

22. *Lamberts, S. W. J. et al.: The dynamics of GH and PrI secretion in acromegalic patients with "mixed" pituitary tumours. Acta Endocr 90: 198, 1979.*

Recibido: 7 de octubre de 1981.  
Aprobado: 15 de noviembre de 1981.

Dra. *Dalsy Navarro*  
INEM, Hospital "Comandante Manuel Fajardo"  
Zapata y D, Vedado,  
Ciudad de La Habana.

INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

## **Respuesta insulínica en la obesidad: Influencia del sobrepeso sobre la secreción de insulina y la tolerancia a los carbohidratos**

Por los Dres.:

**RENÉROBAINA\***, **ANTONIO CLARO\*\***, **SERGIO AMARO\*\*\*** y **ROBERTO GONZÁLEZ\*\***

*Robaina, R. y otros. Respuesta insulínica en la obesidad: Influencia del sobrepeso sobre la secreción de insulina y la tolerancia a los carbohidratos. Rev Cub Med 21: 4, 1982.*

La obesidad es un trastorno metabólico caracterizado por un hiperinsulinismo, resistencia a la acción insulínica y algún grado de deterioro del metabolismo de los carbohidratos. A fin de profundizar los conocimientos acerca de las relaciones entre la respuesta insulínica y la tolerancia a la glucosa en la obesidad, se estudiaron dos grupos de sujetos con sobrepeso de grado variable, un grupo considerado con sobrepeso ligero (110%-130%) y otros con sobrepeso mediano (> 130%) y ambos grupos comparados con un grupo control (90%-110%), evaluándose la respuesta insulínica y la tolerancia a la glucosa por el incremento de la insulinemia y glicemia respectivamente alcanzadas por efecto de una sobrecarga endovenosa de glucosa. El grupo con sobrepeso ligero mostró una respuesta insulínica elevada ( $P < 0,05$ ) y una tolerancia a la glucosa indistinguible de los normales, mientras que los obesos moderados presentaron una respuesta insulínica no significativamente diferente de los normales, con un incremento de glucosa mayor que en el normal ( $P < 0,005$ ). Estos resultados evidencian que la obesidad en su evolución a estadios más avanzados puede condicionar un fallo en la respuesta insulino-secretora e intolerancia a los carbohidratos.

\* Especialista en inmunología. INHEM.

\*\* Especialista en bioquímica. INHEM.

\*\*\* Especialista en endocrinología. INHEM.

## INTRODUCCION

Es conocido que la obesidad evoluciona con una secreción de insulina, aumentada, y esto se refleja tanto en una elevación de la concentración basal de la insulina plasmática, como en una respuesta excesiva de la célula Beta a la glucosa y otros secretagogos.<sup>1,7</sup> Junto con el hiperinsulinismo, son también características en la obesidad una resistencia hística a la acción insulínica y algún grado de tolerancia a los carbohidratos.<sup>8,10</sup>

Cuando la obesidad se complica con diabetes mellitus, la secreción de insulina como respuesta a la glucosa oral o intravenosa suele ser aún excesiva,<sup>4</sup> pero la fase inicial de la secreción puede estar disminuida.<sup>11,13</sup>

En este trabajo se estudió la respuesta insulínica a una sobrecarga de glucosa administrada por vía endovenosa en sujetos con diferentes grados de sobrepeso, con el objetivo de evaluar la influencia de la obesidad sobre la respuesta secretora de la célula Beta, en especial la respuesta insulínica inmediata, en relación con la tolerancia a los carbohidratos.

## MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 26 sujetos obesos (20 mujeres y 6 hombres) con edades entre 18 y 50 años y un sobrepeso entre un 110% a 160% calculado por el índice (peso/talla-100). Los casos se dividieron en dos grupos, uno con un índice entre 111% y 130%, referido en lo adelante como sobrepeso ligero (16 casos) y el otro con un índice superior a 130% (sobrepeso moderado, 10 casos). El grupo control estuvo integrado por 16 individuos (12 mujeres y 4 hombres), con una edad comprendida entre los 18 y 48 años y un peso entre un 90% y 110%.

Prueba de tolerancia a la glucosa: cada caso recibió una dosis de glucosa (solución al 50%) de 0,33 g/kg de peso por una vena antecubital. Se extrajeron muestras de sangre de la vena contra lateral a los 0, 2, 5, 15, 30, 45 y 60 minutos, tanto para la dosificación de glucosa como de insulina.

La glucosa se determinó por el método enzimático con glucosa oxidasa en un analizador AC-60.

La insulina plasmática se determinó utilizando el método de radioinmunoensayo por doble anticuerpo,<sup>12</sup> según estandarizado en nuestros laboratorios.

La constante de eliminación de glucosa en sangre (índice K) se determinó por el cálculo de la pendiente de la recta de regresión de los logaritmos de la concentración de glucosa a partir de los 15 minutos.

Las áreas de incremento, para la medición de la respuesta insulínica y glicémica, se calcularon por integración trapezoidal. Los resultados se analizaron por los test no paramétricos de Wilcoxon y el coeficiente de correlación de Spearman. El criterio de aceptabilidad para significación estadística se fijó para una  $p < 0,05$ .

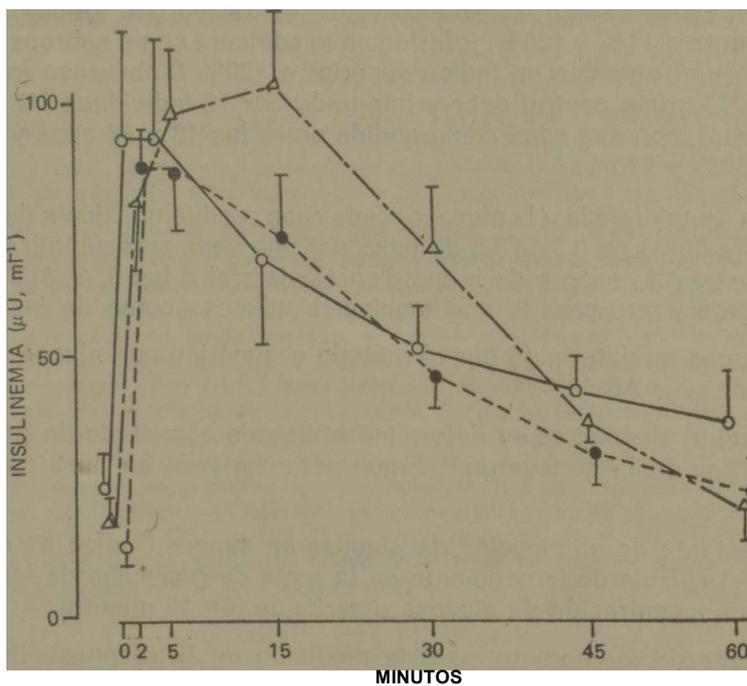
## RESULTADOS

El gráfico 1 muestra los perfiles de respuesta insulínica de cada grupo. Puede apreciarse que los sujetos con gran sobrepeso mostraron un incremento moderado de los valores de insulinemia, más acentuado después de los 30 minutos de la estimulación con glucosa, mientras que en los sujetos con sobrepeso moderado la respuesta fue mucho más marcada, particularmente en dependencia de los niveles de insulinemia entre los 5 y 30 minutos posteriores a la estimulación.

El área de incremento de la insulinemia alcanzado durante los 60 minutos siguientes a la estimulación con glucosa muestra valores promedios mayores en ambos grupos con sobrepeso, aunque sólo aquéllos con un sobrepeso ligero presentaban una diferencia significativa con respecto al grupo control (cuadro).

La insulinemia basal mostró un aparente incremento en concordancia con el sobrepeso, sin embargo, no se encontró correlación significativa entre esos parámetros y las diferencias entre los grupos no alcanzaron significación estadística.

Gráfico



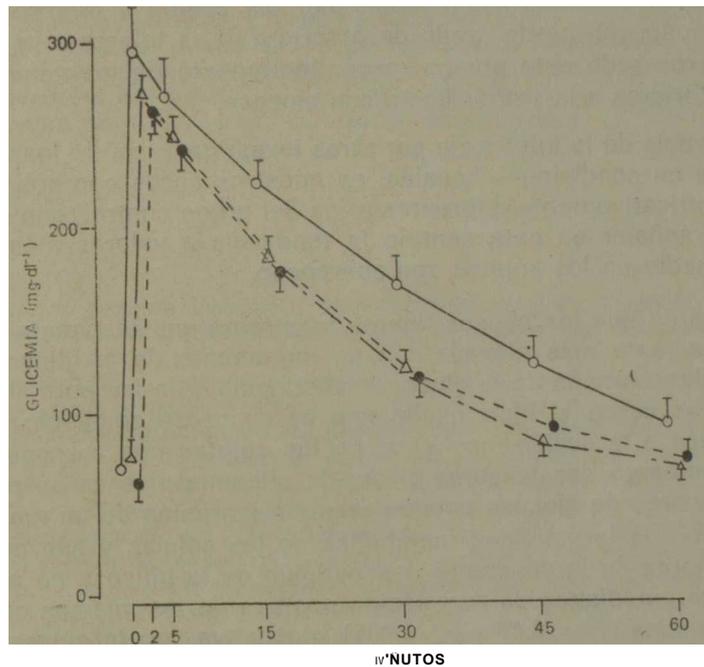
Respuesta insulínica a la sobrecarga de glucosa; sobrepeso ligero —○— sobrepeso moderado ○ ———— 0, control .

CUADRO

COMPARACION DE LA RESPUESTA INSULINICA Y TOLERANCIA A LA GLUCOSA ENTRE SUJETOS NORMALES Y CON SOBREPESO

% peso corporal	N	Insulinemia basal U. mHmin	Respuesta insulínica mg. dl <sup>-1</sup> min	Incremento de glucosa	K
90-100	18	14,8 ± 1,9	2010 ± 257	4595 ± 322	2,13 ± 0,17
111-130	16	17,9 ± 3,9	2945 ± 410	3946 ± 394	2,15 ± 0,16
> 130	10	25,0 ± 6,8	2446 ± 498	6368 ± 400	1,82 ± 0,23

Gráfico 2



Incremento de la glicemia como consecuencia de la sobrecarga con glucosa; sobrepeso ligero  $\square$ — $\Delta$ . sobrepeso moderado o control  $\cdots$  • Los datos se expresan como media  $\pm$  ESM.

El gráfico 2 muestra los perfiles de glicemia promedios alcanzados por los grupos en estudio después de administrar la sobrecarga de glucosa. La comparación de las áreas de incremento sobre el nivel basal muestra que los mayores niveles de glicemia alcanzados por el grupo moderado difieren significativamente de los valores correspondientes al grupo control (cuadro).

La constante de desaparición de la glucosa (índice K) resultó disminuida como promedio en el grupo con sobrepeso moderado en comparación con los normopesos y los sujetos con sobrepeso ligero, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

## DISCUSION

Desde que *Karam'* comunicó por primera vez una respuesta excesiva de la insulina plasmática en pacientes obesos, numerosos estudios han confirmado que la obesidad, tanto en el hombre como en los animales, está asociada con una secreción aumentada en insulina.<sup>20</sup>

Nuestros resultados muestran también una respuesta insulínica superior en los obesos con un sobrepeso ligero; sin embargo, esto no fue evidente en los sujetos con sobrepeso moderado, los cuales a diferencia de los primeros mostraron cierto grado de deterioro de la tolerancia a los carbohidratos, expresado esto por un mayor incremento de los valores de glicemia posteriores a la estimulación con glucosa.

A diferencia de lo informado por otros investigadores, los valores de insulinemia en condiciones basales, en nuestros casos con sobrepeso, no fueron significativamente diferentes a los del grupo control, aún cuando es de interés señalar en este sentido la tendencia a valores más elevados como promedio en los sujetos con sobrepeso.

El hecho de que los obesos ligeros mostraron una respuesta insulínica significativamente más elevada con un incremento de la glicemia y una constante desaparición de la glucosa indistinguible de los normales, indica que en estos casos el hiperinsulinismo es capaz de compensar la resistencia hística a la acción insulínica. En los sujetos con sobrepeso moderado, sin embargo, las mayores cifras de glicemia alcanzadas por efecto de la sobrecarga de glucosa pueden resultar expresión de un mayor grado de afectación de la actividad metabólica de las células y aún cuando las cifras inferiores de la constante desaparición de la glucosa no alcanzaron significación estadística, la correlación positiva de las mismas con la respuesta insulínica ( $r = 0,40$   $p < 0,005$ ) y negativa con la elevación de la glucosa plasmática ( $r = 0,71$   $p < 0,005$ ) así lo indican.

La disminución de la respuesta insulínica en los sujetos con obesidad moderada podría ser el indicador de algún grado de deterioro de la función pancreática, posiblemente condicionando un fallo en la respuesta inicial

como fue postulado por Luft y colaboradores,<sup>10</sup> De esta manera nuestros resultados sugieren que la obesidad en sus estadios iniciales estaría caracterizada por una resistencia hística a la acción insulínica y por una respuesta pancreática excesiva, condicionando un hiperinsulinismo capaz de compensarla y que el desarrollo de la obesidad a estadios más avanzados repercute en el acentuamiento de la resistencia a la acción insulínica y en la efectividad de la respuesta pancreática, todo lo cual podría promover un deterioro de la tolerancia a los carbohidratos, con evolución subsecuente a la diabetes mellitus en sujetos susceptibles.

#### SUMMARY

**Robaina, R. et al. Insuline response in obesity: influence of overweight on insuline secretion and tolerance to carbohydrates. Rev Cub Med 21: 4, 1982.**

Obesity is a metabolic disorder characterized by hyperinsulinism, resistance to insuline action and some degree of carbohydrate metabolism impairment. In order to penetrate accomplishment about insuline response and its relationship to glucose tolerance in obesity, two groups of individuals with variable overweight one of them considered light-overweight (110%-130%), and the other one middle-overweight (> 130%), both groups compared to a control group (90%-110%) were studied; insuline response and tolerance to glucose were evaluated by insulinemia and glycemia, respectively, increasing by effect of endovenous glucose overload. The group with light-overweight showed high insuline response ( $p < 0,05$ ) and glucose tolerance undistinguishable from the normal, while moderate obese individual showed an insuline response no significantly different from the normal, with glucose increasing higher than normal ( $p < 0,005$ ). These results make clear that obesity in its evolution to more advanced states, may produce a failure at insuline secretory response and no tolerance to carbohydrates.

#### RÉSUMÉ

**Robaina, R. et al. Réponse insulínique dans l'obésité: influence du poids excessif sur la sécrétion d'insuline et la tolérance aux hydrates de carbone. Rev Cub Med 21: 4, 1982.**

L'obésité est un trouble métabolique caractérisé par un hyperinsulinisme, une résistance à l'action insulínique et un certain degré de détérioration du métabolisme des hydrates de carbone. Afin d'approfondir dans les connaissances concernant les rapports entre la réponse insulínique et la tolérance au glucose dans l'obésité, les auteurs ont étudié deux groupes de sujets avec excés de poids de degré variable, un groupe considéré avec excés léger de poids (110%-130%) et un autre avec excés modéré de poids (> 130%); les deux groupes ont été comparés avec un groupe témoin (90%-110%). Il a été évalué la réponse insulínique et la tolérance au glucose par l'augmentation de l'insulinémie et de la glycémie respectivement atteintes par effet d'une surcharge endoveineuse de glucose. Le groupe avec excés de poids léger a montré une réponse insulínique élevée ( $p < 0,05$ ) et une tolérance au glucose non différenciée de celle des sujets normaux, tandis que les obèses modérés ont présenté une réponse insulínique non significativement différente de celle des sujets normaux, avec une augmentation du glucose supérieure par rapport aux individus normaux ( $p < 0,005$ ). Ces résultats mettent en évidence que l'obésité, dans son évolution vers des stades plus avancés, peut conditionner un échec dans la réponse insulino-sécrétrice et intolérance aux hydrates de carbone.

FE3KME

Poáana, P. n flp. HHcyjuiHOBHfl dtbot npa tjtoocth. Bmajmae qpeswepHoro Beca Ha BimejMHJae HHcyjiaHa h T0Ji8paHTHOCTB k yp- Ji e30í :aM. Rev Cub Med *211 U*, 1982.

TjiHOCTB HBJD'STCH MeTaóOJHIHOCKEM nOpai8H08M, XapaK?epH3ViUljiIM ck ranepHHcyjraHH3MOM. conpocT0BJi0H00M Ha UHcyjmHOBoe fleñcT - 808 0 HQKOTopoñ cTeneHBE noBpe,«zi:0H0H M6Ta<5ojra3Ma yrJi0Bo.noB.- B nejuix yTJiy\$JieHEH h pacnmpeHHH 3HaHHÜ o B3a0MOCBH30 Meawy - HHcyjIHOBHMO TB6T0M 0 TOJiepaHTHOCTBK) Ha rJIS3K03y UpU TyqHOCT0 npoBo^HJiocB HaJjnojieiiHQ 3a íb/mh rpymiaMH cyÓBeKTOB c pbsjihH— HHM BHCOKOM B0CDMJ 3HaH0Te.ttBH0Í rpyiina C JIérKHM 3aBHmeHHM - bqcom (110%-130f) 0 BTopan rpynn co cpe^HOM 3aBHmeHHM Be - oom (> 130%), 3TO óe i'pyimH cpaBH0BüDTCH icohtpojibhoM rpyn- nofl (**90# - 110%**) i npo 9TOM óbui onpe^ejieH HHcyji0HOBHfi OTBeT 0 TOJiepaHTHOCTi> k rOTK03e npa noBMneH00 0Hcyji0M00 0 rmn;eM00, COOTB8TCTB0HHO, floCT0rHyTH8 B p83yJIBTaTe fleÜCTBH 3HJ[0BeH03- hoíi nepeHrpy3K0 totko3h. Ppynna c jIérKHM npeBamepaem Beca 0Me n0BUH18HHHÍ 0HcyjiBHOJ5Hñ OT30T (p<T0.,05) 0 TOJiepaHTHOCTB Ha - r^JCK03y noHT0 He OTJDMaiCüiyDCfl ot KopN.a Ji±>Hofí, b to BpeMH KaK- naiI00HTH Cp0,rrH0¿ TjqHOCT0 0M0JCE HECyjffiHOB^IH OTB8T, H83Ha^0 - TOJIBHO OTJIOHaKBIHñCH OT HODMaJIBHXX, HB0 HOBHineHaa rJEEK03H BH- ma H8M b HopMajüHOM (p <**0,005**). 3th posyjilTaTH noKa3HBaiDT,— tto TyqHOCTB npa ee pa3B^TH0 Ha ca'&rx bhokhx CTa@iax moscot- otiycjioBHTB noTec® b otb3T8 HHcyjxiLiOBuat^aTe^BHOM **0** HeTOJiepaH thoctb k yrvieBOflaM.

#### BIBLIOGRAFIA

1. *Karam, J. et al.: Excessive Insulin response to glucose in obese subjects as mea- sured by immunochemical assay. Diabetes 12: 197, 1963.*
2. *Beck, P. et al.: Studies on Insulin and Growth Hormone secretion in human obe- sity. J Lab Clin Med 64: 654, 1964.*
3. *Kreisberg, R.A. et al: Insulin secretion in obesity. New Engl J Med 276: 314, 1967.*
4. *Bagdade, J. D.; E. L.; Rierman; D. Porte: The significance of basal Insulin levels evaluations of the insulin response to glucose in Diabetic and nondiabetic subjects. J Clin Invest 46: 1549, 1967.*
5. *Crockford, P. M. et al.: Insulin response to Glucagon. Diabetes 21: 6, 1969.*
6. *Nikkila, E. A.; J. R. Taskinen: The insulin Secretion rate in obesity. Postgraduate Med J (June Supplement) 412: 1971.*
7. *Jeanrenaud, B.: Insulin and obesity. Diabetologia 17: 133, 1979.*
8. *Rabinowitz, D.: Some endocrine and metabolic aspects of obesity. Ann Rev Med 21: 241, 1970.*
9. *Salarts, L. B. et al.: The role of adipose cell size and adipose tissue insulin sensi- tivity in the carbohydrate intolerance in human obesity. J Clin Invest 47: 153, 1968.*
10. *Olefsky, J.M.: The insulin receptor: Its role in insulin resistance of obesity and diabetes. Diabetes 25: 1154, 1976.*