



Horizonte Médico

ISSN: 1727-558X

horizonte_medico@usmp.pe

Universidad de San Martín de Porres
Perú

Crespo Retes, Isaac; Belzusarri Padilla, Odórico Iván; Stucchi García, Aldo
Síndrome Metabólico. Primera Parte
Horizonte Médico, vol. 6, núm. 1, 2006, pp. 53-61
Universidad de San Martín de Porres
La Molina, Perú

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=371637372008>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Síndrome Metabólico

Primera Parte

METABOLIC SYNDROME FIRST PART

Crespo Retes, Isaac¹; Belzusarri Padilla, Odórico Iván²; Stucchi García, Aldo³.

RESUMEN

El síndrome metabólico se define como el conjunto de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en ciertos individuos y su fisiopatología incluye a la resistencia insulínica. El término de síndrome de resistencia a la insulina describe las consecuencias de la insulinoresistencia y la hiperinsulinemia compensatoria.

Ha habido una explosión en la investigación y el material educativo sobre el síndrome metabólico, lo cual demuestra el reconocimiento y la importancia por los clínicos. El síndrome de resistencia insulínica tiene un común denominador con la diabetes tipo 2 que va hacia la neuropatía, nefropatía y retinopatía; en cambio, en la hiperinsulinemia compensatoria, estos pacientes presentan hipertensión arterial, accidente cerebro-vascular, poliquistosis ovárica (PCOS) y esteatohepatitis no alcohólica.

Realizamos una revisión de la literatura médica actual en lo referente al síndrome metabólico, su definición, resistencia a la insulina y acción insulínica, método para valorar la resistencia insulínica, consecuencias, obesidad visceral, leptina, citocinas, hormonas esteroideas, adiponectinas, relación con la *Acanthosis nigricans*.

Los clínicos debemos evaluar y tratar los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, sin considerar si el paciente reúne o no los criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico, ya que lo importante es evitar que se llegue a tener una enfermedad cardiovascular.

PALABRAS CLAVES

Síndrome metabólico, hiperinsulinemia, poliquistosis ovárica, esteatohepatitis no alcohólica, obesidad visceral, *Acanthosis nigricans*.

ABSTRACT

Metabolic syndrome is defined as the set of risk factors for cardiovascular disease in certain individuals and its pathophysiology includes insulin resistance, term that describes the consequences of insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia.

There has been an explosion of research and educational material on metabolic syndrome, all of which shows the recognition and importance given by clinicians. The insulin resistance syndrome and insulin resistance have a common denominator with type 2 diabetes that can lead to neuropathy nephropathy and retinopathy; however in compensatory hyperinsulinemia, these patients, present hypertension, stroke, polycystic ovary syndrome (PCOS) and nonalcoholic steatohepatitis.

We reviewed the present medical literature with regard to metabolic syndrome, its definition, insulin resistance and insulinic action, methods to evaluate insulin resistance, consequences, visceral obesity, leptin, steroid hormones, cytokines, adiponectins, and relationship with *Acanthosis nigricans*.

Clinicians should evaluate and deal with risk factors of cardiovascular disease, without considering if the patient meets or not the criteria for the diagnosis of metabolic syndrome since the important thing are to avoid cardiovascular disease.

KEY WORDS

Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, polycystic ovary syndrome, nonalcoholic steatohepatitis, visceral obesity, *Acanthosis nigricans*.

1 Ph.D., M.D., Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres. Lima – Perú.

2 M.D., Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres. Lima – Perú.

3 M.D., Unidad de Metabolismo del Instituto de Endocrinología y Metabolismo. Lima – Perú.

INTRODUCCIÓN

El Programa Nacional de Educación para el Tratamiento de Colesterol en la Salud del Adulto III (ATP III) identifica el síndrome metabólico como múltiples factores para distintos orígenes: aterosclerosis, enfermedad cardiovascular (ECV), hipertensión arterial, síndrome de ovario poliquístico (SOP) y la lista continúa extendiéndose.

Emplear términos como síndrome metabólico (SM) o síndrome dismetabólico (SDM) cuenta con una definición incierta de metabolismo, la insulina posee múltiples acciones metabólicas que van desde la estimulación de la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos, inhibición de la glicogenólisis y gliconeogénesis hepática, estimulación de la lipasa lipoproteica, hasta la participación en el transporte de los aminoácidos y en la síntesis proteica.

A pesar del reconocimiento de la importancia de este síndrome, su identificación se hace difícil y no disponemos de una prueba para el diagnóstico, las contribuciones más importantes han sido aportadas por el Programa Nacional de Educación para el ATP III en su publicación: "Criterios para diagnosticar el síndrome metabólico"¹. La Asociación Americana de Endocrinología Clínica lideró la creación de un CIE-9 con el código 277.7 para el síndrome metabólico o síndrome dismetabólico.

La homeostasis de la glucosa depende de un balance entre la producción de glucosa por el hígado y la utilización periférica por los tejidos. Esta regulación es predominante, pero no exclusiva de las hormonas segregadas por el páncreas, el glucagón producido por las células alfa y la insulina producida por las células beta. El glucagón promueve la producción de glucosa, estimulando la gliconeogénesis y la glicogenólisis, en contraposición del efecto de la insulina.

Según ATP III, los factores de riesgo subyacentes para enfermedad cardiovascular son la obesidad (sobre todo a nivel abdominal), la inactividad física y la dieta aterogénica; los factores de riesgo principales son fumar cigarrillos, la hipertensión arterial, elevación de los niveles plasmáticos de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), bajos niveles plasmáticos de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, senectud y triglicéridos elevados, la resistencia insulínica (RI), la intolerancia a la glucosa, estados proinflamatorios y estado pretrombótico. Para tratar de comprender e identificar el síndrome metabólico (Tabla N° 01) han sido designados cinco componentes como factores de riesgo metabólico, la obesidad abdominal es la forma de obesidad más fuertemente asociada al SM, esto se estudia clínicamente midiendo la circunferencia de la cintura que se encuentra incrementada.

TABLA N° 01

Identificación clínica de los factores de riesgo del síndrome dismetabólico

Triglicéridos	> 150 mg/dL
HDL colesterol:	
Hombres	<40 mg/dL
Mujeres	<50 mg/dL
Presión arterial	> 130/85 mm/hg
Cintura:	
Hombres	>88 cm
Mujeres	>80 cm
Glucosa:	
En ayunas	110 – 125 mg/dL
120 min. glucosa post prandial	140 – 200 mg/dL

RESISTENCIA A LA INSULINA Y ACCIÓN INSULÍNICA

La resistencia a la insulina es definida como una disminución de la respuesta biológica a una liberación normal de insulina, requiriendo de una mayor cantidad de insulina para provocar el efecto adecuado^{2,3}. Para que haya una disminución importante en la captación de glucosa es necesario que haya resistencia a la insulina o una disminución de la secreción de la misma.

Cuando nos referimos a la resistencia insulínica entendemos simplemente su efecto en la captación de la glucosa. La sensibilidad a la insulina o la resistencia pueden variar de una persona a otra. Así, en la población general existe una variación que va desde la captación normal a la resistencia.

La resistencia a la insulina podría resultar de una anomalía de las células beta, del número de receptores, de la afinidad con el receptor o de las proteínas ligadas a la acción insulínica. Asimismo, pueden presentarse alteraciones en las proteínas transportadoras intracelulares de la glucosa. Todo esto está enmarcado en lo que se podría denominar una resistencia primaria a la insulina (Tabla N° 02).

Cualquiera sea la condición, la resistencia se produce como consecuencia del bloqueo de la acción de la insulina antes del receptor, a nivel del receptor, del post-receptor o del postransportador. Este bloqueo se puede ocasionar debido a la acción de diversos agentes, tales como anticuerpos, metabolitos o por defectos intrínsecos del receptor.

Aparentemente, esta resistencia obedece a diversos factores, entre ellos el genético, cuyo mecanismo íntimo aún no se encuentra bien establecido.

El transportador para glucosa GLUT 4 se encuentra en el tejido adiposo, en el tejido cardíaco y en el músculo esquelético. Actualmente, es considerado como un candidato de fuerza para explicar el defecto de la diabetes mellitus no dependiente de insulina se describe mutaciones en el GLUT 4. Por otro lado, la expresión del GLUT 4 no se encuentra disminuida en el músculo del paciente diabético⁴.

La ablación genética de GLUT 4 resulta en cambios mínimos en la glucosa sanguínea y en los niveles de insulina basal. La mayor anormalidad metabólica se presenta como una hiperinsulinemia postprandial.

Se aprecian las consecuencias clínicas de la RI y la hiperinsulinemia compensatoria, el síndrome de resistencia insulínica se propone constantemente como un problema de salud pública mayor, ya que involucra manifestaciones clínicas actualmente reconocidas como la aterosclerosis, la enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, síndrome de ovario poliquístico, esteatosis no alcohólica y la lista continua extendiéndose.

MÉTODOS PARA VALORAR LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Es posible valorar la resistencia a la insulina por varios métodos, los cuales permiten estimar la relación existente entre glucosa plasmática e insulina plasmática. La regla de oro para valorar la acción de la insulina es la pinza euglicémica hiperinsulinémica.

Con esta técnica de investigación difícil y que consume mucho tiempo, se mide el efecto que tiene una infusión constante de insulina sobre la utilización de la glucosa, en condiciones en las cuales el nivel plasmático de glucosa se mantiene constante gracias a la administración intravenosa de glucosa. Una técnica de investigación un poco más fácil que se puede aplicar a un número mayor de sujetos, y de forma repetida, es la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa con muestras frecuentes analizada mediante el método mínimo de Bergman.

Se trata de la administración de un bolo intravenoso de glucosa seguida de mediciones frecuentes de los niveles plasmáticos de glucosa e insulina en el curso de dos horas. Un modelo de computador analiza los datos de los cuales se deriva un valor numérico de la sensibilidad a la insulina.

El método que más se emplea en la actualidad en la práctica clínica en virtud de su sencillez es el modelo de valoración de la homeostasis (HOMA), el cual sólo precisa de la medición de la insulina y la glucosa plasmática en ayuno.

El modelo se deriva de un programa de computador que valora la relación existente entre los niveles plasmáticos de glucosa e insulina en ayuno en una población importante de individuos con tolerancia normal a la glucosa. A partir de los datos se puede generar una fórmula sencilla que permite hacer el cálculo del índice HOMA de la resistencia a la insulina (HOMA-IR):

$$\text{HOMA-IR} = (\text{insulina plasmática en ayuno [U/ml]} \times \text{glucosa plasmática en ayuno [mmol/L]}) \times 22.5,$$

El HOMA-IR medio en sujetos normales está entre 2.1 y 2.7, en individuos que tienen intolerancia a la glucosa (IG) el índice se encuentra entre 4.3 y 5.2 y en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 están entre 8.3 y 9.5⁵.

TABLA N° 02

Cálculo de resistencia insulínica relacionando glucosa, insulina y triglicéridos

Medición	Valor	Cálculos	Resultados Parciales	Resultados Finales
Insulinemia µ/ml	16.5		HOMA-R	3.54
Glicemia mg/dL	87		HOMA-% B	247.5
Triglicéridos mg/dL	140	Constante	2.63	
		$0.28 * \text{Log Nat Insulinemia}$	0.784940907	
		$0.31 * \text{Log Nat Triglicéridos}$	0.142192372	
			Consumo Glucosa/Kg MM/min/ μ U Insulina/ml	5.49

HOMA

Mffm estimado por Insulina y TG

Diabetología 1985; 28:412

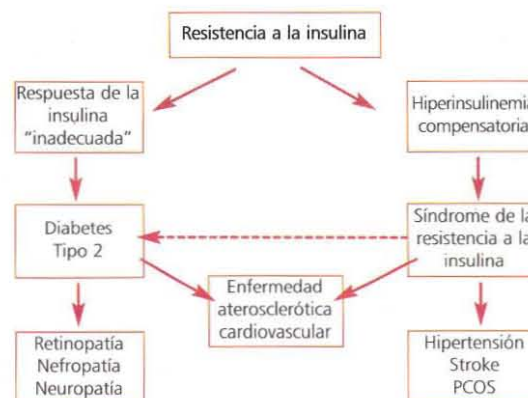
Diabetes Care 2001; 24:460

DIFERENCIACIÓN ENTRE EL SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y DIABETES MELLITUS TIPO 2

La utilización de la medición de glucosa e insulina en grandes grupos se puede determinar gracias a la sensibilidad de organismo frente a esta agresión y así se ha podido observar que cuando los individuos insulino resistentes no pueden mantener el grado de hiperinsulinemia que necesitan para superar la resistencia se desarrolla la diabetes tipo 2⁶ (Figura N° 01). Sin embargo, cuando los individuos insulino resistentes secretan suficiente cantidad de insulina para seguir siendo no diabéticos incrementan el riesgo de desarrollar el síndrome de resistencia a la insulina (SRI).

FIGURA N° 01

Diferencia entre insulino resistencia y diabetes mellitus tipo 2



La Figura N° 01 muestra que algunos individuos con el síndrome de resistencia a la insulina pueden desarrollar diabetes en el futuro, porque van a perder la habilidad de secretar la insulina que necesitan para superar la resistencia a la insulina⁵. Por otro lado, la mayoría de sujetos resistentes a la insulina que no van a la diabetes franca tienen mayor riesgo para desarrollarlas y todas las consecuencias clínicas de la resistencia e hiperinsulinemia compensatoria.

Desde que el accidente cerebrovascular (ACV) es la mayor causa de morbilidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y porque la inmensa mayoría de ACV y/o diabetes mellitus tipo 2 también son insulinoresistentes, podríamos asumir que la diferencia entre los dos síndromes clínicos perfilados en la Figura N° 04 es impropia.

CONSECUENCIAS RELACIONADAS CON LA RESISTENCIA A LA INSULINA E HIPERINSULINEMIA COMPENSATORIA

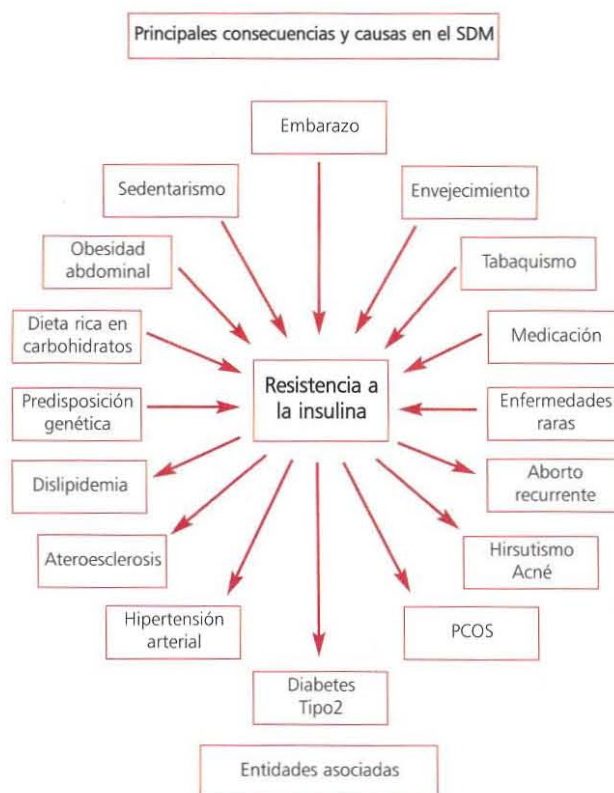
Numerosos factores pueden causar la resistencia a la insulina, ilustrados en la Figura N° 02, siendo las principales causas de resistencia a la insulina en los seres humanos. La mayoría de los individuos tiene resistencia a la insulina, por las razones que se enumeran a continuación:

- Una anomalía genética que compromete a una o más proteínas de la cascada de acción de la insulina.
- Un incremento en la secreción de hormonas contra reguladoras (Ejemplo: glucocorticoides, catecolaminas, glucagón u hormona de crecimiento).
- El uso de agentes farmacológicos que pueden crear resistencia a la insulina a través de diversos mecanismos.
- Obesidad y disminución de la actividad física, que son responsables de la vasta mayoría de los individuos con resistencia a la insulina.
- Desnutrición fetal: estudios epidemiológicos recientes han sugerido que la desnutrición fetal predispone al desarrollo de resistencia a la insulina en la vida postnatal.

Los factores que llevan al desarrollo de la resistencia a la insulina no son mutuamente excluyentes y a menudo están interrelacionados. Las consecuencias clínicas comunes de la resistencia a la insulina causan alteraciones fisiológicas que ocasionan enfermedades metabólicas específicas en individuos que tienen una susceptibilidad genética de fondo.

FIGURA N° 02

Consecuencias y causas de la resistencia insulínica en el SM ó SDM



OBESIDAD VISCERAL

Los pacientes que muestran un patrón de obesidad androide (en la parte central o superior del cuerpo) tienen una predisposición a la diabetes, la aterosclerosis y la gota. En estudios longitudinales de población realizados con varones y mujeres en Gothenburg, Suecia, que se llevaron a cabo entre 1967 y 1982, se encontró que la obesidad central, medida según la proporción existente entre las circunferencias de la cintura y la cadera, predecía la aparición de diabetes mellitus, infarto de miocardio, angina de pecho, ACV y muerte, independientemente de la grasa corporal total calculada mediante el índice de masa corporal total (IMC), siendo el $IMC = \text{kg/m}^2$.

A principios de los años ochenta se demostró que la obesidad central ($IMC \geq 25$) se asocia con resistencia a la insulina en el músculo esquelético, hiperinsulinemia, elevación de la presión arterial, aumento de los niveles plasmáticos de las proteínas de muy baja densidad (VLDL) y disminución de los niveles plasmáticos de HDL.

Estas observaciones hicieron pensar que la distribución de la grasa corporal es más importante que la cantidad total de grasa en cuanto a la predicción de la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular.

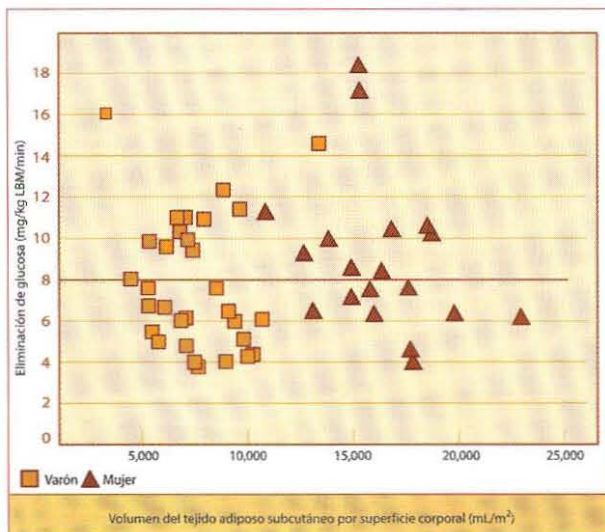
En estudios detallados que se realizaron en los años noventa con el uso de la tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear, que hacen posible definir las reservas específicas de tejido adiposo, se demostró que la reserva visceral de tejido adiposo es la variable que guarda una correlación independiente con la resistencia a la insulina y la evolución metabólica desfavorable. El depósito de tejido adiposo visceral es el que está contenido dentro del abdomen y está compuesto por los depósitos del mesenterio, por el epiplón mayor y menor y por el tejido adiposo que rodea los órganos internos. Al tejido adiposo subcutáneo le corresponde casi todo el resto de la grasa corporal total, en la cual los triglicéridos hepáticos y musculares tienen poca contribución. Los depósitos de tejido adiposo visceral representan aproximadamente 10% a 20% de la grasa corporal total en los varones y 5% a 10% en las mujeres.

En contraste, la ausencia de relación entre la sensibilidad a la insulina y el tejido adiposo subcutáneo total se muestra en la Figura N° 03.

Es importante anotar varias características de la relación existente entre la adiposidad visceral y la resistencia a la insulina⁵.

FIGURA N° 03

Relación entre el volumen del tejido adiposo subcutáneo y la sensibilidad a la insulina



- La obesidad central o de la región superior del cuerpo se calcula midiendo la circunferencia de la cintura, en tanto que con la proporción entre las circunferencias de la cintura y la cadera se mide la proporción entre la obesidad de la región superior del cuerpo (tejido visceral) y la obesidad de la región inferior del cuerpo (tejido adiposo subcutáneo). Perímetro de cintura mayor de 88 cm en mujeres y 102 cm en varones.
- La relación curvilínea inversa existente entre el volumen del tejido adiposo visceral y la sensibilidad a la insulina de todo el organismo se produce sobre el rango de 0.5 a 2.5 L/m² de superficie corporal, lo que explica la dificultad que supone demostrar la relación existente entre la resistencia a la insulina y la adiposidad visceral en individuos muy obesos y también el porqué de una pérdida de peso pequeña, de 5% a 10%, en individuos con obesidad moderada que tienen beneficios impresionantes en las afecciones clínicas concurrentes.
- La mejora en la sensibilidad a la insulina que tiene lugar con la pérdida de peso se correlaciona con la disminución del tejido adiposo visceral y no con la de la adiposidad total o subcutánea.
- La distribución relativa del tejido adiposo entre el depósito visceral y el subcutáneo varía en los individuos hasta en tres a cuatro magnitudes y parece estar determinada genéticamente.
- El aumento de la adiposidad visceral conlleva un incremento en la grasa hepática y los triglicéridos intramusculares.

Algunos datos hacen pensar que esta elevación asociada con las reservas de triglicéridos contribuye al desarrollo de la resistencia a la insulina.

Hay individuos obesos cuya obesidad es predominantemente subcutánea (obesidad de la región inferior del cuerpo) y no visceral, que tienen sensibilidad normal a la insulina y ninguno de los componentes de la RI (Tabla N° 03). En la siguiente tabla se muestran datos de este tipo de individuos y se comparan con los de un grupo de individuos que tienen una obesidad total similar, pero cuyo grado de obesidad visceral es significativamente más alto. Nótese que para el mismo porcentaje de grasa corporal total y tejido adiposo, los individuos que tenían sensibilidad normal a la insulina tenían 40% menos de grasa visceral.

TABLA N° 03

Relación entre insulina calculada con HOMA entre individuos con obesidad subcutánea y visceral

Medición	Grupo 1	Grupo 2
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	31,5 ± 5,6	34,7 ± 6,5
Grasa (kg)	37,3 ± 10,8	39,0 ± 12,3
%Grasa corporal	45,2 ± 5,3	44,8 ± 6,6
Sensibilidad a la insulina (mg/min/Kg masa corporal magra)	11,2 ± 2,6***	5,7 ± 1,1
Tejido adiposo subcutáneo (cm ²)	447 ± 144	434 ± 130
Tejido adiposo visceral (cm ²)	141 ± 53	211 ± 85
Resistencia insulínica (HOMA)	7,6 ± 13,23	5,38 ± 7,89

En resumen, hay muchos datos que apuntan hacia los individuos que genéticamente están predispuestos a almacenar porcentajes más altos de su tejido adiposo en el depósito visceral, los cuales aumentarán la magnitud de este depósito cuando consuman calorías en exceso. Se desarrolla la resistencia a la insulina con las consiguientes anomalías metabólicas asociadas.

La regulación que se hace en el tejido adiposo visceral de la acción de la insulina en todo el cuerpo implica que debe haber características singulares que diferencian la fisiología del tejido adiposo visceral con la del subcutáneo; y que el tejido adiposo tiene que liberar factores que van a la circulación y tienen influencia sobre la cascada de acción de la insulina en el músculo. La regulación y la función metabólica del tejido adiposo visceral son muy distintas a las del tejido adiposo subcutáneo. Adicionalmente, los productos del tejido adiposo visceral tienen acceso directo al hígado. El tejido adiposo cumple una importante función en la regulación del metabolismo intermediario. Cuando se produce la ingestión de un exceso de calorías, el tejido adiposo esterifica los ácidos grasos libres (AGL) y los almacena en forma de triglicéridos.

Con el descubrimiento de la leptina en 1994 por el grupo de Friedman⁷ se hizo claro que el tejido adiposo estaba lejos de ser un tejido con la función única de almacenar el exceso de calorías ingeridas. La leptina es una citoquina adipocitaria con acción adipostática que aumenta con la sobrecarga de triglicéridos y que actúa en el cerebro disminuyendo la ingesta y aumentando el gasto calórico.

La leptina es una adipocitoquina de 16 kDa, que es secretada principalmente por el comportamiento adipocitario subcutáneo en forma proporcional a la energía almacenada en forma de triglicéridos. Se ha descrito también su sín-

tesis en otros tejidos como el estómago, la placenta y la mama; además, la leptina se sintetiza en los folículos ováricos.

Su secreción es estimulada por insulina, glucocorticoides, estrógenos y citoquinas pro-inflamatorias, incluyendo el factor de necrosis tumoral α (TNF α). Si bien inicialmente se la consideró como una hormona adipostática con funciones primariamente orientadas a inhibir el apetito y aumentar el gasto calórico, ahora se sabe que sus acciones son mucho más complejas. La leptina tiene varios receptores de membrana específicos incluyendo los Ob-Rb (con una prolongación citoplasmática capaces de activar la vía JAK-STAT al igual que las citoquinas clase I) en el hipotálamo y en otras regiones cerebrales que controlan la ingesta y el balance energético. Se sostiene que la leptina disminuye la expresión hipotalámica de los péptidos orexigénicos como el neuropéptido y (NPY) la hormona concentrada de melanina (MCH) y la proteína relacionada con Agouti (AgRP)¹¹, mientras que estimula la expresión de los péptidos anorexigénicos, tales como α -MSH y CART. La leptina, además, estimula el eje gonadal y el tiroideo, a la vez que inhibe el eje adrenal, incluyendo la inhibición directa de la síntesis de glucocorticoides.

LEPTINA Y RESISTENCIA INSULÍNICA

La leptina, descubierta en 1994 por Zhang, es una proteína de 167 aminoácidos que controla la expresión de diversos neuropéptidos implicados en la regulación de la ingesta y el gasto calórico⁷.

Es probable que en nuestra especie la hiperleptinemia asociada a la obesidad tenga un escaso o nulo efecto central sobre el hipotálamo (insulino-sensibilización) y que predominan los efectos periféricos (insulino-resistencia).

Efectivamente, la obesidad humana se caracteriza por su relativa resistencia central a la leptina, lo que se explicaría en parte por una dificultad de esta citoquina para pasar al cerebro (sistema de transporte saturable). Los efectos periféricos de la leptina en cambio, estarían aumentados en proporción a la obesidad.

CITOQUINAS PRO-INFLAMATORIAS

Las dos más relevantes son el factor de necrosis tumoral α (TNF α) y la interleucina 6 (IL-6), pero incluyen el factor de crecimiento de transformación β (TGF β) y los receptores solubles de TNF α .

En el tejido adiposo humano los niveles de TNF α y su ARN mensajero se correlacionan positivamente con el grado de obesidad y de hiperinsulinemia y caen con la baja de peso⁸.

Posteriormente, se ha descrito una gran cantidad de mecanismos por los cuales el $\text{TNF}\alpha$ mediaría la resistencia insulínica de la obesidad, como se enumera⁹:

- 1 Aumento de la lipólisis y de los ácidos grasos libres (FFA) circulantes.
- 2 Disminución de los transportadores de glucosa GLUT-4.
- 3 Disminución de la síntesis del receptor insulínico y de su sustrato, IRS-1.
- 4 Inhibición aguda del transporte de glucosa.
- 5 Inhibición de la síntesis y/o función de los receptores PPAR γ .
- 6 Inhibición de la autofosforilación del receptor insulínico o de la fosforilación en tirosinas del IRS-1.
- 7 Aumento de la fosforilación del IRS-1 en serinas o treoninas, disminuyendo su actividad.

Actualmente se cree que el $\text{TNF}\alpha$ es sólo uno de los factores que median la resistencia insulínica de la obesidad y que su acción es más bien autocrina y paracrina que endocrina. Vale decir, la secreción de $\text{TNF}\alpha$ por los adipositos ubicados entre las células musculares (grasa extramiocelular) actuaría sobre los mismos adipositos (acción autocrina), así como en los miocitos vecinos (acción paracrina), disminuyendo su captación de glucosa mediada por insulina.

Esto explica que sea la expresión adipocitaria de $\text{TNF}\alpha$ y no sus niveles circulantes la más estrechamente asociada a resistencia insulínica ($r = 0,42$) en nuestra especie, al revés de lo que sucede con IL-6 (acción endocrina), en que son sus niveles circulantes más que su expresión adipocitaria los asociados más estrechamente ($r = 0,71$) a resistencia insulínica⁹.

INTERLEUQUINA-6 (IL-6)

Esta citoquina es producida por muchos tipos distintos de células, incluyendo las del sistema inmune y los adipositos. La mayor parte de sus efectos se llevan a cabo a distancia, por lo que se le ha llamado la citoquina endocrina¹⁴. Se ha calculado que un tercio de la IL-6 es producida por el tejido adiposo. Su producción es estimulada por catecolaminas e inhibida por estrógenos y glucocorticoides. Es la citoquina responsable del incremento de los niveles circulantes de los reactantes hepáticos de fase aguda (ejemplo: Proteína C reactiva, fibrinógeno, amiloide sérico A).

HORMONAS ESTEROIDEAS

El tejido adiposo no es capaz de sintetizar esteroides de nuevo, pero tiene la maquinaria enzimática para transformar precursores esteroides circulantes, particularmente los producidos en la corteza suprarrenal.

CORTISOL

La isoenzima 1 de la 11 β hidroxilasa se expresa en los pre-adipocitos del omento, donde cataliza la conversión de la cortisona circulante inactiva a cortisol activo¹². El cortisol generado localmente actúa en forma paracrina sobre los adipocitos, estimulando la lipoproteína lipasa (LLP) en forma sinérgica con la insulina y estimulando la hormona luteinizante (LH) en forma antagónica con la insulina. La obesidad visceral se asocia entonces por este mecanismo a un alto recambio de triglicéridos en los adipocitos (lipólisis y lipogénesis elevadas) de ese depósito, determinando tasas elevadas de entrega de FFA a la circulación portal, lo que induce resistencia insulínica por los mecanismos ya mencionados.

ESTRONA

Los pre-adipocitos del tejido graso tienen la capacidad de aromatizar la androstenediona a estrona (aromatasa FSH-independiente). La expresión de la aromatasa en estas células estromales es regulada por las citoquinas Clase I – IL-11 e IL-6, factor inhibidor de leucemia y oncostatina M y el $\text{TNF}\alpha$, en presencia de glucocorticoides secretados por los adipocitos maduros¹³. La diferenciación adipocitaria de los pre-adipocitos se acompaña de la pérdida de la expresión de aromatasa y de la adquisición de nuevos marcadores como son la LLP, el receptor insulínico y el transportador de glucosa GLUT-4. La zona adiposa con mayor expresión de aromatasa es el compartimiento fémoro-glúteo. Con la expansión del tejido adiposo aumentan los niveles circulantes de IL-6 y de $\text{TNF}\alpha$ que, secretados por los adipocitos maduros, son capaces de estimular la expresión de aromatasa de los pre-adipocitos del tejido adiposo. Estas células estromales en mujeres obesas sobre-expresan la aromatasa, y su diferenciación adipocitaria se encuentra inhibida por el $\text{TNF}\alpha$ adipocitario. Se ha postulado que la aromatasa constituye un marcador del fenotipo indiferenciado de las células estromales del tejido adiposo¹³.

ANGIOTENSINÓGENO Y ANGIOTENSINA II

A pesar que la insulina inhibe la producción de angiotensinógeno en los adipocitos, la expansión del tejido adiposo en la obesidad asocia niveles circulantes elevados de angiotensinógeno y angiotensina II, lo que podría explicar la génesis de la hipertensión en los obesos.

INHIBIDOR 1 DEL ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO (PAI-1)

El PAI-1 es secretado en exceso por los adipocitos en los obesos. La cantidad de grasa visceral predice los niveles circulantes de PAI-1. El PAI-1 inhibe la activación del plasminógeno, lo que implica una acción pro-coagulante, en tanto inhibe la disolución de la fibrina por la plasmina. Tanto la insulina como el $\text{TNF}\alpha$ y el TGF β estimulan su síntesis.

RESISTINA

La aminoración de la resistencia insulínica por las tiazolidíndionas podría deberse a la modificación inducida por estas drogas en la síntesis y secreción de un factor adipocitario. Los investigadores pesquisaron los genes que, inducidos durante la diferenciación adipocitaria, eran inhibidos al exponer los adipocitos maduros a estas drogas. Esto les llevó al descubrimiento de una proteína a la que llamaron resistina¹⁵. Esta proteína circula en el suero y se eleva notablemente en la obesidad. Su inmunoneutralización reduce la glicemia y mejora la acción insulínica en ratones con diabetes mellitus tipo 2. Por el contrario, la administración de la proteína recombinante deteriora la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad insulínica en ratones normales. La resistina se codifica en el cromosoma 19 en nuestra especie y sus niveles se elevan con la realimentación después del ayuno. Se supone que la resistina tiene acciones autocrinas sobre el adiposo y se especula acciones paracrinas y endocrinas en el músculo, hígado y cerebro, pero aún no se conocen sus receptores o mecanismos de acción.

ADIPONECTINA

Recientemente en 1995, el grupo de Lodish del MIT describió una nueva proteína exclusivamente sintetizada por los adipocitos y llamada de distintas maneras por los distintos grupos que la describieron: Acrp30 (Adipocyte Complement Related Protein of 30kDa, Scherer¹⁶, apM1 (Adipose Most Abundant Gene Transcript-1, Maeda¹⁷, AdipoQ (Hu, 1996) y adiponectina¹⁸. Se trata de una adipocitoquina al igual que la leptina, el TNF α , la IL-6, el PAI-1 y la adiposina (complemento D) de 247 aminoácidos en nuestra especie, con una alta homología estructural con los colágenos VIII y X, el complemento C1q y el TNF α . La proteína circula en cantidades importantes en el suero (5-10 mg/dl) y en agudo contraste con las otras adipocitoquinas, estos niveles caen en obesos y en diabéticos tipo 2. El gen que codifica la proteína se encuentra en el locus 27 del brazo largo del cromosoma 3 (3q27).

La adiponectina tendría efectos antiinflamatorios, ya que inhibe la proliferación de precursores mielomonocíticos y la actividad fagocitaria de los macrófagos, así como su producción de TNF α ¹⁹. Aparte de inhibir la síntesis de TNF α , esta proteína se une al colágeno de la íntima en el endotelio lesionado de aorta humana, donde inhibe en forma dosis-dependiente la adhesión celular inducida por esta última citoquina²⁰, posiblemente a través de inhibir la expresión de las múltiples moléculas de adhesión vía NF-kB²¹. Todo lo anterior hace emerger un cuadro compatible con un importante papel anti-aterosclerótico para la adiponectina.

PORCIÓN GLOBULAR DE LA ADIPONECTINA (GACRP30)

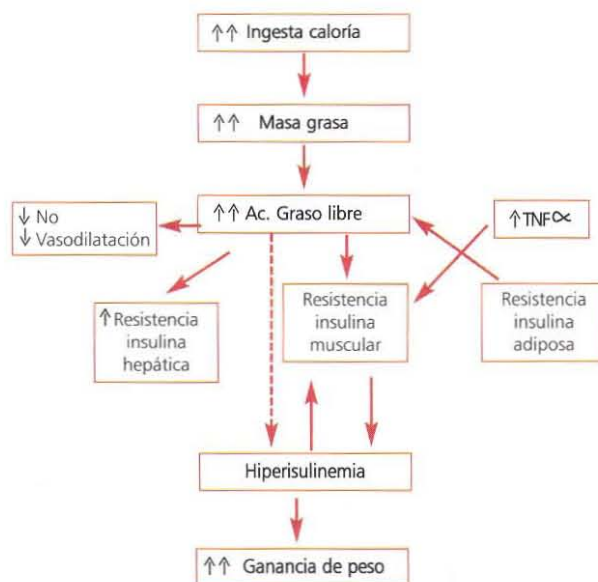
Como derivado proteolítico de la adiponectina, el grupo de Lodish en el MIT desarrolló un fragmento (aminoácidos 104-247) que contiene el dominio globular del extremo carboxilo-terminal de la proteína, postulando que la proteína completa sería un precursor inactivo al igual que otras proteínas de la cascada de activación del complemento. El fragmento obtenido por digestión proteolítica de la adiponectina llamado gAcrp30 fue usado para estudiar su efecto sobre los niveles elevados de ácidos grasos circulantes (AGC) después de una comida rica en grasa o después de inyectar Intralipid en ratones. En estas condiciones el gAcrp30 redujo en forma significativa los elevados niveles de AGC, lo que fue causado en parte por un agudo aumento de la oxidación de AGC en las mitocondrias del músculo.

ÁCIDOS GRASOS LIBRES (AGL)

Los datos más convincentes que permiten entender el mecanismo en virtud al cual el tejido adiposo causa resistencia a la insulina son los relacionados con los AGL (Figura N° 04), de los cuales se ha demostrado que interfieren con el efecto de la insulina de manera que disminuyen el metabolismo de la glucosa. Hace más de 35 años, Randle³ propuso que el metabolismo de los AGL da lugar a un incremento del citrato intracelular y que los niveles elevados de citrato ocasionan una inhibición de la enzima glucolítica fosfofructoquinasa y, por ende, una reducción de la glucólisis estimulada por insulina.

FIGURA N° 04

Relación entre la ingesta calórica e incremento de AGL



Datos recientes con el uso de tecnología de resonancia magnética nuclear, la cual permite estudiar *in vivo* el metabolismo de la glucosa y los AGL en seres humanos así como en animales de experimentación, han demostrado que los AGL inhiben la cascada de acción de la insulina y bloquean el efecto de la insulina sobre la translocación de los transportadores de glucosa GLUT-4 desde los sitios de almacenamiento intracelular hacia la membrana plasmática, con lo cual disminuye el transporte de glucosa mediado por insulina hacia el interior de la célula.

Los estudios realizados en seres humanos, a diferencia de los hechos en roedores, no han conseguido arrojar ninguna evidencia de que el $\text{TNF}\alpha$ cumpla alguna función en la patogénesis de la resistencia a la insulina. Estos datos no excluyen la existencia de un efecto paracrino del $\text{TNF}\alpha$ en el bloqueo de la acción de la insulina en músculo esquelético, como el que podrían ejercer adipositos entremezclados con los haces musculares.

El tejido adiposo libera varias proteínas que podrían tener efectos sobre la acción de la insulina en el músculo esquelético. En un principio se informó que la resistina, una

proteína sintetizada y liberada por el tejido adiposo de los roedores, puede existir en niveles elevados en la resistencia a la insulina. Los anticuerpos contra la resistina redujeron la resistencia a la insulina, siendo que la administración de resistina ocasionó resistencia a la insulina en roedores. Sin embargo, informes posteriores originados en estudios más recientes dicen haber encontrado los efectos opuestos e incluso otros datos hacen la resistencia a la insulina en los seres humanos²⁶. Las concentraciones plasmáticas de la Adiponectina, una proteína plasmática específica del tejido adiposo, se encuentran reducidas en los individuos obesos y en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Los niveles en los seres humanos se correlacionan estrechamente con el grado de resistencia a la insulina, la magnitud de la hiperinsulinemia y el diámetro de cintura. Se afirma que la hipoadiponectinemia es aterogénica y disminuye la acción de la insulina. Está claro que se necesita mucha más información para definir el papel, si es que hay alguno, que los agentes de este tipo desempeñan en el desarrollo de la resistencia a la insulina en los seres humanos.

*Ph.D., M.D. Isaac Crespo Retes
Facultad de Medicina Humana
Universidad de San Martín de Porres*