

Médica Sur

Volumen **11**
Volume

Número **3**
Number

Julio-Septiembre **2004**
July-September

Artículo:

Mecanismos moleculares de resistencia a la insulina

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Médica Sur Sociedad de Médicos, AC.

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

Mecanismos moleculares de resistencia a la insulina

Daniel Zamora-Valdés,* Norberto Carlos Chávez-Tapia,** Nahum Méndez-Sánchez***

Resumen

Los mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina constituyen una variedad de complejas alteraciones en la señalización de la insulina y en la regulación normal de la expresión y síntesis de adipocinas. Las principales involucradas son TNF- α y los ácidos grasos libres. Hasta el momento, la disminución de la fosforilación tirosina cinasa del receptor y sus sustratos, junto con el aumento de la fosforilación serina cinasa, es el principal candidato iniciador. Esta forma de activación no conduce la señal por la vía de PI3-K, pero produce la activación de fosfatasa de fosfotirosina con retroalimentación negativa sobre el receptor. La cinasa inhibidora del NK- κ B es el mediador de TNF- α para esta activación. El NK- κ B disminuye la expresión de PPAR- γ y adiponectina, con disminución en sus efectos protectores. La leptina posee efectos protectores, sin embargo, se cree que existe una forma de resistencia a sus efectos en la obesidad. Los ácidos grasos libres son probables mediadores sistémicos de la acción de TNF- α porque producen resistencia hepática a la insulina y alteraciones en el metabolismo de los lípidos e hidratos de carbono que desembocan en mayor resistencia a la insulina. El objetivo de esta revisión es presentar los resultados de estudios experimentales *in vitro* e *in vivo* y de estudios clínicos relacionados a la resistencia a la insulina en la obesidad, para ilustrar el estado actual de la investigación a nivel molecular.

Palabras clave: Insulina, señalización molecular, obesidad, diabetes, adipocitocinas.

Abstract

The molecular mechanisms of insulin resistance consist in a variety of complex disturbances in insulin signaling and in normal expression and regulation of adipokynes. The principal candidates are TNF- α and free fatty acids. At the moment, the downregulation of tyrosin kinase activation of insulin receptor and its substrates, along with upregulation of serine kinase activation, is the main potential initiator. This form of activation does not conduce the signal of insulin through PI3-K, but is able of activating phosphotyrosine phosphatases with negative feedback over the receptor. The inhibitory NK- κ B kinase is probably the mediator of this activation. NK- κ B produces downregulation of PPAR- γ and adiponectin, with the lost of its potential beneficial effects. Leptin has also protective effects, however, it has been suggested that there is also a leptin resistance. Free fatty acids are probably systemic mediators of TNF- α insulin resistance as they produce hepatic insulin resistance and disturbances in lipid and carbohydrates metabolism which cause more insulin resistance. The goal of this review is to present the results of in vitro and in vivo experimental and clinical studies related to insulin resistance in obesity, to illustrate the state of the art of molecular research in the field.

Key words: Insulin, molecular signalling, obesity, diabetes, adipocytokines.

Abreviaturas

DM 2: diabetes mellitus tipo 2
GLUT: transportador de glucosa

ATP: adenosin trifosfato
ADP: adenosin difosfato
RI: receptor de la insulina
SRI: sustrato del receptor de la insulina
PI3-K: inositol trifosfato cinasa
MAPK: cinasa de la proteína activada en la mitosis
PTPasa: fosfatasa de fosfotirosina
TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa
PIP₃: inositol-3,4,5-trifosfato
PDK-1: cinasa dependiente de PIP₃
PKB: proteína cinasa B
Akt: cinasa de treonina
PKC: proteína cinasa C
TRB3: proteína *tribbles* 3
PEPCK: fosfoenolpiruvato carboxicina
PPAR: receptor activador de la proliferación de peroxisomas
RXR: receptor de ácido 9-cis retinoico
LPL: lipoprotein lipasa
ACS: acil-CoA sintetasa

* Alumno de 5º año de la Facultad de Medicina de la Universidad Veracruzana. Becario del "Verano de la Investigación Científica" de la Academia Mexicana de Ciencias en la Fundación Clínica Médica Sur, México, D.F.

** Residente de Tercer año de Medicina Interna. Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

*** Departamentos de Investigación Biomédica, Gastroenterología y Unidad de Hígado. Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

IKK: cinasas inhibitoras del NF- κ B
NF- κ B: factor nuclear- κ B
I κ B: inhibidor del factor nuclear- κ B
ARNm: ácido ribonucleico mensajero
AGL: ácidos grasos libres
IL-6: interleucina 6
Ob Rb: receptor de leptina
AMPc: adenosin monofosfato cíclico
PKA: proteína cinasa dependiente de AMPc
ACC: acetil-CoA carboxilasa
CPT-I: carnitina palmitoil transferasa I
AdipoR: receptor de adiponectina
GFA: glutamina:fructosa-6-fosfato aminotransferasa

Introducción

La variación en la respuesta terapéutica a la insulina en pacientes con diabetes de presentación tardía descrita por Himsworth,¹ originó la noción de insensibilidad a la insulina como base fisiopatológica de la diabetes hiperinsulinémica. La resistencia a la insulina se define como la incapacidad genética o adquirida de los tejidos blanco de responder normalmente a la acción de la hormona circulante. Las alteraciones que produce explican la aparición de complicaciones tardías al momento del diagnóstico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).² Sin embargo, no todos los pacientes con resistencia a la insulina desarrollan DM2 y no todos los diabéticos presentan alteraciones del síndrome metabólico previas al diagnóstico.

La mayoría de los estudios que buscan explicar la etiopatogénesis de la resistencia a la insulina se han llevado a cabo en modelos experimentales, posteriormente extrapolados a humanos. Un grupo de estudios compara la expresión de diferentes genes en tejido adiposo, hígado y músculo esquelético, mientras que otro grupo analiza las concentraciones séricas de adipocinas en población delgada, obesa y diabética. El objetivo de esta revisión es describir los mecanismos moleculares de resistencia a la insulina en la obesidad basados en los resultados de estos estudios (*Cuadro I*).

Regulación y señalización de la insulina

Descubierta por Banting y Best en 1922, originalmente llamada isletina, la insulina es una hormona peptídica anabólica producida en las células insulares β del páncreas. A pesar de los periodos de digestión y ayuno, la concentración plasmática se mantiene constante entre 4 y 7 mmol/L (5-20 μ U/mL) en

individuos sanos. La liberación de insulina en respuesta a la glucosa se da en proporción a la glucemia, a su vez regulada por la absorción intestinal, la producción y liberación hepática de glucosa y el metabolismo de los tejidos periféricos. Los receptores transportadores de glucosa (GLUT, por sus siglas en inglés)-1 de las células insulares β permiten el equilibrio extra e intracelular de glucosa. El metabolismo de la glucosa en la célula β utiliza adenosin trifosfato (ATP). El aumento en las concentraciones intracelulares de adenosin difosfato (ADP) bloquea los canales de potasio dependientes de ATP despolarizando la membrana, con activación de los canales de calcio dependientes de voltaje y aumento en la concentración intracelular de calcio que produce exocitosis de insulina.³

La insulina circulante, a través de la unión a su receptor, aumenta la captación de glucosa en el músculo y el tejido adiposo, inhibe la producción hepática de glucosa, estimula la glucólisis, la lipogénesis, la glucogénesis y la síntesis de proteínas e inhibe la β -oxidación de ácidos grasos, la glucogenólisis y la proteólisis.

Cline et al⁴ demostraron que el mecanismo principal de resistencia a la insulina en pacientes diabéticos es la alteración del transporte de glucosa que se caracteriza por defectos de la expresión de enzimas intracelulares y de la translocación de GLUT4 por alteraciones en la actividad del receptor de insulina (RI), los sustratos del RI (SRI)-1 y SRI-2 y la cinasa de fosfoinositol trifosfato (PI3-K, por sus siglas en inglés).

El RI es una proteína de membrana citoplasmática que se expresa en células del músculo esquelético, hígado, riñón, cerebro y tejido adiposo.⁵ Tiene cuatro subunidades, dos subunidades β que poseen actividad tirosina cinasa dependiente de ATP, inhibida por dos subunidades α . Cuando la insulina se acopla a las subunidades α se pierde esta inhibición, con autofosforilación del RI por actividad tirosina cinasa en presencia de ATP.

Aunque se produce disminución de la sensibilidad del receptor a la insulina en todos sus sitios blanco, se han descrito diferencias entre los modelos experimentales que carecen de RI específicos en músculo, tejido adiposo o hígado. Los ratones carentes del RI en rbdomiocitos⁶ tienen tolerancia normal a la glucosa, pero muestran alteraciones comunes al síndrome metabólico, mientras que los ratones carentes de RI en hígado presentan intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia.⁷

El RI fosforilado activa la cinasa del SRI, con fosforilación de tirosina. Hasta el momento, se han descrito cuatro. SRI-1 y 2 se expresan en casi toda la economía, SRI-3 sólo en tejido adiposo y el SRI-4 en timo, cerebro y riñón. Estudios experimentales sugieren que SRI-1 es importante en la señalización de insulina en músculo y el SRI-2 en hígado, tejido adiposo y músculo. SRI-3 y 4 tienen poca importancia en la señalización de la insulina (*Cuadro II*).⁸

La actividad tirosina cinasa del RI y sus SRI en rhabdomiocitos de pacientes obesos y pacientes diabéticos está disminuida.⁹ Por otro lado, los SRI se fosforilan por cinasas de serina, forma de activación que no conduce la señalización de la insulina.

Hotamisligil et al¹⁰ demostraron que la exposición crónica a factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α , por sus siglas en inglés) disminuía dramáticamente la autofosforilación del RI y su SRI-1. El mismo grupo demostró que la administración de anticuerpos neutralizantes de TNF- α a ratones carentes del receptor de leptina produce un aumento en la actividad tirosina cinasa del RI y su SRI-1, con mayor sensibilidad a la insulina en tejido adiposo y músculo esquelético, sin cambios en la sensibilidad hepática.¹¹ Posteriormente, Liangyou Rui et al¹² propusieron que una cinasa, después identificada como cinasa inhibidora del NF- κ B (IKK, por sus siglas en inglés),¹³ promueve la activación serina cinasa de SRI-1 por TNF- α .

Los SRI fosforilados por tirosina cinasas interactúan con PI3-K, con la fosfatasa de fosfotirosina (PTPasa, por sus siglas en inglés) y con la proteína unida a receptor de factor de crecimiento 2 (Grb2). La vía de señalización más importante en las funciones de transporte de la glucosa, glucogénesis, lipogénesis y síntesis de proteínas es la vía de PI3-K. La vía de Grb2 produce activación de la cinasa de la proteína activada en la mitosis (MAPK, por sus siglas en inglés) que estimula el crecimiento y la diferenciación celular. La activación de MAPK no está reducida en el estado de resistencia a la insulina,¹⁴ por lo que podría participar en las alteraciones crónicas de la hiperinsulinemia. La tercera vía es la activación de la PTPasa que desfosforila el RI; la expresión aumentada de PTPasa *in vitro* disminuye la activación del RI al desfosforilarlo.¹⁵ Los pacientes con resistencia a la insulina presentan niveles altos de PTPasa. Probablemente, la fosforilación serina cinasa de los SRI sea capaz de producir activación de la PTPasa.

La enzima PI3-K tiene dos subunidades, p85 y p110. La primera se une a los SRI, estimulando la unión de

la segunda que cataliza la fosforilación de inositol-4,5-difosfato en inositol-3,4,5-trifosfato (PIP₃, por sus siglas en inglés). La activación de PI3-K está disminuida en individuos resistentes a la insulina.¹⁶ PIP₃, a través de la cinasa dependiente de PIP₃ (PDK-1, por sus siglas en inglés), activa la proteína cinasa B (PKB, por sus siglas en inglés), también conocida como cinasa de treonina (Akt).² PKB activada fosforila el factor de transcripción Foxo1 en el citoplasma. El déficit de Foxo1 citoplasmático inactivo produce la disociación del Foxo1 nuclear de su coactivador, disminuyendo la transcripción de genes que participan en la gluconeogénesis (activados por Foxo1 nuclear), con disminución de la liberación hepática de glucosa.¹⁷

La proteína *tribbles 3* (TRB3), originalmente descrita en *Drosophila* y recientemente identificada en humanos, se une a la PKB, previniendo su activación. En modelos experimentales, el ayuno y la obesidad inducen la expresión de TRB3. La sobre-expresión de TRB3 bloquea la acción de la insulina y produce hiperglucemia por aumento de la producción hepática de glucosa.¹⁸

PKB activada también aumenta la expresión de la proteína de unión al elemento regulador de esterol-1 que participa en la estimulación de la lipogénesis al activar la 3-hidroxi-metil-glutaril CoA reductasa y el gen del receptor de lipoproteínas de baja densidad y desinhibir la expresión de la desaturasa de esterol-CoA.¹⁹ La PKB también activa el factor de transcripción "forkhead" 1, que estimula glucocinasa e inhibe glucosa-6-fosfatasa y fosfoenolpiruvato carboxicinasas,²⁰ con aumento de la glucólisis y disminución de la formación de glucosa.

PDK-1 puede activar las isoformas atípicas α y β de la proteína cinasa C (PKC, por sus siglas en inglés) mediante fosforilación treonina cinasa, estimulando la incorporación de GLUT4 sensibles a insulina a la membrana citoplásmica.²¹ Las hormonas contrarreguladoras de la insulina y las citocinas activan de forma crónica a la PKC²² lo que puede constituir un mecanismo de antagonismo por competencia. Se ha propuesto un sinergismo entre la inhibición de fosfatasa de serina/treonina por factor de crecimiento derivado de plaquetas, angiotensina II y algunas citocinas y la activación de las cinasas de serina/treonina por TNF- α .⁸ La concentración de GLUT4 en el tejido adiposo de obesos con resistencia a la insulina está disminuida, sin embargo, en músculo esquelético es normal.²³ Se cree que estos efectos están mediados por TNF- α que disminuye la expresión de receptores GLUT4 en adipocitos *in vitro*.²⁴

Tejido adiposo

El tejido adiposo se consideraba clásicamente un órgano pasivo, almacenador de energía. En 1987 se identificó como sitio de producción de esteroides sexuales²⁵ y adiposina,²⁶ desde entonces se han identificado otras sustancias biológicamente activas, producidas en el tejido adiposo conocidas como adipocinas o adipocitocinas. Además, el adipocito presenta un gran número de receptores hormonales en sus membranas nuclear y citoplasmática,²⁷ lo que sitúa al tejido adiposo como un órgano endocrino con participación activa en la regulación metabólica. Las alteraciones funcionales del tejido adiposo, tanto la obesidad, como la lipodistrofia y la lipodistrofia,²⁸ se relacionan con resistencia a la insulina.

TNF- α

Aunque relacionado originalmente con estados de caquexia, hoy se reconoce como un mediador importante de resistencia a la insulina en la obesidad. Recibió su nombre por la observación de necrosis hemorrágica en tumores trasplantados a ratones estimulados con TNF- α .²⁹ Se expresa principalmente en macrófagos y linfocitos. Los adipocitos expresan tanto TNF- α como sus receptores.³⁰ En los estados de obesidad, la

expresión de ácido ribonucleico mensajero (RNAm) de TNF- α está aumentada en el tejido adiposo. Sin embargo, los niveles séricos son normales. La elevación local de TNF- α se relaciona con el nivel de hiperinsulinemia.³¹

Los receptores del TNF- α , p55 y p75, se expresan en distintas cantidades en casi todas las células.³² En el tejido adiposo de sujetos obesos la expresión de p75 está aumentada. La unión de TNF- α a su receptor activa las cinasas de la familia IKK, que produce la fosforilación del inhibidor del factor nuclear- κ B (I κ B), activando al factor nuclear- κ B (NF- κ B), principal mediador de las acciones de TNF- α .

En células de tejido adiposo *in vitro* TNF- α estimula al triple la expresión de 142 genes y disminuye a la mitad la expresión de 78 genes a través de NF- κ B. Los genes estimulados incluyen el propio NF- κ B, citocinas, factores de crecimiento, enzimas y moléculas de señalización. Los genes inhibidos incluyen GLUT4, lipasa sensible a hormonas, acil-CoA sintetasa (ACS) de cadena larga, adiponectina, receptor de ácido 9-cis retinoico (RXR) y receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR)- γ . La exposición durante 24 horas a TNF- α produjo una disminución en la concentración de RI, SRI-1, PKB y GLUT4.³³

En un estudio, tanto los ratones con delección del gen productor de TNF- α sometidos a dieta normal

Cuadro I. Modelos experimentales de resistencia a la insulina.

Estudio	Genotipo	Fenotipo
Accili D et al ⁸⁰	RI ^{-/-}	Muerte neonatal
Bruning JC et al ⁸¹	RI ^{-/-} músculo esquelético	Tolerancia normal a la glucosa con otros datos del síndrome metabólico
Michael MD et al ⁸²	RI ^{-/-} hígado	Resistencia a la insulina y disfunción hepatocelular
Kulkarni RN et al ⁸³	RI ^{-/-} páncreas	Defecto en la secreción de insulina
Tamemoto H et al ⁸⁴	SRI-1 ^{-/-}	Retraso del crecimiento
Withers DJ et al ⁸⁵	SRI-2 ^{-/-}	Resistencia hepática a la insulina y DM 2 con masa pancreática reducida
Saltiel AR et al ⁸⁶	SRI-3 ^{-/-}	Crecimiento y tolerancia normal
Fantin VR et al ⁸⁷	SRI-4 ^{-/-}	Moderada resistencia a la insulina
Elchelby M et al ⁸⁸	PTPasa 1b ^{-/-}	Mejor sensibilidad a la insulina y menor obesidad
Cho H et al ⁸⁹	PKB/Akt ^{-/-}	Resistencia a la insulina y diabetes
Katz EB et al ⁹⁰	GLUT4 ^{-/-}	Alteraciones cardíacas y del tejido adiposo
Kim JK et al ⁹¹	GLUT4 ^{-/-} músculo	Diabetes mellitus 2
Abel ED et al ⁹²	GLUT4 ^{-/-} tejido adiposo	Intolerancia a la glucosa
Barak K et al ⁹³	PPAR γ ^{-/-}	Lipodistrofia y resistencia a la insulina
Ventre J et al ⁹⁴	TNF- α ^{-/-}	Mejor sensibilidad a la insulina
Schreyer SA et al ³²	p55 ^{-/-}	Misma sensibilidad con mayor insulinemia
Schreyer SA et al ³²	p75 ^{-/-}	Mejor sensibilidad a la insulina
Schreyer SA et al ³²	p55 y p75 ^{-/-}	Obesidad con resistencia a insulina
Wallenius, V et al ⁴⁵	IL-6	Obesidad con resistencia a insulina
Montague CT et al ⁹⁵	Leptina ^{-/-}	Obesidad mórbida
Clément K et al ⁵⁰	Receptor de leptina ^{-/-}	Obesidad y disfunción pituitaria
Maeda N et al ⁹⁴	Adiponectina	Resistencia a la insulina, aterogénesis aumentada AGL séricos altos

como los sometidos a dieta hipercalórica³⁴ presentaron niveles más bajos de glucosa, insulina y triglicéridos que los ratones normales alimentados. Paradójicamente, los ratones sobrealimentados carentes de los genes codificadores de p55 y p75 presentaron resistencia a la insulina con niveles de insulina mayores que en ratones sobrealimentados normales. Los ratones obesos carentes sólo de p55 tuvieron la misma sensibilidad a la insulina que los ratones obesos normales. Sin embargo, los ratones carentes sólo de p75 sometidos a una dieta hipercalórica rica en grasa presentaron menor ganancia de peso y mantuvieron niveles de glucosa en ayuno normales³² a diferencia de los normales.

La neutralización de TNF- α en ratones carentes del receptor de leptina disminuye los niveles de ácidos grasos libres (AGL). Los ratones knockout de TNF- α tienen niveles más bajos de AGL y triglicéridos que los ratones normales. La inyección de TNF- α en ratones normales produce un aumento en la concentración sérica de AGL e interleucina 6 (IL-6), por lo que se les ha propuesto como mediadores de la resistencia sistémica a la insulina.³³

La inhibición de PPAR por TNF- α merece una mención especial. Los PPAR son receptores nucleares que funcionan como sensores de los lípidos dietarios que regulan el metabolismo de ácidos grasos e hidratos de carbono. Su nombre proviene de la observación de la

proliferación de peroxisomas en el hígado tras la estimulación con fibratos. Hasta ahora se han descrito tres. El PPAR α aumenta con el ayuno y participa en la gluconeogénesis al activar la fosfoenolpiruvato carboxilasa. Las funciones de PPAR δ no han sido bien esclarecidas. PPAR γ tiene tres isoformas pero básicamente su función es la misma. Su expresión es estimulada por corticoesteroides e inhibida por TNF- α . La insulina aumenta la expresión de PPAR γ en tejido adiposo pero inhibe su expresión en hígado, con disminución de la β -oxidación.³⁵ Los ácidos grasos poliinsaturados y sus derivados son agonistas de PPAR γ junto con algunos eicosanoides, como el leucotrieno B $_4$. Las tiazolidinedionas son fármacos hipoglucemiantes que sensibilizan el RI a la insulina a través de la activación de PPAR γ . La activación por todos estos agonistas favorece la unión de PPAR γ a RXR, formando un heterodímero que se une a los elementos respondedores a PPAR a nivel del DNA, modificando la expresión genética del adipocito, promoviendo la diferenciación de preadipocitos y células no-adipogénicas (como fibroblastos e inclusive mioblastos) en adipocitos y aumentando la expresión de GLUT2 y 4,³⁶ lipoprotein lipasa (LPL), ACS, transportadores de ácidos grasos,³⁷ p85 (subunidad de PI3-K que se une a SRI), PEPCCK y adiponectina,³⁸ mientras que disminuye la expresión de TNF- α , leptina e interleucina-6.

IL-6

La IL-6 es una citocina secretada por células del sistema inmune, fibroblastos, células endoteliales, músculo esquelético, núcleos hipotalámicos y tejido adiposo. La IL-6 se une a su receptor induciendo la activación de gp130 que usa señalización JAK/STAT.³⁹ La expresión de IL-6 por el tejido adiposo está aumentada en los estados de resistencia a la insulina, además sus niveles séricos se relacionan bien con la hiperinsulinemia,⁴⁰ son predictores del desarrollo de DM 2⁴¹ y disminuyen con la reducción de peso.⁴² La administración aguda de IL-6 produjo hiperglucemia en individuos sanos,⁴³ sin embargo los resultados no han sido completamente reproducibles.⁴⁴ La IL-6 inhibe la señalización de la insulina en hígado de ratón y es capaz de aumentar los niveles circulantes de ácidos grasos (*Cuadro III*).³⁹

Los ratones carentes de IL-6 desarrollan obesidad con alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos, hiperleptinemia y resistencia a la leptina endógena y exógena. La administración directa de IL-6 en los ventrículos cerebrales de estos

Cuadro II. Adipocinas descritas y sus funciones en la economía.²⁷

Función endocrina	Adipocina
Metabolismo de esteroides sexuales	11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa Aromatasa dependiente del citocromo P-450
Metabolismo de lípidos no esteroideos	Lipoprotein lipasa Apolipoproteína B Ácidos grasos libres
Citocinas y proteínas relacionadas	Leptina TNF- α IL-6 MCP-1
Proteínas relacionadas al complemento	Adipsina (factor D del complemento) Proteína estimuladora de la acetilación Factor B del complemento Adiponectina
Proteínas protrombóticas	PAI-1 Factor tisular
Proteínas expresadas durante la maduración	Resistina

ratones, más no la intraperitoneal, produce un aumento en el consumo calórico.⁴⁵

Con esta información, podemos concluir que tanto TNF- α como IL-6 están relacionados con la resistencia a la insulina y además, ambas poseen propiedades anti-obesidad, por lo que el control de su expresión local y concentración sérica es de suma importancia para el metabolismo de hidratos de carbono y de lípidos, ya que tanto su exceso como su deficiencia se relacionan con estados de resistencia a la insulina.

Leptina

La leptina⁴⁶ es una proteína con estructura química muy parecida a la interleucina-1, secretada por el tejido adiposo en proporción a la grasa corporal.⁴⁷ Inhibe la ingestión de alimentos cuando la demanda calórica ha sido satisfecha y activa la termogénesis al estimular la expresión de proteína desacoplantes, con aumento del consumo de energía. Se han propuesto funciones sobre riñón, endotelio y angio-

génesis pero la información es contradictoria.⁴⁸ Los estados de deficiencia congénita de leptina⁴⁹ o de su receptor (Ob R),⁵⁰ cursan con hiperfagia, obesidad, acumulación preferencial de calorías en el tejido adiposo, infertilidad, mayor susceptibilidad a desarrollar diabetes, hipometabolismo, alteraciones en el crecimiento y concentraciones plasmáticas altas de glucocorticoides.

La leptina atraviesa la barrera hematoencefálica y llega hasta el hipotálamo para acoplarse a Ob R, que pertenece a la superfamilia de receptores de las citocinas y que se ha identificado además en tejido adiposo, hígado, riñón, pulmón, páncreas, endotelio y corazón.⁴⁸ La activación del receptor va seguido de señalización JAK/STAT con activación del factor de transcripción nuclear c-fos. Se ha propuesto que la leptina también activa proteína cinasa dependiente de adenosin monofosfato (AMP) o PKA de forma directa con participación sólo parcial de catecolaminas,⁵¹ liberadas por el sistema nervioso autónomo en respuesta a la estimulación hipotalámica de la leptina.

Cuadro III. Expresión de adipocinas en la obesidad y los mecanismos propuestos de su participación en la resistencia a la insulina.

Adipocina	Expresión en la obesidad	Participación en la resistencia a la insulina
TNF- α	- (localmente en tejido adiposo)	Fosforilación serina cinasa del RI y sus SRI <ul style="list-style-type: none"> • - PI3-K @ - GLUT4 • - PTPase @ - fosforilación de RI Activación del NF- κ B <ul style="list-style-type: none"> • - TNF-α • - IL-6 • - PPAR-γ • - Adiponectina
IL-6	-	- sensibilidad hepática a la insulina
PPAR- γ	-	- adipogénesis = - almacenaje de AGL <ul style="list-style-type: none"> • - LPL • - ACS • - PEPCK - SRI-2, p85, GLUT2, GLUT4 <ul style="list-style-type: none"> • - señalización de insulina - adiponectina <ul style="list-style-type: none"> - TNF-α, leptina, IL-6 - expresión local y actividad de TNF- α <ul style="list-style-type: none"> - ACC y ACS <ul style="list-style-type: none"> • - lipogénesis - CPT-1 <ul style="list-style-type: none"> • - b-oxidación
Adiponectina	-	- PKC @ fosforilación serina cinasa de SRI
AGL	-	- NADH/NAD y acil-CoA/CoA <ul style="list-style-type: none"> - piruvato deshidrogenasa - citrato @ - lipogénesis - fosfofructocinasa @ - glucosa-6-fosfato - hexocinasa @ - glucólisis

Torres BG, García RE, Robles DG y cols. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. *Rev Gastroenterol Mex* 1993; 57: 16-20.

El núcleo arqueado (hipotálamo) es el principal centro regulador del apetito. Hay dos subpoblaciones de neuronas en el núcleo arqueado: las que expresan neuropéptido Y y proteína agouti, orexígenos inhibidos por leptina;⁵² y las que expresan péptidos de melanocortina, que funciona como anorexígeno.

Los ratones agouti tienen una mutación por la que expresan de forma generalizada la proteína agouti que bloquea los receptores de melanocortina en el hipotálamo. Estos ratones presentan obesidad mórbida prematura e hiperleptinemia.⁵³

En el hígado, la leptina activa la acetil CoA oxidasa y la sintetasa de citrato e inhibe la actividad de la acetil-CoA carboxilasa (ACC) y la expresión de ACS. La inhibición de ACC reduce la concentración de malonil-CoA, precursor del colesterol e inhibidor de la carnitina palmitoil transferasa I (CPT-I) y de la β -oxidación mitocondrial. A través de estos efectos, la leptina disminuye la lipogénesis tanto en hígado como tejido graso y aumenta la β -oxidación mitocondrial, con lo que dirige los ácidos grasos libres a su catabolismo por el ciclo de Krebs y disminuye su concentración intracelular.⁵⁴ VanPatten et al⁵⁵ demostraron que la leptina inyectada en los ventrículos cerebrales de ratones puede promover la eliminación biliar de colesterol.

La leptina podría tener efectos reguladores directos sobre la señalización de la insulina. En un estudio *in vitro*,⁵⁶ células hepáticas humanas y células de hepatocarcinoma que expresaban el receptor de leptina, mostraron cambios en la señalización de la insulina al ser estimuladas con leptina, con disminución de la actividad tirosina cinasa del SRI-1 y disminución de la inhibición de la insulina sobre la gluconeogénesis.

Los individuos obesos tienen concentraciones plasmáticas altas de leptina,⁵⁷ por lo que actualmente se habla, también, de un proceso de resistencia a la leptina, por la obstrucción de su paso a través de la barrera hematoencefálica,⁵⁸ mediante el cual se pretende explicar la presencia de obesidad y riesgo cardiovascular en presencia de hiperleptinemia.

Adiponectina

La adiponectina, cuyo gen se localiza en 3q27, es una hormona con 244 aminoácidos, identificada en 1995 y 1996 por cuatro grupos distintos usando cuatro técnicas diferentes. Posee propiedades antidiabéticas, antiinflamatorias y antiaterogénicas. Su con-

centración sérica (niveles normales 5-10 mg/mL) es 1,000 veces mayor a la de la insulina o la leptina. La molécula consta de cuatro partes: un extremo amino-terminal, una región hipervariable, una porción colágena y una porción globular C-terminal. La porción colágena comparte características estructurales con algunas formas de colágeno (V, VIII y X), lo que le confiere la capacidad de unirse al espacio subendotelial en caso de lesión.⁵⁹ La porción globular se une con gran afinidad al receptor del músculo esquelético y comparte características estructurales con C1q y TNF- α .⁶⁰ Esta última característica explica la inhibición de la expresión y acción de adiponectina por TNF- α y viceversa.

Los receptores de adiponectina,⁶¹ AdipoR1 en músculo esquelético y AdipoR2 en hígado, son receptores de 7 dominios transmembrana cuyo segundo mensajero es AMPc que activa la proteína cinasa A. Esta vía de señalización controla la utilización de glucosa y la oxidación de ácidos grasos.⁶² La adiponectina produce inactivación postranscripcional de ACC a través de su fosforilación por PKA e inhibe la expresión genética de ACS; por lo que inhibe la lipogénesis y produce un aumento en la actividad de la CPT-I aumentando la oxidación de ácidos grasos.⁶³ La adiponectina produce activación de PPAR- γ a través del RXR.

La concentración sérica en individuos obesos con resistencia a la insulina⁶⁴ y diabéticos⁶⁵ es menor que en individuos delgados, con relación inversa a la resistencia a la insulina y los niveles de TNF- α , además aumentan con la reducción de peso. La inhibición de la expresión y actividad de adiponectina es una consecuencia importante de la expresión local de TNF- α en el adipocito que provoca la pérdida de sus efectos protectores sobre la acumulación de ácidos grasos y la resistencia a la insulina, especialmente en el hígado. La administración de adiponectina recombinante revirtió la resistencia a la insulina hepática⁶⁶ y sistémica en estados de obesidad y lipoatrofia en ratones.⁶⁷

Resistina

Desde su descubrimiento en 2001,⁶⁸ se han publicado más de 200 artículos sobre la resistina. La familia de la resistina, moléculas secretadas durante la maduración de los preadipocitos, comprende a la resistina y las moléculas parecidas a la resistina a (no expresada en humanos) y b. Los estudios iniciales mostraron que los niveles séricos de resistina estaban aumentados en

estados de resistencia a la insulina, sin embargo, otros estudios detectaron niveles bajos de RNAm en ratones obesos. Los individuos obesos expresan RNAm de resistina en tejido adiposo, mientras que los delgados tienen niveles indetectables. Algunos estudios muestran correlación con el índice HOMA,⁶⁹ pero no hay correlación con el índice de masa corporal.

Todavía no se conocen los mecanismos de señalización de la resistina, ni sus funciones normales. La administración de anticuerpos antirresistina en ratones obesos produjo normalización de la glucemia y de la acción a la insulina; la administración de resistina recombinante produjo hiperglucemia y resistencia a la insulina.⁶⁸ Estudios recientes sugieren la participación de la resistina en la resistencia hepática a la insulina inducida por obesidad.⁷⁰ Aunque es probable que la resistina sea un mediador importante en la resistencia a la insulina, la información todavía no es concluyente.

Ácidos grasos libres

Los pacientes obesos presentan concentraciones intracelulares elevadas de AGL. La resistencia a la acción antilipolítica de la insulina en el tejido adiposo produce una liberación excesiva de ácidos grasos libres y glicerol.⁷¹ TNF- α aumenta la lipólisis en adipocitos *in vitro* y aumenta la actividad de la lipasa sensible a hormonas.⁷² Los AGL aumentan la producción endógena de glucosa porque activan su formación y, como el glicerol, son sustrato de la gluconeogénesis.⁷³ Además producen resistencia hepática a la insulina con aumento de la glucogenólisis.⁷⁴

Randle et al⁷⁵ sugirieron que al aumentar la relación NADH/NAD y la relación ácido graso-acil CoA/CoA, los AGL conducen a la reducción en la actividad de la piruvato deshidrogenasa y un incremento en la concentración de citrato. El aumento en la concentración de citrato produce una disminución en la actividad de la fosfofructocinasa, con la consiguiente acumulación de glucosa-6-fosfato, que a su vez inhibe a la hexocinasa, con disminución de la glucólisis. Los estudios actuales, más enfocados a la biología molecular, sugieren que la acumulación intracelular de AGL produce la activación crónica de la PKC, con fosforilación serina cinasa de SRI. Los AGL pueden causar una desviación en el metabolismo de la glucosa hacia la vía de la hexosamina al activar la glutamina:fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFA), que está aumentada en los rabiomiocitos de los pacientes diabéticos⁷⁶ y que produce la desviación de la glucosa desde fructosa-6-fosfato a glucosamina-6-fosfato y otros productos de hexosamina, con disminución en la sensibilidad a la insulina.⁷¹ La hiperglucemia también causa la activación de esta vía y además puede por sí sola, disminuir la sensibilidad del RI en rabiomiocitos *in vitro*.⁷⁸ En ratones transgénicos que sobreexpresan GFA se demostró que las hexosaminas estimulan la síntesis y secreción de leptina.⁷⁹

Conclusiones

Los mecanismos exactos por los que se produce el aumento en la expresión local de TNF- α no se han descrito con exactitud y representan el pilar de la hipótesis actual por la que se explica la resistencia a la insulina. Es necesario delimitar si varios de los elementos descritos en esta revisión son causa o consecuencia de la resistencia a la insulina. En el futuro, la descripción de nuevas hormonas y las mejoras en los equipos biotecnológicos, seguramente permitirán una explicación más a fondo de los mecanismos que aquí se exponen.

Referencias

1. Himsworth HP. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin insensitive types. *Lancet* 1936; 1: 117-121.
2. Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Haring HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev* 2000; 21: 585-618.
3. Becker K. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Books@Ovid. 2001: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Cline GW, Petersen KF, Krssak M et al. Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 1999; 341: 240-6.
5. Kido Y, Nakae D, Accili D. Clinical review 125: The insulin receptor and its cellular targets. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 972-9.
6. Bruning JC, Michael MD, Winnay JN et al. A muscle-specific insulin receptor knockout exhibits features of the metabolic syndrome of NIDDM without altering glucose tolerance. *Mol Cell* 1998; 2: 559-69.
7. Michael MD, Kulkarni RN, Postic C, Previs SF, Shulman GI, Magnuson MA, Kahn CR. Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction. *Mol Cell* 2000; 6: 87-97.
8. Sykiotis GP, Papavassiliou AG. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1: a novel target for the reversal of insulin resistance. *Mol Endocrinol* 2001; 15: 1864-9.
9. Ahmad F, Azevedo JL, Cortright R, Dohm GL, Goldstein BJ. Alterations in skeletal muscle protein-tyrosine phosphatase

- activity and expression in insulin-resistant human obesity and diabetes. *J Clin Invest* 1997; 100: 449-58.
10. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4854-8.
 11. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest* 1994; 94: 1543-9.
 12. Rui L, Aguirre V, Kim JK et al. Insulin/IGF-1 and TNF-alpha stimulate phosphorylation of IRS-1 at inhibitory Ser307 via distinct pathways. *J Clin Invest* 2001; 107: 181-9.
 13. Gao Z, Hwang D, Bataille F, Lefevre M, York D, Quon MJ, Ye J. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor kappa B kinase complex. *J Biol Chem* 2002; 277: 48115-21.
 14. Cusi K, Maezono K, Osman A et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000; 105: 311-20.
 15. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 165-9.
 16. Bouzakri K, Roques M, Gual P et al. Reduced activation of phosphatidylinositol-3 kinase and increased serine 636 phosphorylation of insulin receptor substrate-1 in primary culture of skeletal muscle cells from patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 1319-25.
 17. Saltiel AR. Putting the brakes on insulin signaling. *N Engl J Med* 2003; 349: 2560-2.
 18. Du K, Herzig S, Kulkarni RN, Montminy M. TRB3: a tribbles homolog that inhibits Akt/PKB activation by insulin in liver. *Science* 2003; 300: 1574-7.
 19. Sakai J, Rawson RB. The sterol regulatory element-binding protein pathway: control of lipid homeostasis through regulated intracellular transport. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 261-6.
 20. Ono H, Shimano H, Katagiri H et al. Hepatic Akt activation induces marked hypoglycemia, hepatomegaly, and hypertriglyceridemia with sterol regulatory element binding protein involvement. *Diabetes* 2003; 52: 2905-13.
 21. Standaert ML, Galloway L, Karnam P, Bandyopadhyay G, Moscat J, Farese RV. Protein kinase C-zeta as a downstream effector of phosphatidylinositol 3-kinase during insulin stimulation in rat adipocytes. Potential role in glucose transport. *J Biol Chem* 1997; 272: 30075-82.
 22. Considine RV, Nyce MR, Allen LE et al. Protein kinase C is increased in the liver of humans and rats with non-insulin-dependent diabetes mellitus: an alteration not due to hyperglycemia. *J Clin Invest* 1995; 95: 2938-44.
 23. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action—implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 248-57.
 24. Stephens JM, Pekala PH. Transcriptional repression of the GLUT4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem* 1991; 266: 21839-45.
 25. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 277-82.
 26. Flier JS, Cook KS, Usher P, Spiegelman BM. Severely impaired adipin expression in genetic and acquired obesity. *Science* 1987; 237: 405-8.
 27. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-56.
 28. Ganda OP. Lipoatrophy, lipodystrophy, and insulin resistance. *Ann Intern Med* 2000; 133: 304-6.
 29. Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med* 1996; 334: 1717-25.
 30. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsole 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: 2111-9.
 31. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409-15.
 32. Schreyer SA, Chua SC, LeBoeuf RC. Obesity and diabetes in TNF-alpha receptor- deficient mice. *J Clin Invest* 1998; 102: 402-11.
 33. Ruan H, Hacohen N, Golub TR, Van Parijs L, Lodish HF. Tumor necrosis factor-alpha suppresses adipocyte-specific genes and activates expression of preadipocyte genes in 3T3-L1 adipocytes: nuclear factor-kappaB activation by TNF-alpha is obligatory. *Diabetes* 2002; 51: 1319-36.
 34. Ventre J, Doebber T, Wu M. Targeted disruption of the tumor necrosis factor-alpha gene: metabolic consequences in obese and nonobese mice. *Diabetes* 1997; 46: 1526-31.
 35. Aleman G, Torres N, Tovar AR. Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs) en el desarrollo de obesidad y resistencia a la insulina. *Rev Invest Clin* 2004; 56: 351-367.
 36. Wu Z, Xie Y, Morrison RF, Bucher NL, Farmer SR. PPARgamma induces the insulin-dependent glucose transporter GLUT4 in the absence of C/EBPalpha during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes. *J Clin Invest* 1998; 101: 22-32.
 37. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res* 1996; 37: 907-25.
 38. Rosen ED, Spiegelman BM. PPARgamma: a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *J Biol Chem* 2001; 276: 37731-4.
 39. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 447-52.
 40. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E745-51.
 41. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 327-34.
 42. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3338-42.
 43. Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyrou I, Defensor R, Mitsiadis CS, Chrousos GP. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4167-70.
 44. Steensberg A, Fischer CP, Sacchetti M et al. Acute interleukin-6 administration does not impair muscle glucose uptake or whole-body glucose disposal in healthy humans. *J Physiol* 2003; 548: 631-8.
 45. Wallenius V, Wallenius K, Ahren B et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med* 2002; 8: 75-9.
 46. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
 47. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.

48. Mark AL, Correia ML, Rahmouni K, Haynes WG. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J Hypertens* 2002; 20: 1245-50.
49. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-8.
50. Clement K, Vaisse C, Lahlou N et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398-401.
51. Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Muller C, Carling D, Kahn BB. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002; 415: 339-43.
52. Druce MR, Small CJ, Bloom SR. Minireview: Gut peptides regulating satiety. *Endocrinology* 2004; 145: 2660-5.
53. Fan W, Boston BA, Kesterson RA, Hruby VJ, Cone RD. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature* 1997; 385: 165-8.
54. Hynes GR, Jones PJ. Leptin and its role in lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 321-7.
55. Vanpatten S, Karkanas GB, Rossetti L, Cohen DE. Intracerebroventricular leptin regulates hepatic cholesterol metabolism. *Biochem J* 2004; 379: 229-33.
56. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of Insulin Activities by Leptin. *Science* 1996; 274: 1185-1188.
57. Leyva F, Godsland IF, Ghatei M et al. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 928-33.
58. Munzberg H, Flier JS, Bjorbaek C. Region-Specific Leptin Resistance within the Hypothalamus of Diet-Induced-Obese Mice. *Endocrinology* 2004 (en prensa).
59. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 29-33.
60. Haluzik M, Parizkova J, Haluzik MM. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res* 2004; 53: 123-9.
61. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762-9.
62. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288-95.
63. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003; 112: 91-100.
64. Hoffstedt J, Arvidsson E, Sjolín E, Wahlen K, Arner P. Adipose tissue adiponectin production and adiponectin serum concentration in human obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1391-6.
65. Hotta K, Funahashi T, Arita Y et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-9.
66. 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.
67. Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941-6.
68. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.
69. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 331-5.
70. Muse ED, Obici S, Bhanot S et al. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest* 2004; 114: 232-9.
71. Nurjhan N, Consoli A, Gerich J. Increased lipolysis and its consequences on gluconeogenesis in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1992; 89: 169-75.
72. Patton JS, Shepard HM, Wilking H et al. Interferons and tumor necrosis factors have similar catabolic effects on 3T3 L1 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 8313-7.
73. Foley JE. Rationale and application of fatty acid oxidation inhibitors in treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992; 15: 773-84.
74. Boden G, Cheung P, Stein TP, Kresge K, Mozzoli M. FFA cause hepatic insulin resistance by inhibiting insulin suppression of glycogenolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E12-9.
75. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 1: 785-9.
76. Yki-Jarvinen H, Daniels MC, Virkamaki A, Makimattila S, DeFronzo RA, McClain D. Increased glutamine:fructose-6-phosphate aminotransferase activity in skeletal muscle of patients with NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 302-7.
77. McClain DA, Crook ED. Hexosamines and insulin resistance. *Diabetes* 1996; 45: 1003-9.
78. Zierath JR, Galuska D, Nolte LA et al. Effects of glycaemia on glucose transport in isolated skeletal muscle from patients with NIDDM: *in vitro* reversal of muscular insulin resistance. *Diabetologia* 1994; 37: 270-7.
79. McClain DA, Alexander T, Cooksey RC, Considine RV. Hexosamines stimulate leptin production in transgenic mouse. *Endocrinology* 2000; 141: 1999-2002.
80. Accili D, Drago J. Early neonatal death in mice homozygous for a null allele of insulin receptor gene. *Nat Genet* 1996; 12: 106-109.
81. Bruning JC, Winnay J. A muscle-specific insulin receptor knockout exhibits features of the metabolic syndrome of NIDDM without altering glucose tolerance. *Mol Cell* 1997; 2: 559-569.
82. Michael MD, Kulkarni RN. Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction. *Mol Cell* 2000; 6: 87-97.
83. Kulkarni RN, Bruning JC. Tissue-specific knockout of the insulin receptor in pancreatic beta cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes. *Cell* 1999; 96: 329-333.
84. Tamemoto H, Kadowaki T, Tobe K et al. Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate-1. *Nature* 1994; 372: 186-190.
85. Withers DJ, Gutierrez JS, Towery H. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature* 1998; 391: 900-904.
86. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414: 799-806.
87. Fantin VR, Wang Q. Mice lacking insulin receptor substrate 4 exhibit mild defects in growth, reproduction and glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278: E127-E133.
88. Elchelby M, Payette P. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. *Science* 1999; 283: 1544-1548.
89. Cho H, Mu J. Insulin resistance and a diabetes mellitus-like syndrome in mice lacking the protein kinase Akt2 (PKB beta). *Science* 2001; 292: 1728-1731.
90. Katz EB, Stenbit AE. Cardiac and adipose tissue abnormalities but not diabetes in mice deficient in GLUT4. *Nature* 1995; 377: 151-155.

Mecanismos moleculares de resistencia a la insulina

91. Kim JK, Zisman A. Glucose toxicity and the development of diabetes in mice with muscle-specific inactivation of GLUT4. *J Clin Invest* 2001; 108: 153-160.
92. Abel ED, Peroni OD. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature* 2001; 409: 729-733.
93. Barak K, Nelson MC, Ong ES et al. PPAR gamma is required for placental, cardiac and adipose tissue development. *Mol Cell* 1999; 4: 585-595.
94. Maeda N, Funahashi T. Adiponectin knockout mice. *Nippon Rinsho* 2001; 62: 1067-1076.

Correspondencia:
Dr. Nahum Méndez-Sánchez.
Departamentos de Investigación Biomédica,
Gastroenterología y Unidad de Hígado.
Fundación Clínica Médica Sur.
México, D.F.
Puente de Piedra 150, Col. Toriello Guerra,
CP 14050. Ciudad de México, México.
Teléfono: 5606-6222, ext. 4215
Fax: 5666-4031 y 5606-1651;
E-mail: nmedez@medicasur.org.mx

