

Figura 2

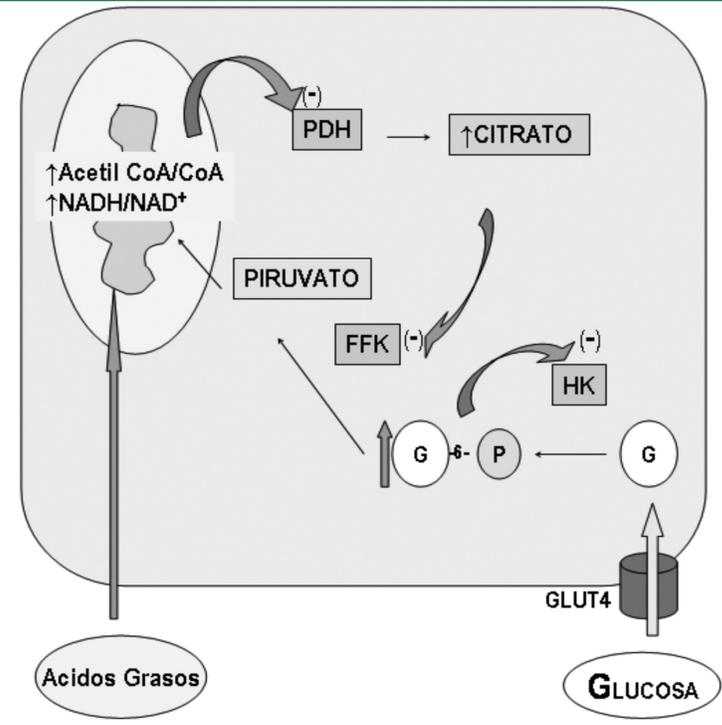


Figura 2. Ciclo de Randle. El ciclo plantea que el aumento de ácidos grasos altera el ratio Acetil CoA/CoA y el NADH/NAD⁺, lo cual inhibe a la PDH. Esto provoca acúmulo de citrato, inhibiendo a la FFK, provocando aumento de las concentraciones de glucosa-6-fosfato, lo que inhibe la acción de la hexokinasa, y por último, disminuye la toma celular de glucosa. FFK fosfofructokinasa; G-6-P glucosa 6 fosfato; HK hexokinasa; PDH piruvato deshidrogenasa.

Figura 3

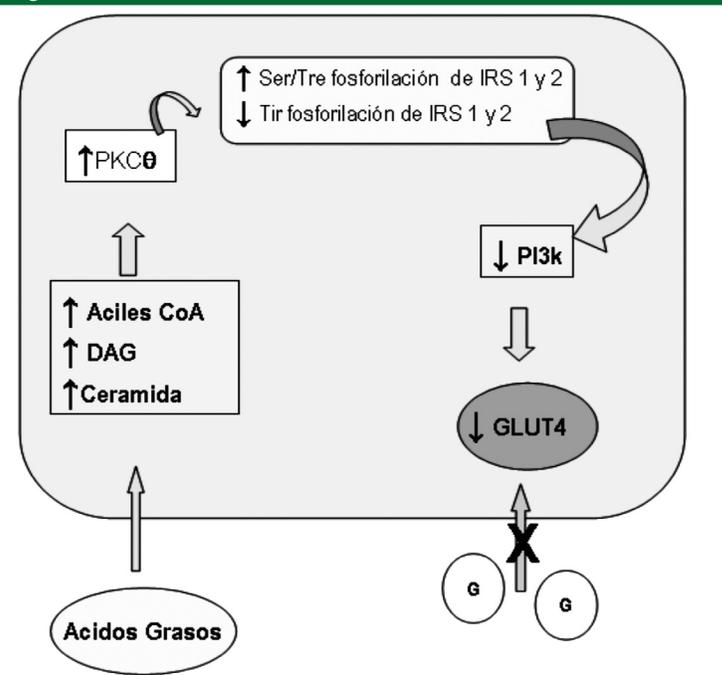


Figura 3. Ciclo propuesto por Shulman. Este ciclo propone que el aumento de ácidos grasos intracelulares provoca un aumento de sus metabolitos, representado por aumento de aciles coA, DAG y ceramidas, los cuales son capaces de estimular a la PKCθ. Este subtipo de PKC produce fosforilación de residuos Ser/Tre e inhibe la fosforilación de los residuos Tir en IRS 1 y 2. Por lo tanto la activación de la vía de la PI3k y la final traslocación de GLUT4 se verá abolida, produciendo una disminución de la captación de glucosa. DAG diacilglicerol; PI3k; fosfatidilinositol 3 quinasa; PKC proteína quinasa C.

2. Factor de Necrosis Tumoral-α

El factor de necrosis tumoral α (TNF-α) es una proteína de 26 kDa, sintetizada por fagocitos, adipocitos y por el músculo cardíaco y esquelético, en pequeñas cantidades. Esta hormona tiene varias células blanco, formando así parte de los mecanismos de defensa inmunológica, del proceso inflamatorio, caquexia y de IR^{6,23}. Como es producida abundantemente por los adipocitos, los niveles de TNF-α se correlacionan positivamente con el grado de obesidad y la concentración de insulina plasmática, disminuyendo cuando mejora la sensibilidad a la insulina⁶. El TNF-α tiene 2 receptores (TNFR-1 y 2) pertenecientes a la superfamilia de receptores para citocinas²⁴ que incluye el factor de crecimiento neuronal (NGF) y el antígeno de superficie CD40. Se ha sugerido que el TNF-α interfiere tanto la señalización insulínica como la síntesis de los transportadores de glucosa²³⁻²⁴ produciendo IR en los adipocitos, mediante la fosforilación de residuos Ser/Tre en el IRS-1, gracias a la activación de Ser/Treonincinasas (subtipos de proteínas cinasas C).

3. Leptina

La leptina es el producto del gen Ob/Ob sintetizadas por el tejido adiposo blanco. Dentro de su espectro de acciones fisiológicas²⁵ está la de inhibir la secreción de insulina por intermedio de su receptor ObrB, localizado en la célula β pancreática. También son capaces de disminuir el gasto energético y la ingesta de alimentos mediante la estimulación de sus receptores en el hipotálamo. La leptina reduce tanto la secreción como la síntesis de insulina mediante a través de tres mecanismos: A) El complejo JAK/STAT3-5 que actúa a nivel nuclear. B) La activación de la fosfodiesterasa 3B que reduce la disponibilidad de AMPc. C) Por la apertura de canales de K⁺ATP-sensibles, que impide la secreción de la insulina.

En el hígado, la leptina disminuye la capacidad de la insulina para inhibir la fosfoenolpiruvato carboxilasa²⁶ (PEPCK), enzima clave en la gluconeogénesis. Muchos autores sugieren que la obesidad es un estado de resistencia a la leptina, en el cual se crea un círculo vicioso hiperleptinemia-hiperinsulinemia/leptinoresistencia-insulinoreistencia, que precede y luego acompaña a la DM2).

4. Glucosa y vía de las hexosaminas

Es bien sabido que la hiperglicemia ejerce efectos adversos sobre la señalización insulínica, y uno de los mecanismos (y quizá el principal) es la derivación de la glucosa hacia la vía de las hexosaminas (Ver Figura 4). La enzima clave de esta vía es la glutamina:fructosa-6-fosfato amino-transferasa (GFA), y su producto final el Uridin

Difosfato *N*-acetil-glucosamina (UDP-GlcNAc) es protagonista de la *O*-glicosilación de factores de transcripción en células β y adipocitos²⁷. Estos productos estimulan la expresión y síntesis de leptina. Sin embargo, éste no es el único mecanismo ya que las reorganizaciones genéticas disminuyen la síntesis de las proteínas encargadas de la traslocación de los GLUT4²⁸ (superfamilia de transportadores SNARE). La glucosamina produce IR en el músculo estriado, cardíaco, hígado y tejido adiposo, así como hiperinsulinemia compensadora²⁹. Finalmente, Vosseller y colaboradores³⁰ demostraron que un aumento de la *O*-glicosilación de la UDP-GlcNAc (*O*-GlcNAc) disminuye la fosforilación de Akt en el residuo de Tre³⁰⁸, lo cual detiene el paso final de la vía de la PI3k.

Insulinorresistencia, hiperinsulinemia e hipertensión arterial

En 1987 Reaven y Hoffman³¹ propusieron que la IR, y más específicamente, la hiperinsulinemia, podrían estar involucradas en el desarrollo de la hipertensión arterial. Esta correlación persiste, especialmente por la asociación de enfermedad hipertensiva esencial (EHE) con elevación de la insulina en ayunas y postprandial³², en comparación con sujetos normotensos sin importar su índice de masa corporal. Además, se ha observado que los modelos animales para hipertensión (ratas hipertensas Dahl³³, la rata espontáneamente hipertensa³⁴ y la rata obesa e hipertensa Zucker³⁵) presentan IR e hiperinsulinemia. Se ha propuesto la intervención de varios mecanismos para explicar esta relación (Ver **Figura 5**):

1. Hiperactividad simpática

Se conoce que la infusión de insulina e ingestión de carbohidratos estimula la actividad nerviosa simpática y que este efecto simpaticoexcitatorio es mediado centralmente³⁶⁻³⁸, ya que la insulina atraviesa la barrera hematoencefálica activando sus receptores en el hipotálamo medial. En ratas, cuando la insulina se administra intraventricularmente (no hay acción sistémica), solo se detecta aumento de la actividad simpática nerviosa³⁹. El efecto simpaticoexcitatorio de la insulina se ha observado en sujetos insulino-resistentes no obesos, mientras que en los obesos pareciera estar abolida⁴⁰, pudiendo este fenómeno ser producido por un efecto excitatorio sostenido⁴¹⁻⁴², que no obstante, se ha observado en sujetos obesos hiperinsulinémicos. Por otra parte, en estos últimos pacientes, infusiones de corta duración no producen el mismo efecto que en sujetos no obesos.

2. Defecto de Vasodilatación

Usando el modelo animal de ratas alimentadas con fructosa se ha documentado deterioro de la

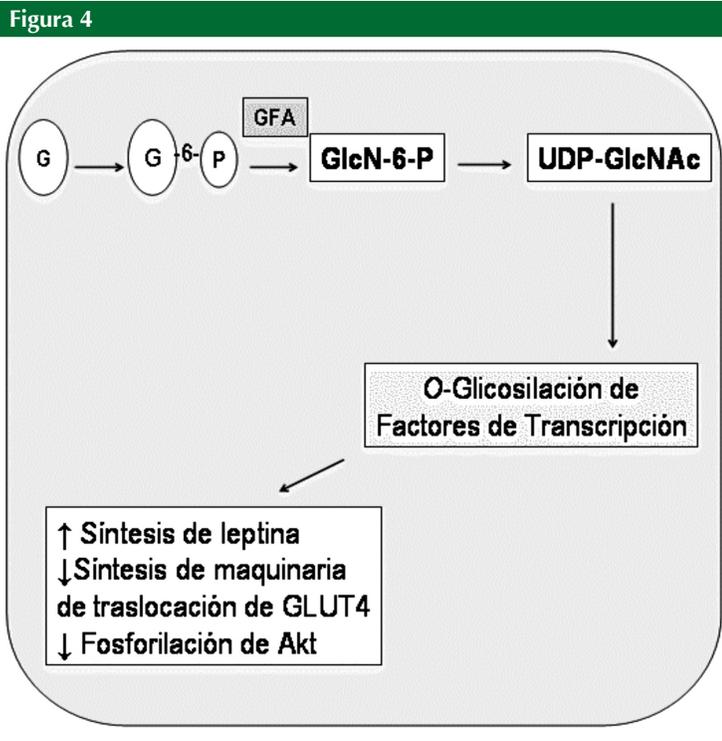


Figura 4. Vía de las Hexosaminas. La vía comienza con la incorporación de glucosa-6-fosfato a través de la enzima GFA quien cataliza su aminación a glucosamina-6-fosfato. Esta es luego transformada a UDP-GlcNAc, quien es el donador de nucleótidos y azúcar en el complejo de *O*-glicosilación de proteínas nucleocitolasmáticas, los cuales van a modificar el patrón de transcripción de varios genes incluyendo el de la leptina y de la maquinaria de traslocación de los GLUT4 (SNARE). *GFA* glutamina:fructosa-6-fosfato amino transferasa; *Glc-6-P* glucosamina 6 fosfato; *UDP-GlcNAc* uridin difosfato *N*-acetil glucosamina.

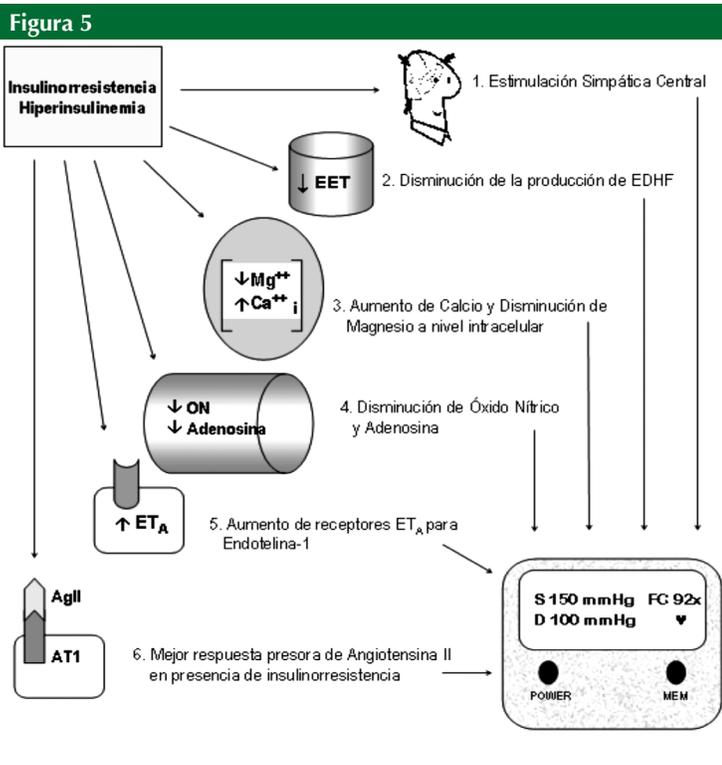


Figura 5. Mecanismos propuestos para que la Insulinorresistencia y la Hiperinsulinemia favorezcan a la aparición y progresión de la Hipertensión Arterial. Ver explicación en el Texto. *AgII* angiotensina II; *AT1* receptor tipo 1 de Angiotensina II; *EDHF* factor hiperpolarizante derivado del endotelio; *EET* ácido epoxieicosatrienólico; *ET_A* receptor de endotelina tipo A.

relajación dependiente del endotelio, definido como una respuesta disminuida a la acetilcolina y a la bradicinina. Este defecto en la relajación está relacionado con un factor que es independiente del ON y de la prostaciclina, sustancias ambas que inducen vasodilatación mediante la activación de canales de K^+ dependientes de Ca^{++} , y que se ha denominado factor hiperpolarizante derivado del endotelio⁴³ (EDFH). La identidad de EDHF es desconocida pero se sospecha que es un metabolito del ácido araquidónico sintetizado por intermedio del citocromo P450 epoxigenasa, llamado ácido epoxieicosatrienoico⁴⁴⁻⁴⁵ (EET). Se ha demostrado en estudios con arterias mesentéricas de ratas insulino-resistentes que éstas no se relajan cuando son expuestas al EET⁴⁶, de hecho se encontró un pequeña vasoconstricción en las mismas. Para explicar este fenómeno se ha propuesto una alteración en los mecanismos regulatorios del canal de K^+ que impide su apertura, ya sea por disminución de la disponibilidad de Ca^{++} o debido a que las arterias de las ratas insulino-resistentes producen otro metabolito del ácido araquidónico, el ácido 20-hidroecotretaenónico, el cual inactiva los canales de K^+ dependiente de Ca^{++} , reportado en otros estudios con resultados semejantes^{47,48}.

3. Alteración del metabolismo de cationes bivalentes

Calcio: La insulina reduce el tono vascular mediante sus efectos en el metabolismo catiónico⁴⁹, debido a: I) Ateñúa el influjo de Ca^{++} en los miocitos lisos vasculares, disminuyendo los canales de Ca^{++} operados por voltaje y los mediados por receptor. II) Aumenta la actividad de la ATPasa de Ca^{++} en la membrana plasmática y organelos intracelulares; III) Activa los canales de K^+ dependientes de Ca^{++} por intermedio del ON. IV) Estimula la bomba ATPasa Na^+/K^+ , tanto de forma transcripcional como posttranslacional. Así mismo, en estados de IR se observa aumento en la resistencia vascular y respuesta vasoconstrictora, lo cual se asocia a defectos en la corrientes de Ca^{++} , especialmente si además hay disminución de la actividad de la bomba ATPasa Na^+/K^+ . En las ratas espontáneamente hipertensas se ha observado una disminución de la subunidad α catalítica de la bomba ATPasa Na^+/K^+ junto a un aumento de Ca^{++} intracelular⁵⁰.

Magnesio: El Mg^{++} es el segundo catión más abundante a nivel intracelular, formando parte de todas las reacciones de transferencia del ATP. En la IR se observa depleción de Mg^{++} libre intracelular, hipertensión esencial y aumento de la resistencia vascular periférica⁴⁹. Los eritrocitos y miocitos lisos vasculares de estos sujetos presentan niveles elevados intracelulares de Ca^{++} con bajos niveles de Mg^{++} más pH alterado⁵¹. Igualmente, la deficiencia de Mg^{++} demostrada en estos estados puede contribuir a deprimir y hasta suprimir el metabolismo de la glucosa y la acción insulínica⁵²⁻⁵³, la cual depende de varias transferencias de ATP.

4. Oxido nítrico y adenosina

La insulina es capaz de activar la ON sintasa para producir ON⁵⁴, el cual realiza su función vasodilatadora mediante

la generación de GMPc y el secuestro de Ca^{++} . Estudios recientes demuestran que la insulina puede inducir a la producción de adenosina⁵⁵, la cual, mediante sus receptores A1 y A2, produce hiperpolarización de la célula muscular lisa por activación de los canales de K^+ , produciendo vasodilatación. Por lo tanto en estados de IR la acción de éstos dos poderosos vasodilatadores está comprometida, aumentando así la resistencia vascular periférica.

5. Endotelina-1

Las endotelinas son potentes vasoconstrictoras de 21 aa codificadas por 3 genes en diferentes tejidos del cuerpo. Endotelina 1 (ET-1) es la principal generada por el endotelio, actuando de forma paracrina y autocrina sobre los receptores ET_A y ET_B y sus efectos dependen del lecho vascular donde se encuentren. En miocitos lisos vasculares ambos inducen contracción, proliferación e hipertrofia celular, mientras que en el endotelio el ET_B estimula la producción de ON y prostaciclina. En otros lechos, como en la circulación coronaria, el ET-1 actúa como vasoconstrictor⁵⁶ debido a la ausencia de ET_B en el mismo. Se ha establecido correlación entre los niveles de insulina, índice de masa corporal y ET-1⁵⁷, por lo tanto en hiperinsulinemia la ET-1 se encuentra elevada, además en estados de IR los receptores ET_A se encuentran incrementados⁵⁸, por ende la respuesta vasoconstrictora se encuentra aumentada en este cuadro clínico.

6. Sistema renina-angiotensina

Hay evidencia sobre las acciones hipertensinogénicas de la insulina y de la angiotensina II (AII). Brands y colaboradores⁵⁹ reportaron que era necesario un sistema renina-angiotensina (RAS) intacto para que la insulina pudiese inducir hipertensión, ya que la AII tiene mejor respuesta presora en presencia de hiperinsulinemia. Así mismo, Rocchini y colaboradores⁶⁰ reportaron que la insulina incrementa la respuesta de AII en células mesangiales murinas y que las ratas Zucker presentan mayor sensibilidad a la AII⁶¹. Existe un grupo especial de hipertensos denominado los "No Moduladores" caracterizados por un sistema RAS más sensible de lo normal con mayor sensibilidad a la sal; se cree que ésta modalidad tiene un fuerte componente genético⁶² ya que los no moduladores son homocigotos para Tre^{235} en el gen de angiotensina. Los no moduladores se caracterizan por la conjunción: IR/hiperinsulinemia/anormalidades lipídicas/historia familiar de infarto del miocardio/incremento en la actividad del transportador Na^+/Li^+ en el eritrocito⁶³, por lo cual se ha postulado a la IR como marcador genético de dislipidemia familiar e hipertensión.

Insulinorresistencia, hiperinsulinemia y arritmias

La IR ocurre en tejidos usualmente insulino sensibles, como el hígado, tejido adiposo y músculo esquelético. Actualmente se sabe que el músculo cardíaco también exhibe IR en diferentes patologías como obesidad, hipertensión y enfermedad coronaria. Dentro de la esfera cardiovascular, se ha descubierto que la insulina es capaz