

Dismetabolismo, insulina

Resumen

El dismetabolismo de los lípidos es parte indispensable en el desarrollo del proceso inflamatorio, estimulando la producción de eicosanoides. El aumento de la rigidez lipídica en las membranas celulares ocasiona una menor efectividad de los receptores insulínicos, comportando procesos patológicos que están en la raíz de las enfermedades crónicas epidémicas de la sociedad moderna.

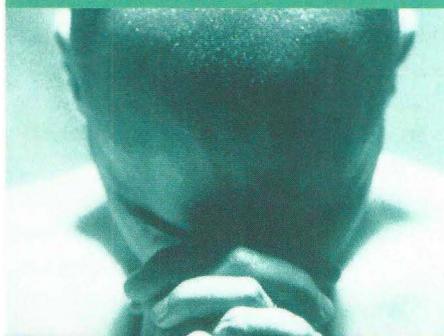
Palabras Clave: Dismetabolismo. Metabolismo. Insulina. Aterosclerosis. Hiperinsulinemia.

Summary

The dysmetabolism of lipids is an indispensable part in the development of the inflammatory process, stimulating the production of eicosanoids. The increase of lipid rigidity in the cellular membranes weakens the effectivity of the insulin receptors bringing about pathological processes that are at the root of the epidemical chronic diseases of modern society.

Key words: Dismetabolism. Metabolism. Insulin. Arteriosclerosis. Hyperinsulinaemia.

Emilio Ratti
Médico, biólogo



Correspondencia
Emilio Ratti
P. Nunziata, 4
16124 Genova (Italia)
Fax: 0102465685

Introducción

El metabolismo, y en consecuencia el dismetabolismo, afecta a todos los órganos y a todos los tejidos. Pero como el tema es extremadamente amplio, nos dedicaremos a tratar brevemente el metabolismo-dismetabolismo concerniente al hígado y al páncreas, porque consideramos que estos órganos son posiblemente los máximos responsables -en conjunción con el intestino- de muchas patologías vasculares, y en consecuencia también del corazón.

El metabolismo-dismetabolismo de los lípidos y de los glúcidos dan inicio al proceso de la aterosclerosis que es la causa de numerosas enfermedades y muertes en la población del mundo occidental.

La hiperinsulinemia y la hiperlipidemia son en realidad la fuente de formación de eicosanoides, de radicales libres, y en consecuencia, de procesos inflamatorios. Estos últimos procesos pueden ser el denominador común de todas las enfermedades y, en particular, de las cardiovasculares.

y enfermedad cardiovascular

La aterosclerosis como enfermedad inflamatoria de los vasos

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria de los vasos sanguíneos y, ciertamente, es el proceso cardinal en la interacción que se produce entre el endotelio, los macrófagos y los linfocitos T.

La primera fase del proceso consiste en alteraciones significativas del endotelio, el cual se vuelve más permeable a las lipoproteínas. Los lípidos de la membrana celular del endotelio fabrican una miríada de sustancias inflamatorias a partir del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos de la serie 2, prostaciclina, tromboxano A2). Los macrófagos fagocitan las lipoproteínas transformándose en células espumosas, la mayor presencia de linfocitos incrementa el proceso inflamatorio con producción de citoquinas.

De esta manera se crea una lesión primaria, una franja de grasa, depositada por debajo de la capa íntima de la arteria, compuesta de lipoproteínas, células espumosas y linfocitos T. Desde esta lesión primaria se forma una lesión progresiva, por migración de la placa primigenia hacia los estratos más profundos de la pared, de las células musculares lisas y con acúmulo de diversas células inmunitarias. En este punto, la placa se reviste de una cápsula fibrosa, cuya eventual rotura puede dar lugar a consecuencias muy graves, con formación de trombos que pueden ocluir rápidamente un vaso.

Las infecciones repetidas y, en especial las formas inflamatorias crónicas, pueden constituir el terreno ideal para el desarrollo de la placa ateromatosa.

Recientemente, diversas investigaciones han ampliado y delimitado el concepto de aterosclerosis como enfermedad inflamatoria, mediada por el sistema inmunitario.

La inflamación y la formación de la placa, sin embargo, no están relacionados únicamente con microorganismos o con defectos del desarrollo de la respuesta inmunitaria. Otros factores entran en juego. En los últimos años, se han multiplicado los estudios que demuestran una relación entre depresión y aterosclerosis. En particular, se ha evidenciado el papel de las catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina) (en las alteraciones endoteliales, teniendo acciones decisivas sobre el desarrollo del proceso aterosclerótico. Estos estudios han permitido una relación entre depresión y

enfermedades cardiovasculares, que se desarrollan al cabo de los años siguiendo como una línea continua: mayor es la sintomatología depresiva, mayor es el riesgo de producir una coronariopatía aterosclerótica. El ambiente social es determinante en la génesis de las enfermedades cardíacas incrementando la formación de la placa.

Dismetabolismo insulínico y enfermedades cardiovasculares

Se consumen demasiados carbohidratos, y se produce excesiva insulina. Uno de los primeros signos de exceso insulínico es el aumento del acúmulo adiposo. A un mayor porcentaje de grasa corporal, mayores son los niveles plasmáticos de insulina. La obesidad es un importante factor de riesgo en la morbimortalidad, sea por sí misma (complicaciones cardiovasculares y respiratorias) sea por las patologías con las que está frecuentemente asociada, como diabetes mellitas, hipertensión arterial, hiperlipidemia, colelitiasis, osteoartritis...

La secreción excesiva de insulina con disminución de los receptores insulínicos de la membrana celular formando un círculo vicioso. Los niveles de insulina elevados, conjuntamente con una alimentación excesiva, acaban produciendo una alteración de la glucosa y favoreciendo la aparición de la diabetes tipo II.

Una de las principales causas de las enfermedades cardiovasculares es el exceso de insulina porque estimula al organismo a producir eicosanoides perniciosos:

- + carbohidratos = + insulina
- + insulina = + eicosanoides perniciosos
- + eicosanoides = + inflamación (espasmos coronarios y aumento de la agregación plaquetaria)
- + carbohidratos = + patología cardiovascular

El exceso de eicosanoides inflamatorios aumenta la probabilidad de una agregación plaquetaria, con lo que comporta en la formación de coágulos. Estos eicosanoides son también los principales mediadores de la inflamación a nivel molecular, facilitando la rotura de placas inestables; habiéndose relacionado con el aumento de la espasticidad coronaria porque

La insulina-resistencia causa una menor captación (uptake) de los tejidos de la glucosa, la cual permanece en el plasma y provoca hiperglucemia

ejercen un potente efecto constrictor sobre las arterias; y al espasmo coronario se le añade la obstrucción provocada por el crecimiento de la placa, creando una isquemia miocárdica.

Los niveles aún más elevados de estos eicosanoides pueden provocar un ataque cardíaco actuando directamente sobre el ritmo eléctrico del corazón.

La respuesta insulínica no es igual para todos los individuos, ya que depende de características genéticas. Existen personas genéticamente predispuestas a una respuesta insulínica elevada, como sucede en las familiaridades diabéticas, en los cuales se produce con sorprendente facilidad e intensidad una secreción insulínica al consumo de carbohidratos.

Otro aspecto a tener en cuenta es el porcentaje de masa grasa y magra del organismo. Cuanto mayor sea la masa magra del organismo, más receptores insulínicos encontraremos en la superficie de las células musculares. Del mismo modo, con una mayor masa grasa, los receptores insulínicos serán más numerosos en la superficie de las células grasas, los adipositos.

Cuando se consumen carbohidratos, el individuo delgado y musculoso aprovecha esta energía directamente sobre la masa muscular, ya que la insulina producida se acoplará a los receptores del músculo esquelético. Viceversa, la persona obesa con mucho tejido adiposo produce mucha insulina incluso ante la ingesta de pocos carbohidratos, la cual se acopla a los adipositos y produce triglicéridos.

Características de los receptores a la insulina

El receptor insulínico de la membrana es una proteína, la cual, está insertada en un doble estrato de grasas (fosfolípidos) que es el que constituye la doble membrana celular. Tienen una movilidad mayor o menor en función de las características de las grasas presentes en la membrana. Las grasas saturadas (presentes en la mantequilla, queso, huevos, carnes grasas de muchos animales) son tendencialmente sólidos a la temperatura ambiente, mientras que las grasas insaturadas (aceites de oliva, de lino, de girasol, de pescados) son tendencialmente líquidos a la misma temperatura. Resulta fácil entender que un receptor proteico situado en medio de estas grasas tenga una mayor movilidad si se sitúa en grasas preferentemente insaturadas, que si lo hace en las saturadas, siendo proporcional este bloqueo a la proporción

de ácidos grasos saturados. En este último caso, por desgracia, el receptor se encuentra parcialmente bloqueado por la rigidez lipídica, ya que es menos capaz de interceptar y unirse a las moléculas de insulina circulantes, produciendo la conocida resistencia insulínica. Una persona con sobrepeso, o peor aún, obesa, que se alimenta con una buena cantidad de grasas saturadas, acaba teniendo estas mismas grasas en sus propias membranas celulares y, por ello, mayor resistencia insulínica, mientras que la persona obesa que introduce una buena cantidad de ácidos grasos insaturados tiene sin embargo una menor resistencia insulínica.

Las grasas saturadas de la dieta son además los principales responsables de las lesiones en la pared vascular, que conducen a la obstrucción vascular, y al aumento de la viscosidad sanguínea que comporta un notable estrés cardíaco. Ulteriores factores que aumentan la resistencia insulínica son: estrés, escasa actividad física, alcohol, humo, dieta pobre en fibra, y/o muy rica en azúcares, mucha masa grasa. Cuanto mayor sea la insulinemia, peor será el estado de salud. No es tanto el colesterol total el que cuenta, sino la relación Triglicéridos/Colesterol HDL (TG/HDL), una relación que es un indicador indirecto de los eicosanoides y de la insulinemia.

Si esta relación es inferior a 2, en la sangre prevalece el colesterol HDL. Si la relación supera 4, predomina el LDL que incrementa la placa aterosclerótica independientemente del colesterol total. Mayor es la relación TG/HDL, mayor es el riesgo de ataque cardíaco, y es indicación del exceso insulínico. Esta relación se puede mejorar reduciendo los niveles de insulina (ya que ocasiona una reducción de los niveles de triglicéridos), lo cual se puede conseguir introduciendo en la dieta aceites de pescado de la serie Omega 3. Cuando los valores de la insulinemia son superiores a 10 crece netamente el riesgo de desarrollar una afección cardiovascular.

Resistencia a la insulina e hiperinsulinemia

Mayores niveles de insulina también se relacionan con mayores niveles de hipertensión. Todos los obesos son virtualmente insulino-resistentes y aún lo son más aquellos que desarrollan más la obesidad en la mitad superior del cuerpo. Como ya se ha explicado, todo ello comporta un dismetabo-

La hiperinsulinemia y la hiperlipidemia son, en realidad, la fuente de formación de eicosanoides, de radicales libres y, en consecuencia, de procesos inflamatorios

lismo de las grasas. También se ha encontrado que las personas hipertensas no obesas también tienen una mayor insulina resistencia. La cadena se sigue con dislipidemia, intolerancia glucídica, y riesgo de diabetes II. Obesidad, diabetes, dislipidemia e hipertensión están íntimamente relacionadas.

Consecuencias de la hiperinsulinemia

La insulina-resistencia causa una menor captación (*uptake*) de los tejidos de la glucosa, la cual permanece en el plasma y provoca hiperglucemia, que estimula las células pancreáticas beta de los denominados islotes de Langerhans, productoras de insulina, para superar la refractariedad de los tejidos periféricos. La escasa respuesta a este aumento de la insulinemia por la resistencia de los receptores provoca una hiperinsulinemia crónica secundaria, que tiene efectos pleiotróficos sobre los diversos tejidos orgánicos y juega un papel en el inicio y mantenimiento de la hipertensión, principalmente, a través de tres mecanismos:

- La activación adrenérgica (aumento neto de la actividad del sistema nervioso simpático).
- La retención de sodio.
- Las alteraciones del equilibrio iónico.

En fin, contribuyen a aumentar el riesgo cardiovascular del paciente cardiovascular favoreciendo el desarrollo de la placa aterosclerótica.

Efecto trófico de la insulina

La insulina, a través de su acción sobre los receptores IGF, estimula el crecimiento de las células musculares lisas *in vitro* y la síntesis de DNA en los fibroblastos y célu-

las musculares. Uno de los primeros eventos que se producen en la formación de la placa aterosclerótica es la migración y la proliferación de células musculares lisas de la túnica media, en el estrato íntimo de las pequeñas arterias y arteriolas. Directamente o mediado por el IGF-1, la insulina estimula la migración y proliferación de estas células musculares lisas. Parece plausible que la hiperinsulinemia crónica determine una hipertrofia vascular con disminución de su calibre y el consiguiente aumento de la presión arterial.

Efectos negativos del aumento de insulina

- Aumento del tejido adiposo:
 - Se depositan azúcares en forma de triglicéridos.
- Aumento de eicosanoides perniciosos que para:
 - El sistema cardiovascular favorecen la agregación plaquetaria y son vasoconstrictores.
 - El sistema inmunitario estimula la proliferación celular, deprimen el sistema inmunitario, son pro inflamatorios y favorecen la replicación viral.
 - El sistema digestivo aumentan la secreción ácida del estómago.
 - El sistema respiratorio aumentan el broncoespasmo.
- Aumento de la relación AAVEPA:
 - Aumento de la depresión.
 - Más hiperactividad y disminución de la concentración en los jóvenes (síndrome de déficit de atención).
 - Que en el sistema neuropsíquico disminuye la formación de neurotransmisores con acción antidepresiva, aumenta los ataques de pánico y estimula el centro cerebral del apetito.