

# Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y metabolismo tisular

B.E. MARTÍNEZ DE MORENTIN, M.C. RODRÍGUEZ  
Y J.A. MARTÍNEZ

*Departamento de Fisiología y Nutrición. Universidad de Navarra. Pamplona. España.*

El síndrome metabólico recibe una gran atención sanitaria debido al elevado número de personas que lo sufren y que presentan un alto riesgo de padecer diversas complicaciones metabólicas (diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, etc.). Los criterios de diagnóstico, descritos por diferentes comités y organismos, normalmente son: alteración de la regulación de la glucemia, resistencia a la insulina, obesidad abdominal, alteración del metabolismo lipídico e hipertensión arterial. La prevalencia del síndrome metabólico, según el Grupo Europeo para el estudio de la Resistencia a la Insulina, se ha estimado para la población europea caucásica en un 16%. Asimismo, existen varias técnicas para determinar la resistencia a la insulina: técnica del *clamp*, el modelo mínimo del metabolismo de la glucosa y el test de supresión de la insulina. Por otra parte, el modelo HOMA es un modelo matemático sencillo aplicable a estudios epidemiológicos. Los individuos con este síndrome presentan hiperinsulinismo, lo que determina adaptaciones y alteraciones que afectan al metabolismo de la glucosa y ácidos grasos en diferentes órganos como el tejido adiposo, el hígado y el músculo esquelético.

## METABOLIC SYNDROME, INSULIN RESISTANCE AND TISSUE METABOLISM

**The metabolic syndrome (MS) is receiving considerable attention from the health sector, not only because of the number of patients suffering from this disorder, but also because of its association with a number of metabolic disturbances (type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, etc.). The diagnostic criteria, defined by various committees and international organizations, are alterations in glucose homeostasis, insulin resistance, abdominal obesity, impaired lipid profile, and hypertension. According to the European Group for the Study of Insulin Resistance, the current prevalence of insulin resistance in European Caucasians is approximately 16%. Several methods have been devised to assess insulin resistance: the clamp technique, the minimal model of glucose metabolism, the insulin suppression test, and homeostasis model assessment, which is based on a mathematical model that can be applied to epidemiological studies. Patients with MS often show signs of hyperinsulinemia, which has metabolic implications affecting glucose and lipid metabolism in various organs such as adipose tissue, liver, and skeletal muscle.**

*Key words:* Metabolic syndrome, Insulin resistance, Adipocyte, Liver, Skeletal muscle.

## INTRODUCCIÓN

Las primeras observaciones clínicas sobre el síndrome metabólico corresponden a los trabajos publicados en la década de 1920 por el médico sueco Eskyl Kylin<sup>1</sup> y el español Gregorio Marañón<sup>2</sup>, quienes encontraron en algunos de sus pacientes una asociación entre hipertensión arterial y diabetes mellitus. Posteriormente Reaven, en 1988, definió como síndrome metabólico o síndrome X a una serie de factores de riesgo coronario que incluían cierto grado de intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hipertensión arterial y un perfil lipídico anormal (aumento de triglicéridos y un descenso de lipoproteínas de alta densidad [HDL])<sup>3</sup>. Más tarde han ido añadiéndose a este síndrome otras alteraciones, como la obesidad

Correspondencia: J. Alfredo Martínez.  
Departamento de Fisiología y Nutrición.  
Edificio de Investigación. Universidad de Navarra.  
Irunlarrea, s/n. 31008 Pamplona. España.  
Correo electrónico: jalfmtz@unav.es

Manuscrito recibido el 10-1-2003; aceptado para su publicación el 19-5-2003.

*Palabras clave:* Síndrome metabólico.  
Resistencia a la insulina. Adipocito. Hígado.  
Músculo esquelético.

**TABLA 1. Criterios de diagnóstico del síndrome metabólico según la OMS (1998)**

Parámetros principales	Definición/criterios
Alteración de la regulación de la glucosa	Glucemia en ayunas >110 mg/dl y/o 2 h postcarga $\geq$ 140 mg/dl
Resistencia a la insulina	Captación de glucosa por debajo del percentil 25 en clamp euglicémico-hiperinsulinémico
Otros parámetros	Definición/criterios
Hipertensión arterial	Presión arterial $\geq$ 140/90 mg/dl
Dislipemia	Triglicéridos $\geq$ 150 mg/dl y/o colesterol HDL < 35/39 mg/dl en varón/mujer
Obesidad	Índice cintura/cadera > 0,9/0,85 en varón/mujer y/o IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>
Microalbuminuria	Excreción urinaria de albúmina $\geq$ 20 $\mu$ g/min

**TABLA 2. Criterios de diagnóstico del síndrome metabólico según el ATP III (2001)**

1 Obesidad abdominal: circunferencia abdominal >102 cm en varones y > 88 cm en mujeres;
2 Hipertrigliceridemia: $\geq$ 150 mg/dl (1,69 mmol/l);
3 HDL-Colesterol: < 40 mg/dl (1,04 mol/l) en varón y < 50 mg/dl (1,29 mol/l) en mujer;
4 Presión arterial: $\geq$ 130/85 mmHg;
5 Glucemia basal en ayunas: $\geq$ 110, mg/dl (6,1 mmol/l).

**TABLA 3. Criterios de clasificación del síndrome metabólico según la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (2002)**

Criterios mayores
Resistencia a la insulina (medida por hiperinsulinemia dependiente de los niveles de glucosa)
Acantosis <i>nigricans</i>
Obesidad abdominal (circunferencia cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres)
Dislipemia (colesterol HDL < 45 mg/dl en mujeres, colesterol HDL < 35 mg/dl en varones, o triglicéridos > 150 mg/dl)
Hipertensión
Intolerancia a la glucosa en ayunas o diabetes mellitus tipo 2
Hiperuricemia
Criterios menores
Hipercoagulabilidad
Síndrome del ovario poliquístico
Disfunción vascular endotelial
Microalbuminuria
Enfermedad cardíaca coronaria

abdominal<sup>4</sup>, la existencia de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas<sup>5</sup>, el incremento de las concentraciones de ácido úrico<sup>6</sup>, la elevación de las concentraciones del factor inhibidor del plasminógeno-1 (PAI-1)<sup>7</sup> y el descenso de los niveles de adiponectina<sup>8</sup>.

A lo largo del tiempo se han empleado diferentes términos para referirse a este síndrome: síndrome X, cuarteto de la muerte, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome dismetabólico cardiovascular, síndrome múltiple dismetabólico o, simplemente, síndrome metabólico. La Organización Mundial de la Salud (OMS) propone en 1998 sus criterios de clasifi-

cación<sup>9</sup>, según los cuales, para poder hacer el diagnóstico de síndrome metabólico, deben existir al menos uno de los dos parámetros principales y dos de los restantes (tabla 1).

La gran trascendencia del síndrome metabólico estriba en que las personas que lo padecen presentan un riesgo elevado de sufrir enfermedades cardiovasculares y diabetes. Por ello, la National Cholesterol Education Program (NCEP) lo definió en 2001 en el ATP III (Adult Treatment Panel III)<sup>10</sup> por la presencia de tres o más de los criterios enunciados (tabla 2).

En las últimas clasificaciones del síndrome metabólico se ha incorporado, como uno de los criterios definitorios, la obesidad de predominio abdominal. La distribución de grasa corporal permite distinguir dos tipos de obesidad: abdominal o androide y femoroglútea o ginoide<sup>11</sup>. Esta clasificación se relaciona con el síndrome metabólico, puesto que el fenotipo abdominal implica un mayor depósito de grasa en el ámbito visceral y, por tanto, un mayor riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y dislipemia. Estudios epidemiológicos han demostrado que un índice cintura/cadera mayor de 1,0 en varones y de 0,90 en mujeres se correlaciona con la resistencia a la insulina, hiperinsulinismo secundario y enfermedad cardiovascular<sup>12</sup>. Por tanto, la grasa de predominio abdominal incrementa el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y de enfermedad coronaria<sup>13</sup>.

Además, otro estudio ha revelado que la obesidad abdominal y la hipertrofia de los adipocitos, junto con el péptido C y el TNF- $\alpha$  plasmáticos, se asocian positivamente con la alteración de las lipoproteínas característica del síndrome metabólico, mientras que los esteroides sexuales y la proteína transportadora de hormonas sexuales parecen desempeñar un papel protector respecto del perfil lipídico<sup>14</sup>. La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC), en agosto de 2002, extendió el concepto de resistencia a la insulina a otros componentes, como el síndrome del ovario poliquístico, el hígado graso de origen no alcohólico o la acantosis *nigricans* (tabla 3)<sup>15</sup>.

Los pacientes con síndrome metabólico presentan mayor riesgo aterogénico y mayores posibilidades de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad coronaria. En este sentido, en un estudio realizado en 1.209 varones finlandeses de mediana edad que fueron seguidos durante 11 años, el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular y mortalidad general fue significativamente más elevado en los que presentaban síndrome metabólico<sup>16</sup>. La etiología de este síndrome es multifactorial, y la genética y los factores medioambientales (estrés crónico, inactividad física, dieta, tabaco) desempeñan un papel muy importante. Así, los factores determinantes del síndrome metabólico se han establecido en un 39% para la obesidad, un 25% para el perfil lipídico, un 11% para la presión arterial y un 10% para la intolerancia a la glucosa<sup>17</sup>.

La prevalencia de este síndrome, según el Grupo Europeo para el estudio de la Resistencia a la Insulina

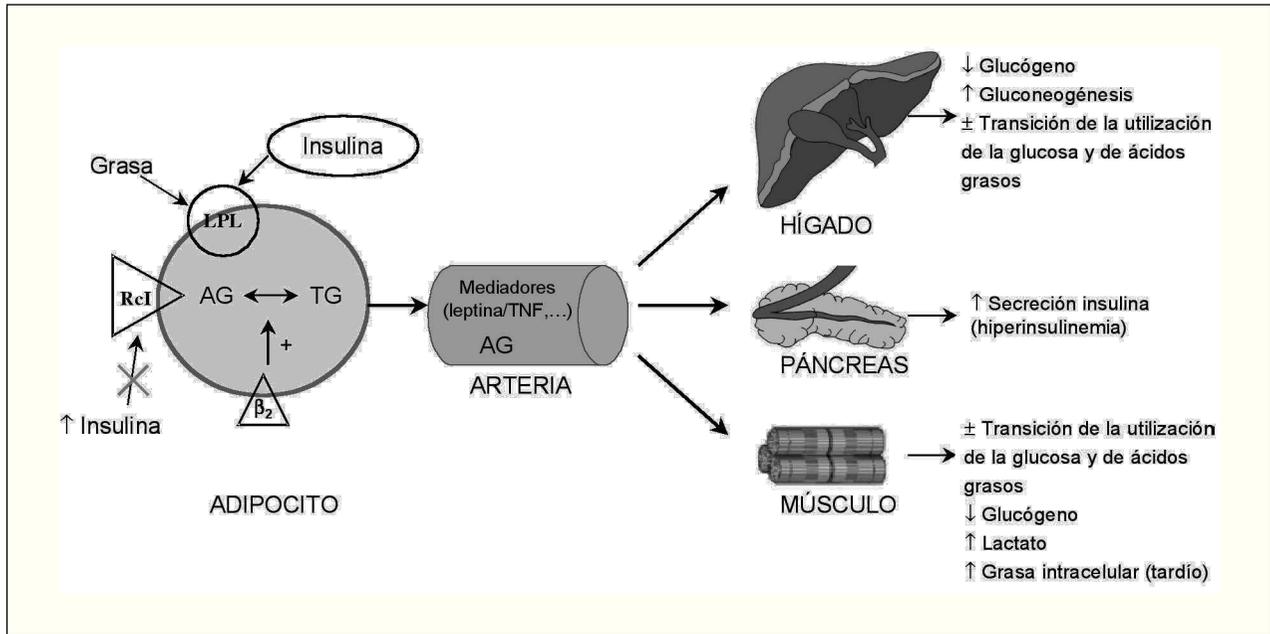


Fig. 1. Mecanismos y procesos metabólicos asociados a la resistencia a la insulina en hígado, músculo y tejido adiposo. AG: ácidos grasos;  $\beta_2$ : receptores adrenérgicos  $\beta_2$ ; LPL: lipoproteinlipasa;  $R_cI$ : receptor de insulina; TG: triglicéridos; TNF: factor de necrosis tumoral.

(EGIR), es aproximadamente del 13% para los europeos y del 15,5% para los españoles, utilizando los mismos criterios de definición<sup>18</sup>.

## RESISTENCIA A LA INSULINA

El nexo de unión entre las diferentes manifestaciones del síndrome metabólico se ha atribuido a la resistencia a la insulina, mientras que el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad coronaria se postulan como alteraciones secundarias. El concepto de resistencia a la insulina fue introducido hacia 1936<sup>19</sup>, considerando que es uno de los marcadores tempranos del síndrome metabólico y que su determinación podría ser útil para la detección temprana de los pacientes con riesgo cardiovascular.

La resistencia a la insulina se define como la disminución de la capacidad de la insulina para producir la respuesta fisiológica sobre el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. Como consecuencia, hay un incremento de la secreción de insulina con el fin de compensar la anterior situación, dando lugar a un hiperinsulinismo, que puede ser compatible con una glucemia plasmática normal. Cuando este mecanismo compensador resulta insuficiente se desarrolla la intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2. Hasta la década de 1960 algunos estudios habían relacionado la resistencia a la insulina con personas obesas que mostraban una diabetes avanzada. Posteriormente este concepto se amplió, ya que algunos autores encontraron personas no diabéticas, pero obesas, que presentaban cierta resistencia a la acción de la insulina<sup>20</sup>.

Asimismo, esta resistencia a la insulina puede ser el mecanismo etiopatogénico común que conduce a otras alteraciones que suponen factores de riesgo cardiovascular, como son las alteraciones en el metabolismo lipídico (aumento de triglicéridos, disminución de HDL) y la hipertensión arterial<sup>21</sup>. Además, la hiperinsulinemia puede aumentar la presión arterial por diferentes mecanismos, como son el aumento de la reabsorción tubular renal de sodio, la activación del sistema nervioso adrenérgico, la proliferación de células musculares lisas, la alteración de la función endotelial y las alteraciones del intercambio iónico transmembrana<sup>22</sup>. Sin embargo, la relación entre resistencia a la insulina e hipertensión arterial continúa siendo controvertida<sup>23</sup>. Además, estudios recientes indican que la proinsulina podría ser un mejor predictor de riesgo de enfermedad coronaria que la insulina<sup>24</sup>.

Existen diferentes métodos para valorar la resistencia a la insulina:

1. Técnica del *clamp* o pinza euglicémica hiperinsulinémica<sup>25</sup>, que consiste en inyectar por vía intravenosa una dosis de insulina fija y predeterminada, y una infusión variable de glucosa suficiente para lograr valores normales durante toda la prueba. La desventaja es que requiere instrumental sofisticado, personal entrenado y varias horas de estudio. Además, al finalizar la prueba el paciente debe ser supervisado para evitar la hipoglucemia. Esta técnica aporta información sobre la cantidad de glucosa metabolizada por los tejidos periféricos.

2. Modelo mínimo aproximado del metabolismo de la glucosa<sup>26</sup>, en el que se requieren dos vías intravenosas, una para administrar un bolo de glucosa al 50% y

otra en la que se toman muestras durante cuatro horas para determinar glucosa e insulina. Con estos datos, se aplican diferentes ecuaciones para calcular los índices de sensibilidad a la insulina y efectividad de la glucosa. Una limitación de este estudio es que requiere una discreta respuesta insulínica y, por tanto, la prueba no es válida en personas con deficiente secreción de insulina.

3. Test de supresión de la insulina<sup>27</sup>, que consiste en administrar una infusión de glucosa e insulina. También se administra somatostatina, con el fin de inhibir la secreción endógena de insulina.

4. Test de tolerancia a la insulina modificado<sup>28</sup>, en el cual se inyecta un bolo de insulina intravenoso en ayunas. En esta prueba se realizan controles seriados de la glucemia previamente a la infusión y durante los 15 min posteriores; aparece un descenso de la glucemia como consecuencia de la insulina, puesto que otros mecanismos de regulación de la glucosa, como la hormona del crecimiento, el cortisol o las catecolaminas, aún no se han activado. Es un método de fácil aplicación y económico, pero que no se utiliza normalmente en clínica puesto que existe el riesgo de una brusca descompensación metabólica.

5. HOMA (*homeostasis model assessment*), un modelo basado en datos fisiológicos obtenidos de experimentos y formulaciones matemáticas que describen las relaciones entre la glucosa y la insulina<sup>29</sup>. Consiste en calcular la relación de la insulinemia basal y la glucemia medidas en condiciones basales y ajustadas por una constante. Es un procedimiento sencillo, barato y no invasivo, por lo que resulta muy ventajoso, pero presenta una gran variabilidad y unos índices de sensibilidad todavía difíciles de interpretar y comparar.

Índice HOMA = insulina en ayunas ( $\mu\text{U/ml}$ )  $\times$  glucosa en ayunas ( $\text{mmol/l}$ )/22,5

6. CIGMA (*continous infusion of glucose with model assessment*) es otro modelo matemático alternativo al HOMA, donde se evalúan las concentraciones de glucosa e insulina en ayunas<sup>30</sup>. En este método se administra una infusión continua de glucosa que se mantiene durante 1 h, tomándose tres muestras de glucosa e insulina en los últimos 10 min. Al término de la prueba se realiza también una prueba de glucosuria. Es un método sencillo y económico, pero, como el modelo anterior, es también de difícil comparación e interpretación.

Por otra parte, existen otros indicadores indirectos de valoración de la resistencia a la insulina, como la determinación de los niveles sanguíneos de proteína C reactiva (PCR), ácidos grasos, glicerol etc.<sup>14</sup>. La mejora de la detección del síndrome de la resistencia a la insulina basado en el test de la sobrecarga de glucosa a las 2 h es una de las prioridades de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos<sup>15</sup>.

## RESISTENCIA A LA INSULINA Y TEJIDO ADIPOSO

El tejido adiposo, el músculo, el hígado y el páncreas contribuyen significativamente a la regulación de la glucemia y el metabolismo de ácidos grasos<sup>31</sup>. El trastorno inicial de resistencia a la insulina parece centrarse en el adipocito y consiste en una incapacidad para continuar almacenando ácidos grasos, secundaria a una predisposición genética, alteraciones dietéticas, etc. (fig. 1). En este contexto, el adipocito debe ser considerado como un órgano secretor, y alguna de las sustancias y hormonas liberadas por él podrían participar en la resistencia a la insulina<sup>32</sup>.

En condiciones normales, los triglicéridos circulantes se acumulan en el adipocito una vez que han sido previamente desdoblados en ácidos grasos gracias a la acción de la lipoproteinlipasa<sup>33</sup>. Esta enzima, que se encuentra en las paredes capilares del tejido adiposo, es estimulada por la insulina, aunque existen algunas evidencias de que en los obesos puede presentar cierta resistencia a la insulina a medio y largo plazo<sup>24,34</sup>, reduciendo la entrada de ácidos grasos en el adipocito.

La liberación al torrente circulatorio de ácidos grasos en personas obesas es, por unidad de masa grasa, menor que en delgados, puesto que se ve influida por la hiperinsulinemia que existe en estos sujetos, aunque en obesos, como resultado de que el total de masa grasa está incrementado, hay un aumento de concentración de ácidos grasos en plasma. Este incremento de ácidos grasos en el torrente circulatorio puede llegar a ser muy relevante en períodos posprandiales y, a pesar de las altas concentraciones de insulina en plasma, no puede controlarse una salida elevada de estos ácidos grasos a la circulación sanguínea<sup>35</sup>, ni su depósito como triglicéridos en el tejido adiposo. Como consecuencia, en los obesos hay una prolongada permanencia de los ácidos grasos procedentes de la dieta en el torrente circulatorio. Estos ácidos grasos pueden inducir resistencia a la insulina en otros tejidos diferentes del tejido adiposo<sup>36</sup>. Por tanto, el incremento de la biodisponibilidad de ácidos grasos en el plasma conduce inicialmente a su utilización por parte de músculo esquelético, a expensas de una disminución en el consumo de glucosa, mientras que en el hígado resultan un potente estímulo para la producción de glucosa (gluconeogénesis)<sup>37,38</sup>. Además los niveles mantenidos de ácidos grasos a largo plazo pueden llegar a ser tóxicos para las células  $\beta$  pancreáticas, con lo que quedaría establecida la relación entre obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2<sup>39,40</sup>.

### Factor de necrosis tumoral

Otra sustancia que puede desempeñar un papel importante en la fisiopatología de la resistencia a la insulina es el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ). Esta molécula fue identificada en 1985 por Old<sup>41</sup>, y estudios posteriores la consideraron como una citocina in-

ductora de la respuesta inflamatoria<sup>42</sup>. Recientemente se ha comprobado que hay expresión y síntesis en otros tejidos, como en el músculo esquelético, el músculo cardíaco y el adipocito<sup>43,44</sup>. Aparte de sus efectos en el sistema inmunitario, también se han comprobado acciones en el ámbito periférico<sup>45</sup>. Así, en el adipocito es capaz de inhibir la actividad y la expresión de la lipoproteín lipasa, por lo que podría desempeñar un papel en la obesidad, puesto que su expresión se relaciona inversamente con la actividad de ésta.

El TNF- $\alpha$  es, además, capaz de disminuir la función de la insulina *in vitro*, a través de la fosforilación en serina del receptor de la insulina. Esta fosforilación inhibe la actividad de la tirosinasa asociada al receptor, con el consiguiente bloqueo de la cascada de señalización<sup>46</sup>.

En otros estudios realizados en humanos obesos y afectados de diabetes mellitus tipo 2, la administración de anticuerpos anti-TNF no permitió apreciar ninguna mejoría significativa de la sensibilidad a la insulina o del control glucémico<sup>47</sup>. Por otra parte, estudios *in vivo* demuestran que, aunque la expresión del TNF- $\alpha$  está aumentada en el tejido adiposo en obesos, no lo está en la circulación sanguínea. Las evidencias de que exista una relación entre la expresión de este factor y la resistencia a la insulina son débiles<sup>48</sup>, excepto en los casos de obesidad mórbida<sup>49</sup>.

### Adiponectina

La adiponectina es otra de las proteínas producidas por el adipocito, también llamada AdipoQ o Acrp30 (*adipocyte complement related protein*). Esta molécula está relacionada con las proteínas del complemento y se ha encontrado que inhibe *in vitro* la proliferación de las células del músculo liso vascular<sup>50</sup>.

La presencia de esta proteína en plasma fue descubierta en 1999, demostrándose que la concentración de adiponectina es paradójicamente más baja en obesos que en delgados<sup>51</sup>. Asimismo, se comprobó que sus niveles eran más bajos en diabéticos<sup>52</sup>, en mujeres y especialmente en pacientes con enfermedad coronaria. También está demostrado que en pacientes obesos (tanto diabéticos como no) que fueron sometidos a una reducción de un 10% de su índice de masa corporal (IMC), los niveles de adiponectina se elevaron significativamente, mientras que un descenso en los niveles de adiponectina en plasma están más estrechamente relacionados con la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, que con el grado de adiposidad y de tolerancia a la glucosa<sup>53</sup>. La conexión entre los niveles de adiponectina y resistencia a la insulina está confirmada por datos indirectos, obtenidos con tratamiento con tiazolidinedionas (TZD), que son fármacos sensibilizantes a la insulina que mejoran la resistencia a ésta y descienden los niveles de glucemia y de insulina en plasma. La administración de estos fármacos, tanto en personas resistentes a la insulina como en modelos de roedores, produce un incremento significativo de la concentración de adiponectina<sup>54-56</sup>. Por

tanto, se establece una relación inversa entre la resistencia a la insulina y los niveles de adiponectina que sugiere que esta proteína desempeña un cierto papel en la sensibilidad a la insulina, aunque su importancia todavía no esté totalmente definida<sup>57</sup>.

### Resistina

Otra proteína segregada por los adipocitos y que también puede estar relacionada con la resistencia a la insulina es la resistina, descrita por Steppan et al<sup>58</sup> en 2001. Esta hormona se encuentra aumentada en roedores resistentes a la insulina, con obesidad genética o inducida por la dieta, y se ha sugerido que en estas condiciones es capaz de reducir el transporte de glucosa en los adipocitos. Asimismo, estudios recientes en humanos, demuestran que los niveles de ARNm de la resistina están elevados en el tejido adiposo abdominal. Por tanto, esto podría evidenciar la relación de esta proteína con la resistencia a la insulina<sup>59</sup>. Por el contrario, otros estudios, como el realizado en ratas con sobrepeso sometidas a una dieta alta en grasa y a las que se administró un agonista adrenérgico  $\beta_3$ , ponen en duda este papel<sup>60</sup>. Estos roedores presentaron una mayor expresión de ARNm de resistina en tejido adiposo y, sin embargo, una menor ganancia de peso que otros roedores con sobrepeso sometidos a la misma dieta. También la resistina podría explicar el efecto antidiabético de las TZD. Estos fármacos se unen a los receptores PPAR  $\gamma$ , muy abundantes en los adipocitos, y provocan un descenso de esta proteína<sup>61</sup>. En general, la justificación de la resistina como nexo de enlace entre la resistencia a la insulina y la obesidad es actualmente objeto de controversia<sup>61</sup>.

### Leptina

La leptina, descubierta en 1994 por Zhang et al<sup>62</sup>, es un péptido de 167 aminoácidos sintetizado sobre todo en el tejido adiposo y, en menor medida, por la placenta y el estómago<sup>63</sup>. La concentración de leptina en el plasma depende de una serie de factores, como sexo, edad, IMC e ingesta calórica<sup>64-66</sup>.

Desde su descubrimiento se han realizado múltiples estudios con el fin de conocer su papel en el organismo, y se ha comprobado que estimula el sistema nervioso simpático, sobre todo en riñón, las glándulas suprarrenales y el tejido adiposo, además de ser una hormona reguladora del balance energético y del peso corporal<sup>67,68</sup>. También tiene funciones fisiológicas sobre la hematopoyesis, la angiogénesis, la epitelización de heridas, la formación ósea, el control de la presión arterial y la reproducción<sup>68</sup>. En un principio se pensó que en obesos los niveles de leptina estarían por debajo de los niveles de la población normal, pero esto sólo se encontró en un 5-20% de ellos<sup>69</sup>. Sin embargo, las determinaciones experimentales demostraron que las concentraciones de leptina aumentan en relación directa con el IMC, estimándose que en personas obesas hay una situación de resistencia a la leptina<sup>70</sup>.

La consecuencia de este aumento de leptina no es del todo conocida, y hay cierta controversia acerca de su relación con un aumento del riesgo cardiovascular y también con su relación con la insulina<sup>71</sup>. La leptina tiene la capacidad de bloquear la secreción de insulina y parece disminuir la resistencia periférica a ella, existiendo una interrelación entre ambas hormonas. Por otra parte, parece que una hiperinsulinemia sostenida estimula la expresión de ARNm de la leptina, aunque los cambios agudos en los niveles de insulina no afectan a la expresión de leptina.

### Proteína C reactiva (PCR)

La PCR hace referencia a un reactante de fase aguda de la inflamación y, por tanto, su concentración está aumentada en las afecciones que implican respuesta inflamatoria<sup>72</sup>. Esta molécula fue descrita en 1930 al observar que reaccionaba con el polisacárido C del *Streptococcus pneumoniae*<sup>73</sup>.

En un estudio multicéntrico que comprendía 1.008 sujetos se valoró la relación entre la proteína C reactiva y la grasa corporal. Los resultados demostraron la relación entre su concentración y algunas alteraciones del síndrome metabólico, por lo que sugieren que la inflamación subclínica crónica podría ser un nuevo componente del síndrome de resistencia a la insulina<sup>74</sup>.

Esta hipótesis es apoyada por otros estudios, entre ellos el realizado a un total de 201 mujeres sanas con peso normal, sobrepeso y obesidad a las que se realizaron medidas antropométricas y bioquímicas, además de determinarse la PCR. Los resultados evidenciaron la relación entre la acumulación de grasa abdominal, la resistencia a la insulina (medida por HOMA) y los niveles de PCR<sup>75</sup>.

Asimismo, en otro estudio realizado a 27.939 mujeres a las que se siguió durante 8 años, se ha visto que las que evidenciaron valores más altos de PCR presentaron mayor prevalencia de acontecimientos cardiovasculares, por lo tanto se ha sugerido como un buen predictor de riesgo cardiovascular<sup>76</sup>. No obstante, algunos autores recomiendan un uso limitado de la medición de la PCR a la hora de decidir sobre la necesidad de iniciar un tratamiento moderado o intenso de los factores de riesgo<sup>77</sup>.

### Factor inhibidor de la activación del plasminógeno

El factor inhibidor de la activación del plasminógeno<sup>78</sup> (PAI-1) fue identificado en el plasma a principios de la década de 1980. El fenómeno de la fibrinólisis está regulado por mecanismos activadores e inhibidores, y el plasminógeno es la globulina que inicia la fibrinólisis. Por tanto, un incremento en la concentración de su principal inhibidor (PAI-1) aumentaría el riesgo de enfermedades cardiovasculares de origen trombotico<sup>79</sup>.

El tejido adiposo humano, especialmente la grasa visceral, contribuye de manera importante a la elevación de los niveles plasmáticos de dicho factor<sup>80,81</sup>. Por tanto, los niveles aumentados de PAI-1 están asociados a dislipemia, hiperinsulinemia e hipertensión arterial. Esta asociación entre PAI-1 y los componentes del síndrome metabólico podría explicar la predisposición a la aterotrombosis de los pacientes resistentes a la insulina<sup>82</sup>.

Además, algunos autores han podido cuantificar la expresión de PAI-1 en un estudio realizado a un grupo de pacientes sometidos a un *bypass* aortocoronario. Este estudio fue seguido durante 12 meses para valorar las complicaciones tromboticas, y como resultado determinaron que un aumento en la expresión de PAI-1 a nivel de los injertos puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis en el postoperatorio<sup>83</sup>. Asimismo, un estudio publicado recientemente demuestra que la PCR estimula la producción de niveles elevados de PAI-1 en las células endoteliales aórticas<sup>84</sup>.

## RESISTENCIA A LA INSULINA E HÍGADO

El hígado es otro de los órganos diana para la acción de la insulina, por lo que en situación de resistencia este órgano se verá afectado. La asociación de esteatosis, inflamación y cirrosis con obesidad es conocida desde tiempo atrás<sup>85</sup>.

Los datos, obtenidos a partir del National Health and Nutritional Survey (NHANES III), sugieren que la prevalencia de la enfermedad del hígado graso se encuentra por encima del 23% en la población adulta estadounidense<sup>86</sup>. Otros autores estiman la prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en alrededor del 2,7% en individuos delgados, incrementándose al 18,5% cuando los pacientes presentan obesidad<sup>87</sup>. Con frecuencia hay otras alteraciones que se asocian con la esteatosis hepática no alcohólica, como diabetes mellitus, hiperlipidemias, hipertensión arterial y obesidad, todo ello relacionado con una situación de resistencia a la insulina<sup>88</sup>.

Estudios recientes han señalado la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia como factores etiológicos en la esteatosis hepática no alcohólica, por lo que la presencia de hígado graso de origen no alcohólico debería ser considerada como una característica más del síndrome metabólico<sup>89-93</sup>.

La fisiopatología de la esteatosis no es del todo conocida, aunque las alteraciones hepáticas en el síndrome metabólico tienen relación con la acumulación de grasa abdominal. Los adipocitos de este tipo de grasa presentan una gran actividad, tanto de lipólisis como de lipogénesis<sup>94</sup>. Como consecuencia, una gran cantidad de ácidos grasos libres en sangre portal son captados directamente por el hígado<sup>95</sup>. El equilibrio del metabolismo lipídico puede verse afectado por la entrada masiva de estos ácidos grasos libres, dando lugar a un aumento de su utilización en detrimento de la glucosa;

ello genera un estímulo pancreático persistente, por lo que puede darse un hiperinsulinismo y provocar a largo plazo una insuficiencia de las células  $\beta$  del páncreas<sup>96</sup>. También se produce como compensación un aumento de la gluconeogénesis hepática<sup>97</sup>.

Los niveles elevados de insulina aumentan el flujo de ácidos grasos desde el adipocito al hígado, que responde con una estimulación de la síntesis de ácidos grasos, mientras que su oxidación a largo plazo se ve inhibida. Además, los niveles elevados de insulina pueden aumentar la degradación de apolipoproteína B100 (un componente de las lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL]), impidiéndose de esta forma el transporte y salida de triglicéridos, que se acumularán en hígado<sup>98</sup>.

La relación de la esteatosis y de los niveles elevados de insulina circulantes ha sido demostrada en pacientes con exposición local del hígado a la insulina, donde se aprecia una esteatosis focal<sup>99</sup>. También se ha observado que el parénquima hepático adyacente a metástasis por insulinoma contiene esteatosis hepática<sup>100</sup>.

Los factores que conducen al desarrollo de la inflamación, degeneración, necrosis y fibrosis en el hígado no son del todo conocidos. Una mayoría de datos hace pensar que en el hepatocito ocurre una cascada de acontecimientos, que se relacionan directamente con un incremento de la peroxidación lipídica que provoca un estrés oxidativo y que hace que un número determinado de pacientes evolucionen desde un hígado graso hasta una esteatosis hepática no alcohólica<sup>101</sup>. En este sentido, se estima que entre un 7 y un 16% de los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica desarrollarán cirrosis, algunos de estos sufrirán una descompensación de dicha cirrosis, e incluso puede llegar a necesitarse un trasplante hepático<sup>102-105</sup>.

## RESISTENCIA A LA INSULINA Y TEJIDO MUSCULO ESQUELÉTICO

La presencia de insulina promueve la entrada y utilización de glucosa así como la síntesis de glucógeno en el músculo esquelético. En condiciones posprandiales el 80-90% de la glucosa sanguínea es captada por el tejido muscular, y las fibras tipo II B son las menos sensibles a la insulina. Una elevada proporción de estas fibras ha sido relacionada con la obesidad y la resistencia a la insulina. Algunos de los factores que pueden modificar la acción de la insulina y variar la utilización de la glucosa en el músculo esquelético son el descenso del flujo sanguíneo producido por la reducción de la vasodilatación o por incremento de la actividad simpática, la disminución de los receptores a la insulina en el músculo, la disminución de los transportadores de glucosa GLUT-4, etc.<sup>106</sup>. Además, la alta lipólisis característica de la obesidad y la resistencia a la insulina conducen a un descenso en la oxidación de glucosa<sup>106</sup>.

La entrada de la glucosa al músculo esquelético es dependiente de la insulina y facilitada por el transportador de glucosa 4 (GLUT-4), que se localiza en el músculo y el adipocito. En presencia de glucosa o después de actividad física, la insulina se une a la porción extracelular del receptor dando lugar a la translocación del GLUT-4 a la membrana plasmática, favoreciendo la entrada de glucosa a las fibras musculares<sup>107</sup>.

El ciclo glucosa-ácidos grasos propuesto por Randle en la década de 1960 postula que hay una menor utilización de glucosa cuando existe una elevada disponibilidad de ácidos grasos en el músculo, que podría estar propiciada por la resistencia a la insulina<sup>108</sup>. Otros grupos de investigación han sugerido que la mayor o menor utilización de ácidos grasos en el músculo está condicionada por los procesos de glucólisis en el tejido. En cualquier caso existe una cierta unanimidad en cuanto a que, en situación de resistencia a la insulina, la utilización de ambos sustratos (glucosa-ácidos grasos) con fines energéticos parece provocar una tendencia a acumular triglicéridos intramuscularmente, por una menor capacidad del músculo para la combustión de lípidos a medio y largo plazo, debido a una inflexibilidad en la transición de la oxidación de lípidos y glucosa<sup>109</sup>. Por tanto, en los obesos y diabéticos tipo 2, como consecuencia de la resistencia a la insulina que origina una disminución de la oxidación lipídica, se pierde una parte de esa capacidad para la utilización de grasa, por lo que se favorece la acumulación de triglicéridos dentro y alrededor de la célula muscular<sup>110,111</sup>. Por otra parte, estudios en modelos animales indican que la resistencia a la insulina no es proporcional al contenido de triglicéridos en el músculo<sup>112</sup>.

Asimismo, algunos autores sugieren que la pérdida de peso disminuye el contenido de triglicéridos en el interior del músculo esquelético, lo que puede contribuir a mejorar la acción de la insulina<sup>113</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nilsson S. Research contributions of Eskil Kylin. *Sven Med Tidskr* 2001;5:15-28.
2. Marañón G. La obesidad desde el punto de vista de su pronóstico y tratamiento. En: Marañón G, editor. *Nuevos problemas de las secreciones internas*. Madrid: Afrosisio Aguado, 1940; p. 193-231.
3. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
4. Purnell JQ, Brunzell JD. The central role of dietary fat, not carbohydrate, in the insulin resistance syndrome. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:17-22.
5. Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 1993;92:141-46.
6. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995;75:473-86.
7. Reaven GM. Do high carbohydrate diets prevent the development or attenuate the manifestations or both of syndrome X? A viewpoint strongly against. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:23-7.

8. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:51-9.
9. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Med* 1998;15:539-53.
10. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol In Adults Human (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
11. Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin* 2000;15:587-98.
12. Larsson B, Suarsudd K, Welin L, Wilheimsen L, Bjortorp BP, Tibblin G, et al. Abdominal adipose tissue distribution obesity and of cardiovascular disease and death: 13 year follow-up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J* 1984;288:1401-4.
13. Despres JP, Pascot A, Lemieux J. Risk factors associated with obesity: a metabolic perspective. *Ann Endocrinol* 2000;6:31-8.
14. Garaulet M, Pérez-Llamas F, Zamora S, Tebar FJ. Interrelationship between serum lipid profile, serum hormones and other components of the metabolic syndrome. *J Physiol Biochem* 2002;58:151-60.
15. American Association of Clinical Endocrinologists. Code for Dysmetabolic Syndrome X. Disponible en: [www.aace.com](http://www.aace.com)
16. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilento V. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:1709-2716.
17. Serrano Ríos M. The Metabolic Syndrome in Spain. El síndrome metabólico en su 80 aniversario. *Actas 2.º Simposio científico. Madrid, 2002.*
18. Grupo de Trabajo Resistencia a la insulina de la Sociedad Española de Diabetes tipo 2. Resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2002;119:458-63.
19. Himswoth HP. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* 1936;1:127-34.
20. Rabinowitz D, Zierler KL. Forearm metabolism in obesity and its response to intra-arterial insulin. Evidence for adaptive hyperinsulinism. *Lancet* 1961;2:690-2.
21. Reaven GH, Chen YDI. Role of insulin in regulation of lipoprotein metabolism in diabetes. *Diab Metabol Rev* 1988;4:639-52.
22. De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1999;14:173-94.
23. Brands MW, Hall JE, Keen HL. Is insulin resistance linked to hypertension? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998;25:70-6.
24. Yudkin JS, May M, Elwood P, Yarnell JWG, Greenwood R, Davey Smith. Concentrations of proinsulin like molecules predict coronary heart disease risk independently of insulin: prospective data from the Caerphilly Study. *Diabetologia* 2002;45:327-36.
25. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:214-23.
26. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1979;23:8667-77.
27. Harano Y, Ohgaku S, Hidaka H, Haneda K, Kikkawa R, Shigela Y, et al. Glucose insulin and somatostatin infusions for measurement of in vivo insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:1124-27.
28. Bonora E, Moghetti P, Zancanaro C, Cigolini M, Querena M, Cacciarori V, et al. Estimates in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance test with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:374-8.
29. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Teacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B cell function from fasting plasma and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:412-49.
30. Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS, Bumett MA, Darling P, Brorwn EG, et al. Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement in insulin resistance and  $\beta$ -cell function in man. *Diabetologia* 1985;28:401-11.
31. Fernández-Mejía C. Nuevo panorama para el entendimiento de los vínculos moleculares entre la obesidad y la diabetes tipo 2. *Rev Invest Clin* 2001;53:209-11.
32. Moreno MJ, Martínez JA. El tejido adiposo: órgano de almacenamiento y órgano secretor. *Anales Del Sist San Nav* 2002;25:29-39.
33. Sniderman AD, Cianflone K, Summers LKM, Fielding BA, Frayn KN. The acylation – stimulating protein pathway and regulation of postprandial metabolism. *Nutr Soc* 1997;56:703-12.
34. Ong JM, Kern PA. Effect of feeding and obesity on lipoprotein lipase activity, immunoreactive protein, and messenger RNA levels in human adipose tissue. *Clin Inves* 1989;84:305-11.
35. Coppack SW, Evans RD, Fisher RM, Frayn KN, Gibbons GF, Hockaday TDR, et al. Adipose tissue metabolism in obesity: lipase action in vivo before and after a mixed meal. *Metabolism* 1992;41:264-72.
36. Flier JS. Diabetes: The missing link with obesity? *Nature* 2001;409:292-3.
37. Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *Journal of Clinical Investigation* 1983;72:1737-47.
38. Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV y Rossetti L. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest* 1994;93:2438-46.
39. Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. *Diabetes* 1995;44:863-70.
40. Grill V, Qvigstad E. Fatty acids and insulin secretion. *Br J Nutr* 2000;83:79-84.
41. Old LJ. Tumor necrosis factor (TNF). *Science* 1985;230:630-32.
42. Bulló Bonet M, García-Lord P, Argilés JM, Salas-Salvadó J. Papel del factor de necrosis tumoral en el control de las reservas grasas y la obesidad. *Med Clin (Barc)* 2000;114:624-30.
43. Kern PA, Saghidazdeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue: regulation by obesity, weight loss: and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995;95:2111-19.
44. Saghidazdeh M, Ong J. M, Garvey WT, Henry RR, Kern PA. The expression of TNF- $\alpha$  by human muscle: relationship to insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:1111-16.
45. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994;43:1271-8.
46. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1 mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF and obesity induced insulin resistance. *Science* 1996;271:665-8.
47. Ofei F, Hurel S, Newkirk J, Sopwith M, Taylor R. Effects of an engineered human anti- TNF antibody (CDPS71) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes* 1996;45:881-5.
48. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Miles JM, Yudkin JS, Coppack SW, et al. Subcutaneous adipose tissue releases

- interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4196-200.
49. Koistinen HA, Bastard JP, Dusserre E, Ebeling P, Zegari N, Vidal H, et al. Subcutaneous adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha is not associated with whole body insulin resistance in obese nondiabetic or in type-2 diabetic subjects. *Eur J Clin Invest* 2000;30:302-10.
  50. Ouchi N, Aichaud G, Negrel R. Novel modulator for endothelial adhesion molecular. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-76.
  51. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
  52. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-9.
  53. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Tartaranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin. Endocrinol Metab* 2001;86:1930-5.
  54. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-6.
  55. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001;7:947-53.
  56. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Matsuzawa Y. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001;50:2094-9.
  57. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:84-9.
  58. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
  59. McEternan PG. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J.Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2407-10.
  60. Martínez JA, Margareto J, Martí A, Milagro FI. Resistin overexpression is induced by a  $\beta_3$  adrenergic agonist in diet-related overweightness. *J Physiol Biochem* 2001;57:287-8.
  61. Way J M, Gorgun CZ, Tong Q, Uysal K, Brown KK, Harrington WW, et al. Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisoma proliferator - activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem* 2001; 276:25651-3.
  62. Zhang Y, Proenca R, Maffei N, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
  63. Mantzoros C. The role of leptin in human obesity and disease. A review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999;130:671-80.
  64. Dagogo-Jack S. Regulation and possible significance of leptin in humans: leptin in health and disease. *Diabetes Rev* 1999;7: 23-37.
  65. Wauters M, Considine M, Van Gaal L. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000;143:293-311.
  66. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaazynski JW, Heiman ML, Cano JF. Evidence of free and bound leptin in human circulation: studies in lean and obese subjects and during short term fasting. *J Clin Invest* 1996;98:1277-82.
  67. Haynes W, Sivitz W, Morgan D, Walsh S, Mark A. Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension* 1997; 30:619-23.
  68. Fruhbeck G. Peripheral actions of leptin and its involvement in disease. *Nutr Rev* 2002;60:47-55.
  69. Lonqvist F, Nordfors L, Schalling M. Leptin and its potential role in human obesity. *J Intern Med* 1999;245:643-52.
  70. Friedman J, Halaas J. Leptin and regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395:763-9.
  71. Ceddia RB, Koistinen HA, Zierath JR, Sweeney G. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance. *FASEB J* 2002;16:1163-76.
  72. García-Moll X, Kaski JC. Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:990-1003.
  73. Gotschlich EC. C-reactive protein. A historical overview. *Ann N Y Acad Sci* 1989;557:9-18.
  74. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Russell PT, Haffner S. Chronic subclinical inflammation as part of the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42.
  75. Pannacciulli N, Cantatore FP, Minenna A, Bellacicco M, Giorgino R, De Pergola G. C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *Int J Obes* 2001;2:1416-20.
  76. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-Reactive Protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
  77. Person TA, Mensah GA. Markers of inflammation and cardiovascular disease. *Circulation* 2003;107:499-511.
  78. Chmielewska J, Ranby M, Wiman B. Evidence for the occurrence of a fast acting inhibitor for tissue type plasminogen activator in plasma. *Thromb Res* 1983;31:427-36.
  79. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996;2:800-3.
  80. Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997;46:860-7.
  81. Janand-Delenne B, Chagnaud C, Raccach D, Alessi MC, Juhan-Vague I, Vague P. Visceral fat as a main determinant of plasminogen activator inhibitor 1 level in women. *Int J Obes* 1998;22:312-7.
  82. Bastard JP, Pieroni L, Hainque B. Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor 1 and insulin resistance. *Diab Metab Rev* 2000;16:192-201.
  83. Orbe J, Martín Trenor A, Rábago G, Belzunce M, Roncal C, Páramo JA. Reducción del potencial fibrinolítico relacionado con aumento de la expresión de PAI-1 vascular en injertos aorto-coronarios. *Haematologica* (ed. esp.) 2000;85:136.
  84. Sridevi Devaraj, Dan Yan Xu, Ishwarlala Jialal. C-reactive Protein Increases Plasminogen Activator Inhibitor-1 expression and Activity in Human Aortic Endothelial Cells. Implications for the Metabolic Syndrome and Atherothrombosis. *Circulation* 2003;107:1-7.
  85. Westwater JO, Fainer D. Liver impairment in the obese. *Gastroenterology* 1958;34:686-93.
  86. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:1649-57.
  87. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatopatitis) and obesity: An autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-10.
  88. De Fronzo RA, Ferranini. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hipertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
  89. Marchesini G, Brizi M, Morsellio-Labate AH, Bianchi G, Burgianesi E, McCullough AS, et al. Association of noncalco-

- holic fatty liver disease with insulin resistance: *Am J Med* 1999;107:450-5.
90. Sanyal AJ, Campbell-Sangert C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-92.
  91. Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depretis N, et al. Non-alcoholic steatohepatitis, insulin resistance and metabolic syndrome: Further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002;35:367-72.
  92. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. Nash and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35:373-9.
  93. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Burgianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-50.
  94. Yamashita S, Nakamura T, Shimomura I, Nishida M, Yoshida S, Kotani K, et al. Insulin resistance and body fat distribution. *Diabetes Care* 1996;19:287-91.
  95. Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T, Keno Y, Kotani K, Tokunaga K. Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Obes Res* 1995;187-94.
  96. Ferrannini E, Camastra S. Relationship between impaired glucose tolerance, non insulin-dependent diabetes mellitus and obesity. *Eur J Clin Invest* 1998;28:3-6.
  97. Bonora E. Relationship between regional fat distribution and insulin resistance. *Int Obes* 2000;24:32-5.
  98. Neuschwander-Tetri BA. A resistance movement in NASH. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2813-4.
  99. Wanless IR, Bergman JM, Oreopoulos DG, Vas SI. Subcapsular steatonecrosis in response to peritoneal insulin delivery: a clue to the pathogenesis of steatonecrosis in obesity. *Mod Pathol* 1989;2:69-74.
  100. Sohn J, Siegelman E, Osiason A. Unusual patterns of hepatic steatosis caused by the local effect of insulin revealed on chemical shift MR imaging. *Am J Roentgenol* 2001;176:471-4.
  101. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Burgianesi E, Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Medicine* 1999;107:450-5.
  102. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: A study of 39 patients. *Hum Pathol* 1989;20:594-8.
  103. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80.
  104. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodoru I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.
  105. Kim WR, Poterucha JJ, Porayko MK, Dickson ER, Steers JL, Wiesner RH. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis following liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:1802-5.
  106. Torres SH. Obesity, insulin resistance and skeletal muscle characteristics. *Acta Cient Venez* 1999;50:34-41.
  107. Sherpherd P, Kahn B. Glucose transporters and insulin action. Implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1999;341:248-57.
  108. Randle PJ. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diab Metabol Rev* 1998;14:263-83.
  109. Wolfe R. Metabolic interactions between glucose and fatty acids in human. *Am J Clin Nutr* 1998;67:519-26.
  110. Kelley DE, Goodpaster BH, Storlien L. Muscle triglyceride and insulin resistance. *Annu Rev Nutr* 2002;22:325-46.
  111. Kelley DE. Skeletal muscle triglyceride. An aspect of regional adiposity and insulin resistance. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:135-45.
  112. Divisova J, Kazdova L, Hudova M, Meschisvili E. Relationship between insulin resistance and muscle triglyceride content in non-obese experimental models of insulin resistance syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:440-5.
  113. Kelley DE, Goodpaster BH. Skeletal muscle triglyceride: an aspect of regional adiposity and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001;24:933-41.