

 **Edgardo Santos Lozano**¹DECLARACIÓN
DE CONFLICTOS DE INTERÉS
edgardosantos0028@gmail.com
Instituto Hondureño de Seguridad Social
(IHSS), Tegucigalpa, Honduras, Honduras

Revista Médica Hondureña
Colegio Médico de Honduras, Honduras
ISSN: 0375-1112
ISSN-e: 1995-7068
Periodicidad: Semestral
vol. 90, núm. 1, 2022
revmh@colegiomedico.hn

Recepción: 23 Julio 2019
Aprobación: 03 Marzo 2022

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/470/4703372013/>

DOI: <https://doi.org/10.5377/rmh.v90i1.13824>

Autor de correspondencia: edgardosantos0028@gmail.com

Forma de citar: Santos Lozano E. Resistencia a Insulina: Revisión
de literatura. Rev Méd Hondur. 2022; 90 (1): 63-70. DOI: <https://doi.org/10.5377/rmh.v90i1.13824>

Resumen: La resistencia a la insulina es una condición patológica de expresión variable asociada a riesgo cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, hígado graso de etiología no alcohólica, lipodistrofias, síndrome de ovario poliquístico y algunos cánceres. El propósito de esta revisión bibliográfica es brindar información actualizada al lector sobre algunos de los avances actuales de la resistencia a la insulina. Se realizó una búsqueda de literatura en PUBMED de enero 2014-octubre 2021, obteniéndose 1,354 referencias, seleccionando 39 publicaciones. Aunque continúe la discusión sobre la definición clínica y laboratorial, se ha determinado que el manejo terapéutico y preventivo para casos de resistencia a la insulina se debe basar en cambios de estilo de vida con apoyo farmacológico individualizado. El impacto actual y potencial en el futuro inmediato de la epidemiología de la resistencia a la insulina está en los estudios clínico-terapéuticos en curso y en las políticas públicas dirigidas a fomentar el estilo de vida saludable.

Palabras clave: Diabetes mellitus, Hiperglucemia, Hiperinsulinismo, Resistencia a la insulina, Síndrome metabólico.

Abstract: Insulin resistance, a pathological condition of variable expression associated with Cardiovascular Risk, Type 2 Diabetes Mellitus, Fatty Liver of Non-Alcoholic Etiology, Lipodystrophies, Polycystic Ovarian Syndrome and other cancers. The purpose of this literature review was provide the reader with up-to-date information about some of the current developments in insulin resistance. A literature search was carried out in PUBMED from January 2014 to October 2021, obtaining 1,354 references, selecting 39 publications. Although continue discussion about the clinical and laboratory definition, it has been determined that the therapeutic and preventive management for cases of insulin resistance should be based on lifestyle changes with individualized pharmacological support. The current and potential impact in the immediate future of the epidemiology of insulin resistance is in the clinical-therapeutic studies in progress and in the public policies aimed at promoting a healthy lifestyle.

Keywords: Diabetes mellitus, Hyperinsulinism, Insulin resistance, Metabolic syndrome.

INTRODUCCIÓN

La resistencia a insulina (RI) es una condición caracterizada por una menor actividad de insulina a nivel celular, se expresa en diferentes vías metabólicas, específicamente a nivel del metabolismo glucídico, lipídico y proteico, los órganos más afectados son hígado, músculo y tejido adiposo, aunque puede involucrar a otros sistemas.¹ La resistencia de los tejidos a la acción de la insulina induce el mantenimiento y elevación del nivel de glicemia en un modelo compensatorio dinámico del cual se desconocen aún los detalles íntimos, considerándose una condición principalmente adquirida aunque con susceptibilidad genética como factor.² La RI subyace a la disfunción cardio metabólica que se asocia con la obesidad esto incluye hipertensión, Síndrome Metabólico (SM), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), Hígado Graso de Etiología No Alcohólica (HGENA), Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), Apnea Obstructiva del Sueño, además de las neoplasias malignas como el carcinoma de endometrio.¹

La DM2 es la entidad responsable de un amplio espectro de complicaciones tanto microvasculares (neuropatía, retinopatía y nefropatía) y macrovasculares (Enfermedad Arterial Coronaria (EAC), Enfermedad Cerebro Vascular (ECV) y Enfermedad Arterial Periférica (EAP) que inducen gran parte de los costos de atención de estos pacientes.² En Honduras se estimó que para el año 2017 habían 285,000 individuos con diabetes con prevalencia de 7.2% que implican un costo alrededor de US\$ 362 anuales por individuo y con poco más de 100,000 habitantes que ignoran que sufren de diabetes, relacionándose esto con aproximadamente 1,818 muertes anuales.³

El objetivo de esta revisión bibliográfica fue actualizar algunos de los avances más recientes de la RI, se ha revelado como una condición patológica requisitoria para algunas de las patologías más importantes del siglo XXI, como son la DM2 y el HGENA entre otras, que son problemas de salud pública y que pueden ser resueltas en gran parte con estrategias de promoción de estilo de vida saludable.

Se realizó una búsqueda de literatura únicamente en PUBMED que incluyó los últimos 8 años de publicaciones como revisión de literatura, metaanálisis y consenso de expertos, entre los términos de búsqueda están “insuline resistance”, “insuline resistance syndrome”, “prediabetes”, “subclinical diabetes”, para el período de enero 2014-octubre 2021, obteniéndose 1,354 referencias y realizándose selección de 39 publicaciones (revisiones, metaanálisis).

DEFINICIÓN

El término resistencia a la insulina se acuñó originalmente para reflejar la variabilidad significativa en la dosis de insulina requerida para reducir los niveles elevados de glucosa en individuos con DM2, y posteriormente para describir el grado de cambio en el nivel de glucosa en sangre después de la administración de una cantidad definida de insulina y glucosa.⁴ La definición clínica de RI es la disminución de los niveles de insulina ya sea endógena o exógena para aumentar la captación y utilización de glucosa en un individuo en el mismo grado que en una población normal.¹

Los individuos con RI generalmente presentan hiperinsulinemia, una condición en la cual los niveles de insulina en sangre son más altos que lo normal en relación con la cantidad de glucosa ya sea en ayuno y alimentación; esta hiperinsulinemia compensa la RI en los tejidos periféricos para normalizar los niveles de glucosa en sangre.⁴ En humanos con RI, la disfunción de la células β es el primer defecto demostrable con limitación de la capacidad de compensación en presencia de RI, de tal manera que cuando el páncreas no puede suministrar el exceso de insulina, se genera un defecto importante en la homeostasis de la glucosa en todo el cuerpo, que se caracteriza por hiperglucemia e intolerancia a la glucosa, que abarca las condiciones de alteración de la glucosa en ayunas y de la tolerancia a la glucosa.⁴

A nivel molecular, la RI se caracteriza por la alteración de la capacidad de la insulina para activar el transporte de glucosa en las células musculares y adiposas debido a una falla del sistema de transporte de glucosa en esos tejidos, además es característico de la RI la incapacidad para suprimir la producción de glucosa hepática debido en gran parte a una elevación sostenida de la gluconeogénesis.⁴ Entre las principales consecuencias metabólicas relacionadas con esta condición está la hiperglicemia,² y estas alteraciones se describen en el (Cuadro 1).

Cuadro 1. Alteraciones metabólicas relacionadas de la RI (Adaptado de referencia 2)

Alteraciones metabólicas	
1.	Hiperglicemia
2.	Hipertensión
3.	Dislipidemia
4.	Adiposidad visceral
5.	Marcadores inflamatorios elevados
6.	Disfunción endotelial
7.	Estado protrombótico

Cuadro 1

Alteraciones metabólicas relacionadas de la RI (Adaptado de referencia 2)

PATOGENIA

La insulina es una hormona pleiotrópica que ejerce una multitud de efectos sobre el metabolismo de lípidos y proteínas, transporte de iones, aminoácidos, ciclo celular, proliferación, diferenciación y síntesis de óxido nítrico.⁵ Esta hormona se une al plasma a través del receptor de membrana y media los efectos celulares a través de una serie de interacciones proteína-proteína. Hay dos vías celulares posreceptoras principales implicadas las cuales son, la vía del fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3-K) y vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAP-K). Cada una de estas vías confiere diferentes funciones celulares a la insulina. La vía PI3-K regula el metabolismo intermedio celular, mientras que la vía MAP-K controla los procesos de crecimiento y las mitosis.¹

La RI contribuye a aumentar la presión arterial a través de varios mecanismos, entre los que se encuentran las actividades de mejora del tejido de la angiotensina

II y la aldosterona; el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático y el estrés oxidativo; sin embargo, la evidencia emergente indica que la disfunción endotelial puede representar un evento que precede a la reducción periférica de la sensibilidad a la insulina, debido al deterioro del flujo sanguíneo de los tejidos periféricos. Este fenómeno se conoce como “resistencia a la insulina endotelial” mediado por un incremento del estrés oxidativo a través de la Proteína quinasa C beta (PKC beta).⁵ El aumento compensatorio de la insulina como hormona anabolizante genera a su vez aumento de peso, lo que a la larga genera más RI, continuando en un ciclo de retroalimentación hasta que la célula β pancreática no puede cumplir con la demanda de insulina, resultando en hiperglicemia hasta llegar a DM2.²

Algunos de los puntos de interés actualmente son las acciones que desencadenan los receptores de insulina a nivel muscular, hepático y de tejido periférico, así como la grasa visceral, con un modelo dinámico que actualmente tiene un gran enfoque a nivel hepático y de tejido adiposo, además de la insuficiencia pancreática como eje de la RI.⁶

Entre los factores que controlan la sensibilidad y secreción de la insulina están los glucocorticoides (GC) se han implicado en estudios en humanos y los mecanismos moleculares implicados han sido descifrados en cultivos animales y estudios celulares.⁷ La producción y acción de los GC, que son esteroides secretados naturalmente por la corteza suprarrenal a partir del colesterol bajo el control del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), es uno de los principales sistemas neuroendocrinos del organismo.⁷ La secreción de cortisol sigue un ritmo circadiano y está involucrada en la reparación de tejidos, estabilidad inmune, procesos metabólicos, bajo estrés psicológico y fisiológico, el eje HPA desencadena la respuesta del estrés neuroendocrino resultando en una liberación suprarrenal masiva de cortisol y la regulación de carbohidratos, lípidos y metabolismo proteico.⁷

EPIDEMIOLOGÍA

La RI se considera el principal factor de riesgo para DM2,⁸ se estima que entre el 25% al 35% de la población occidental presenta RI.⁹ A nivel mundial la actual epidemia de obesidad ha resultado en aumento de la incidencia de RI, el síndrome cardiometabólico y la diabetes.¹⁰ La obesidad subyace a muchas enfermedades crónicas del siglo XXI y confiere un importante impacto socioeconómico debido a la carga global, afectando a personas de cualquier edad, clase, etnia o grupo socioeconómico, con una prevalencia actual en el Reino Unido de uno de cada cuatro adultos,¹ y en Estados Unidos, se estima que el 34.4% de los adultos y los niños tienen sobrepeso, por lo que se espera que la prevalencia de RI relacionada con la obesidad y la enfermedad cardiovascular continúe aumentando en la última década.¹⁰

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) los países con mayor número de habitantes con diabetes están China que ocupa el primer lugar al superar los 116 millones de personas afectadas, el segundo lugar lo ocupa India con más de 77 millones, seguido por Estados Unidos con alrededor de 31

millones. Brasil con más de 16 millones de personas con diabetes en quinto lugar, mientras que México en sexto lugar con más del 15% de la población adulta con diabetes.¹¹

ETIOLOGÍA

La respuesta después de una comida es el nivel elevado de glucosa en sangre y de otros metabolitos; las células β pancreáticas secretan insulina como un medio para coordinar la homeostasis de la glucosa sistémica.⁴ Esta homeostasis es impulsada por la sensibilidad a la insulina tisular, que generalmente describe la eficiencia de una determinada concentración de insulina para normalizar los niveles de glucosa en sangre.⁴

El mecanismo involucra múltiples procesos en varios órganos, incluye la atenuación de la liberación de glucosa del hígado, aumento de la captación de glucosa en el músculo y la grasa (donde se almacena como glucógeno), supresión de la liberación de ácidos grasos libres de los adipocitos (lipólisis) y aumento de la acumulación de lípidos en el hígado y los adipocitos. Estos procesos metabólicos están regulados por una señal compleja dependiente de la cascada de transducción de la insulina.⁴ Las personas con DM2 u obesidad muestran una alteración en la captación de glucosa en el músculo y los adipocitos, y supresión defectuosa de insulina, además de la producción de glucosa hepática, y son referidos como resistente a la insulina.⁴ La RI puede ser adquirida, hereditaria y mixta² (Cuadro 2).

DIAGNÓSTICO

La falta de una definición universal para el diagnóstico de rutina en la práctica clínica ha dificultado sobremanera el estudio de esta condición, aunque se dispone de un estándar de oro de laboratorio como la técnica del Clamp o hiperinsulinémico-euglucémica por sus siglas en inglés (HIEC) utilizada para medir la sensibilidad tisular a la insulina y la secreción de insulina, así como la prueba intravenosa de tolerancia a glucosa conocida en inglés como Intravenous Glucose Tolerance Test (IGTT).^{12,13} Algunas determinaciones de laboratorio han mostrado correlación con el Clamp, tal como el Modelo de Evaluación de la Homeostasis (Homeostasis Model Assessment) (HOMA), el Índice de Verificación de Sensibilidad Cuantitativa a la Insulina (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) (QUICKI) y el Índice de Matsuda (IM), por lo que son de utilidad clínica; algunos autores recomiendan los índices de McAuley, Belfiore, Cederholm, Avignon y Stumvoll para utilizarse en investigación epidemiológica.^{12,13} A continuación se detalla una descripción breve de los más frecuentemente utilizados:

Cuadro 2. Etiología de la Resistencia a la Insulina (RI) (Adaptado de referencia 2)

Etiología
Adquiridas - Exceso de tejido adiposo disfuncional - Envejecimiento - Inactividad física - Desbalance nutricional - Fármacos (glucocorticoides, anti-adrenérgicos, inhibidores de proteasa, antipsicóticos atípicos, insulina exógena). - Dietas altas en sodio - Toxicidad por glucosa - Lipotoxicidad por exceso de ácidos grasos circulantes
Genética - Distrofia miotónica - Ataxia-telangiectasia - Síndrome de Alstrom - Síndrome de Rabson-Mendenhall - Síndrome de Werner - Lipodistrofia - Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) - Resistencia a insulina tipo A - Resistencia a insulina tipo B

Cuadro 2

Etiología de la Resistencia a la Insulina (RI) (Adaptado de referencia 2)

a) HOMA: Se utiliza para cuantificar RI y función de células β (FC- β) para así detectar la combinación de RI y FC- β y que ha dado lugar a la generación de ecuaciones de aproximación para estimar la RI con una sola muestra en ayunas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido RI con este método como el cuartil más alto de HOMA-IR en no diabéticos, definiéndose también como el decil más bajo de sensibilidad a insulina en un subgrupo normal de población no diabética, aunque se reconoce que estos métodos no son adecuados para la práctica clínica diaria,^{12,13,14} en algunos países con grandes poblaciones ya se han creado los puntos de corte, como China, en donde el valor de HOMA-IR de 1.4 define alteración en el metabolismo de la glicemia,¹⁵ en cambio en Chile el Consenso Nacional sobre Hiperinsulinismo publicado por la Sociedad de Endocrinología Chilena define DM2 el valor de HOMA-IR > 2.6; para el cálculo se utilizan las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno, el modelo se calibra con una función celular β de 100% y una resistencia a insulina normal de 1 de acuerdo a la siguiente fórmula: $HOMA-IR = \frac{[insulina\ plasmática\ en\ ayuno\ (\mu U/ml) * glucosa\ plasmática\ en\ ayunas\ (mmol/L)]}{22.5}$; (valor normal de glucosa plasmática en ayunas es < 5.6 mmol/L).⁹

b) QUICKI: Es producto de una transformación matemática o modelo logarítmico de la concentración de glucosa e insulina plasmática en ayunas, considerándose una variante de las ecuaciones para determinar el valor de HOMA con una leve variación sobre la distribución de valores de insulina en ayunas, con excelente correlación con el Clamp para individuos obesos y diabéticos, para el cálculo se utiliza la concentración de glucosa e insulina

plasmática en ayuno mediante la siguiente ecuación: $QUICKI = 1 / [(\text{logaritmo insulina plasmática en ayuno } (\mu\text{U/ ml}) + \text{logaritmo glucosa plasmática en ayuno (mg/dl)})]$.^{12,13}

c) Índice de McAuley: Se utiliza para predicción de RI en normoglicémicos, con puntos de corte, es un subproducto de los datos recopilados del Clamp con fuerte correlación con el índice de sensibilidad a la insulina.¹²

d) Índice de Matsuda: También llamado índice de Sensibilidad a la Insulina (ISI) el cual se obtiene de las determinaciones de glucosa e insulina derivadas del OGTT (Test Oral de Tolerancia a la Glucosa) se considera como una aproximación razonable o como un indicador corporal de sensibilidad a la insulina ya que combina la sensibilidad tisular periférica y hepática,¹² utiliza los datos de la 2da y 3era hora del OGTT en ayunas y reporta en micro unidades de insulina por ml ($\mu\text{U/ mL}$) y glucosa en mg/dl; se calcula de la siguiente manera $ISI = 10,000 / \sqrt{[(\text{Insulina plasmática en ayunas } \mu\text{U/mL} * \text{glucosa plasmática en ayuno mg/dl}) * (\text{Promedio de la concentración de glucosa plasmática} * \text{Promedio de concentración de la Insulina plasmática})]}$.¹⁶

e) Índice de Belfiore: También derivado de los datos obtenidos con la OGTT se basa en el resultado de la comparación entre los valores de glucosa e insulina en ayunas (0-1-2 horas o 0-2 horas) en relación a los valores de referencia definidos como normales.¹²

f) Índice de Cederholm: Propuesto por Cederholm & Wibell representa la sensibilidad periférica a insulina y la captación muscular de glucosa.¹²

g) Índice de Avignon: Avignon y colaboradores en 1999 proponen tres índices de sensibilidad a insulina: Sib (derivado de determinación de insulina y glucosa en ayunas), Si2h (derivado de concentración de glucosa e insulina a los 120 minutos de la OGTT) y SiM (derivado de promediar Sib y Si2h después de balancear Sib por un coeficiente de 0.137 para darle el mismo peso a ambos índices).¹²

h) Índice de Stumvoll: Stumvoll & Gerich utilizan los datos demográficos de la edad, sexo e Índice de Masa Corporal (IMC) agregados a los datos de glucosa plasmática (mmol/L) e insulina (pmol/L) durante al OGTT para predecir sensibilidad a insulina y función de células β .¹²

i) Índice de Triglicéridos/Glucosa (TyG Index): Propuesto originalmente por Simetnal-Mendía, requiere de la determinación de glucosa en ayunas y de triglicéridos validándose con HOMA-IR de una población saludable con sensibilidad de 96.5% y especificidad de 85% para un valor de corte de 4.68, proponiéndose como un índice de aproximación útil para la práctica clínica de rutina.¹⁷ Un estudio de Da Silva y colaboradores en el año 2019 reportó la utilidad del TyG Index como indicador asociado a riesgo de Enfermedad Coronaria Arterial (CAD), sugiriéndolo como marcador de aterosclerosis.¹⁸

j) Índice de Resistencia a Insulina en Ayunas (FIRI): Se basa en la determinación de glucosa e insulina en ayunas,¹⁹ con autores que reportan similar desempeño que QUICKI y HOMAIR en la determinación de sensibilidad a insulina.¹⁹

k) Marcadores indirectos: No utilizan datos procedentes de determinación de glucosa ni insulina, sino otros marcadores o pruebas tales como ferritina,

proteína-1 ligadora a factor de crecimiento insulínico, adiponectina, resistina, y otros cuya utilidad aún está en estudio.¹⁶

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Están relacionadas directamente con las consecuencias metabólicas como obesidad, enfermedad cardiovascular, SOP, además con cuadros clínicos reconocibles y frecuentes como SM, HGENA, RI y DM2 y otras como lipodistrofia, y síndrome autoinmune de insulina.²

El panel del Consenso Chileno de la Sociedad de Endocrinología considera que las principales manifestaciones clínicas y bioquímicas de RI son la obesidad abdominal

(≥ 94 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres), hiperglicemia (glicemia alterada en ayuno, intolerancia a la glucosa, DM2, Diabetes mellitus gestacional previa), acantosis nigricans, hipertrigliceridemia (triglicéridos plasmáticos > 150 mg/dl), colesterol HDL bajo (< 40 mg/dl hombres y < 50 mg/dl mujeres), HGNA, SOP, hipertensión esencial:⁹

La RI se relaciona con entidades como las siguientes: Lipodistrofias:

En el contexto de una expansión adipocítica visceral desencadenan en los macrófagos residentes, la destrucción de adipocitos y un estado proinflamatorio, agregándose a esto la producción de hormonas en la grasa visceral que inducen RI (leptina, adiponectina, resistinas, citokinas, componentes del complemento, inhibidor-1 de activador de plasminógeno y proteínas relacionadas. En este espectro de patologías hay pérdidas subcutáneas de grasa y aumento de la masa de grasa visceral con expresión de RI e hipertrigliceridemia.²⁰

El Síndrome Metabólico: La RI se manifiesta con una reducción en la captación y oxidación de glucosa y reducción en la síntesis de glucógeno y la capacidad de suprimir la oxidación de lípidos. A través del deterioro de la vía de la insulina PI3-K, la RI juega un papel clave en el desarrollo de la disfunción y subyace a un grupo de anomalías cardiovasculares y metabólicas referidas como el SM (incluyendo hipertensión, dislipidemia y disglucemia). Además, la RI promueve el aumento de peso relacionado con la hiperinsulinemia compensada secundaria, con un círculo vicioso resultante de agravamiento de la RI y sus secuelas metabólicas.¹ En un reporte de Khan y colaboradores que evaluó la utilidad diagnóstica de varios índices de utilidad clínica, sugiere que el índice HOMA-TG (triglicéridos), podría ser el método más confiable para diagnóstico de SM.¹⁶

Resistencia a insulina exógena: Aunque no hay acuerdo general sobre su definición, un recurso útil en el contexto clínico es considerar que un paciente que requiere más de 1 U/kg/ día de insulina exógena para mantener el control glicémico es resistente a insulina, en los que requieren más de 200 U/día se considera severamente resistente a insulina.²

Hígado Graso de Etiología No Alcohólica: Esta patología es la enfermedad hepática crónica de mayor prevalencia global en 25.5% y se define como presencia de esteatosis sin otras causas, aunque estos pacientes tienden a presentar componentes de SM (obesidad, DM2, hiperlipidemia, Hipertensión arterial). La DM2 acelera la progresión, la prevalencia de HGENA entre individuos con DM2 se ha reportado en 22.5%-68%.²¹ Aunque la patogenia y progresión aún no es comprendida totalmente, está relacionada con la sobre nutrición

y sedentarismo que induce obesidad, hiperglicemia, hiperlipidemia y sobre secreción de adipokinas, así como factor de necrosis tumoral- α , IL-1 β y proteína quimioattractora de monocitos (MCP)-1/C-C, y quimiocina ligadora-2 (CCL2), esta última causa de inflamación hepática induciendo esteatohepatitis y cirrosis, jugando un papel crucial las alteraciones de los macrófagos a nivel hepático que inducirán la cirrosis por activación de las células estrelladas.²² En un reciente metaanálisis de Yao y colaboradores en el año 2019 indicaron que el factor-1 de crecimiento análogo a la insulina (IGF-1), de origen hepático y que responde a la Hormona del Crecimiento (GH), disminuyendo en un estado proinflamatorio hepático, podría ser utilizado como biomarcador y objetivo terapéutico.²³

Diabetes Mellitus tipo 2: Es la entidad más relacionada con la RI, a nivel global la prevalencia de esta patología se ha cuadruplicado, pasando desde 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014 con costos directos anuales a nivel global de Revisar si es US\$ 825 billones.²⁴ Aunque se ha establecido el tamizaje por DM2 con la determinación de glucosa plasmática en ayunas o de HbA1c, así como la realización de OGTT, esta metodología aún pasa por alto muchos casos de prediabetes o DM2 inicial, la HbA1c es confiable en estadíos tardíos, cuando la remisión es improbable.²⁴

Síndrome de Ovario Poliquístico: El mecanismo etiológico de RI en pacientes con SOP se asocia al aumento de los andrógenos ováricos y suprarrenales, así como con el nivel de andrógenos libres por descenso de la SHBG o globulina transportadora de hormonas sexuales, jugando un papel además los trastornos ovulatorios y metabólicos, que incrementan riesgo cardiovascular, DM2 y HGENA; reportando que más del 60% de los pacientes con SOP tienen diversos grados de RI y su eficiencia en la ingesta de insulina es entre un 20% al 40% menor que el de las personas sanas.²⁵ Clínicamente, la RI se detecta mediante la evaluación del modelo de homeostasis de la RI (HOMA-IR) in vivo, y la precisión es equivalente técnica Clamp, sin embargo, existe una gran variabilidad en el umbral de los niveles HOMA-IR para definir IR,²⁵ así pues se sugiere precaución al interpretar los índices de evaluación de RI en estas pacientes,²⁶ considerando de utilidad para el diagnóstico el índice de Belfiori.²⁷

Síndrome de Insulina Autoinmune (SIA): Aunque raro, se presenta con mayor frecuencia en asiáticos, se caracteriza por hipoglicemia hiperinsulinémica, títulos elevados de anticuerpos antiinsulina en un individuo, no expuesto a insulina exógena y, sin anormalidad patológica en las células de los islotes pancreáticos; reconocida como Enfermedad de Hirata (EH) y descrita en 1970 asociada a exposición a virus o fármacos en la mitad de los casos.²⁸ La RI tipo A es severa e incluye homeostasis anormal de la glucosa, virilización ovárica y acantosis nigricans sin anticuerpos antiinsulina, el tipo B se caracteriza por anticuerpos antiinsulina, hiperandrogenismo ovárico y acantosis nigricans.² El Síndrome de tipo A se presenta con mayor frecuencia en adultos jóvenes y el tipo B en adultos mayores.²

Prediabetes: Este término se refiere a una condición que determina riesgo de presentar diabetes en el futuro por su relación directa con la RI, otros la definen como “estado entre la normalidad y la diabetes”^{29,30} Cuya definición laboratorial se muestra en el Cuadro 3 La clasificación errónea asociada a la variabilidad individual día a día es frecuente en la IFG (glucosa en ayunas) (15%) y a las 2

horas respecto a la concentración de glucosa en la IGT (Test de tolerancia a la glucosa intravenoso) (46%); proponiéndose el valor de glucosa a 1 hora (post-OGTT) y la determinación de la fructosamina, el 5-androhydroglucitol y otros.³⁰ Siempre dentro de la problemática actual para definir clínicamente prediabetes, la American Diabetes Association (ADA) apoya el uso de HbA1c para uso de tamizaje y diagnóstico de prediabetes (5.7%-6.4%) (Cuadro 3); aunque hay que hacer notar que no hay diferencia entre los subgrupos de IFG e IGT, la OMS la recomienda con esos fines acompañada de otras pruebas³⁰ (Cuadro 3).

Se ha descrito un patrón “bifásico” en la respuesta insulínica, inicialmente como normoglicemia y horas después esta disminuye y hay hiperglicemia dentro de los rangos diabéticos de acuerdo a la prueba de Insulina en Ayunas (FPI), lo que significa declinación en la producción en individuos saludables en niveles variables de RI en normoglicémicos, así como en obesos normoglicémicos e hiperinsulinémicos (HOMA-IR>4.3, IGT con alto perfil insulínico durante OGTT), esta condición también se ha reportado en jóvenes delgados normoglicémicos y normolipidémicos (<13 mU/mL), que han mostrado perfil de 24 horas de tipo hiperinsulinémico y dislipidémico.^{14, 29} Todo esto nos lleva a pensar en una respuesta hiperinsulinemia tardía bifásica relacionada con disfunción multihormonal, lo que explica por qué las pruebas recomendadas no predicen riesgo futuro de diabetes (FPG, HbA1c y OGTT), algunos autores sugieren

que ese papel lo puede realizar la FPI (prueba de insulina en ayunas) con/sin OGTT (Test Oral de Tolerancia a la Glucosa) confirmatoria con medición de insulina.²⁹

Cuadro 3. Criterios para diagnóstico de metabolismo disminuido de glucosa (Adaptado de Referencias 30, 31)

Criterios
American Diabetes Association
Glucosa plasmática en ayunas (Fastin Plasma Glucose[FPG]):100 mg/dL~125 mg/dL o Oral Glucose Tolerance Test (OGTT)-2 horas: 140~199 mg/dL o HbA1c: 5.7-6.4%
Organización Mundial de la Salud (OMS)
Disminución en la tolerancia a la glucosa (Impaired Glucose Tolerance[IGT]) FPG<126 mg/dL y OGTT-2h≥140<200 mg/dL
Intolerancia a la glucosa en ayunas (Impaired Fasting Glucose[IFG]) FPG: 110~125 mg/dL y OGTT-2h: 140-200 mg/dL

Cuadro 3.

Criterios para diagnóstico de metabolismo disminuido de glucosa (Adaptado de Referencias^{30, 31})

TRATAMIENTO

Las medidas no farmacológicas hasta ahora son las más recomendadas para el manejo inicial de la RI, sin embargo, por ser esta una condición relacionada con otras entidades como DM2, SM, y otras, no hay un estándar de manejo.

La pérdida corporal de peso tiene un efecto importante en el metabolismo de la glucosa, con proporción importante de casos en que remite la DM2, parámetros laboratoriales que dejan de ser patológicos y mejora la calidad de vida, son el recurso de mayor impacto poblacional para la prevención de complicaciones cardiovasculares,^{31,32} con propuestas y estrategias de control poblacional publicadas con énfasis en los efectos perjudiciales de las bebidas con fructosa.^{33,34}

A continuación, se enumeran algunos de los fármacos utilizados para disminuir la RI de forma directa o indirecta aprobados por la FDA (Food and Drug Administration):

Metformina: Es una biguanida que aumenta los niveles de 5 Activated Protein Kinase (AMPK), disminuye la neoglucogénesis inhibiendo la deshidrogenasa de glicerofosfato en la mitocondria y aumenta la captación muscular, disminución de niveles y recambio de ácidos grasos libres, reducción de obesidad visceral y nivel de triglicéridos plasmáticos con mejoría de estado proinflamatorio y protrombóticos.⁹

Tiazolidinedionas (TZDs): Estos son agonistas de receptores PPAR-gamma con diferenciación del adipocito, redistribución adiposa con disminución visceral y aumentando los depósitos subcutáneos, aumento de la transcripción de genes relacionados con el metabolismo de carbohidratos, aumenta la síntesis de GLUT-4 muscular y adiponectina adipocitaria.⁹

Agonistas de receptor GLP-1: Es una incretina, cuya secreción normalmente se produce en el intestino luego de una comida estimulando la producción de insulina, enlenteciendo el vaciado gástrico, suprimiendo el apetito por lo que se ha demostrado que los GLP-1 tienen efectos sobre el síndrome metabólico y de forma indirecta contribuye a la disminución o pérdida de peso corporal, también se ha demostrado en algunos ensayos a gran escala que disminuye los eventos cardiovasculares, neurológicos y recientemente se han descrito acciones antiinflamatorias, aunque también se ha reportado náuseas como efectos gastrointestinales secundarios.³⁵

Inhibidores de DPP-4: Estos tienen un efecto estimulador sobre la acción de los agonistas de receptor GLP-1, recomendándose su administración conjunta para obtener el máximo efecto hipoglicémico así como realizar rutina de ejercicios,^{35,36,37} aunque aún no se ha determinado todo su potencial terapéutico para RI.³⁸

Agentes anti-obesidad: Los agentes de este tipo no tienen como objetivo farmacológico la RI, sino más bien disminuir la obesidad, tienen efecto indirecto sobre la RI por disminución adipocitaria y del estado proinflamatorio. Entre estos fármacos están los que reducen la ingesta de alimentos (agentes noradrenérgicos, serotoninérgicos y duales), los que disminuyen la absorción (orlistat) y los que incrementan la termogénesis (efedrina, cafeína). La Sibutramina y Orlistat son las drogas cuya seguridad y eficacia demostrada permiten su prescripción a largo plazo. El Orlistat, es un fármaco de venta sin receta que inhibe directamente la absorción intestinal de grasa dietaria, inhibiendo la lipasa pancreática, promoviendo la pérdida de peso, entre sus efectos están la disminución de la insulina y glicemia en ayunas, triglicéridos, resistencia a insulina (HOMA-IR) y del IMC comparado con placebo, además de reducción

de las transaminasas, a largo plazo no se han identificado efectos tóxicos, carcinogénicos ni cardiovasculares,³⁹ excepto algunos casos raros de lesión hepática, desconociéndose la causa.⁴⁰ La Acarbosa actúa como reductor de la digestión de carbohidratos a nivel intestinal, sin embargo el costo y la baja tolerancia gastrointestinal dificultan en la práctica un uso frecuente.⁹

En conclusión, la RI y su estudio como condición predisponente a ciertas entidades patológicas y relacionada con otras parece el cruce de caminos desde donde derivan diversos enfoques y objetivos terapéuticos, como los receptores a nivel pancreático, hepático y adipocitario, con especial énfasis en el estudio del papel de la grasa visceral y la inducción del estado proinflamatorio y que lleva al límite a las células pancreáticas, conduciendo a patologías de importancia global, como la DM2 y el HGENA entre otras. El futuro inmediato de la epidemiología de la RI está en los estudios clínico-terapéuticos en curso y en las políticas públicas dirigidas a fomentar el estilo de vida saludable, incluida la optimización de la actividad física, la dieta y el sueño, la adopción exitosa proporciona un medio sensible y factible de mejorar la sensibilidad a la insulina, la salud y el bienestar general de la población.

REFERENCIAS

1. Barber TM, Kyrou I, Randeva HS, Weickert MO. Mechanisms of insulin resistance at the crossroad of obesity with associated metabolic abnormalities and cognitive dysfunction. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [consultado 21 octubre 2021];22(2):546-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33430419>
2. Freeman AM, Pennings N. Insulin resistance [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022 [consultado 13 octubre 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29939616>
3. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2017 [consultado 13 octubre 2021];128:40-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28437734>
4. James DE, Stockli J, Birnbaum MJ. The aetiology and molecular landscape of insulin resistance. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. 2021 [consultado 21 octubre 2021];22(11):751-71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34285405>
5. Mancusi C, Izzo R, di Gioia G, Losi MA, Barbato E, Morisco C. Insulin resistance the hinge between hypertension and type 2 diabetes. *High Blood Press Cardiovasc Prev* [Internet]. 2020 [consultado 21 octubre 2021]; 27(6):515-26. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32964344>
6. Cai X, Xia L, Pan Y, He D, Zhu H, Wei T, et al. Differential role of insulin resistance and β -cell function in the development of prediabetes and diabetes in middle-aged and elderly Chinese population. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2019 [consultado 13 octubre 2021];11:24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30873220>
7. Beaupere C, Liboz A, Fève B, Blondeau B, Guillemain G. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021

- [consultado 21 octubre 2021];22(2):623. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33435513>
8. Mirr M, Owecki M. An update to the WISP-1/CCN4 role in obesity, insulin resistance and diabetes. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2021 [consultado 21 octubre 2021];57(2):100. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33498604>
 9. Pollak F, araya V, Lanás A, Sapunar J. II Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes sobre resistencia a la insulina. *Rev Med Chile* [Internet]. 2015 [consultado 13 octubre 2021];143(5):637-50. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872015000500012
 10. Hill MA, Yang Y, Zhang L, Sun Z, Jia G, Parrish AR, et al. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. *Metabolism* [Internet]. 2021 [consultado 21 octubre 2021];119:154766. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33766485>
 11. Statista Research Department. Países con mayor número de personas con diabetes 2019 [Internet]. Hamburgo : Statista Research Department; 2021. [consultado 21 octubre 2021]. Disponible en: [https://es.statista.com/estadisticas/612458/paises-con-mayor-numero-de-personas-con\[1\]diabetes/](https://es.statista.com/estadisticas/612458/paises-con-mayor-numero-de-personas-con[1]diabetes/)
 12. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2015 [consultado 13 octubre 2021];19(1):160-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25593845>
 13. Patarrão RS, Wayne Lutt W, Macedo MP. Métodos de avaliação e índices de sensibilidade à insulina. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab* [Internet]. 2014 [consultado 13 octubre 2021];9(1):65-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rpedm.2013.10.004> Importar imagen
 14. Szosland K, Lewinski A. In quest for method of insulin resistance assessment in everyday clinical practice-Insulin resistance indices. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2016 [consultado 13 octubre 2021];10(1 Suppl 1):S120-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26616342>
 15. Lee CH, Shih AZL, Woo YC, Fong CHY, Leung OY, Janus E, et al. Optimal cut-offs of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) to identify dysglycemia and type 2 diabetes mellitus: a 15-year prospective study in Chinese. *PloS One* [Internet]. 2016 [consultado 13 octubre 2021]; 11(9):e0163424. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27658115>
 16. Khan SH, Khan AN, Chaudhry N, Anwar R, Fazal N, Tariq M. Comparison of various steady state surrogate insulin resistance indices in diagnosing metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2019 [consultado 13 octubre 2021];11:44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31223343>
 17. Espinel-Bermúdez MC, Robles-Cervantes JA, del Sagrario Villarreal[1]Hernández L, Villaseñor-Romero JP, Hernández-González SO, González[1]Ortíz M, et al. Insulin resistance in adult primary care patients with a surrogate index, Guadalajara, Mexico, 2012. *J Investig Med* [Internet]. 2015 [consultado 13 octubre 2021]; 63(2):247-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25503090>
 18. da Silva A, Caldas APS, Hermsdorff HHM, Bersch-Ferreira AC, Torreglosa CR, Weber B, et al. Triglyceride-glucose index is associated with symptomatic coronary artery disease in patients in secondary care. *Cardiovasc Diabetol*

- [Internet]. 2019 [consultado 13 octubre 2021]; 18(1):89. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31296225>
19. Rudvik A, Mansson M. Evaluation of surrogate measures of insulin sensitivity - correlation with gold standard is not enough. BMC Med Res Methodol [Internet]. 2018 [consultado 13 octubre 2021];18(1):64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29940866>
 20. Bindlish S, Presswala LS, Schwartz F. Lipodystrophy: syndrome of severe insulin resistance. Postgrad Med [Internet]. 2015 [consultado 23 octubre 2021];127(5):511-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25690482>
 21. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Minhui Paik J, Srishord M, Fukui N, et al. The Global Epidemiology of NAFLD and NASH in Patients with type 2 diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. J Hepatol [Internet]. 2019 [consultado 13 octubre 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31279902>
 22. Kitade H, Chen G, Ni Y, Ota T. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments. Nutrients [Internet]. 2017 [consultado 13 octubre 2021];9(4). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28420094>
 23. Yao Y, Miao X, Zhu D, Li D, Zhang Y, Song C, et al. Insulin-like growth factor-1 and non-alcoholic fatty liver disease: a systemic review and meta-analysis. Endocrine [Internet]. 2019 [consultado 13 octubre 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31243652>
 24. Gar C, Rottenkolber M, Prehn C, Adamski J, Seissler J, Lechner A. Serum and plasma amino acids as markers of prediabetes, insulin resistance, and incident diabetes. Crit Rev Clin Lab Sci [Internet]. 2018 [consultado 13 octubre 2021]; 55(1):21-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29239245>
 25. Luo Y, Cui C, Han X, Wang Q, Zhang C. The role of miRNAs in polycystic ovary syndrome with insulin resistance. J Assist Reprod Genet [Internet]. 2021 [consultado 21 octubre 2021]; 38(2):289-304. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33405004>
 26. Lewandowski KC, Plusajska J, Horzelski W, Bieniek E, Lewinski A. Limitations of insulin resistance assessment in polycystic ovary syndrome. Endocr Connect [Internet]. 2018 [consultado 13 octubre 2021]; 7(3):403- 12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29436386>
 27. Lewandowski KC, Skowronska-Jozwiak E, Lukasiak K, Galuszko K, Dukowicz A, Cedro M, et al. How much insulin resistance in polycystic ovary syndrome? Comparison of HOMA-IR and insulin resistance (Belfiore) index models. Arch Med Sci [Internet]. 2019 [consultado 13 octubre 2021]; 15(3):613-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31110526>
 28. Censi S, Mian C, Betterle C. Insulin autoimmune syndrome: from diagnosis to clinical management. Ann Transl Med [Internet]. 2018 [consultado 12 octubre 2019];6(17):335. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30306074>
 29. Lima L. Subclinical Diabetes. An Acad Bras Cienc [Internet]. 2017 [consultado 13 octubre 2021]; 89(1 Suppl 0):591-614. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28492735/>
 30. Perreault L, Faerch K. Approaching pre-diabetes. J Diabetes Complications [Internet]. 2014 [consultado 13 octubre 2021]; 28(2):226-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24342268>

31. Brannick B, Dagogo-Jack S. Prediabetes and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Interventions for Prevention and Risk Reduction. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2018 [consultado 13 octubre 2021]; 47(1):33-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29407055>
32. Khetan AK, Rajagopalan S. Prediabetes. *Can J Cardiol* [Internet]. 2018 [consultado 13 octubre 2021]; 34(5):615-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29731022>
33. Galderisi A, Giannini C, Van Name M, Caprio S. Fructose Consumption Contributes to Hyperinsulinemia in Adolescents With Obesity Through a GLP-1-Mediated Mechanism. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 [consultado 13 octubre 2021]; 104(8):3481-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30938760>
34. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2018 [consultado 13 octubre 2021]; 20(2):12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29480368>
35. Capozzi ME, DiMarchi RD, Tschop MH, Finan B, Campbell JE. Targeting the Incretin/Glucagon System With Triagonists to Treat Diabetes. *Endocr Rev* [Internet]. 2018 [consultado 13 octubre 2021]; 39(5):719-38. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29905825>
36. Liu R, Cheng J, Wu H. Discovery of Food-Derived Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitory Peptides: A Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 [consultado 13 octubre 2021]; 20(3). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30678216>
37. Hamasaki H. Exercise and glucagon-like peptide-1: Does exercise potentiate the effect of treatment? *World J Diabetes* [Internet]. 2018 [consultado 13 octubre 2021]; 9(8):138-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30147850>
38. Deacon CF. Physiology and Pharmacology of DPP-4 in Glucose Homeostasis and the Treatment of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol* [Internet]. 2019 [consultado 13 octubre 2021]; 10:80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30828317>
39. Wang H, Wang L, Cheng Y, Xia Z, Liao Y, Cao J. Efficacy of orlistat in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep* [Internet]. 2018 [consultado 13 octubre 2021]; 9(1):90-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29930810>
40. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev* [Internet]. 2018 [consultado 13 octubre 2021]; 39(2):79-132. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29518206>

Notas de autor

1 Médico Especialista en Medicina Interna

edgardosantos0028@gmail.com

Declaración de intereses

DECLARACIÓN
DE
CONFLICTOS
DE
INTERÉS

Enlace alternativo

<https://www.camjol.info/index.php/RMH/article/view/13824> (html)
<http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2022/pdf/Vol90-1-2022-12.pdf> (pdf)