

# DE LA OBESIDAD A LA DIABETES: LA INSULINO-RESISTENCIA ES UN MECANISMO DE DEFENSA TISULAR Y NO UNA ENFERMEDAD

*Raquel Cano, Marjorie Villalobos, Miguel Aguirre, Gabriela Corzo, Antonio Ferreira, Mayerlim Medina, Aida Souki, Valmore Bermúdez, Clímaco Cano*

Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez", Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Estado Zulia.

Rev Venez Endocrinol Metab 2017;15(1): 20-28

## RESUMEN:

La capacidad de almacenamiento del tejido adiposo es limitada y determinada genéticamente, así, hay individuos delgados con poca capacidad de almacenamiento que tienen marcadores metabólicos alterados (hiperinsulinismo, hiperglucemia, dislipidemia, esteatosis hepática, etc.), y otros sujetos con gran capacidad de almacenamiento que incrementan su peso hasta llegar a obesidad mórbida y sin embargo tienen marcadores metabólicos normales. A medida que el tejido adiposo se va acercando a su máxima capacidad de almacenamiento, el adipocito se va haciendo menos sensible a la insulina, para evitar su muerte por apoptosis debido al acúmulo excesivo de triglicéridos (TG). El grado de insulino-resistencia (IR) del tejido adiposo y el tiempo que dure determina tres situaciones diferentes. Una inicial donde el individuo incrementa su peso. La segunda en la cual el individuo mantiene su peso constante, ya que la cantidad de TG almacenados es igual a la cantidad que se hidrolizan. Y la tercera, cuando la IR es permanente, se desencadena la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) que cursa con pérdida de peso y marcadores metabólicos alterados. La IR del tejido adiposo incrementa los ácidos grasos libres circulantes y estos tienen tres destinos: en el tejido hepático se acumulan causando esteatosis; la célula beta pancreática sufre apoptosis y disminuye la síntesis y secreción de insulina; y el músculo esquelético desarrolla IR para protegerse de una acumulación anormal de glucógeno que conllevaría a degeneración y muerte de la célula muscular. En este artículo se explican las modificaciones moleculares que estos órganos utilizan para mantener su indemnidad.

**Palabras clave:** Insulinorresistencia, obesidad, diabetes, adipocito..

## FROM OBESITY TO DIABETES: INSULIN-RESISTANCE IS A DEFENSE MECHANISM AND NOT A DISEASE

### ABSTRACT

The storage capacity of adipose tissue is limited and determined genetically, so there are thin people with small storage capacity that have altered metabolic markers (hyperinsulinemia, hyperglycemia, dyslipidemia, hepatic steatosis, etc.), and other people with large storage capacity that are able to increase weight until becoming morbidly obese and yet have normal metabolic markers. As adipose tissue approaches its maximum storage capacity, the adipocyte becomes less sensitive to insulin, to avoid death by apoptosis due to excessive accumulation of triglycerides (TG). The degree of insulin resistance (IR) in the adipose tissue and its duration determines three different situations. First of all, the patient increases weight. Second, the patient remains in a constant weight, since the amount of stored TG equals the amount that is hydrolyzed. And finally, when the IR is permanent, Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) develops, causing weight loss and altered metabolic markers. Adipose tissue IR increases circulating free

---

Artículo recibido en: Septiembre 2016. Aceptado para publicación en: Diciembre 2016.  
Dirigir correspondencia a: Marjorie Villalobos. Email: mvillalobos1380@gmail.com

fatty acids, which have three destinations: liver, where they accumulate causing steatosis; pancreatic beta cell, which undergoes apoptosis and decreases synthesis and secretion of insulin; and skeletal muscle which develops IR to protect itself against an abnormal accumulation of glycogen that would lead to degeneration and death of the muscle cell. This article explains the molecular modifications that these organs use to maintain their indemnity.

**Key words:** Insulin resistance, obesity, diabetes, adipocyte.

## INTRODUCCIÓN

La obesidad ha sido ampliamente estudiada como factor etiológico de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y ésta última es un conocido factor de riesgo para cardiopatía isquémica, nefropatía, neuropatía y amputaciones no traumáticas<sup>1,2</sup>. La evolución de la obesidad a la diabetes puede ser rápida en individuos con un incremento discreto de peso pero “metabólicamente enfermos” que muestran en estadios muy tempranos de su alteración ponderal incremento en las concentraciones de triacilglicéridos (TG) y de lipoproteínas de baja densidad (LDL), descenso en los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) e insulino-resistencia (IR), la cual puede estar compensada o acompañada de alteraciones de la glucemia en rango de prediabetes. Por otro lado, individuos con elevado grado de obesidad pueden tener marcadores metabólicos dentro de límites normales (metabólicamente sanos)<sup>2</sup>. En el presente artículo analizaremos el rol de la IR y los aspectos moleculares que explican tales comportamientos.

La IR ha sido enfocada hasta el momento como una condición patológica y no como un mecanismo de protección de los tejidos insulino-dependientes (tejido adiposo y músculo esquelético), razón por la cual, en la práctica clínica son prescritos frecuentemente medicamentos insulinosensibilizadores como la metformina y las tiazolidinedionas<sup>3</sup>.

## ETAPAS METABÓLICAS DE LA OBE-SIDAD

En la evolución de la obesidad se diferencian tres etapas metabólicas (Fig.1):

- A. Control insulínico.
- B. Control insulínico vs Control contra-insulínico.
- C. Control contra-insulínico.

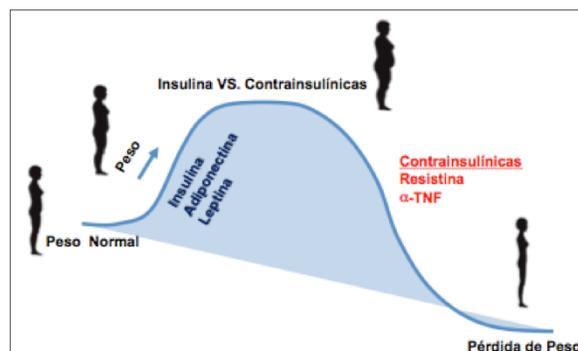


Fig. 1. Fases del incremento del peso corporal.

### A. Control insulínico: incremento progresivo del peso corporal

En estado postprandial, la insulina favorece en el tejido hepático la oxidación de la glucosa para obtener energía en forma de ATP y la síntesis de glucógeno como material energético de reserva, para mantener la glucemia en los períodos interprandiales y durante el sueño.

El excedente de glucosa es transformada por el hígado en ácidos grasos (AG) a través de un proceso conocido como *Lipogénesis*. Los ácidos grasos luego son esterificados con el glicerol fosfato proveniente de la glucólisis para formar TG que asociados a la apolipoproteína apoB100, son enviados a la sangre en forma de lipoproteínas de muy baja densidad nacientes (VLDL naciente)<sup>4</sup> como se observa en la Figura 2.

Una vez en el torrente sanguíneo, las VLDL nacientes interactúan con las lipoproteínas de alta densidad (HDL), que transportan el exceso de colesterol de los tejidos periféricos hacia el hígado (transporte en reversa del colesterol). Las HDL permiten a las VLDL nacientes transformarse en VLDL maduras, ya que les aportan las apolipoproteínas apoCII, apoE y colesterol esterificado (CE)<sup>5</sup>.

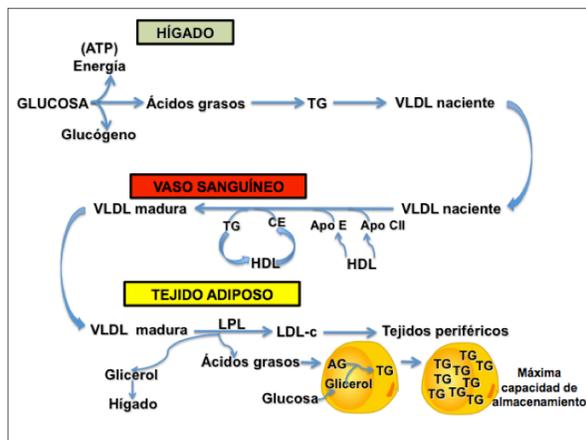


Fig. 2. Metabolismo de hígado y tejido adiposo bajo control insulínico.

**Tejido adiposo:** Al llegar al tejido adiposo, los TG transportados por las VLDL maduras son hidrolizados por acción de la enzima Lipoproteín Lipasa (LPL) en ácidos grasos y glicerol (la actividad de esta enzima depende de la insulina). El glicerol regresa al hígado, y los ácidos grasos ingresan a los adipocitos, donde son reesterificados con el glicerol fosfato producido dentro del adipocito a partir de la glucosa que ha ingresado a través de los Glut-4 bajo la acción de la insulina.

En esta etapa inicial el peso corporal se incrementa porque los adipocitos se van llenando progresivamente con TG provenientes del hígado hasta alcanzar su máxima capacidad<sup>4,6</sup>. Esta etapa es una especie de “Luna de Miel”, ya que a pesar del incremento del peso corporal, el individuo es normoinsulínico, normoglucémico y tiene valores de lípidos normales. La duración de la “Luna de Miel” es variable y depende de la capacidad de almacenar que tenga el tejido adiposo (tasa de adipogénesis, lipogénesis, tasa de apoptosis y angiogénesis). Este período dura poco en individuos con poca capacidad de almacenar lípidos, y es prolongada en aquellos con elevada capacidad de almacenaje, jugando un rol fundamental el compartimiento anatómico en el que se acumule el tejido adiposo<sup>7,8</sup>.

**Capacidad de almacenamiento del tejido adiposo:** La capacidad de almacenamiento de TG en el tejido adiposo, es determinada genéticamente en función de las posibilidades que tengan los adipocitos de sufrir procesos de hiperplasia e

hipertrofia<sup>8</sup>. Por ejemplo, las tiazolidinedionas mejoran la IR porque inducen la diferenciación de preadipocitos a adipocitos, lo que produce un aumento en la capacidad de almacenar TG, en otras palabras el control de la glucemia que ocurre por la administración de estos fármacos está asociado a un incremento del peso corporal<sup>2,8,9</sup> (Figura 3).

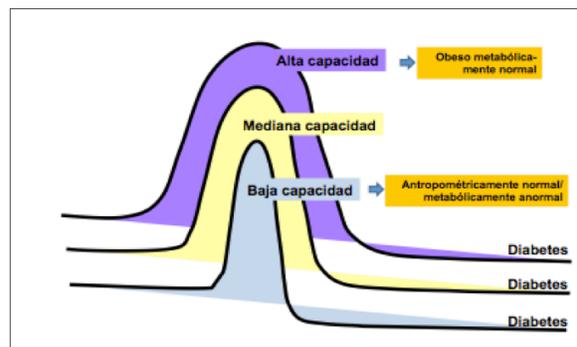


Fig. 3. Capacidad de almacenamiento del tejido adiposo.

**Determinantes moleculares en la distribución de la grasa corporal:** La adiposidad total así como la distribución de la grasa corporal (androide, ginecoide) influyen sobre el metabolismo sistémico, y sus variaciones pueden aumentar el riesgo de padecer enfermedades metabólicas como diabetes y dislipidemias. Las distintas localizaciones le confieren al tejido adiposo funciones específicas que van más allá del cumplimiento de una función mecánica<sup>9</sup>.

Cerca de 10 a 100 billones de adipocitos blancos se encuentran en los diferentes depósitos anatómicos y cada uno de estos difiere en tamaño desde 10 hasta 200 micras dependiendo de la cantidad de TG que estén almacenados en un momento dado<sup>9,10</sup>. Cada adipocito a su vez, tiene una morfología y capacidad funcional diferente dependiendo de su localización anatómica. Así, la grasa subcutánea del cuerpo inferior (femoral y glúteo) se asocia a un estado de “salud metabólica” y menor riesgo de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos, mientras que la grasa subcutánea y visceral del cuerpo superior (abdominal- central), se asocian directamente con un mayor riesgo de DM2 y dislipidemias. Esto es debido a que existe un mayor número de receptores adrenérgicos en el compartimiento abdominal y por lo tanto esta grasa es más susceptible a la lipólisis<sup>8,9</sup>.

Adicionalmente, cada depósito varía en su poder de expansión, lo cual depende de la capacidad de sus adipocitos de sufrir hiperplasia e hipertrofia<sup>9,11</sup>. Normalmente durante el crecimiento, tanto el tamaño como el número de adipocitos se incrementan, sin embargo, este tamaño alcanza un punto “crítico” donde el adipocito no puede crecer más, ocurre entonces el reclutamiento de preadipocitos cuya magnitud dependerá del “pool” de células precursoras de adipocitos disponible (CPA)<sup>12</sup>.

Además del reclutamiento de CPA y preadipocitos, el adipocito es sometido a un remodelado o recambio continuo, donde los adipocitos senescentes y disfuncionales son reemplazados por nuevos adipocitos diferenciados, así la vida media de un adipocito subcutáneo es de hasta 10 años<sup>9,10,13</sup>. Este recambio continuo es necesario, ya que los adipocitos más longevos se tornan disfuncionales perdiendo la sensibilidad a la acción de la insulina y adquiriendo un fenotipo proinflamatorio. Es probable que múltiples factores (hormonales, nutricionales y ambientales) interactúen y varíen de acuerdo al desarrollo y la edad de una persona, llevando a cambios epigenéticos que pueden ser transmitidos de forma generacional, limitando así la capacidad de los adipocitos de expandirse y llevar a cabo un remodelado saludable<sup>8-10,13</sup>.

Las CPA tienen gran plasticidad y su destino dentro de cada depósito anatómico depende de varios factores: género, hormonas, citocinas, ambiente local. Existen entonces diferentes “tipos” de adipocitos blancos que pueden derivar de diferentes “tipos” de CPA<sup>14</sup>. Así, las CPA aisladas del tejido adiposo visceral, se diferencian menos que las aisladas del tejido adiposo subcutáneo.

Se puede inferir entonces que un sujeto “metabólicamente enfermo” va a tener menos CPA, restricción del remodelado de adipocitos, disminución de la hiperplasia y mayor hipertrofia de adipocitos, todo lo cual contribuye a la disfunción metabólica. Por su parte, un obeso “metabólicamente sano” tiene mayor hiperplasia de adipocitos en el depósito subcutáneo abdominal asociado a salud metabólica independientemente del grado de obesidad<sup>9,14</sup>.

Estudios recientes han establecido que hay tanto factores intrínsecos/genéticos como factores extracelulares y paracrinos, que influyen en la diferenciación de las CPA<sup>9</sup>. Entre los factores genéticos está el código *HOX* (homeobox), donde se encuentran múltiples genes que expresan factores de transcripción encargados de regular el desarrollo embrionario, así como, la distribución de grasa corporal en depósitos anatómicos en relación al género, siendo regulado por un mecanismo de memoria celular. Entre los factores hormonales/paracrinos están aquellos que influyen positivamente en la adipogénesis como las proteínas morfogenéticas de hueso (BMP), los estrógenos, el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) y los glucocorticoides, mientras que otros tienen efectos inhibitorios sobre la adipogénesis, como la Gremlin1 (antagonista de la BMP), la testosterona y factores locales como la rigidez de la matriz extracelular (MEC) y la hipoxia/fibrosis del tejido adiposo<sup>9,15</sup>.

## B.- Control insulínico vs control contrain-sulínico

Una vez aclarado lo que ocurre con el peso corporal bajo acción insulínica, veamos lo que sucede cuando el individuo comienza a saturar su capacidad de almacenamiento y desarrolla resistencia a la insulina. Cabe entonces preguntar: ¿en qué tejidos y por qué razón se establece la insulino-resistencia?

La IR se define como la necesidad de concentraciones de insulina en sangre superiores a las fisiológicas para mantener la glucemia en ayunas en concentraciones inferiores a 100 mg/dl<sup>1</sup>. Luego de la etapa de la “Luna de Miel” donde todo el metabolismo es aparentemente normal, comienzan los problemas cuando la capacidad de hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos (que está definida genéticamente) se aproxima o alcanza su máximo<sup>9,11,14</sup>.

Como se observa en la figura 4, el adipocito A que ha alcanzado la capacidad máxima de almacenar TG, si continua forzado por la insulina a almacenar TG de forma indefinida y descontrolada, pasaría

al estadio B, donde las vacuolas de lípidos van desplazando todos los organelos subcelulares del adipocito hasta el punto que ya no habrá espacio físico para ellos, ni para el desempeño de sus funciones, situación que conduce a la degeneración grasa del adipocito y la pérdida de su función (estadio C de la figura 4).

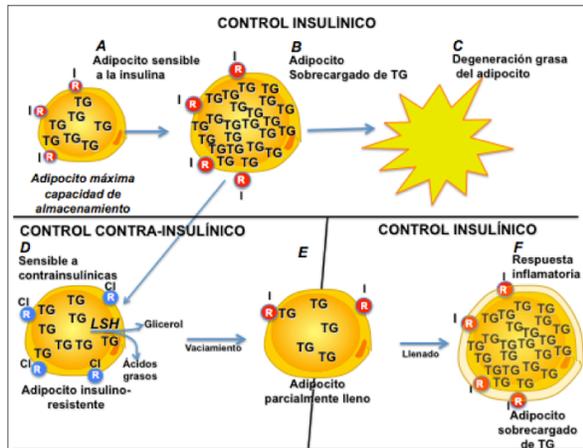


Fig. 4. Control insulínico vs contra-insulínico.

### Insulino-resistencia temporal en tejido adiposo:

El tejido adiposo para proteger su integridad se hace *resistente a la insulina* (estadio D), por regulación en baja de los receptores de insulina, y se hace sensible a las hormonas contrainsulínicas (CI): Glucagón, Cortisol, Adrenalina, etc., que activan la enzima Lipasa Sensible a Hormonas (LSH) reguladora de la hidrólisis de TG proceso denominado *Lipólisis*, esto produce un vaciamiento parcial del adipocito enviando a la sangre glicerol y ácidos grasos<sup>1,3</sup>.

En el estadio E de la figura 4, el adipocito parcialmente lleno tiene espacio para volver a almacenar TG, por lo que vuelve a ser sensible a la insulina que activa la LPL y vuelve a llenarse de TG. Cuando sobrepasa su capacidad de almacenamiento, el adipocito inicia una respuesta inflamatoria al segregar citocinas que atraen células del sistema inmunitario como macrófagos que infiltran el tejido adiposo (estadio F de la figura 4).

### Insulino-resistencia continua en tejido adiposo:

De acuerdo a la figura 5, el adipocito que ha sido sobrecargado con TG (estadio A) comienza a sufrir

cambios morfológicos y funcionales (por ejemplo comienza a secretar Resistina), los macrófagos que han infiltrado el tejido graso producen factor de necrosis tumoral alfa ( $\alpha$ -TNF) y otras citocinas proinflamatorias que hacen que el estado de IR sea permanente, ya que todas estas sustancias interfieren con la señalización de la insulina en el adipocito frenando así definitivamente la acumulación de TG (estadio C)<sup>16,17</sup>. La protección del adipocito de la degeneración grasa se completa con el vaciamiento del adipocito que nuevamente es sensible a las hormonas CI. Para que el adipocito vuelva a llenarse con TG (estadio D), es necesario que ocurra *hiperinsulinemia compensatoria* que pueda vencer el efecto que ejercen el  $\alpha$ -TNF y la resistina sobre la acción de la insulina. En este momento, los niveles plasmáticos de TG pueden oscilar entre normales, en el límite superior o moderadamente incrementados, sin embargo, medir AG en esta etapa proporcionaría información valiosa del metabolismo<sup>18,19</sup>.

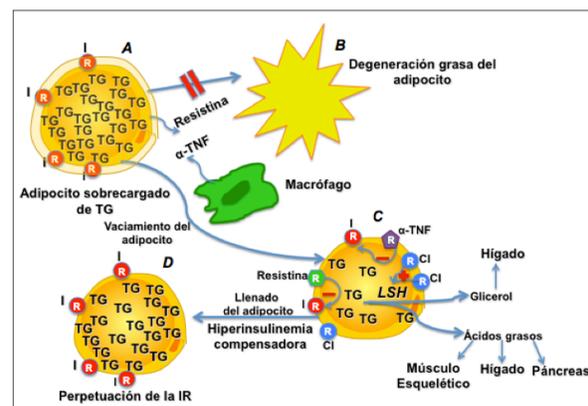


Fig. 5. Perpetuación de la insulino-resistencia en el tejido adiposo.

### Efecto de los AG sobre las células beta pancreáticas:

Los AG generados por lipólisis, actúan sobre las células beta pancreáticas (Figura 6, estadio A) estimulando inicialmente la secreción de insulina, pero a largo plazo producen lipotoxicidad mediante la formación de ceramidas, que activan mecanismos de muerte celular en estas células al liberar citocromo C de la mitocondria, que activa las caspasas responsables de la apoptosis de las células beta pancreáticas, y en consecuencia, habrá *disminución de la secreción de insulina* y se anula la posibilidad de sostener una *hiperinsulinemia compensatoria eficiente*. La

caída en la secreción de insulina, hace más marcado el control de las hormonas contrainsulínicas, con más lipólisis y mayor concentración de AG en sangre que también ejercen efectos sobre el músculo esquelético<sup>20,21</sup>.

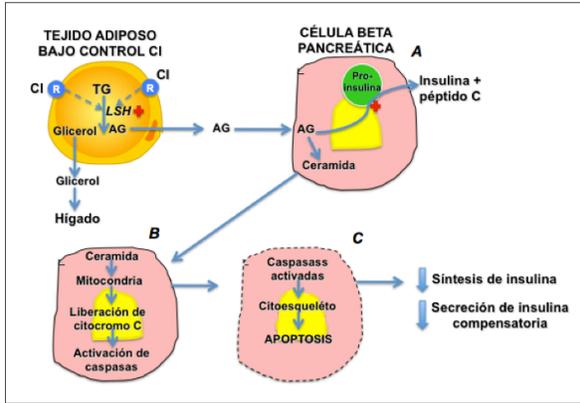


Fig. 6. Célula beta bajo control de ácidos grasos.

**Efecto de los AG sobre el músculo esquelético:**

Los AG procedentes del tejido adiposo ingresan al músculo esquelético para acumularse como TG (estadio A Figura 7). En este punto se establece una competencia en relación al sustrato que utilizará el músculo como fuente de energía: los AG provenientes de la hidrólisis de TG versus la glucosa proveniente del glucógeno almacenado en el músculo, competencia que ganan los AG ya que la oxidación de una molécula de ácido palmítico (el ácido graso más frecuentemente acumulado) proporciona 129 moles netos de ATP, mientras que la oxidación de un mol de glucosa proporciona solo 36 moles netos de ATP; ante este panorama el glucógeno acumulado en el músculo queda prácticamente intacto situación que se agrava con la falta de actividad física<sup>18,19,22</sup>.

Si el músculo esquelético permaneciera sensible a la insulina, continuaría captando glucosa (a través de los GLUT4 que se trasladan a la membrana celular una vez que la insulina interactúa con su receptor) para sintetizar glucógeno y los depósitos crecerían de forma descontrolada (Figura 7, estadios B y C), lo que podría conducir a enfermedad por acumulación de glucógeno similar a lo que ocurre en la enfermedad de McArdle o Glucogenosis tipo V (Figura 7 estadio D)<sup>23</sup>.

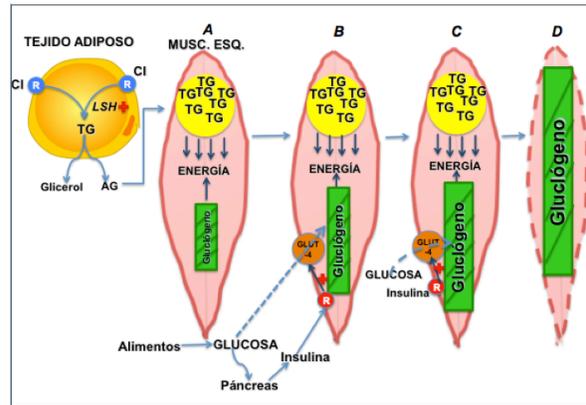


Fig. 7. Músculo esquelético sin protección por IR.

**El Músculo Esquelético se protege desarrollando IR:**

Para evitar la captación de glucosa sanguínea proveniente de los alimentos y prevenir la acumulación de glucógeno, el músculo esquelético se hace resistente a la insulina por regulación en baja de sus receptores para esta hormona, e interferencia de la señal del complejo Insulina-Receptor mediante inhibición de la fosfatidil-inositol 3 cinasa (PI3K) por la síntesis de glucosamina (Figura 8 estadio B)<sup>1,4,19</sup>.

Consecuencias de la IR en el músculo esquelético:

- Incremento en la glucemia postprandial.
- Glucotoxicidad de la célula beta pancreática.
- Disminución de la hiperinsulinemia compensatoria.
- Aumento del control contrainsulínico del metabolismo.

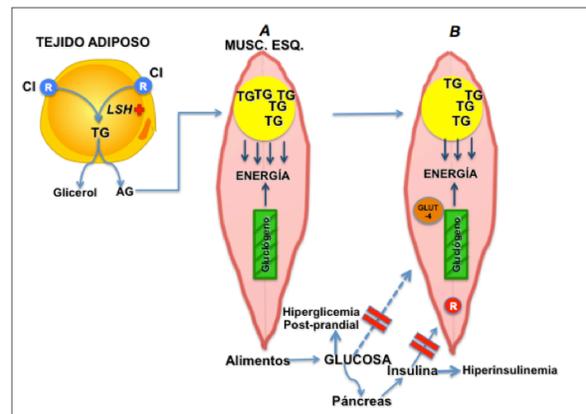


Fig. 8. Músculo esquelético protegido por IR.

El incremento en la glucemia postprandial es consecuencia de la disminución de la capacidad del músculo esquelético para seguir captando glucosa sanguínea proveniente de los alimentos, debido a que sus depósitos de glucógeno continúan total o parcialmente llenos<sup>20,21,24</sup>. Solo el aumento del gasto energético del músculo mediante actividad física o el desacoplamiento de la cadena respiratoria por drogas como la metformina, disminuyen la IR en el músculo esquelético.

**Efecto de la Hiperglucemia sobre las células beta pancreáticas:** La glucotoxicidad está asociada a la hiperglucemia postprandial y es consecuencia de un aumento en la entrada de glucosa por los GLUT-2 a la célula beta pancreática. Este exceso de glucosa intracelular disminuye la síntesis y secreción de insulina y las posibilidades de hiperinsulinemia compensatoria, al incrementarse la glicosilación de proteínas como las del retículo endoplásmico y la generación de radicales libres de oxígeno por autoxidación de la glucosa.

### C.- CONTROL CONTRAINSULÍNICO

La glucotoxicidad y la lipotoxicidad de la célula beta pancreática terminan conduciendo a apoptosis de la célula beta, afianzando aún más el control contra-insulínico del metabolismo, y al no haber hiperinsulinemia compensatoria, se establece la Diabetes Mellitus, que desde el punto de vista bioquímico, es una patología cuya etiología es la producción descontrolada de glucosa por el hígado a partir de aminoácidos procedentes de la degradación de las proteínas, proceso denominado *Gluconeogénesis*<sup>1,3,18,20,21,24</sup>. La lipólisis sostenida contribuye a la reducción del peso corporal que acompaña a esta enfermedad.

**Efecto de los AG sobre el metabolismo Hepático:** A medida que se perpetúa el control contra-insulínico del metabolismo (Figura 9 estadio A), aumenta la cantidad de AG que ingresan al tejido hepático<sup>18,24</sup>, una vez en el hígado son utilizados a través de dos mecanismos:

- Beta-oxidación

- Reesterificación con glicerol

La beta-oxidación es el proceso a través del cual los ácidos grasos son oxidados a acetil coenzima A (acetil-CoA)<sup>19,25</sup>, molécula que está asociada a la activación de las enzimas reguladoras de la gluconeogénesis y síntesis de cuerpos cetónicos. La producción excesiva y descontrolada de glucosa hepática perpetúa la hiperglucemia de los pacientes con diabetes.

Otra ruta metabólica de las moléculas de acetil-CoA es la formación de cuerpos cetónicos, que son vertidos al torrente sanguíneo y son utilizados en la producción de energía por tejidos como el muscular y cardíaco. Por su naturaleza ácida, cuando la cantidad de cuerpos cetónicos supera la reserva alcalina del organismo, se produce acidosis metabólica, razón por la cual esta condición implica que el organismo está bajo control de las hormonas contra-insulínicas y que está utilizando los ácidos grasos como fuente de energía en el hígado, en ausencia absoluta o relativa de insulina<sup>24,29</sup>.

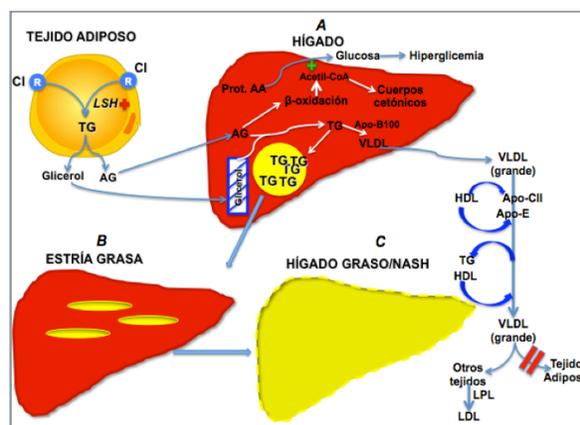


Fig. 9. Hígado bajo control de ácido grasos.

Los AG que no son beta-oxidados por el hígado, son reesterificados con glicerol, unidos a la apoB100 y enviados a la sangre en forma de VLDL grandes, que deben su gran tamaño a la elevada carga de TG y a su contenido de apo CIII, estas son poco metabolizadas por la LPL debido a que la apo CIII es un inhibidor de esta enzima. La acumulación en sangre de estas VLDL grandes sin ser metabolizados sus TG, son

la causa del incremento de los TG plasmáticos en el obeso cuyo metabolismo está bajo control contra-insulínico<sup>25-27</sup>.

Otra característica del obeso bajo control contra-insulínico, son sus bajos niveles de HDL-colesterol, debido a que parte de los TG transportados por las VLDL grandes son intercambiados por CE transportado en las HDL, por la proteína intercambiadora de ésteres de colesterol<sup>28</sup>.

## CONCLUSIONES

La IR es un mecanismo de protección tisular del tejido adiposo y el músculo esquelético, los cuales mediante regulación en baja de los receptores de insulina pueden protegerse de la degeneración grasa y de la degeneración por acúmulo de glucógeno respectivamente; sin embargo, el tejido hepático y las células beta pancreáticas no pueden desarrollar IR y son víctimas del exceso de AG que reciben del tejido adiposo bajo control contra-insulínico sin poder evitar la aparición de hígado graso y esteatosis pancreática con la consecuente apoptosis y reducción en la síntesis y secreción de insulina.

El hígado acumula ácidos grasos en forma de TG de forma indefinida y descontrolada hasta provocar cambios en su morfología, que van desde esteatosis, esteatohepatitis hasta cirrosis. (Figura 9 estadios B y C). El efecto de la insulina sobre la modulación de la gluconeogénesis hepática es secundario al control que ejerce sobre la lipólisis. En presencia de insulina la lipólisis estaría inhibida, la concentración de AG en sangre sería baja y no entrarían a la beta oxidación hepática para producir acetil-CoA, y por lo tanto, la activación de las enzimas de la gluconeogénesis no sería posible<sup>26</sup>. Este es el verdadero modulador de la respuesta metabólica del hepatocito, lo cual es apoyado por diversos estudios en los cuales, la supresión de elementos de la cascada de señalización insulínica (Akt, Foxo1, etc.), no alteran la inhibición de la gluconeogénesis hepática mediada por insulina<sup>30</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006;444:840-846.

2. Bluher M. Mechanisms in Endocrinology: Are metabolically healthy obese individuals really healthy? *Eur J Endocrinol* 2014;171:R209-R219.
3. Nolan CJ, Ruderman NB, Kahn SE, Pedersen O, Prentki M. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress: implications for the management of subsets of type 2 diabetes. *Diabetes* 2015;64:673-686.
4. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2011;414:799-806.
5. Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, Nagamine T, Inazu A, Kobayashi J, Ai M. Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons. *Clin Chim Acta* 2011;412:1306-1318.
6. Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol Cell Biol Lipids* 2014;1841:919-933.
7. Moreno-Indias I, Tinahones FJ. Impaired adipose tissue expandability and lipogenic capacities as ones of the main causes of metabolic disorders. *J Diabetes Res* 2015 Article ID 970375.
8. Karpe F, Pinnick KE. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue-link to whole-body phenotypes. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:90-100.
9. Fried SK, Lee MJ, Karastergiou K. Shaping fat distribution: New insights into the molecular determinants of depot- and sex-dependent adipose biology. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23:1345-1352.
10. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, Concha H. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 2008;453:783-787.
11. Karastergiou K, Smith SR, Greenberg AS, Fried SK. Sex differences in human adipose tissues - the biology of pear shape. *Biol Sex Differ* 2012;3:13.
12. Faust IM, Johnson PR, Stern JS, Hirsch J. Diet-induced adipocyte number increase in adult rats: a new model of obesity. *Am J Physiol* 1978;235:E279-E286.
13. Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue remodeling in pathophysiology of obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:371-376.
14. Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Aspects Med* 2013;34:1-11.
15. Shungin D, Winkler T W, Croteau-Chonka DC, Ferreira T, Locke AE, Mägi R, Workalemahu T. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature* 2015;518:186-199.

16. McTernan CL, McTernan PG, Harte AL, Levick PL, Barnett AH, Kumar S. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet* 2002;359:46-47.
17. Lafontan M. Adipose tissue and adipocyte dysregulation. *Diabetes Metab* 2014;40:16-28.
18. Unger RH. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:398-403.
19. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002;32:14-23.
20. Poirout V, Robertson RP. Glucolipototoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr Rev* 2008;29:351-366.
21. El-Assaad W, Joly E, Barbeau A, Sladek R, Buteau J, Maestre I, Prentki M. Glucolipototoxicity alters lipid partitioning and causes mitochondrial dysfunction, cholesterol, and ceramide deposition and reactive oxygen species production in INS832/13 ss-cells. *Endocrinology* 2010;151:3061-3073.
22. Coen PM, Dubé JJ, Amati F, Stefanovic-Racic M, Ferrell RE, Toledo FG, Goodpaster BH. Insulin resistance is associated with higher intramyocellular triglycerides in type I but not type II myocytes concomitant with higher ceramide content. *Diabetes* 2010;59:80-88.
23. Nogales-Gadea G, Godfrey R, Santalla A, Coll-Cantí J, Pintos-Morell G, Pinós T, Lucia A. Genes and exercise intolerance: Insights from McArdle disease. *Physiol Genomics* 2016;48:93-100.
24. Kraegen EW, Saha AK, Preston E, Wilks D, Hoy AJ, Cooney GJ, Ruderman NB. Increased malonyl-CoA and diacylglycerol content and reduced AMPK activity accompany insulin resistance induced by glucose infusion in muscle and liver of rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E471-E479.
25. Zechner R, Zimmermann R, Eichmann TO, Kohlwein SD, Haemmerle G, Lass A, Madeo F. FAT SIGNALS-lipases and lipolysis in lipid metabolism and signaling. *Cell Metab* 2012;15:279-291.
26. Perry RJ, Camporez JPG, Kursawe R, Titchenell PM, Zhang D, Perry CJ, Ruan B. Hepatic acetyl CoA links adipose tissue inflammation to hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Cell* 2015;160:745-758.
27. Musso G, Gambino R, Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Prog Lipid Res* 2013;52:175-191.
28. Kontush A, Lhomme M, Chapman MJ. Unraveling the complexities of the HDL lipidome. *J Lipid Res* 2013;54:2950-2963.
29. Rosival V. Pathophysiology of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med* 2015;32:1527-1528.
30. Lu M, Wan M, Leavens KF, Chu Q, Monks BR, Fernandez S, Birnbaum MJ. Insulin regulates liver metabolism in vivo in the absence of hepatic Akt and Foxo1. *Nat Med* 2012;18:388-395.