

Diabetes mellitus y el síndrome de fragilidad en el anciano

Ana Patricia Navarrete-Reyes,* José Alberto Ávila-Funes*

* Clínica de Geriatría. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Diabetes mellitus and the syndrome of frailty in the elderly

ABSTRACT

Frequently, geriatric syndromes are diagnosed in patients with multiple pathologies; perhaps, the most evident example is Diabetes Mellitus (DM). During the last years, an association between DM and frailty has been described. Theoretically, there are multiple pathways that justify such an association, especially if DM has been diagnosed during adulthood. However, there are data that suggest a relationship, perhaps of another type, between frailty and late onset DM. This article has the purpose of reviewing the evidence around this association.

Key words. Diabetes mellitus. Frailty. Elderly. Sarcopenia. Falls. Fractures.

RESUMEN

Frecuentemente los grandes síndromes geriátricos se presentan en pacientes con multipatología; tal vez el ejemplo más evidente sea la diabetes mellitus (DM). Durante los últimos años se ha evidenciado una asociación entre la presencia de DM y el fenotipo de fragilidad en los ancianos. En el contexto teórico, existen múltiples vías que justifican tal asociación, sobre todo en la DM2 de larga evolución. Sin embargo, hay también datos que sugieren una relación de diferente índole entre el fenotipo de fragilidad y la DM que ha iniciado durante la vejez. Este artículo tiene como fin el revisar la evidencia actual acerca de la interacción entre DM y fragilidad.

Palabras clave. Diabetes mellitus. Fragilidad. Ancianos. Sarcopenia. Caídas. Fracturas.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la transición demográfica ha favorecido el incremento de la proporción de pacientes ancianos que se evalúan en los servicios médicos alrededor del mundo. Estos pacientes frecuentemente cursan con patología crónica, degenerativa y por tanto asociada a múltiples complicaciones, tal vez el ejemplo más obvio es la diabetes mellitus (DM). La prevalencia de la diabetes mellitus en adultos mexicanos se calcula en 7.5%; sin embargo, al desglosar esta cifra por grupo etario encontramos que se incrementa regularmente conforme aumenta la edad llevando a una prevalencia reportada de entre 18-21.2% en los adultos mayores de 60 años.¹

La coexistencia de patología crónica con los grandes síndromes geriátricos tampoco es rara y con fre-

cuencia condiciona mayor deterioro de la funcionalidad y finalmente discapacidad. Aun más, algunas patologías como la DM, se han asociado con una especie de envejecimiento acelerado, que parece sobreponerse tanto con el envejecimiento en el individuo sano como con la actual concepción del síndrome de fragilidad del paciente geriátrico.²

FRAGILIDAD

La fragilidad en el contexto del paciente de edad avanzada traduce un síndrome biológico que predispone a desenlaces desfavorables para la salud. A través del tiempo se han sugerido múltiples definiciones. Sin embargo, aquella que ha favorecido la investigación clínica en este terreno es la descrita hace algunos años en el Estudio de Salud Cardiovas-

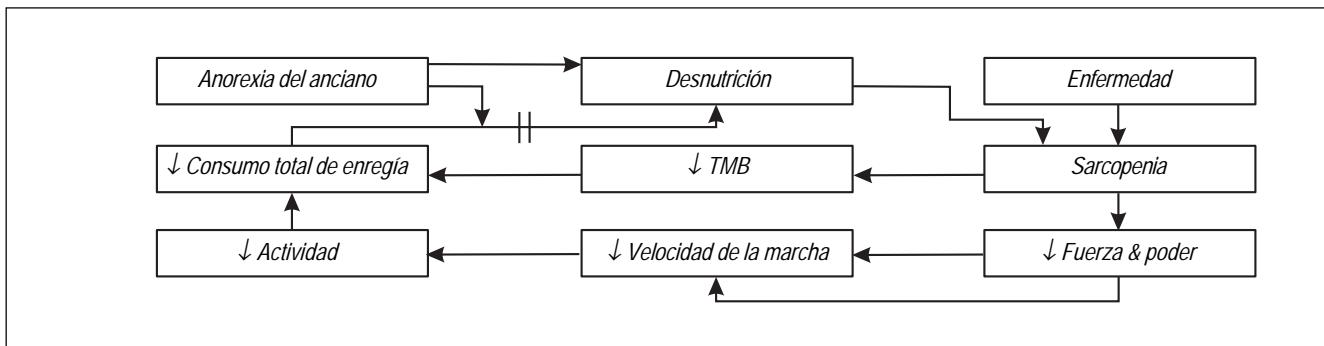


Figura 1. TMB: Tasa metabólica basal. Modificado de Fried LP, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56: M146-56.

cular (CHS, *Cardiovascular Health Study*) y que se caracteriza por la presencia de tres o más de los siguientes cinco criterios: pérdida de peso, fuerza de prensión disminuida, extenuación física, velocidad de marcha disminuida y consumo calórico bajo. Este fenotipo es ampliamente aceptado por su validez predictiva para caídas, discapacidad, institucionalización y muerte.³

Tanto el CHS como otros estudios proponen que la sarcopenia es el hallazgo pivote del síndrome de la fragilidad y lo integran a la presencia de desnutrición crónica, enfermedad y disminución del gasto total de energía para explicar un círculo vicioso cuyo desenlace clínico es el fenómeno de fragilidad (Figura 1).^{4,5}

Si analizamos los mecanismos fisiopatológicos específicos de la sarcopenia encontraremos que se dividen en dos grandes grupos:

1. Aquellos que propician la pérdida muscular a través de estímulos catabólicos.
2. Los que la estimulan a través de la pérdida de estímulos anabólicos.

En el segundo caso, los estímulos anabólicos que disminuyen son los condicionados por la actividad física, los niveles de estrógenos y andrógenos, la ingesta de proteínas, los niveles de hormona de crecimiento, el peso y finalmente los niveles de insulina.⁴ Estos estímulos anabólicos disminuidos han sido estudiados como marcadores bioquímicos del síndrome de fragilidad; tal vez los más constantes en la literatura son el factor de crecimiento asociado a la insulina tipo 1 (IGF-1) y la testosterona.

La testosterona disminuye gradualmente a partir de los 40 años de edad entre 0.4-2.6% cada año, esta disminución se asocia a su vez con pérdida de masa y fuerza muscular, reducción de la densidad ósea y pérdida de la función.⁶ Recientemente se han descri-

to también efectos de esta reducción en aspectos metabólicos con potenciales consecuencias patológicas tales como la obesidad, síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa, glucosa anómala en ayuno y diabetes mellitus.^{7,8} La testosterona, a través de su papel en el mantenimiento del músculo esquelético, parece favorecer la sensibilidad a la insulina y reducir, por su efecto en la diferenciación de células mesenquimatosas pluripotenciales, la presencia de obesidad.⁹ Además, un buen número de síntomas de la fragilidad, tales como la extenuación física pueden asociarse a los niveles séricos bajos de esta hormona.

Durante el envejecimiento hay también una disminución franca de la hormona de crecimiento (GH) y del IGF-1. Despues de la pubertad, la producción cotidiana de GH se reduce hasta en 14% por cada década de vida, habiéndose acumulado una reducción de más de 70% hacia la octava década de la vida. En cuanto al IGF-1, sus niveles circulantes en la octava y novena décadas de la vida se encuentran en el percentila 2.5 en 85-90% de la población.¹⁰ En el caso específico del IGF-1, 25% de sus niveles circulantes se producen en el músculo esquelético y existen dos variantes musculares, una que es similar al IGF-1 de producción hepática y otra más, conocida como factor de mecanocrecimiento, variante de IGF-1 descubierta recientemente, que tiene efectos locales en el músculo (IGF-IEc). El ejercicio, por ejemplo, lleva una regulación hacia la alta del ARNm (ácido ribonucleico) de ambas formas musculares; por el contrario, la escasa producción de las formas musculares se asocia con atrofia muscular. En particular, el factor de mecanocrecimiento se encuentra controlado a través de la acción de otras hormonas como son la hormona de crecimiento, testosterona, insulina y vitamina D, así como a través del ejercicio muscular.¹¹ En general los niveles de IGF-1 se encuentran

disminuidos en los pacientes que cursan con diabetes y desnutrición.¹²

Los estímulos catabólicos que favorecen la pérdida muscular también han sido estudiados como marcadores de fragilidad, muchos de éstos son de índole inflamatorios. La misma cohorte del CHS evidenció que aquellos pacientes que cumplían los criterios clínicos de fragilidad tenían niveles séricos incrementados de proteína C reactiva (PCR) y fibrinógeno (razón de momios [OR] 2-3).³ La PCR es capaz de activar la cascada de coagulación, así como de iniciar el proceso de inflamación, lo que implica niveles elevados de dímero D, factor VIII e interleucina (IL) 6 dentro del constructo de fragilidad.¹³ De entre estos marcadores, la IL-6 se encuentra también asociada a pérdida de movilidad y a mayor discapacidad en los pacientes ancianos mientras que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) se asocia con incremento de la mortalidad en este mismo grupo etario. Se sabe que los niveles de IL-6 y TNF- α en pacientes entre 70 y 79 años de edad se correlacionan de manera inversa con la masa muscular determinada por tomografía, así como con la fuerza muscular.¹⁴

DIABETES MELLITUS EN EL ANCIANO

Como se ha comentado, la DM es más prevalente en los individuos ancianos. En algunos países desarrollados la prevalencia de esta enfermedad continúa incrementándose incluso llegando a duplicarse durante los últimos años; sorprendentemente, la DM es una enfermedad que aún es subdiagnosticada. En el caso específico de los ancianos, el porcentaje de casos no diagnosticados alcanza 41.5% entre los individuos de 60 a 74 años de edad.²

Tanto la patogénesis como las características clínicas de la DM diagnosticada en el anciano la distinguen de otras enfermedades en el espectro de la diabetes mellitus. Los diabéticos viejos cursan tanto

con resistencia periférica a la insulina como con alteraciones en su secreción pancreática, además tanto el uso de glucosa mediado por insulina como el no mediado por insulina se encuentran disminuidos. A diferencia de los diabéticos más jóvenes, los diabéticos ancianos tienden a tener liberación de glucosa hepática normal o casi normal, tienen complexiones físicas más delgadas y suelen presentarse con estados mixtos, hiperosmolar cetoacidótico, cuando se descompensan. Por estas diferencias, algunos autores opinan que la DM que ha iniciado en la vejez difiere de la tipo 1 y la tipo 2, y que puede representar un punto en el espectro entre estas dos, la diabetes tipo 1 1/2 (Cuadro 1).²

La explicación de la resistencia a la insulina en los pacientes diabéticos ancianos está directamente relacionada con la acumulación de lípidos en el músculo (mioesteatosis), esta última puede tener su origen tanto en la disfunción mitocondrial exceso de ácidos grasos libres circulantes (lipotoxicidad). El fenómeno de mioesteatosis, común también a la fragilidad, y su subsecuente incremento lipídico intracelular pueden llevar a alteraciones en la fosforilación del receptor de insulina y, por tanto, modificar hacia la baja la actividad de los transportadores de glucosa.²

En el terreno de lo molecular, y en semejanza al fenotipo de fragilidad, múltiples citocinas forman parte del espectro de la patogénesis de esta enfermedad en el anciano, por ejemplo, el TNF- α ha sido implicado en el desarrollo de resistencia a la insulina.

PUNTOS CLÍNICOS Y MARCADORES EN COMÚN

La DM y el síndrome de fragilidad confluyen en varios puntos tanto a nivel molecular como en el contexto clínico. Cuando hablamos de las coincidencias clínicas, una de las más estudiadas es el síndrome de

Cuadro 1. Comparación entre los tipos de diabetes mellitus.*

	DM tipo 1	DM tipo 1 1/2	DM tipo 2
Edad	Jóvenes	Viejos	Adultos jóvenes
Fenotipo	Delgado	Delgado o con obesidad visceral leve	Obesos
Tipo de descompensación aguda	Cetoacidosis	Estados mixtos	Estado hiperosmolar
Liberación de insulina inducida por glucosa	Muy escasa	Escasa	Marcadamente disminuida
Uso de glucosa mediado por insulina	Normal	Disminuido	Muy disminuido
Liberación de glucosa hepática en ayuno	Aumentada	Normal	Aumentada

*Modificado de Morley J.E.: Diabetes Mellitus, a major disease of older persons. J Gerontol Med Sci 2000;55A(5):M255-M256.

Cuadro 2. Factores asociados al desarrollo de sarcopenia en DM y Fragilidad.*

Factor	Envejecimiento	Diabetes mellitus
Placas motoras	↓	↓
IGF-1	↓	↓
Factor de mecanocrecimiento	↓	Desconocido
Testosterona	↓	↓
Citocinas proinflamatorias	↑	↑
Creatina/amino ácidos ramificados	↓	↓
Actividad física	↓	↓

*Modificado de Morley J.E. : Diabetes, sarcopenia and frailty. *Clin Geriatr Med* 2008; 24: 455-469.

caídas,³ un estudio anidado en la cohorte del Estudio de Fracturas Osteoporóticas (SOF, *Study of Osteoporotic Fractures*) que incluyó 9,249 mujeres mayores de 67 años de edad evidenció que durante un seguimiento promedio de 7.2 años, 1,640 mujeres presentaron más de una caída al año (18%). El hecho de tener DM se asoció con un incremento en el riesgo de caer (más de una vez al año), siendo más importante en las pacientes tratadas con insulina (OR 2.78; IC al 95% 1.82-4.24).¹⁵ Otro estudio, éste anidado en el Estudio de salud y envejecimiento de las mujeres (*Women's health and aging study*) que incluyó a mujeres discapacitadas de 65 años y más mostró que tras el ajuste por múltiples variables las mujeres que cursaban con DM tenían probabilidades más altas que las no diabéticas de presentar una caída (OR 1.38; IC a 95% 1.04-1.81), así como de caer dos o más veces (OR 1.69; IC a 95% 1.18-2.43). El dolor musculoesquelético generalizado, la terapia con insulina, el sobrepeso y el pobre desempeño muscular de las extremidades inferiores se asociaron de forma independiente con el aumento del riesgo de caídas en las mujeres diabéticas.¹⁶ Un estudio más, realizado en mujeres mayores de 49 años analizó la asociación entre DM y el riesgo de fracturas. Tal estudio evidenció después de un seguimiento de dos años que múltiples factores relacionados con la DM se asociaban también con un riesgo elevado de fracturas; estos factores incluyeron la presencia de retinopatía diabética, la DM de larga evolución, la presencia de cataratas, y el tratamiento con insulina.¹⁷

El riesgo de fracturas parece también estar incrementado en los pacientes con síndrome de fragilidad a través de su asociación con osteoporosis. Uno de los componentes determinantes en el riesgo de presentar una fractura es la deficiencia de vitamina D; esta última es altamente prevalente en los ancianos

que viven tanto en comunidad como institucionalizados y su sustitución ha demostrado disminuir el riesgo de fracturas por osteoporosis.^{18,19} Sin embargo, la vitamina D ha demostrado tener efectos importantes a otros niveles, incluyendo el muscular. Actualmente sabemos que la 1,25-(OH)₂D se une a su receptor muscular y permite la síntesis proteica *de novo*, así como el crecimiento y mejor funcionamiento de las células musculares. Se cree también que la deficiencia de vitamina D contribuye en el desarrollo de la sarcopenia y ha probado ser un factor de riesgo para el desarrollo de caídas y de inestabilidad postural.²⁰ Un meta-análisis realizado durante el 2004 examinó cinco ensayos clínicos incluyendo un total de 1,237 participantes, con edad media de 60 años, donde la suplementación con vitamina D se relacionó con una reducción del riesgo de caer de 22% (OR corregida 0.78; IC a 95% 0.64-0.92) en comparación con aquellas que sólo recibían calcio.²¹

Finalmente, los diabéticos tienden a tener desempeños funcionales menores en comparación con los pacientes no diabéticos, lo anterior está relacionado con un deterioro en la función muscular. En los sujetos diabéticos este desempeño muscular pobre puede relacionarse no sólo a mioesteatosis, sino también a la presencia de neuropatía periférica y la subsecuente disminución de placas motoras. Las placas motoras por sí mismas juegan un papel importante en el mantenimiento y contracción del músculo esquelético. Insistiremos también en que las hormonas anabólicas y las citocinas tienen un rol preponderante en el mantenimiento y funcionamiento muscular, y su disminución o incremento, características también de la DM, contribuyen a la disminución de fuerza y masa muscular. En el cuadro 2 se presentan los puntos de coincidencia de ambos constructos.

En términos prácticos, muchas de las consecuencias clínicas de la fragilidad son también consecuencias de la DM, o al menos se asocian con esta: síndrome de caídas, presencia de osteoporosis, riesgo de fracturas, entre otras. Más aún, impresiona que el proceso de la DM fuera uno que favorecería la aparición del fenotipo de fragilidad.

FISIOPATOLOGÍA EN COMÚN

La insulina es parte importante de la funcionalidad muscular, promueve la captura de glucosa y el metabolismo intracelular de la misma, de tal forma que no resulta descabellado pensar que la resistencia a la insulina forme parte determinante en el desarrollo de fragilidad. Estudios recientes demuestran que

la resistencia a la insulina se asocia a un nivel de fuerza menor en mujeres ancianas no diabéticas independientemente del estado funcional.²² Esta correlación tiene sustento teórico en el hecho de que las fibras musculares tipo 1 son altamente dependientes de glucosa para su contracción, a diferencia de las fibras IIb que son de contracción rápida y por tanto dependen de un metabolismo glucolítico. El envejecimiento muscular se caracteriza más bien por un cambio de predominancia de fibras rápidas (II) a fibras lentas (tipo I), por lo que estas últimas son más prevalentes en sujetos ancianos.²³

Más allá de lo dicho, es generalmente aceptado que algunos mecanismos inflamatorios están íntimamente ligados a la pérdida muscular, probablemente uno de los más estudiados sea la vía del inhibidor κβ (ikβ)/ factor nuclear κβ (NFκβ). Posterior a la liberación de ikβ, el NFκβ estimula la transcripción de mediadores inflamatorios tales como TNF-α e IL-6 que contribuyen a la resistencia a la insulina. Estas citocinas también contribuyen a la lipólisis, proteólisis muscular y por tanto, a un balance nitrogenado negativo. En particular, la proteólisis muscular puede participar en la resistencia a la insulina, y ésta a su vez potencia el fenómeno de proteólisis creando un círculo vicioso. También es sabido que la insulina es capaz de prevenir los estados proteolíticos a través del incremento de la disponibilidad de aminoácidos requeridos en la síntesis proteica muscular.

Otra vía más que liga la resistencia a la insulina y el pobre funcionamiento muscular es la disminución los canales de calcio tipo L, estos canales se ven estimulados a través de la insulina y tienen un papel importante en la recaptura de calcio y por tanto, en la contracción muscular.²⁴ Tenemos pues que la resistencia a la insulina es un condicionante potencial tanto de pérdida muscular como de debilidad muscular.

Por otro lado, los niveles séricos de insulina son capaces de incrementar el flujo sanguíneo dirigido al músculo, y que esto a su vez potencia la acción de la insulina a través del incremento de sus concentraciones en los tejidos blanco. Sin embargo, en pacientes ancianos que cursan con resistencia a la insulina (incluyendo DM2), la insulina actúa como vasoconstrictor, lo anterior se explica debido a que la insulina es estimulante en la liberación de óxido nítrico (ON) y la alteración de esta vía condiciona alteración en la vasodilatación y en la recaptura de glucosa de los tejidos afectados.²⁵ Puede entonces extrapolarse que al haber resistencia a la insulina, reducción de la liberación de ON y vasoconstricción, hay también pérdida muscular.

En cuanto al estado inflamatorio crónico que caracteriza a la vejez y la fragilidad este puede potenciar la resistencia a la insulina.²⁶ Los mecanismos a través de los cuales este resultado se produce son múltiples, por contar algunos: la IL-6 inhibe el metabolismo no oxidativo de la glucosa, así como la lipoprotein-lipasa con incremento secundario de los triglicéridos; además activa los estímulos de supresión de las proteínas señaladoras de citocinas (SOCS).^{27,28} Las SOCS pueden inhibir la activación del receptor de insulina mediado por citocinas (JAK-STAT) previniendo la activación del factor transcriotor de insulina.²⁹ En cuanto al TNF-α, los mecanismos a través de los que condiciona resistencia a la insulina son también múltiples: se ha descrito que interfiere con la señalización del receptor de insulina y que altera la expresión de los transportadores de glucosa.³⁰ Esta citocina inhibe también la lipoprotein-lipasa y estimula la lipólisis.

CONCLUSIONES

La fragilidad y sus componentes, la sarcopenia, la pérdida de fuerza muscular y la inflamación crónica, se asocian fuertemente a discapacidad, mortalidad, menor funcionalidad y también menor desempeño cognitivo,³¹ todos estos desenlaces son también más frecuentes en los pacientes que cursan con DM. Cobra pues importancia la detección temprana y manejo óptimos de la DM como desencadenante de fragilidad “secundaria” o asociada a enfermedades crónicas con el fin de evitar el desarrollo de complicaciones durante la vejez. Además, tendremos que estudiar a fondo si las características de la DM diagnosticada en la vejez apuntan o no a que tal padecimiento sea más bien parte integral del constructo de fragilidad en los pacientes geriátricos.

Finalmente, es necesario señalar que existe poca evidencia en el contexto clínico y que mucho de lo encontrado en la literatura hace referencia a hallazgos evidenciados durante la búsqueda de otros desenlaces y no específicamente en el síndrome de fragilidad.

REFERENCIAS

1. Rodríguez-Saldana J, Morley JE, Reynoso MT, et al. Diabetes mellitus in a subgroup of older Mexicans: prevalence, association with cardiovascular risk factors, functional and cognitive impairment, and mortality. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 111-16.
2. Kim MJ, Rolland Y, Cepeda O, et al. Diabetes mellitus in older men. *Aging Male* 2006; 9: 139-47.
3. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults:

- evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146-M156.
4. Roubenoff R, Hughes VA. Sarcopenia: current concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55; M716-M724.
 5. Morley JE, Haren MT, Rolland Y et al. Frailty. *Med Clin North Am* 2006; 90: 837-47.
 6. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92; 4241-7.
 7. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care* 2000; 23: 490-4.
 8. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004; 27; 1036-41.
 9. Bhasin S, Taylor WE, Singh R, et al. The mechanisms of androgen effects on body composition: mesenchymal pluripotent cell as the target of androgen action. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: M1103-M1110.
 10. Sattler FR, Castaneda-Sceppa C, Binder EF, et al. Testosterone and growth hormone improve body composition and muscle performance in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94; 1991-2001.
 11. Morley JE, Kim MJ, Haren MT. Frailty and hormones. *Rev Endocr Metab Disord* 2005;6,101-08.
 12. Ahmed N, Mandel R, Fain MJ. Frailty: an emerging geriatric syndrome. *Am J Med* 2007;120: 748-53.
 13. Walston J, McBurnie MA, Newman A et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2333-41.
 14. Kanapuru B, Ershler WB. Inflammation, coagulation, and the pathway to frailty. *Am J Med* 2009; 122: 605-13.
 15. Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer, et al. Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1749-54.
 16. Volpato S, Leveille SG, Blaum C, et al. Risk factors for falls in older disabled women with diabetes: the women's health and aging study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 1539-45.
 17. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P et al. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1198-203.
 18. Levine JP. Pharmacologic and nonpharmacologic management of osteoporosis. *Clin Cornerstone* 2006; 8: 40-53.
 19. Boonen S, Dejaeger E, Vanderschueren D, et al. Osteoporosis and osteoporotic fracture occurrence and prevention in the elderly: a geriatric perspective. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 765-85.
 20. Stechschulte SA, Kirsner RS, Federman DG. Vitamin D: bone and beyond, rationale and recommendations for supplementation. *Am J Med* 2009; 122: 793-802.
 21. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999-2006.
 22. Ferrucci L, Penninx BW, Volpato S, et al. Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1947-54.
 23. Freemont AJ, Hoyland JA. Morphology, mechanisms and pathology of musculoskeletal ageing. *J Pathol* 2007; 211: 252-9.
 24. Paolisso G, Gambardella A, Balbi V, et al. Effects of magnesium and nifedipine infusions on insulin action, substrate oxidation, and blood pressure in aged hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1993; 6: 920-6.
 25. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97: 2601-10.
 26. Abbatecola AM, Ferrucci L, Grella R et al. Diverse effect of inflammatory markers on insulin resistance and insulin-resistance syndrome in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 399-404.
 27. Kawazoe Y, Naka T, Fujimoto M, et al. Signal transducer and activator of transcription (STAT)-induced STAT inhibitor 1 (SSI-1)/suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) inhibits insulin signal transduction pathway through modulating insulin receptor substrate 1 (IRS-1) phosphorylation. *J Exp Med* 2001; 193: 263-9.
 28. Maggio M, Guralnik JM, Longo DL et al. Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 575-84.
 29. Krebs DL, Hilton DJ. SOCS: physiological suppressors of cytokine signaling. *J Cell Sci* 2000; 113(Pt 16): 2813-9.
 30. Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 119-25.
 31. Cappola AR, Xue QL, Ferrucci L et al. Insulin-like growth factor I and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2019-25.

Reimpresos:

Dr. José Alberto Ávila-Funes

Clínica de Geriatría.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga 15, Tlalpan,
Col. Sección XVI,
14080, México, D.F.
Tel.: +52 (55) 5487 0900, Ext.: 2258.
Correo electrónico: avilafunes@live.com.mx

Recibido el 21 de abril de 2010.

Aceptado el 09 de mayo de 2010.