésta vía es probablemente realizada por la propia insulina, que estimula el funcionamiento de la MAPKfosfatasa (MKP-1)<sup>8</sup>, la cual desfosforila a la MAPK, deteniendo la cascada.

### Otras Vías

La cara interna de la membrana celular está en contacto con mallas de fibras derivadas del citoesqueleto, que se ensamblan como puntos de adhesión focal (PAF), los cuales además de controlar la forma celular son capaces de transmitir señales extracelulares hacia el citosol. La regulación de éstos PAF es relativamente sencilla, mediante dos proteínas principales la Paxilina y la FAK (cinasa de adhesión focal), que se activan cuando son

fosforiladas por cascadas de receptores con propiedad de tirosincinasa. Al ser estimuladas ocurre un reordenamiento del citoesqueleto, que propicia el ensamblaje de los PAK, generando las fibras de estrés. La insulina es capaz de producir ruptura de las fibras de estrés mediante la desfosforilación de FAK y paxilina, por la unión del IRS-1 con la proteína Csk (cinasa de la porción carboxilo terminal de Src)<sup>10</sup>.

### Bases moleculares y celulares de la insulinorresistencia

La IR es un fenómeno que se observa en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), obesidad, síndrome de ovario poliquístico, infección crónica y el síndrome metabólico<sup>1</sup>. Para explicar el origen de la insulinorresistencia se han postulados varias teorías, entre ellas tenemos:

#### Obesidad y Ácidos Grasos Libres

La obesidad es una enfermedad que se ha convertido en un problema de salud pública<sup>11</sup> tanto por su prevalencia como por su elevada relación con muchas enfermedades crónicas degenerativas (cáncer, DM2, hipertensión y aterosclerosis y sus complicaciones). Los estudios observacionales y clínicos que correlacionan estos aspectos<sup>12-15</sup> han demostrado que la obesidad androide se asocia con un flujo elevado de ácidos grasos libres (AGL) en el lecho esplácnico (portal), asociado a la disminución de la inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo dependiente de la insulina. Se conoce que los AGL contribuyen tanto a la aparición como a la progresión de la IR e hiperinsulinemia en pacientes obesos<sup>16-17</sup>, lo cual se produce por varios mecanismos: disminución de la captación y utilización de glucosa, inhibición del ciclo de Krebs y alteración en el patrón de secreción de insulina.

En 1963, Randle y colaboradores<sup>18</sup> propusieron el ciclo glucosa-ácidos grasos para explicar la relación inversa entre la sensibilidad a la insulina y el nivel de AGL séricos en ayuno, postulando que los AGL compiten con la glucosa como substrato energético en el músculo estriado (Ver **Figura 2**). Recientemente esta teoría ha sido cuestionada<sup>19-20</sup>, presentándose hipótesis alternativas como la postulada por Shulman y colaboradores<sup>21</sup>, en la cual el aumento de AGL conduce a un incremento de ciertos metabolitos intracelulares, como el diacilglicerol, Acil-Coa y ceramidas, que son capaces de activar Ser/Trecinasas (proteincinasa C $\theta$ ), que fosforila en sitios de Ser/Tre al IRS 1 y 2, lo que reduce la habilidad del receptor para iniciar la vía de la PI3k y de esta forma la disminución del transporte de la glucosa (ver **figura 3**).

Sin embargo, el papel de los AGL no sólo involucra el metabolismo oxidativo de la glucosa, sino también la modificación del patrón de secreción de la insulina. El equipo de Stein<sup>22</sup> analizó el papel de los ácidos grasos saturados e insaturados de cadena larga sobre el patrón de secreción de insulina durante una administración endovenosa rápida de glucosa, concluyendo que el papel insulinotrópico de los AGL depende de la longitud de la cadena (positivamente) y del grado de insaturación (negativamente).