

# SINDROME DE HIPERPROINSULINEMIA UN NUEVO SINDROME

*Oscar Morera Madrigal \**

## INTRODUCCION

Varios años de observación clínica, análisis de los resultados bioquímicos-hormonales de nuestros pacientes, y la revisión periódica de los resultados de la investigación médica mundial en el campo de la obesidad, la hiperinsulinemia, la acantosis nigricans y la DM tipo II, crearon la necesidad de profundizar más en esta problemática. Siempre pusimos en duda que, en todos los casos, la obesidad se redujera a un problema contable, de entrada y gasto de calorías, a pesar de que éste es un factor importante, pero no el único en este problema. Por la práctica clínica, pudimos comprobar que hay diferentes fenotipos de obesos y su relación con la DM tipo II, que, probablemente se agrupan por genotipos semejantes, familiares, con pedigrés particular (1). A la vez, éstos están unidos por trastornos bioquímicos-metabólicos, hormonales (3) como: dislipoproteinemias, hiperinsulinemia, hipoglicemia P.P., con hipoerglucagonemia y en otros casos, por hiperglicemia y resistencia a la insulina. Que se traduce clínicamente en acantosis nigricans, fibroepiteliomas, obesidad e hirsutismo, con mayor frecuencia. La obesidad es un factor de riesgo en relación con la DM tipo II, muchos obesos evolucionan hacia dicha enfermedad (6). Además, es sabido que el 80 al 85% de los DM tipo II presentan obesidad. Así es que hay una evidente relación entre dichas entidades patológicas. Creemos que, a la luz de los hechos señalados, habrá que hacer cambios sus-

tanciales en las estrategias de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de este importante grupo de pacientes.

## SUJETOS Y PACIENTES

### SUJETOS:

Se estudian cuarenta pacientes obesos con acantosis nigricans; algunos con el DM tipo II y otros sin este padecimiento. Provenientes de la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital Dr. R. A. Calderón Guardia, de la C.C.S.S., San José, Costa Rica, C.A.

Los métodos de estudio comprenden:

a) Historia Clínica completa, destacándose: edad, sexo, peso, antecedentes heredo-familiares de obesidad y/o DM, fenotipo de obesidad personal, DM personal, acantosis nigricans, fibroepiteliomas, hirsutismo, bocio y neoplasias personales.

b) Laboratorio y gabinete: C TG - a los 0-30-60-90-120 minutos (con 75 gms, glucosa). Determinación de: insulina, proinsulina, péptido C, somatostatina, glucagón y glicemia.

Colesterol, triglicéridos, HDL/colesterol, LDL/colesterol cortisol y 17 ks en orina 24 hrs, hormona de crecimiento, estrógenos, testosterona, ultrasonido de suprarrenales, ovario, hígado y vesícula biliar. Tomografía axial computada de hipófisis, suprarrenales y ovarios. Se requiere, además el estudio del efecto de la proinsulina en tejidos cultivados o en animales de laboratorio. Así como, el efecto de la somatostatina sobre la secreción de insulina,

\* Asistente Servicio de Endocrinología  
Hospital Dr. R. A. Calderón Guardia, C.C.S.S.

glucagón y pro-insulina.

### TRATAMIENTO

En un 70% de los pacientes se usaron hipoglucemiantes orales, en promedio 10 mg de glibenclamida al día.

El 20% recibió insulina NPH, promedio 40 uds diarias, un 10% solo dieta.

El 45% de los pacientes estudiados sufren DM tipo II.

### MÉTODOS

Glicemia: Método glucosaoxidasa.

Insulina: Radioinmunoensayo que utiliza tubos con anticuerpo específico unido a las paredes. Casa: Diagnostic Products Corporation. (DPC).

Péptido C: (Doble anticuerpo) Radioinmunoensayo con I-125 de doble anticuerpo. Casa: Diagnostic Products Corporation (DPC).

Cortisol: Radioinmunoensayo que utiliza tubos con anticuerpo específico adherido a las paredes. Casa: Diagnostic Products Corporation.

17kts: Micrométodo colorimétrico de la casa Wiener.

Testosterona libre: Radioinmunoensayo con tubos que tienen el anticuerpo unido al tubo. Casa: Diagnostic Products Corporation.

Colesterol: Método enzimático-reacción Trinderlob Abbott.

Triglicéridos: (Casa: Abbott, Enziac, Principio Bucolo y David).

HDL/Colesterol: (T Precipitación sales de magnesio).

LDL/Colesterol: Cálculo matemático según Frismald.

Tomógrafo axial computarizado Siemens.

Ultrasonido, imagen dinámica.

Tomografía lineal y helicoidal, equipo Simens.

### RESULTADOS

40 pacientes obesos del 25-40% y acantosis nigricans.

Edad: 12-70 años. Promedio 40.9.

Sexo: 75% femenino.

Obesidad familiar: 62.5%

DM familiar: 45%

Obesidad y DM familiar: 45%

Fibroepiteliomas: 40%

Cushingoides: 60%

Acromegaloides: 2.5%

Androides: 33%

Hirsutismo: 33.3%

Poliquistosis ovárica: 16.6%

Colelitiasis: 17.5%

Esteatosis hepática: 12.5%

Hiperplasia suprarrenal: 2.5%

Bocio: 12.5%

DM tipo II: 45%

Hipertensión arterial: 35%

Cortisol urinario: 22.5%

17 kts (mujer): 30%

Testosterona (mujer): 33%

La insulina en ayunas: de 18 a 148 ml/dl.

Promedio de 54.

El péptido c fue normal o bajo.

Pendientes: pro-insulina, somatostatina, glucagón, lípidos H G estrógenos, algunos estudios de tomografía axial computarizada.

Estudios con cultivos de tejidos y test dinámico con inyección de somatostatina.

### DISCUSION

Los resultados del estudio de este grupo de pacientes, que forman parte de un mucho más grande, confirma la estrecha relación, de tipo familiar, entre obesidad, DM tipo II y acantosis nigricans; considerándose este último signo clínico como marcador de hiperinsulinismo. El rango de edad de los pacientes va de 12 a 70 años, con un promedio de 41 años. Este cuadro clínico predomina en el sexo femenino, siendo de un 75%. Es alta la asociación de obesidad y DM tipo II, tanto familiar, como en los propios pacientes. Hay predominio franco de la obesidad Cushingoide. Los datos clínicos muestran alta frecuencia de lesiones cutáneas, tipo fibroepitelioma e hirsutismo; además de que todos los pacientes presentan acantosis

nigricans. Las determinaciones hormonales, hacen coincidir los anteriores datos clínicos, con la elevación de la insulinemia en ayunas que va de 18 uV/ml a 143 uV/ml, con un promedio de 5 uV/ml. También un 30% de las mujeres estudiadas presentan 17 ketosteroides moderadamente elevados. Asimismo, paralelo al gran predominio de fenotipo de obesidad Cushingoide, el 22.5% de los pacientes mostraron cortisolos urinarios ligeramente elevados. El estudio ultrasonográfico revela poliquistosis ovárica en un 16.6%. Por otra parte se detectaron alteraciones en hígado y vesícula que se debe a cambios patológicos en el metabolismo de las lipoproteínas. Los resultados de este estudio preliminar, todavía incompleto, están revelando una completa fisiopatología, en la que la célula del Islote de Langerhans, por factores hereditarios y/o adquiridos y mecanismos para, auto y endocrinos, sufriría disfunción, con la liberación al torrente sanguíneo de niveles elevados de proinsulina, la que actuaría como factor mitogénico, de crecimiento, y sería, su disfunción, la responsable del síndrome hiperclíemico, con la paradoja de la hiperinsulinemia y el trastorno de los fenómenos anabólicos. En estos trastornos, además del glucagón, la somatostatina, de acuerdo a nuestra hipótesis, jugaría un importantísimo papel.

#### **HIPOTESIS # 1.**

En este grupo de pacientes, además de los factores ya conocidos que conforman la etiopatogenia de su enfermedad, existe un factor hipertrofiante, hiperplasiante, mitogénico, de crecimiento, que explicaría la presencia de obesidad, acantosis nigricans, fibroepiteliomas y su asociación con lo poliquistosis ovárica, la hiperplasia y la adenomatosis suprarrenal y probablemente con otras neoplasias del sistema endocrino y, quizá, de otros territorios. Nuestra hipótesis propone a la pro-insulina como dicho factor de crecimiento.

La célula beta del Islote de Langerhans, inmadura, fetaloides, por causas hereditarias o

adquiridas ha perdido, parcialmente, la información genética para transformar, en forma adecuada, la pro-insulina en insulina, presentándose por tanto, niveles elevados de esta prohormona en sangre, y, quizá alteraciones estructurales de la propia insulina.

#### **FUNDAMENTO TEORICO DE LA HIPOTESIS:**

En estos pacientes, aún en el caso en que presentan DM tipo II, persiste importante obesidad, normalidad y con frecuencia, hipertrofia de la masa muscular y ósea; así como hipertrofia de la piel y melanocitos; sobre todo, en cuello, axilas, codos y nudillos de manos y pies. Es decir predomina el anabolismo, el crecimiento. La insulina, per se, es una importante hormona anabolizante, pero ya sabemos que en estos pacientes, a pesar de encontrarse a niveles elevados, encuentra resistencia a su acción. Por otra parte, se ha descubierto que estos pacientes producen mayores cantidades de pro-insulina que los normales, y que, en general, las técnicas que se usan para medir insulina no discriminan entre ésta y la pro-insulina (14) porque dan reacción cruzada, reportando falsas hiperinsulinemias. En los últimos años se reportan múltiples trabajos de investigación que señalan la importancia metabólica, de los factores insulino-símiles I y II, en inglés designados con las siglas IGF I, IGF II. Estos factores son iguales, en su estructura química y acción bio-química, a la somatomedina, y la pro-insulina resulta casi idéntica a aquella, lo que indica que ésta es un potente factor anabólico, de crecimiento. Además la pro-insulina tiene una muy débil acción hipoglicémica, no se inactiva por el hígado y por lo tanto tiene una vida media mucho más larga que la de la insulina.

#### **HIPOTESIS # 2**

El hecho de que en los Islotes de Langerhans coexistan tres tipos de células (16), fundamentales conocidas: las A, B, y D, además de las F. (P.P.: productoras las primeras,

por su orden de: glucagón, insulina y somatostatina; sugiere que, a nivel pancreático, la homeostasis de la glucosa se lleva a cabo a través del equilibrio de las tres hormonas mencionadas, nuestra hipótesis plantea el déficit de la somatostatina como otro factor responsable de la disfunción de la célula y otros trastornos hormonales. La somatostatina como se sabe, es frenadora de la producción de la insulina, pro-insulina y el glucagón (17), por una acción paracrina; así como influye en los niveles de glucosa (18), por acción endocrina clásica, al frenar la acción de las hormonas anti-insulina, como son las catecolaminas, el cortisol, la H.G., etc. Es más, la somatostatina es, probablemente, un factor anti-estrés y también un agente anti-neoplasmas, sobre todo a nivel de sistema endocrino, y, en general, en relación con otras neoplasias, especialmente las hormonas dependientes como las de mama (obesidad estradiol en estriona) y endometrio. Recordemos que en su producción no se limita a un solo sitio, dada su importancia, es segregada en el S.N.C., en la médula espinal y en varios sitios a lo largo del tubo digestivo.

## RESUMEN

La observación clínica planteó la necesidad del estudio del origen y el desarrollo de la obesidad y su importante relación con la DM tipo II, así como, con la resistencia a la insulina, descrita en la acantosis nigricans. De un estudio en marcha, con más de cien pacientes, en este avance de comunicación de resultados, contamos con los datos de cuarenta pacientes; en los que predomina el sexo femenino. Se encuentra un alto porcentaje de obesidad y DM familiar, por separado y en forma conjunta. El fenotipo de obesidad predominante en los pacientes estudiados es el Cushingoide, acompañado de un 40% de fibroepiteliomas cutáneos, un 33.3% de hirsutismo y un 12.5% de bocio. El estudio ultrasonográfico muestra un importante porcentaje de poliquistosis ovárica; así como de colelitiasis y esteatosis hepática. El 45% de los pacientes estudiados presentan DM

tipo II y, un porcentaje considerable sufre hipertensión arterial. El 22.5% muestra cortisolos urinarios ligeramente elevados y los 17 cetosteroides moderadamente altos en el 30% de las mujeres. Estos datos plantean que en la patogénesis de estos pacientes además de los factores ya conocidos, habrían otros, hereditarios o adquiridos que producirían disfunción de la célula beta del Islote de Langerhans, dando como resultado el aumento de la secreción de la insulina y la pro-insulina, que según nuestra hipótesis principal, actuaría, ésta última, como factor hipertrofiante e hiperplásico, sobre la piel, los ovarios, el septum cardíaco y otros órganos y tejidos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Benelli Chantal, López Soledad, Desbuquois Bernard, Achagiotis Christiane, Changes in Low-km Camp Phosphodiesterase Activity in Liver Golgi Fractions from Hyper and Hypoinsulinemic Rats. *Diabetes*. *Diabetes*. Vol 37: 717, 22 Jun. 1988.
2. Del Vise Mario, Blackburn George L., Flier Jeffrey s., Reduced Activity of Red-cell Sodium-Potassium Pump in Human Obesity. *New England J. Med.*, Vol 303, 1017-1022, # 18, Oct. 30 1980.
3. Ericksson Johan, Kallunki Anja Franssila, Ekstrand Agneta, Soloranta Carola, Widen Elizabeth, Schaalin Camilla, Leif Group, Early Metabolic Defects in Persons at Increased Risk for Noninsulin-dependent DM., *New England J. Med.* 321: 337-43, Aug. 110, #6, 1989
4. Gerich John E. Glucose counterregulation and its impact on D.M. *Diabetes* 37: 1608-17, December 1988.
5. Greenspan y Forsham, Endogenous Hyperinsulinism, Manual Moderno, México, 2 Edición, 1988, pág. 1002-1016.

6. Greenspan y Forsham, hormonas Pancreáticas y DM Endocrinología Básica y Clínica. Manual Moderno. México, 2a Edición, Pág516-26.
  7. Horwitz David L., Star Jerome I., Mako Mery E., Blackard William G., Rubenstein Arthur H., Proinsulin, Insulin and Peptide C., Concentrations in Human Portal and peripheral Blood. J. clín. Invest., Vol 55, 1278-83, Jun1975.
  8. Kahn C. Ronald, Flier Jeffrey S. Bar Robert S., Archer Juanita A., Gorden Phillip, Martin Malcom, Roth Jesse, Syndromes of Insulin Resistance and Acanthosis Nigricans. New England J. Med. 294: 739-45. April 1976.
  9. Mac Clain Donal A., Henry Robert R., Ulrich Axel, Olefsky Jerrol M., Restriction fragment Length Polymorphism in Insulin Receptor Gene and Insulin Resistance. diabetes, vol 37, 1071-75, Aug. 1988.
  10. Moller David E. y Flier Jeffrey S. Harvard University, Problemas de la Resistencia a la Insulina. Hospital Practice (Ed. Español), Vol. 4. Págs. 65-69, Abril 1989.
  11. Moller David E. and Flier Jeffrey S., Detection of an Alteration in the Insulin Receptor Gene in a Patient with Insulin Resistance Acanthosis Nigricans and the Polycystic Ovary Syndrome (Type a Insulin resistance), New England J. of Med., Vol. 319, 1526-29, Decem. 8 # 23, 1988.
  12. Reaven Gerald M., Role of Insulin Resistance in Human Disease. Diabetes. Vol 37, 1595-1607, Decem. 1988.
  13. Rosemberg Lawrence, Duguid William P., Brown Rea A., Vinik Aaron I., Induction of Nesidioblastosis will Reverse DM in Syrian Golden Hamster. Diabetes. Vol 37: 334-41, Mar. 1988.
-