

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

Facultad de Estudios Superiores Iztacala

**Efecto de rosiglitazona y metformina en la concentración
sérica de adipocitocinas y moléculas pro-inflamatorias en
ratas con ingesta crónica de fructosa**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE
**MAESTRO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
(BIOLOGÍA EXPERIMENTAL)**

P R E S E N T A

Santiago Cristóbal Sigrist Flores

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: Dr. JOSE RAFAEL JIMENEZ FLORES.

**COMITÉ TUTOR: DR RAFAEL VILLALOBOS MOLINA
DR. JUAN PABLO PARDO VAZQUEZ**



MÉXICO, D.F.

MAYO, 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

Facultad de Estudios Superiores Iztacala

**Efecto de rosiglitazona y metformina en la concentración
sérica de adipocitocinas y moléculas pro-inflamatorias en
ratas con ingesta crónica de fructosa**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE
**MAESTRO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
(BIOLOGÍA EXPERIMENTAL)**

P R E S E N T A

Santiago Cristóbal Sigríst Flores

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: Dr. JOSE RAFAEL JIMENEZ FLORES.

**COMITÉ TUTOR: DR RAFAEL VILLALOBOS MOLINA
DR. JUAN PABLO PARDO VAZQUEZ**



MÉXICO, D.F.

MAYO, 2012

Dr. Isidro Ávila Martínez
Director General de Administración Escolar, UNAM
Presente

Me permito informar a usted que en la reunión ordinaria del Comité Académico del Posgrado en Ciencias Biológicas, celebrada el día 30 de enero de 2012, se aprobó el siguiente jurado para el examen de grado de **MAESTRO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS (BIOLOGÍA EXPERIMENTAL)** del (la) alumno (a) **SIGRIST FLORES SANTIAGO CRISTOBAL** con número de cuenta 405097577 con la tesis titulada **"EFECTO DE ROSIGLITAZONA Y METFORMINA EN LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE ADIPOCITOCINAS Y MOLÉCULAS PRO-INFLAMATORIAS EN RATAS CON INGESTA CRÓNICA DE FRUCTOSA."**, realizada bajo la dirección del (la) **DR. JOSÉ RAFAEL JIMÉNEZ FLORES**:

Presidente: DRA. BEATRÍZ VÁZQUEZ CRUZ
Vocal: DR. ARTURO BAIZA GUTMAN
Secretario: DR. JUAN PABLO PARDO VÁZQUEZ
Suplente: DR. RICARDO MEJÍA ZEPEDA
Suplente: DR. MARTÍN PALOMAR MORALES

Sin otro particular, me es grato enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cd. Universitaria, D.F., a 10 de abril 2012.

M^a del Coro Arizmendi
DRA. MARÍA DEL CORO ARIZMENDI ARRIAGA
COORDINADORA DEL PROGRAMA

c.c.p. Expediente del (la) interesado (a)

Agradecimientos

Al Posgrado en Ciencias Biológicas, UNAM. Por la oportunidad de realizar mis estudios de posgrado.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACyT por su apoyo residido a través de la beca No. 239880

Al Instituto de Ciencia y Tecnología del Distrito Federal, por su apoyo recibido a través del proyecto PCIDS08-69

A los miembros de mi comité tutorial, Dr. Rafael Villalobos molina y Dr. Juan Pablo Pardo Vázquez, por su tiempo en la lectura y mejoras de este trabajo.

Agradecimientos a título personal

Agradezco de manera especial al Dr. Rafael Jiménez, mi director de tesis, por su constante, estimulante y entusiasta, apoyo en la búsqueda de las respuestas que requieren de empeño y dedicación, al igual no puedo dejar de agradecer las tardes de seminarios que fueron parte de mi formación académica, estas fueron parte de una formación holística.

A todos los integrantes del Grupo Multidisciplinario de Investigación en Salud y Rendimiento Académico (GMISARA): Dra. Isabel, M. en C. Julia, Dr. Méndez, Dr. Romero, Dr. Murguía y Dr. Villalobos por su apoyo y enseñanzas que ayudaron a mi formación, pero sobre todo, que hacen que el laboratorio represente algo más que un lugar de trabajo.

A todos los compañeros del laboratorio (Alberto S., Miguel, Mayra J., Mayra A, Tere, Julia, Guadalupe, Salome) por su apoyo.

A mis sinodales, gracias por la oportunidad y por el tiempo que dedicaron para la lectura y mejora de este trabajo.

Gracias a todos aquellos que no están mencionados aquí y que colaboraron en que este esfuerzo se consolidara en este trabajo.

A mis amigos, que no son muchos, pero si los mejores Myriam, Alberto P. y Carlos, por estar a mi lado otorgándome su apoyo en diferentes momentos de mi vida personal y universitaria, estando en las buenas, en las malas y en las no tan malas.

¡GRACIAS!

Dedicatoria

Esta tesis la dedico a toda mi familia, en especial a mis padres Juliana y Arturo, por su comprensión y apoyo en todo momento. Ellos me han enseñado a encarar las adversidades sin desfallecer en el intento. Me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, y el privilegio de sentirme parte de una familia, y todo esto con una gran dosis de amor y sin pedir nunca nada a cambio.

A mi hermana, que con su amor y apoyo siempre encuentro una palabra de aliento. Gracias por tu paciencia, cariño y fortaleza para hacer frente a los momentos difíciles y en especial por compartir la alegría que irradian tus hijas (mis sobrinas) Camila y Valentina, ellas se han convertido en una parte importante de mi vida.

A mi hermano Arturo, con quien ahora comienzo a entender y valorar lo que significa el privilegio de tener un hermano, lo que me deja como lección que nunca es tarde para recuperar el tiempo perdido, pues el tiempo solo fortalece la distancia , pero nunca disolverá los lazos familiares, gracias Claudia, Arturo, Dani y Pao por permitirme llamarles mi familia,

También dedico y agradezco, el apoyo y consejos, de mis tíos(as) Francisco, Leo, Oco, Toña. Y a mis amigos Tere Corona y su esposo Sergio.

Por ultimo, pero no menos importante dedico y agradezco de manera especial a Jose quien en tiempos difíciles estuvo ahí para ayudarme, y ahora que eso es parte del pasado, aun cuento con su amistad y cariño.

No hay que confundir nunca el conocimiento con la sabiduría. El primero nos sirve para ganarnos la vida; la sabiduría nos ayuda a vivir.

Sorcha Carey

El sabio no dice todo lo que piensa, pero siempre piensa todo lo que dice

Aristóteles

La verdadera sabiduría está en reconocer la propia ignorancia.

Sócrates

INDICE

Abreviaturas.....	1
Resumen	3
Abstract.....	4
1 INTRODUCCIÓN	
1.1.Síndrome Metabólico	5
1.2.Inflamación y síndrome metabólico	11
1.3.Tejido adiposo y adipocitos	16
1.4.Factores que alteran el endotelio.....	19
1.- Oxidación de colesterol LDL	19
2.- Expresión de factores que estimulan la adherencia, activación y penetración de los monocitos en el espacio subendotelial	19
3-Alteraciones en la coagulación y permeabilidad.....	20
2. Alteraciones metabólicas	
2.1. Lipotoxicidad-glucotoxicidad.....	22
2.2. ER-estés	26
2.3. Glicación de proteínas.....	27
2.4. Hipertrigliceridemia	29
3. Fármacos	
3.1. Metformina	32
3.2. Rosiglitazona	35
4. Fructosa	39
4.1 Metabolismo de fructosa	39
5. Justificación	44
6. Antecedentes	45
7. Hipótesis.....	46
8. Objetivos.....	46
9. Material y método.....	47
10. Análisis estadístico.....	49
11.Resultados.....	51
12. Discusión.....	75
13. Conclusiones.....	80
14. Referencias.....	81

Abreviaturas

11-βHSD	11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa	HDL	Lipoproteína de alta densidad
AGE	Productos de Glicación avanzada	HDL	Lipoproteína de alta densidad
AGN II	Angiotensina II	HSL	Lipasa sensible a hormona
AKT	Serina/ treonina cinasa	HTA	Hipertensión arterial
AMPK	Protein kinasa activada por AMP	ICAM-1	Molécula de adhesión intercelular celular-1
ATGL	Lipasa de triglicéridos de adipocito	IDL	Lipoproteína de densidad intermedia
ATP III	Panel de tratamiento para adultos III	IDL	Lipoproteína de densidad intermedia
bFGF	Factor de crecimiento fibroblástico básico	IGF-1	Factor de crecimiento insulínico tipo 1
CAMs	Moléculas de adhesión celular	IHCL	Lípidos intra-hepatocelular
CETP	Proteína transferidora de esterios de colesterol	IL-1β	Interleucina 1-beta
CM	Quilomicrón	IL-6	Interleucina 6
CMLV	Células musculares <i>lisas</i> vasculares	IMCL	Contenido lipídico intramiocelular
CMR.	Remanente quilomicrón	IRE1	Inositol requiring enzyme 1
DGAT	Diacilglicerol aciltransferasa	IRS-1	<i>Sustrato del receptor de insulina 1</i>
DM2	Diabetes mellitus tipo2	MTTP	Proteína microsomal de transporte de triglicéridos
ECA	Enzima convertidora de angiotensina	OMS	Organización mundial de la salud
EDHF	Factor hiperpolarizante derivado del endotelio	ON	Oxido nítrico
EDRF	Factor de relajación derivado del endotelio	PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno-1
EGIR	Grupo europeo para el estudio de la Insulino resistencia	PDGF	factor de crecimiento derivado de las plaquetas
ET	Endotelina 1	PDX1	Factor promotor de insulina 1
FA	Ácido graso	PPARs	Receptores activados <i>por</i> proliferadores de peroxisomas
Factor vW	Factor Von Willebrand	PUFA	Ácidos grasos polinsaturados
AGL	Ácidos grasos libres	RAGE	Receptor de AGE
GSK3β	Glucógeno sintetasa cinasa 3β	RAS	Sistema renina angiotensina

RE	Retículo endoplásmico
RI	Resistencia a Insulina
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SM	Síndrome metabólico
SOD	Superóxido dismutasa
TF	Factor tisular
TG	Triglicérido
TGF-β	Factor de crecimiento transformante β
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
t-PA	Activador tisular del plasminógeno
TZD	Thiazolidinedionas
UCP-2	Proteína desacoplante-2
VCAM-1	Molécula adhesión vascular celular-1
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad

Resumen

El síndrome metabólico es una condición patológica que conjunta alteraciones metabólicas relacionadas con obesidad abdominal, dislipidemias, hiperinsulinemia e hiperglucemia, además de hipertensión, todas éstas ligadas con un alto riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedades cardiovasculares. Estas alteraciones están estrechamente relacionadas con un proceso inflamatorio endotelial crónico, que propicia la producción anormal de citocinas y otras moléculas de fases aguda y crónica. Además, el tejido adiposo, que se consideraba como reservorio pasivo de energía, en la actualidad evidencia funciones preponderantes en el metabolismo, por la producción de adipocitocinas que integran señales endocrinas, autocrinas y paracrinas; estas señales contribuyen al proceso inflamatorio.

En este estudio evaluamos el efecto de la metformina y la rosiglitazona en la concentración de moléculas proinflamatorias (sICAM-1, TNF- α , IL-6, IL-1 β y proteína C reactiva), adipocitocinas (leptina y adiponectina) y elementos de la química sanguínea (glucosa, triglicéridos, ácido úrico, colesterol-HDL y LDL), cuando se administraron, individual o combinadas, por 3 meses en ratas alimentadas con dieta rica en fructosa (30%) por 4 meses.

Al sexto mes de la dieta con fructosa, se observó disminución en las concentraciones séricas de glucosa e incremento en triglicéridos y ácido úrico, cambios que se amortiguaron por los fármacos. La dieta con fructosa indujo, al séptimo mes, aumento en IL-6 e IL-1 β , cambios que no se observaron en ratas tratadas con metformina. La terapia combinada disminuyó importantemente el peso corporal, probablemente al normalizar los valores de leptina e IL-1 β . Así, el incremento de IL-6 e IL-1 β , secundarios a la ingesta de fructosa, evidencia el proceso inflamatorio, el cual se normalizó por la combinación de metformina y rosiglitazona, y concuerda con la disminución de leptina y pérdida de peso.

Abstract

Metabolic syndrome is a pathological condition that involve a set of metabolic abnormalities associated with abdominal obesity, dyslipidemia, hyperinsulinemia and impaired glucose metabolism, all of which are linked with increased risk for developing diabetes mellitus type 2 (DM2) and cardiovascular disease. Those alterations are closely related to a chronic inflammatory process, which promotes endothelial abnormal production of cytokines and other reactants of acute and chronic phases. In addition, adipose tissue once considered a passive reservoir of energy, has now a leading role in the metabolism, production of several adipocytokines which integrate endocrine, autocrine and paracrine signals; these signals contribute to the inflammatory status.

In this study we evaluated the effect on molecules (sICAM-1, TNF- α , IL-6, IL-1 β and C-Reactive Protein), adipocytokines (leptin and adiponectin), and blood chemistry analytes (glucose, triglycerides, uric acid, HDL-C and LDL-C), when administered metformin and rosiglitazone alone or combined for 3 months, in rats fed a diet rich in fructose (30%) for 4 months.

At the sixth month with fructose diet, lower glucose and higher triglycerides and uric acid concentrations, were observed; these impairments were damped by the drugs. The fructose diet induced, the seventh month, increased IL-6 and IL-1 β , changes were not observed in rats treated with metformin. Combination therapy significantly decreased the weight, probably normalize leptin and IL-1 β . Thus, increased IL-6 and IL-1 β , secondary to the ingestion of fructose, shows the inflammatory process, which was normalized by the combination of metformin and rosiglitazone, and harmonizes with the decrease in leptin and weight loss

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Síndrome metabólico

Aspectos históricos y definición actual

Desde hace más de 80 años se encuentra una elevada coincidencia de hipertensión arterial, obesidad, dislipidemia y resistencia a la insulina (RI) con la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). El síndrome metabólico (SM), a lo largo del tiempo, ha recibido diferentes denominaciones (Cuarteto de la Muerte, Síndrome X, Síndrome plurimetabólico, etc.). No se trata de una nueva designación, sino que es una asociación de problemas de salud, cuyo curso es asintomático, que pueden aparecer de manera habitualmente secuencial y progresiva en un mismo individuo. Esos problemas de salud se originan por la combinación de factores genéticos y ambientales, que se suman a un determinado estilo de vida con alto consumo calórico y donde la RI se considera la causa patogénica fundamental; sin embargo, recientemente Reaven, autor del concepto de síndrome X, argumenta que la definición e interpretación de este síndrome ha sido errónea, ya que una gran cantidad de estudios relacionan las alteraciones incluidas en el SM, como entidades de diagnóstico y tratamiento de una enfermedad [1-3].

Las complicaciones tardías del SM son las principales causas de muerte en México, por lo que constituyen un problema de salud. Entre esas complicaciones están incluidas las enfermedades isquémicas del corazón y la DM2, principales causa de muerte en México desde el año 2000 [4].

En el centro de la fisiopatología del SM se encuentra la RI, mecanismo que une a la mayoría de los componentes del síndrome. Sin embargo, varias características del síndrome no pueden ser explicadas únicamente por la RI.

La RI se define como la alteración de la respuesta tisular a la acción de la insulina, que en la práctica se refiere a una menor captación de glucosa por algunos tejidos (miocitos esqueléticos y miocárdicos, los hepatocitos y los adipocitos) mediada por insulina; en consecuencia la producción y la concentración de insulina sérica aumentan lo que modifica el patrón de secreción de la hormona.

La insulina tiene múltiples efectos metabólicos que varían dependiendo del órgano en estudio; se sabe que, estimula la síntesis de lípidos y proteínas en el músculo e hígado y reprime la lipólisis y la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo, también participa en la regulación de diversos factores de la coagulación, del funcionamiento endotelial, del metabolismo de diversas lipoproteínas, de la síntesis de las hormonas sexuales y del crecimiento, por señalar algunas funciones. Además, la RI varía entre los tejidos, donde el efecto es mayor en el músculo estriado que en el tejido adiposo y en el hígado. Por lo tanto, la RI asociada al SM causa múltiples alteraciones metabólicas. Algunas de esas alteraciones son causadas por la acción insuficiente de insulina (ej. hiperglucemia y/o aumento de ácidos grasos libres (AGL)), o por efecto excesivo de la hormona [5].

La definición actual de SM es: la agrupación de anomalías relacionadas con RI en el contexto de un fenotipo de sobrepeso/obesidad de alto riesgo; sin embargo, la descripción o asociación de diferentes patologías con la obesidad fue hecha por Giovanni Battista Morgagni (1682-1771), hace 250 años; quien asoció el incremento de la grasa visceral, en la obesidad abdominal con la hipertensión, la gota y la arteriosclerosis[6].

En la segunda década del siglo XX se estableció la relación y/o asociación entre la diabetes, la obesidad, la hipertensión y la hiperlipidemia, por Eskil Kylin (1889-1975) y Gregorio Marañón (1887-1960), quienes trabajando por separado, describieron la asociación de la hipertensión con la obesidad y/o la intolerancia a carbohidratos; de manera que desde hace un siglo se intenta identificar una asociación entre estas alteraciones metabólicas [7].

A mediados del siglo XX, Jean Vague (1911-2003) describió 2 patrones de obesidad, dependiendo de la distribución de la grasa corporal: androide y ginecoide, y resaltó la relación entre obesidad androide y diabetes, gota y arteriosclerosis[8]. Pietro Avogaro y colaboradores, a mediados de los 1960s, describieron la presencia simultánea de obesidad, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e hipertensión, por lo que la dislipidemia fue descrita como un componente adicional; además, estos autores demostraron que todas las

condiciones podían tratarse con éxito mediante una dieta hipocalórica, pobre en hidratos de carbono, confirmando una relación estrecha entre cada uno de los desórdenes metabólicos[9]

El concepto de RI fue introducido por el británico Harry Himsworth (1905-1993), quien distinguió entre diabetes insulino-dependiente y diabetes insulino-no dependiente. La investigación en el terreno de la RI experimentó un notable progreso con el descubrimiento de la técnica del *clamp* de glucosa, introducida por Ralph DeFronzo[10], que proporcionó un método preciso para medir la sensibilidad a la insulina *in vivo*; sin embargo, debido a la complejidad técnica no ha sido posible su aplicación clínica y epidemiológica, esto potenció el uso de ecuaciones matemáticas basadas, únicamente, en las determinaciones basales de glucosa e insulina, entre las cuales destaca el modelo HOMA (*homeostasis model assessment*) introducido por Matthews[11].

Al principio de los 1980s se sabía que distintos factores de riesgo cardiovascular frecuentemente concurrían en los mismos individuos, aunque la RI como mediador de este fenómeno no estaba establecida. Así, G.M. Reaven[12] formuló su teoría sobre la RI como mecanismo fisiopatológico básico causal de la diabetes, la hipertensión y la enfermedad cardiovascular, y sugirió la existencia de un síndrome al que denominó “Síndrome X”, caracterizado por RI, intolerancia a la glucosa, concentración elevada de triglicéridos, hiperinsulinemia, hipertensión, alta concentración de lipoproteínas de muy baja densidad (*Very Low Density Lipoprotein*, VLDL), y baja concentración de lipoproteínas de alta densidad (*High Density Lipoprotein*, HDL); sin embargo, Reaven no incluyó a la obesidad como uno de los componentes del Síndrome X, argumentando que era posible encontrar individuos insulino resistentes no obesos.

Después de la publicación de Reaven, otros autores hicieron referencia al mismo síndrome, introduciendo algunas variaciones, y utilizando diferentes nomenclaturas para designarlo (tabla 1).

Tabla 1. Términos utilizados para designar el Síndrome Metabólico
Síndrome de Resistencia a la Insulina (DeFronzo,1991)
Cuarteto de la Muerte (Kaplan, 1989)
Síndrome X (Reaven, 1993)
Cintura hipertriglicéridémica (Lemieux,2000)

En 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) promulgó que el nombre más apropiado debería ser el de Síndrome Metabólico[13]. A partir de ese momento el Síndrome metabólico se impuso de manera definitiva, fundamentalmente porque también fue usado por sociedades y organizaciones científicas relevantes. Sin embargo, aunque Reaven estableció las bases conceptuales del síndrome, no existían criterios para identificar, individualmente, a los sujetos con alteraciones relacionadas con el SM, por lo que cada estudio utilizaba su propia definición de SM, y la comparación entre resultados se hacía muy difícil. Ante esta problemática, distintas organizaciones científicas propusieron definiciones de consenso, que permitieran diagnosticar el SM y contrastarlo entre distintas poblaciones.

Las definiciones más aceptadas son la del European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) y la del Adult Treatment Panel III (ATPIII), del National Cholesterol Education Program (NCEP). Los múltiples criterios existentes, con diferencias en los valores umbral de los componentes propuestos, provocaron confusión e impedían estudios comparativos. Posteriormente la American Heart Association y el National Heart, Lung and Blood Institute, recogen una definición actualizada del ATPIII, donde no se incluye el perímetro de la cintura en individuos con otros tres factores de riesgo, y donde el umbral dependerá del origen étnico de la persona[14].

Los criterios para definir el SM han evolucionado desde la propuesta por la OMS en 1998, conjuntando mayor número de evidencias clínicas y análisis, hechos en conferencias de consenso y por organizaciones profesionales (Tablas 1

y 2). Las alteraciones del SM incluyen obesidad central, hipertrigliceridemia, disminución de HDL, hiperglucemia e hipertensión[15].

El incremento paralelo entre obesidad y SM es un fenómeno mundial, y México no es la excepción. Además, estas patologías son factores de riesgo importantes para el desarrollo de DM2, las enfermedades arteriales coronaria y cerebral por aterosclerosis; así, el control de estas alteraciones metabólicas impacta directamente en la morbi-mortalidad de muchos padecimientos. Sin embargo, en la actualidad no existen estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento eficaces y tempranos. Por lo que, las complicaciones del SM se han convertido en un serio problema de salud pública.

Tabla 2. Diferentes criterios clínicos relacionados con alteraciones del síndrome metabólico[15]

Criterio	OMS(1998)	EGIR(1999)	ATP (2001)	III ACE (2003)	IDF (2005)	AHA/NHLBI (2005)
RI	AGA,DM2 o sensibilidad disminuida a la insulina, más 2 de los siguientes:	RI o AGA 2 o + de	NO 3 o + de:	AGA Mas cualquiera de los siguientes	NO 2 o + de	NO 3 o + de:
Obesidad	RCC ≥90 cm ♂ ≥85cm ♀	PA ≥94 cm ♂, ≥80cm ♀	PA ≥102 cm ♂, ≥88cm ♀	IMC ≥ 25	PA ≥94 cm ♂ ≥80cm ♀	PA ≥102 cm ♂, ≥88cm ♀
Lípidos	TGC≥ 150 mg/dl y/o HDL: <35 mg/dl ♂, <39mg/dl ♀	TGC≥ 180 mg/dl o HDL <40mg/dl	TGC≥ 150 mg/dl. HDL: <40 mg/dl ♂ <50mg/dl♀	TGC≥ 150 mg/dl HDL: <40 mg/dl ♂ <50mg/dl♀	TGC≥ 150 mg/dl HDL: <40 mg/dl ♂ <50mg/dl♀	TGC≥ 150 mg/dl HDL: <40 mg/dl ♂, <50mg/dl♀
Presión Arterial (mmHg)	≥140/90	≥140/90	≥130/85	≥130/85	≥130/85	≥130/85
Otros	Microalbuminuria		Glucemia >110 mg/dl	Otras características de RI*	Glucemia >110 mg/dl, incluyendo DM	Glucemia >110 mg/dl

RI (resistencia a la insulina), AGA (glucosa alterada en ayunas), DM2 (diabetes mellitus tipo 2), RCC (relación cintura-cadera), PA (perímetro abdominal), TGC (triglicéridos),* Incluye antecedentes familiares de DM2, sedentarismo, la edad avanzada, y los grupos étnicos susceptibles a la DM2.

1.2. Inflamación y Síndrome Metabólico

La fisiopatología del SM se relaciona con alteraciones en el metabolismo de carbohidratos y de lípidos con un estado pro-inflamatorio y pro-trombótico, reflejado en la disfunción endotelial. El vínculo propuesto entre todas estas alteraciones es la RI, por estar fuertemente asociada con distintos procesos del metabolismo lipídico, que se reflejan en aumento de AGL y triglicéridos circulantes, lo que promueve su depósito en diferentes tejidos, como el músculo esquelético, el hígado y el páncreas. Este fenómeno se conoce como “lipotoxicidad”, y es una alteración clave de la RI. Adicionalmente, el tejido adiposo ha cobrado relevancia al descubrirse que secreta distintos péptidos que regulan el balance energético, y cuyo desequilibrio podría ser elemento clave para la RI[16, 17]. Todas estas alteraciones suceden en el SM y aceleran la formación de la placa de ateroma, de tal forma que el exceso de grasa corporal y la RI acompañante son características de un estado de oxidación incrementado, pro-trombótico y con inflamación vascular. Se considera que los AGL, liberados por el tejido adiposo, interfieren en el metabolismo normal de carbohidratos y lípidos, e incrementan moléculas inductoras de inflamación liberadas simultáneamente del endotelio y del tejido adiposo. Estas citocinas pro-inflamatorias y pro-trombóticas son el vínculo molecular que explicaría la relación entre el exceso de grasa corporal y las alteraciones endocrino-metabólicas e inmunológicas, que se observan durante el desarrollo progresivo de las alteraciones incluidas en el SM[18, 19].

El endotelio vascular está formado por una monocapa de células. Este tejido se había considerado como una estructura relativamente inerte, que participaba en la composición estructural de arterias, venas y capilares, y en el transporte de iones y sustancias orgánicas; sin embargo, actualmente se ha demostrado que el endotelio vascular es un órgano receptor-efector, actúa como sensor de estímulos físicos y químicos, y produce y libera numerosas moléculas vasoactivas que actúan como agonistas y antagonistas, participando de esta forma en el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular. Entre las funciones importantes del endotelio están el mantenimiento del tono vascular, la regulación

del crecimiento celular vascular, regulación de la adhesión leucocitaria y plaquetaria; El endotelio normal detecta cambios en distintos factores hemodinámicos (presión y fuerzas de rozamiento) y hormonales (sustancias vasoactivas, así como mediadores que se producen en las células sanguíneas y plaquetas), y entonces sintetiza y libera sustancias biológicamente activas que mantienen la homeostasis vascular. El factor vasodilatador endógeno más importante es el óxido nítrico (ON), además de su importancia vasodilatadora que es esencial para la regulación de la presión arterial, tiene un efecto antitrombótico al inhibir la agregación y adhesión plaquetaria, además el ON desempeña una importante función en la modulación de la respuesta inmune, posiblemente a través de la regulación diferencial de la síntesis de citocinas. La disfunción del endotelio vascular resulta de la reducción de la biodisponibilidad del ON debido a la disminución de su formación o al incremento de su degradación, donde muchas de las patologías vasculares están caracterizadas por el exceso en la generación de especies de oxígeno reactivo, incluyendo el anión superóxido y la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), que inactivan el ON. El daño endotelial con resultado de disfunción endotelial juega un papel crítico en todos los estadios de la aterosclerosis. En la Tabla 3 se muestran algunas de estas moléculas sintetizadas por el endotelio y sus funciones[20].

Tabla 3. Funciones principales de las moléculas derivadas del endotelio.[20]

Vasodilatación	Vasoconstricción	Factores de crecimiento
EDRF (NO)/ EDHF	ET-1	bFGF
Prostaciclina (PG12)	Angiotensina II	IGF-1
Péptido natriurético	Tromboxano	TGF- β
Adrenomedulina	Prostaglandina H2	PDGF
ECM moléculas	Moléculas de adhesión	Factores de coagulación
Colágena	Integrinas	Factor vW
Fibronectina	Selectinas	Trombomodulina
Laminina	Caderinas	PAI y t-PA
Metaloproteínas de la matriz	Superfamilia de las inmunoglobulinas	Factor tisular

EDRF=Factor de relajación derivado del endotelio. NO=óxido nítrico. EDHF=factor hiperpolarizante derivado del endotelio. ET=Endotelina 1. TGF- β = Factor de crecimiento transformante β . PDGF=factor de crecimiento derivado de las plaquetas. bFGF= Factor de crecimiento fibroblástico básico. IGF-1= Factor de crecimiento insulínico tipo 1. Factor vW= Factor von Willebrand. PAI= Inhibidor del activador del plasminógeno. t-PA= activador tisular del plasminógeno.

En presencia de disfunción endotelial, este tejido no puede mantener el adecuado equilibrio cuando hay activación inflamatoria, aumentando la expresión de moléculas de adhesión celular (CAMs), por ejemplo, la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y la molécula de adhesión vascular (VCAM-1); las cuales son importantes durante la activación endotelial, ambas pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas y tienen como ligandos a las integrinas CD11/CD18 para ICAM-1 y a VLA-4 (very late antigen-4) para VCAM-1[21]. También las selectinas son moléculas relacionadas con la adhesión entre las células, se expresan preferentemente, pero no de forma exclusiva, en los linfocitos (L-selectina), plaquetas (P-selectina) y endotelio (E-selectina), y son estructuras muy conservadas: un dominio tipo lectina, un dominio tipo factor de crecimiento epidérmico, dos o más dominios tipo proteína reguladora del complemento. Las selectinas son ligandos naturales de los carbohidratos en las glicoproteínas y también participan en la activación endotelial; en particular, la E-selectina es una

molécula inducible cuando el endotelio se estimula por diversas citocinas (IL-1 β , TNF- α , IL-1 α). Así, las moléculas de adhesión celular en conjunto promueven la adhesión de monocitos, generan la expresión de citocinas pro-inflamatorias (IL-1 β), factor de necrosis tumoral (TNF- α), y de manera indirecta la expresión de proteína C reactiva (RCP), la cual es producida por el hígado en respuesta a IL-6. Por otra parte, la acción de LDL oxidadas (LDLox) y su receptor (LOX-1), junto con la interacción de CD40 con su ligando (CD40L), en condiciones de hipercolesterolemia e hipertensión, promueven la lesión vascular, ya que LOX-1 se sobre-expresa en los vasos sanguíneos. La inducción de LOX-1 es mediada por angiotensina II y endotelina-1; así, cuando hay alto LOX-1 en el endotelio, aumenta la cantidad de LDLox endocitado, y LDLox/LOX-1 también aumenta la expresión de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), y reduce la concentración intracelular de óxido nítrico (NO), por lo que la actividad de LOX-1 amplifica la disfunción endotelial [19, 22].

Una vez adheridos, los monocitos migran atravesando la monocapa endotelial y se ubican en el área subendotelial; esta migración de monocitos es dirigida mediante un gradiente de concentración de MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos-1), especies reactivas de oxígeno (ROS), IL-6 y VCAM-1. Cuando se encuentran entre la íntima y la media arteriales, los monocitos se convierten en macrófagos y comienzan a expresar receptores “depuradores”, como SR-A, CD36 y LOX-1, para internalizar lipoproteínas modificadas. La internalización de LDLox transforma los macrófagos a células espumosas, quienes secretan citocinas pro-inflamatorias que mantienen el estímulo quimiotáctico para los monocitos, y acentúan el fenómeno inflamatorio. Sin embargo, los macrófagos no son los únicos que contribuyen en este fenómeno pro-inflamatorio; las células T y las dendríticas también son reclutadas, la unión con ICAM y VCAM facilita su entrada al área subendotelial, por diapédesis. Una vez entre las tunicas arteriales, las células T se activan por antígenos LDLox, induciendo la secreción de citocinas que influyen en la actividad de los macrófagos. La interacción de CD40/CD40L en las células T activadas y los macrófagos dan lugar a la expresión del factor tisular (TF), de metaloproteinasas de matriz (MMP), y de citocinas pro-inflamatorias que

perpetúan la respuesta inflamatoria, por lo que los factores inductores de inflamación y disfunción endotelial se mantienen, y el ateroma progresará desde una estría grasa a una lesión más compleja[21, 22].

El desarrollo y mantenimiento del proceso inflamatorio depende de una relación muy estrecha con el aumento del tejido adiposo, formado por adipocitos que almacenan lípidos y por un componente estromático/vascular en el que residen los preadipocitos. El aumento en la masa adiposa ocurre por hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos y el proceso por el que éstos se forman a partir de preadipocitos mesenquimatosos, involucra pasos de diferenciación en los que participa una cascada de factores de transcripción específicos[23].

Entre esos factores se encuentran los receptores nucleares PPARs (receptores activados por proliferadores peroxisomales), que se activan por la unión de ligandos específicos (naturales o sintéticos) y regulan la expresión de genes involucrados en el metabolismo de lípidos y de glucosa[24], que forman así una conexión directa entre las señales extracelulares y la expresión de genes. Existen 3 PPARs (PPAR α , PPAR γ y PPAR β/δ), codificados por 3 genes diferentes. Los PPAR γ están involucrados en la diferenciación de adipocitos y en la sensibilidad a la insulina, y tiene 2 isoformas: PPAR γ 1 mayormente en tejido adiposo, y PPAR γ 2 en varios tejidos. El PPAR α , está implicado en la oxidación de ácidos grasos y se expresa en tejidos metabólicamente activos como hígado, riñón y músculo esquelético, pero también en corazón, monocitos, endotelio y células de músculo liso vascular (CMLV). PPAR β/δ se expresa en CMLV y en el corazón, si bien es muy escaso en este último. El PPAR β/δ es el más extensamente distribuido en el organismo, y su nivel de expresión depende del grado de diferenciación[25]. La activación farmacológica de estos receptores ha permitido evidenciar su papel en la fisiología celular: actualmente se utilizan en la clínica dos de sus activadores, los fibratos, específicos para los PPAR α , con efecto hipolipemiante, y las tiazolidinedionas o glitazonas, agonistas PPAR γ con un efecto en la mejora del control glucémico, ya que activan la oxidación y movilización de lípidos y sensibilizan tejidos periféricos a la insulina, lo que favorece la lipogénesis y la captación de glucosa, modula la respuesta

inflamatoria, regula la expresión de genes en la respuesta a la insulina como el receptor de insulina y los sustratos del receptor de insulina (IRS-1, IRS-2), necesarios para translocar al transportador de glucosa (GLUT4) hacia la membrana. Las tiazolidinedionas estimulan la expresión y actividad de los transportadores de glucosa GLUT4 en células musculares, por lo que son usados en el tratamiento de DM2 y en una variedad de enfermedades[26-28]

1.3. Tejido adiposo y adipocitocinas

El tejido adiposo se compone en ~ 85% de adipocitos rodeados por tejido conectivo muy vascularizado e innervado, o fracción estromovascular, que contiene mastocitos y macrófagos (fuente de citocinas y mediadores de inflamación), fibroblastos y preadipocitos. Ahora se sabe que los adipocitos tienen una función relevante en la homeostasis de energía y otros procesos, al expresar y secretar gran variedad de factores que actúan localmente (autocrino/paracrino) o a nivel sistémico (endocrino) (figura 1)[29-31].

En estudios realizados durante los últimos años se han detectado numerosos péptidos (adipocitocinas), liberados por el tejido adiposo blanco (TAB) que tienen una función importante en la homeostasis de varios procesos fisiológicos, como la ingesta de alimentos, la regulación del equilibrio energético, la acción de la insulina, el metabolismo de la glucosa (ej., proteína estimuladora de acilación o ASP, TNF- α , IL-6, resistina, leptina y adiponectina); también participan en remodelación vascular, regulan la presión arterial y la coagulación (ej., el angiotensinógeno y el inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 o PAI-1). La adiponectina, que disminuye en la obesidad, intensifica la sensibilidad a la insulina y la oxidación de ácidos grasos y es protectora vascular (42); la resistina, que aumenta en la obesidad, puede inducir RI [32, 33].

El tejido adiposo, con su maquinaria biológica necesaria para almacenar y liberar moléculas de las que se obtiene energía, tiene los elementos que le permiten comunicarse con otros órganos, de tal manera que contribuye a la gran red de comunicación e integración de los procesos biológicos, donde están el metabolismo energético y las funciones neuroinmuno-endocrinológicas.

Se han descrito más de 100 moléculas secretadas por el tejido adiposo, la mayoría de ellas sintetizadas *de novo*, mientras que otras se convierten a partir de moléculas precursoras; por ejemplo, en adipocitos maduros la 1- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo1 (11- β HSD1) cataliza la conversión de cortisona inactiva en cortisol, o la actividad de la aromatasa P450 en los preadipocitos convierte a los esteroides del sexo masculino (androstendiona, testosterona) en esteroides sexuales femeninos (estradiol, estrona) [34].

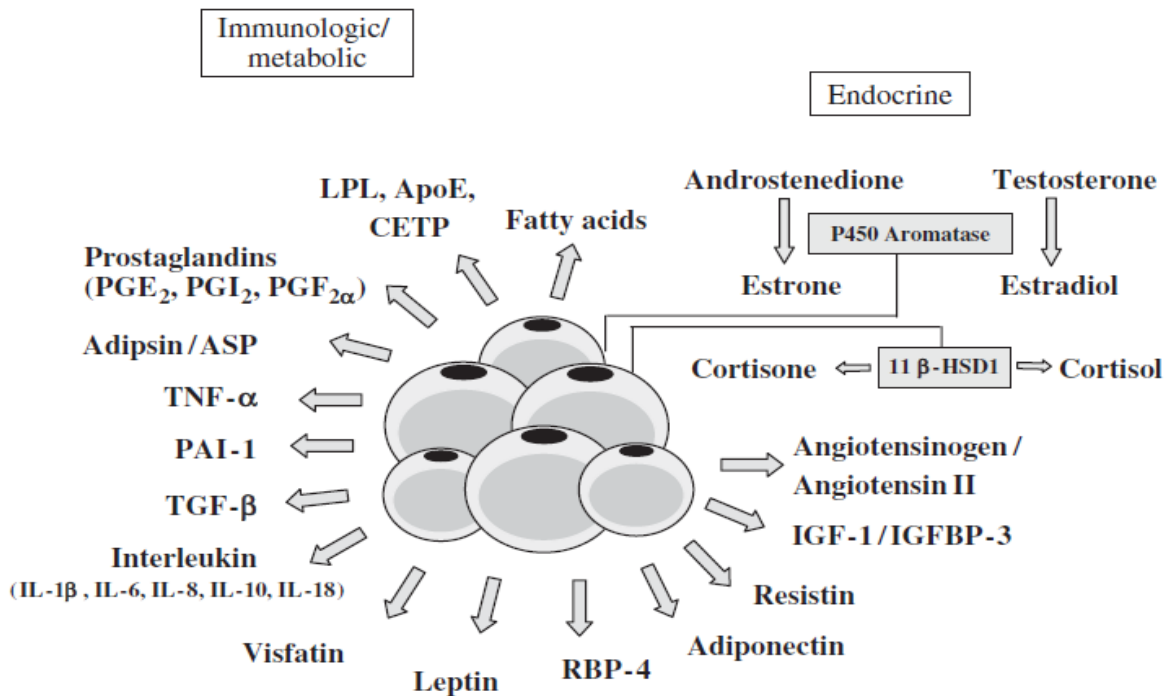


Figura 1. Tejido adiposo como órgano endocrino.[34]

El adipocito es una célula notable en varios aspectos, pues almacena triglicéridos, por lo que cambia drásticamente su tamaño de acuerdo a las necesidades metabólicas. Así, tiene la capacidad casi ilimitada para el crecimiento, y quizá sea el único tejido del cuerpo que modifica su tamaño sin cambiar su fenotipo celular. También responde a señales metabólicas centrales y periféricas y libera adipocitocinas, con efectos periféricos, locales y centrales, que intervienen en la regulación del balance energético y cuyo desequilibrio podría relacionarse con la obesidad y las morbilidades asociadas, ya que éstas presentan una respuesta inflamatoria crónica caracterizada por: producción anormal de citocinas, aumento

de los reactantes de fase aguda y activación de vías de señalización relacionadas con las respuestas inflamatorias (tabla 4,[35]). El incremento en el sobrepeso y la obesidad en la población mundial obedecen a factores ambientales-nutricionales y genéticos, por lo que el perfil de adipocitocinas expresadas durante la obesidad y sus cambios, serán útiles para entender la patofisiología de las enfermedades asociadas[36].

Tabla 4. Principales adipocitocinas y sus acciones[35]

Adipocitocinas	Efecto metabólico	Efecto en
Adiponectina	Inhibición de adhesión de monocitos a células endoteliales, transformación de macrófagos a células espumosas, activación endotelial.	Inflamación, aterosclerosis y resistencia a insulina
Leptina	Señal de saciedad, inhibición de lipogénesis, estímulo de lipólisis, mejora la sensibilidad a insulina actividad angiogénica	La ingesta de alimentos, reproducción, angiogénesis e inmunidad
IL-6	Inhibe gluconeogénesis, aumenta la síntesis <i>de novo</i> de ácidos grasos y colesterol	Inflamación, aterosclerosis, resistencia a la insulina
PAI-1	Inhibe la actividad del activador del plasminógeno un factor fibrinolítico	Homeóstasis vascular
Adipsina	Estimula el almacenamiento de triglicéridos en las células adiposas a través de la estimulación de glucosa, aumenta la reesterificación de ácidos grasos e inhibe la lipólisis	Respuesta inmune al estrés
TNF	Estimula la liberación de ácidos grasos libres por los adipocitos, reduce la síntesis de adiponectina y deteriora la señalización de la insulina	Inflamación, aterosclerosis, resistencia a la insulina
Resistina	Sus efectos a un son controvertidos en el metabolismo de la glucosa y en la disfunción endotelial	Inflamación y resistencia a la insulina
Angiotensinógeno	Actúa a través de péptido vasoactivo angiotensina II. Se correlaciona significativamente con la hipertensión	Homeostasis vascular
Aromatasa	Convierte la androstenediona a estrona	Metabolismo de lípidos y resistencia a insulina

De esta manera, las alteraciones relacionadas con el SM constituyen un serio problema de salud, en México y en el mundo; estas alteraciones están vinculadas estrechamente con las principales causas de morbilidad, mortalidad y discapacidad. La RI es una alteración de la que se derivan otras, metabólicas y endoteliales, relacionadas con enfermedad vascular coronaria, DM2, hipertensión arterial, dislipidemias y enfermedad cerebrovascular.

La alteración de la función de la insulina parece ser consecuencia de un estado de inflamación sistémico de bajo grado, ya que cuando el adipocito normal

se hipertrofia, aumenta la secreción de hormonas insulino-resistentes (leptina, resistina) y reduce las insulino-sensibles (adiponectina, visfatina)[5].

El origen del problema es múltiple: el incremento en la producción de TNF α , el cual altera la expresión genética del GLUT-4, el aumento de AGL altera el sistema de señales de la insulina y su transporte, se potencia la secreción de insulina estimulada por glucosa a corto y largo plazos, y origina la hiperinsulinemia característica de la RI. Por otra parte, los AGL compiten con la glucosa como fuente de energía, por lo cual su aumento lleva a hiperglucemia y, a su vez disminuye la captación de glucosa dependiente de insulina, lo que genera glucotoxicidad estimulada por AGL; así, la *glucotoxicidad* y la *lipotoxicidad* son importantes en el desarrollo de las alteraciones relacionadas con el SM [37, 38].

1.4. Factores que alteran el endotelio

1- Oxidación del colesterol (LDL): Las LDL son partículas esféricas con alto contenido de colesterol esterificado ~47% y ~22% de proteína. Su función es llevar colesterol a los tejidos periféricos para su uso. Habitualmente circulan entre el endotelio y el espacio subendotelial y vuelven a salir hacia la sangre, o son captadas por los tejidos que las requieren. En particular las LDL oxidadas no existen en la circulación, debido a que la sangre es rica en antioxidantes; además, las LDLox son eliminadas rápidamente en el hígado a través de receptores “depuadores”. Sin embargo, se ha detectado aumento de LDLox en pacientes con eventos coronarios agudos; de igual manera, existe una relación positiva entre los componentes del SM y el estrés oxidativo, donde hay desequilibrio entre los factores antioxidantes y las enzimas pro-oxidantes, en particular el aumento de peso se asocia con mayor expresión de araquidonato-5-lipoxigenasas (favorece la oxidación de LDL), la disminución en la superóxido dismutasa (SOD), que previene la oxidación de LDL. La oxidación de LDL es un proceso mediado por radicales libres, que produce cambios estructurales, que dependen de un evento inicial común: la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) en las LDL (Figura 2); por lo tanto, cuando hay estrés oxidativo, las LDL son susceptibles a oxidación, favoreciendo su deposición en el endotelio y alterándolo [39, 40].

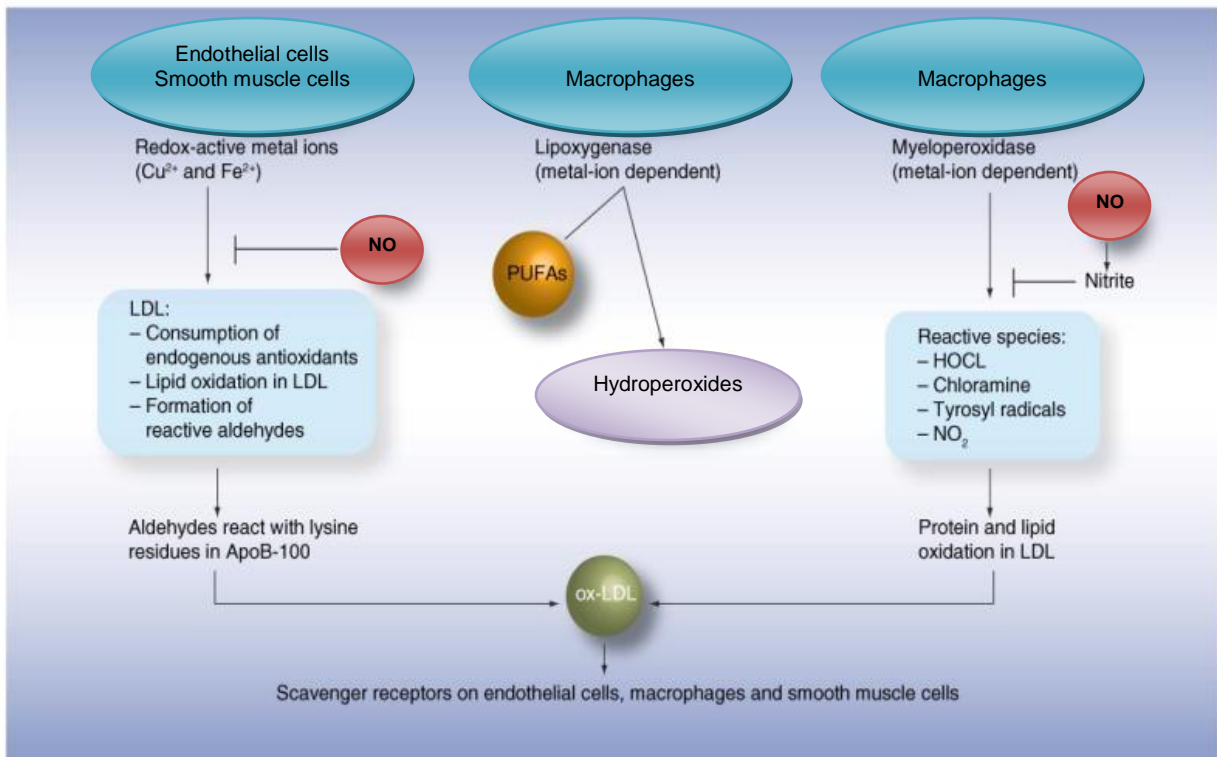


Figura 2. Mecanismos de oxidación de las LDL: tipos de células y reacciones enzimáticas que conducen a la oxidación de las LDL [40].

2-Expresión de factores que estimulan la adherencia, activación y penetración de los monocitos en el espacio subendotelial. El aumento de los monocitos aumenta el grado de oxidación de las LDL, y adquieren importantes modificaciones físicas, químicas y biológicas: fagocitosis de los monocitos activados, que se convierten en macrófagos y luego se transforman en células espumosas, que forman parte del núcleo de la placa ateromatosa [41].

3-Alteraciones en la coagulación y permeabilidad: la coagulación es un proceso enzimático por el cual el fibrinógeno soluble se convierte en fibrina insoluble, capaz de polimerizar, entrecruzarse y así formar el coágulo. Después de que el coágulo se ha formado, comienza la reparación del tejido y degradación del coágulo, es decir, la degradación de la fibrina (fibrinólisis), catalizada por la

plasmina que hidroliza las uniones peptídicas de los monómeros de fibrina; la plasmina se genera a partir del plasminógeno, que es regulado por el activador tisular del plasminógeno (t-PA) producido por el endotelio vascular. Cuando se daña el endotelio existe un aumento en la membrana del factor de Von Willebrand (Vwf), generado por las células endoteliales, lo que favorece y/o acelera la agregación plaquetaria[38].

El envejecimiento induce la regeneración de células endoteliales, que resulta en alteración de su función normal. La vida media de las células endoteliales está estimada en 30 años, luego de la cual se generan nuevas células, pero con menor capacidad para liberar ON y para inhibir la agregación plaquetaria.

La disfunción endotelial puede ser causada por gran variedad de alteraciones, donde el daño endotelial es considerado como el estadio precoz del proceso inflamatorio-aterogénico; esta disfunción aumenta la adhesividad y permeabilidad del endotelio para los leucocitos, por lo que las moléculas de adhesión celular, como mediadoras de esta interacción endotelio-leucocito, son cruciales en el mecanismo de lesión en la inflamación y su conocimiento será determinante para el tratamiento del fenómeno inflamatorio en general. De esta manera se han descrito 2 mecanismos para explicar las interacciones inflamatorias de los leucocitos y de las células endoteliales, invocando la activación primaria del neutrófilo y como consecuencia, la activación secundaria de la célula endotelial, o activación de la célula endotelial y secundariamente del leucocito; todo ello después del fenómeno de inflamación[41].

Junto con las selectinas, ICAM-1 y VCAM-1, al unirse a la membrana, contribuyen a la adhesión de los leucocitos al endotelio activado, en respuesta a las citocinas pro-inflamatorias; sus formas solubles se encuentran circulantes en el plasma, precedentes de la ruptura de la membrana y pueden usarse como marcador de su expresión. Los niveles aumentados pueden ser reflejo de un evento inflamatorio vascular, y pueden evidenciar la formación progresiva de las lesiones ateroscleróticas. Por lo tanto, a manera de resumen, se podría decir que la disfunción endotelial es un hecho precoz en el SM, la cual se asocia con

hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, concentración menor de colesterol HDL e intolerancia a la glucosa antes del inicio de manifestaciones clínicas de enfermedad vascular y/o DM2.

2. Alteraciones metabólicas

2.1. Lipotoxicidad-glucotoxicidad

La lipotoxicidad casi siempre está acompañada de glucotoxicidad, la concentración de AGL en el plasma resulta del balance entre su liberación, por lipólisis en tejido adiposo, y su captación en los tejidos. La lipólisis se produce por hidrólisis de los triglicéridos del tejido adiposo y de las lipoproteínas circulantes, ricas en triglicéridos (quilomicrones, VLDL y los remanentes de ambos). La captación tiene lugar en el músculo, el corazón, el hígado y otros tejidos, para su oxidación, y en el tejido adiposo y el hígado para su re-esterificación. Sin embargo, diferentes circunstancias pueden dar lugar a un incremento en la cantidad de AGL circulantes, favoreciendo su depósito en otros tejidos, diferentes al adiposo, fundamentalmente en el músculo esquelético.

En la obesidad, el contenido de lípidos intramiocelulares se correlaciona positivamente con el porcentaje de grasa corporal, al igual que la liberación de ácidos grasos a la circulación se relaciona con la masa de tejido adiposo, debido a una respuesta de los adipocitos con exceso de triglicéridos (obesidad); es decir, se caracteriza por la progresión de hipertrofia e hiperplasia. De esta manera, una vez que el tejido adiposo haya agotado su capacidad de expandirse, tendrá lugar la acumulación “ectópica” de grasa en otros órganos[42].

Por otro lado, es importante mencionar la relación entre la cantidad total de grasa y la RI en individuos obesos, ya que depende, en gran medida, de la distribución de grasa entre los distintos compartimentos corporales: los adipocitos viscerales son más sensibles a la efectos lipolíticos y de re-esterificación de los AGL por insulina, que los adipocitos de la grasa subcutánea. Posiblemente debido a la mayor expresión del receptor β_3 adrenérgico, que les hace más sensibles a los efectos lipolíticos de las catecolaminas[42]. Además, las células viscerales tienen mayor expresión de receptores para glucocorticoides y de actividad de la 11- β -

hidroxiesteroide deshidrogenasa, lo que facilita la mayor conversión de cortisona a cortisol que en el tejido subcutáneo. Ambas características favorecen la actividad glucocorticoide en el tejido graso visceral y, por tanto, una mayor tendencia a la lipólisis [43, 44].

Aunque la presencia de triglicéridos intramiocelulares es un marcador de RI, parece dudoso que sean los triglicéridos quienes directamente interfieran sobre la acción de la insulina y la captación celular de glucosa. En su lugar, se atribuye este papel a otros productos derivados de los ácidos grasos, y más en concreto, los acil-CoA de cadena larga (LCA-CoA) y acil-CoA [45, 46]. Los LCA-CoA son sustrato de la enzima que transfiere estos metabolitos activo de los ácidos grasos, al interior de la mitocondria, para su posterior oxidación; la acumulación de LCA-CoA puede ser clave en la interferencia de señalización con la insulina, ya que se ha descrito que los LCA-CoA generan diacilglicerol, y que éste activa isoformas de proteína cinasa C (PKC θ y PKC β). Estas PKC disparan la cascada de fosforilación en residuos de serina del IRS-1, que interfieren con su capacidad para reclutar y activar la PI3K. El efecto neto de este proceso es que se impide la translocación del GLUT4 a la membrana celular y se inhibe la captación de glucosa [47]. Por otra parte la actividad de la acil-CoA sintetasa, molécula involucrada en el metabolismo de los ácidos grasos, se ha relacionado con lipotoxicidad, debido a que la acumulación citoplasmática de la forma activa de los lípidos en el músculo puede alterar la vía de señalización de insulina [48].

Los ácidos grasos, además de producir resistencia a la captación muscular de glucosa mediada por insulina, favorecen la acumulación ectópica de la grasa que también contribuye a la RI en el hígado, en particular afecta la producción hepática de glucosa. Esta producción de glucosa está regulada por varios factores, entre los que destacan la insulina (la inhibe) y el glucagon y los AGL (la estimulan) [49]

En la obesidad, especialmente abdominal, el incremento de AGL aumentaría su captación hepática, su posterior oxidación y, en consecuencia, la acumulación de acetil-CoA. El acetil-CoA sería el promotor de enzimas clave de la gluconeogénesis (piruvato carboxilasa), y de la liberación de glucosa desde los

hepatocitos (glucosa-6-fosfatasa), todo ello culminando en el aumento de la producción hepática de glucosa [49, 50].

Los mecanismos moleculares de la RI hepática no se han estudiado tan detalladamente, como los de la RI en el músculo esquelético. Sin embargo, este proceso se asocia con incremento hepático de diacilglicerol y mayor actividad de PKC, capaces de fosforilar residuos de serina y treonina, que podrían interferir con el proceso normal de fosforilación del IRS-1; adicionalmente, estos eventos se acompañan de activación de vías pro-inflamatorias (JNK-AP-1 y IKK-NF- κ B) y de expresión de citocinas inflamatorias, todo lo cual podría resultar en el desarrollo de esteatohepatitis [51, 52]. Del mismo modo, alteraciones relacionadas con la pérdida de la homeostasis de la glucosa en sangre, traerá como consecuencia la hiperglucemia. La concentración suprafisiológica de la glucosa, mantenida de forma crónica, afecta negativamente a un gran número de órganos y tejidos, como el páncreas, ojos, hígado, músculos, tejido adiposo, cerebro, corazón, riñones y nervios. Además, la hiperglucemia crónica favorece la DM2, ya que afecta la función de las células pancreáticas, lo que a su vez aumenta la glucemia; de esta manera el círculo vicioso conduce finalmente a la incapacidad de las células β de secretar insulina [53, 54](figura 3).

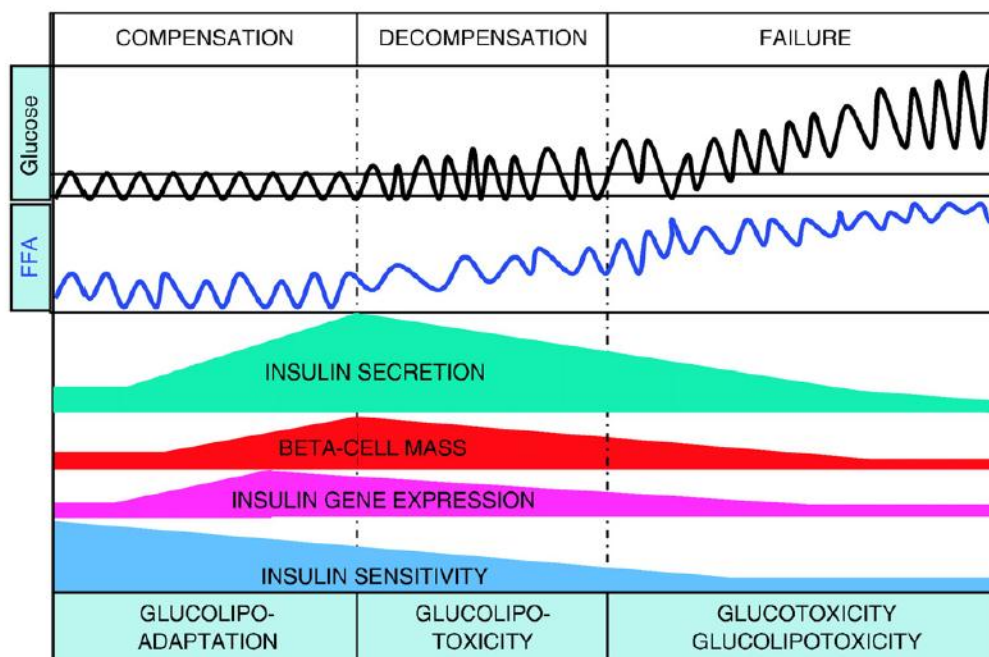


Figura 3. Representación hipotética de la compensación por las células β [54]

Aunque está bien establecido que los efectos nocivos de la hiperglucemia crónica (glucotoxicidad) tienen una función importante en el deterioro metabólico progresivo de varios tejidos, la bioquímica precisa y los mecanismos moleculares responsables de los defectos inducida por ésta, aún no se han definido; sin embargo, se han descrito mecanismos donde el exceso de glucosa induce daño celular, algunos de ellos son por estrés oxidativo, estrés del retículo endoplásmico (ER-estrés) y, de manera muy importante, la glicación no enzimática de proteínas .

En el metabolismo celular se producen continuamente especies reactivas de oxígeno (ROS), como superóxido (O_2^-), radical hidroxilo(OH^\cdot), radical peroxilo (ROO^\cdot), o óxido nítrico ; sin embargo, varias enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa, o compuestos como el glutatión permiten mantener bajas las ROS. El estrés oxidativo ocurre por sobreproducción de ROS, que inducen daño a los componentes celulares, como lípidos, proteínas o DNA; además el estrés oxidativo está muy relacionado con las complicaciones de la DM2 [55]. Así, la generación de ROS por diferentes vías, como deterioro del balance redox, aumento de los productos de glicación avanzada (AGEs), activación de PKC o

sobreproducción de superóxido por la mitocondria, parecen estar directamente vinculados con la hiperglucemia crónica. Por otro lado, los islotes pancreáticos son muy sensibles al estrés oxidativo, ya que expresan cantidades bajas de enzimas antioxidantes. Otro agravante es que hay varios mecanismos deletéreos, mediados por ROS, que impactan el funcionamiento de las células β (tabla 6).

Tabla 5. Impacto del estrés oxidativo en las células β y los posibles mecanismos de acción[37]

Mecanismo de acción	Efectos
Perdida postranscripcional de PDX-1 RNAm.	Reducción de proteína PDX-1 y unión al promotor de la insulina.
Cambios en la actividad postraduccional del gen MafA	Baja regulación de la actividad del promotor de promotor
Efecto pro-apoptóticos, con la sobre expresión de Bid, Bad, Bix, y la influencia opuesta sobre anti-apoptóticos Bcl-XL	Reducción de masa de células β
La activación del UCP-2	Disminución de la relación ATP/ ADP, cierre de las canales de ATP sensibles a K ⁺ y deterioro en la exocitosis de las reservas de insulina.

PDX-1=factor promotor de insulina 1, UCP-2=proteína desacoplante-2.

La hiperglucemia crónica induce estrés oxidativo en los hepatocitos, lo que puede conducir a daño celular hepático; otra estructura sensible a la oxidación es la retina; ya que ésta tiene un alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados y la mayor captación de oxígeno y oxidación de glucosa en relación con cualquier otro tejido, de esta manera la retina es más susceptible al estrés oxidativo.

2.2. ER-estrés

El retículo endoplásmico (ER) es un organelo importante de la célula, ya que permite el plegamiento correcto, la traducción y modificaciones de las proteínas. Las alteraciones en el ER llevan a proteotoxicidad, denominado estrés del retículo endoplásmico (ER-estrés): en respuesta al estrés, el ER activa diferentes mecanismos de protección; así, en un estado de hiperglucemia crónica el ER responde al estrés expresando proteínas CHOP y GADD34, las cuales promueven la apoptosis en las células β . También la activación del ER está implicada en la aparición de RI en tejidos periféricos. Cabe destacar que la descripción del fenómeno de ER-estrés es reciente. Asimismo, el ER se ha

convertido en una pieza importante en las complicaciones relacionadas con la DM2. Por ejemplo, se ha asociado el ER-estrés en las células endoteliales con el estrés oxidativo inducido por hiperglucemia [56, 57](figura 4).

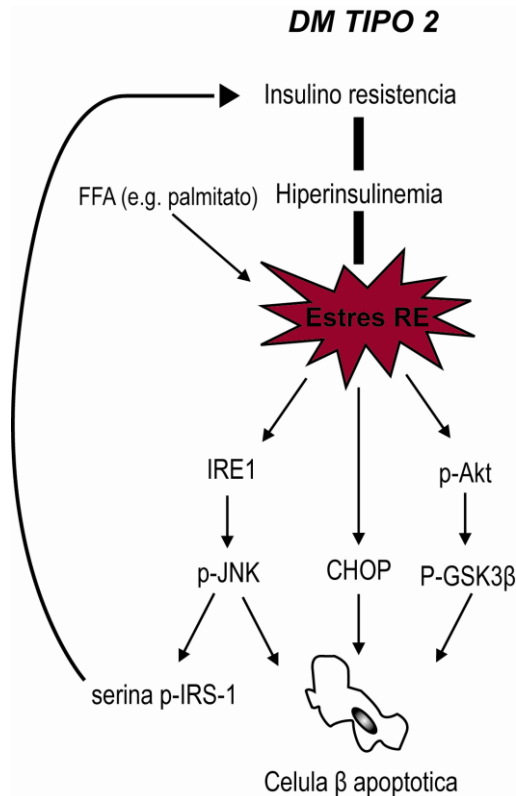


Figura 4. Estrés en el retículo endoplásmico en la diabetes mellitus tipo 2. IRE1=Inositol requiring enzyme 1, AKT= serina/treonina cinasa, GSK3β= glucógeno sintetasa cinasa 3β. [56]

2.3. Glicación de proteínas

Otra consecuencia de la exposición prolongada a hiperglucemia es la reacción no enzimática entre la glucosa y las proteínas. La glicación de proteínas es un proceso que consiste en la reacción química de la glucosa y otros azúcares, como la fructosa, que reaccionan con aminoácidos de las proteínas, con lípidos y con ácidos nucleicos. Estos compuestos resultantes son reversibles, pero pueden

reorganizarse y transformarse en productos de glicación avanzados (AGEs) , que son irreversibles; en un inicio la glicación de proteínas es un proceso cinéticamente lento, sin embargo, estas modificaciones se aceleran en condiciones patológicas y están muy relacionadas con la hiperglucemia, de tal manera que para formar los AGEs se requiere de mucho tiempo de hiperglucemia; por este motivo la glicación de proteínas es fundamentalmente sobre aquellas de vida media prolongada, por ejemplo proteínas como la colágena y la hemoglobina (la hemoglobina no es estructural). La formación de AGEs se acelera por radicales libres y se inhibe por antioxidantes, como ácido ascórbico. A diferencia de la glucosilación, que es el proceso por el cual se forman las glicoproteínas, los grupos glucídicos de estas proteínas sirven como señales de reconocimiento en los procesos de transporte de proteínas y mecanismos de reconocimiento celular de otras proteínas o células [58].

Además, la glicación se ha relacionado con complicaciones crónicas de la DM2 , por ejemplo, la glicación de ApoA-I, debido a gluco-oxidación de los ésteres de colesterol, implica un cambio en la función de la proteína que podría afectar su eficacia al transportar colesterol; la glicación de ApoA-I implica disminución de la estabilidad de la interacción entre los lípidos [59]. Por otro lado, los AGEs establecen enlaces entre azúcares y proteínas, donde estas últimas modifican su función; por ejemplo, estas proteínas glicadas aumentan la rigidez de la pared arterial y contribuyen a producir hipertensión, son resistentes a degradación enzimática, se acumulan en los tejidos y alteran la remodelación tisular. La relación entre AGEs y el receptor de AGE (RAGE) en las lipoproteínas (LDL), las mantiene retenidas en la pared vascular, lo que facilita la evolución de aterosclerosis. También durante la DM2 la hemoglobina, la transferrina y otras proteínas de la sangre pueden modificar su estructura debido a la reacción con la glucosa, parámetro que en la clínica se utiliza como marcador de hiperglucemia persistente[60].

Conjuntamente, algunas proteínas glicosiladas son metabolizadas a pequeños péptidos, que son liberados a la circulación. Estos péptidos glicosilados se unen a los RAGE; estos receptores pertenecen a la superfamilia de las

inmuglobulinas y se encuentran en diversos tipos de células, entre ellas las endoteliales y los macrófagos. La estimulación de los RAGE da como resultado la activación del factor de transcripción NF-kB [61].

2.4. Hipertrigliceridemia

Los adipocitos liberan AGL a la circulación, que son captados por el músculo, el hígado y otros órganos. En el hígado, la mayor parte de ácidos grasos se re-esterifica para formar triglicéridos, por tanto, existe un continuo intercambio de triglicéridos y AGL entre el tejido adiposo y el hígado; si este proceso se desequilibra a favor de la salida de AGL del tejido graso, como sucede en los individuos con RI y obesos, donde hay aumento en la lipólisis, se produce acumulación excesiva de triglicéridos en el hígado. Esto incrementa la síntesis hepática de apoproteína B y VLDL y por tanto, aumenta la concentración sérica de triglicéridos. En estados de RI con DM2, la degradación hepática de apoproteína B mediada por insulina puede estar disminuida, lo que contribuiría a mayor génesis de VLDL [62]. Por otro lado, en general se admite que el descenso del colesterol HDL está asociado con RI, en consecuencia aumenta la secreción hepática de VLDL. Las VLDL, durante su paso por la circulación, intercambian sus triglicéridos por ésteres de colesterol procedentes de las HDL y las LDL, por la acción de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (*Cholesteryl Ester Transfer Protein*, CETP). La mayoría de los ésteres de colesterol que reciben las VLDL finalmente retornan al hígado dentro de los remanentes de las VLDL. Por su parte, las HDL enriquecidas en triglicéridos se hidrolizan por la lipasa hepática, mecanismo que las convierte en partículas más pequeñas. Las HDL más pequeñas, a su vez, se aclaran de la circulación con más rapidez, lo que disminuye la concentración de colesterol HDL y de apoproteína A-1 [63-65](figura 5).

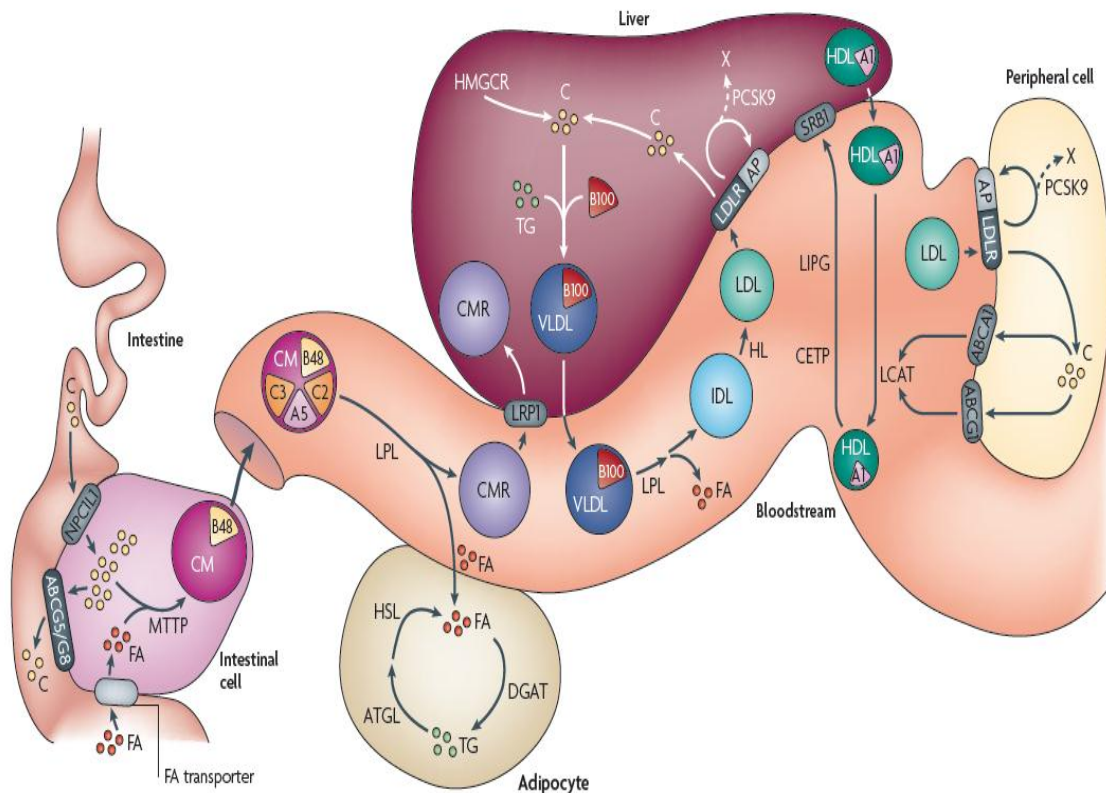


Figura 5. Metabolismo de lipoproteínas. FA= Ácido graso, MTTP=proteína microsomal de transporte de triglicéridos, CM: Quilomicrón, LPL= Lipasa de lipoproteína, DGAT= Diacilglicerol aciltransferasa, TG= Triglicérido, ATGL= Lipasa de triglicéridos de adipocito. HSL= lipasa sensible a hormona, CMR= Remanente quilomicronico. [64]

De esta manera, en los últimos años, diferentes líneas de investigación señalan diversas vías por las que disminuye el colesterol HDL en el SM; una posibilidad es que, incluso en aquellos casos donde la concentración basal de triglicéridos fuera normal, los individuos con RI tuvieran una inadecuada respuesta en el intercambio de lípidos realizado por la CETP; así, la disminución del contenido de colesterol de las HDL, es consecuencia de un menor contenido de ésteres de colesterol, en combinación con alteraciones mediadas por la CETP, de tal manera que las partículas se tornan pequeñas y densas. Ese cambio en la composición de las lipoproteínas también origina mayor eliminación de la HDL de la circulación. Por otro lado, se ha prestado gran atención al transporte inverso de colesterol: las HDL “nacientes” son precursoras de HDL, pobres en lípidos, que se

secretan en el hígado. Las células de los tejidos periféricos envían colesterol a las HDL nacientes por el transportador de membrana ABC-A1 (Del inglés, *ATP-Binding Cassette-A1*); este colesterol es esterificado para formar las HDL maduras, lo que evita la degradación de los precursores de HDL. Es aquí donde las alteraciones en la función del ABC-A1 son parte del espectro de cambios moleculares causantes de la dislipidemia y, en particular, de una reducida producción de HDL [66-68].

Por el mismo mecanismo que las HDL, es decir, hidrólisis por la lipasa hepática, las partículas de LDL se van haciendo más pequeñas y más densas, debido a una mayor proporción de proteínas respecto a lípidos (LDL-apoB). Aunque todas las LDL son aterogénicas, los niveles elevados de LDL pequeñas y densas predicen un mayor riesgo de enfermedad (figura 6) [69].

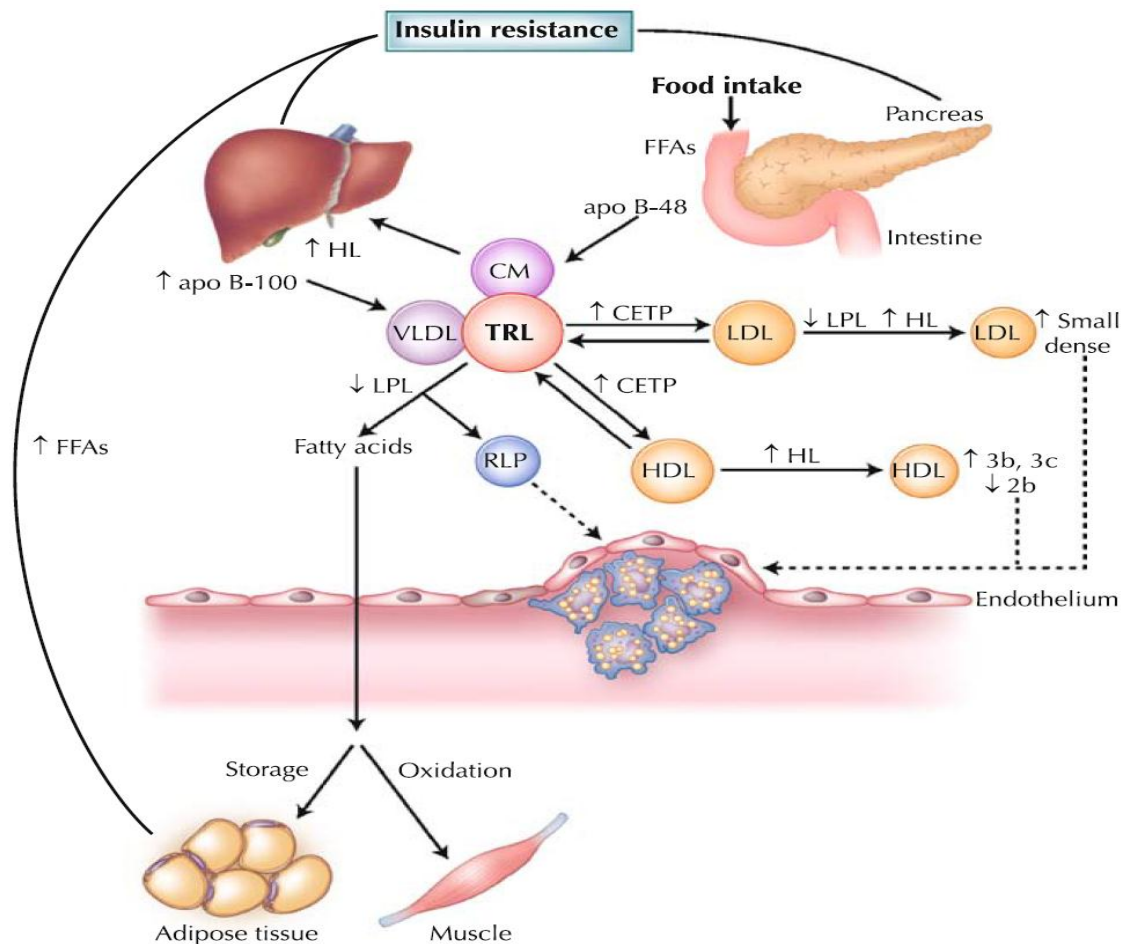


Figura 6. Metabolismo de las lipoproteínas postprandiales en la diabetes mellitus [62].

3. FÁRMACOS

La magnitud de la epidemia de obesidad y la gravedad de sus consecuencias clínicas, la convierten en un problema mayúsculo de salud pública en nuestro tiempo, fenómeno estrechamente relacionado con la RI; así, la complejidad biológica de la enfermedad incluye también la regulación del apetito, debido a anomalías de los múltiples sistemas que coordinan íntegramente los centros cerebrales de la apetencia y de saciedad. Por lo tanto, el tratamiento de la obesidad y de sus comorbilidades exigen un planeamiento holístico, que atienda todas las vertientes características de la enfermedad.

Es importante mencionar que uno de los rasgos del SM y de la obesidad abdominal, comúnmente asociada, es que son la antesala para desarrollar DM2, a la que preceden por años y a la que acompañan después de que el trastorno endocrinológico es evidente. Un estado prediabético es susceptible de modificarse mediante intervención terapéutica y preventiva; en este sentido, existen grupos de fármacos que se utilizan para tratar la DM2 y que actualmente son usadas para el tratamiento profiláctico de las alteraciones del SM, combinado con la modificación de la dieta y del estilo de vida, dos de estos fármacos incluyen a la metformina (biguanidas) y la rosiglitazona (tiazolidinedionas).

3.1. Metformina

La metformina ($C_4H_{11}N_5$) pertenece al grupo de las biguanidas (figura 7). Estos medicamentos se utilizan desde el siglo XX como agentes terapéuticos para la DM2. Actualmente conocemos mejor sus ventajas farmacológicas; por ejemplo, no se unen a proteínas, no sufre biotransformación por el hígado, tienen una vida media corta y se eliminan por vía renal [70]. Además de ser eficaz en el tratamiento de la DM2, favorece también la pérdida de peso. Diversos estudios en obesos no diabéticos han demostrado que la metformina reduce el perímetro de la cintura y mejora el perfil de lípidos con disminución de colesterol LDL [71, 72]. Su principal efecto es disminuir la glucemia pero sin estimular la secreción de insulina, por lo que no provoca hipoglucemia, sino que mejora la eficacia de la insulina endógena.

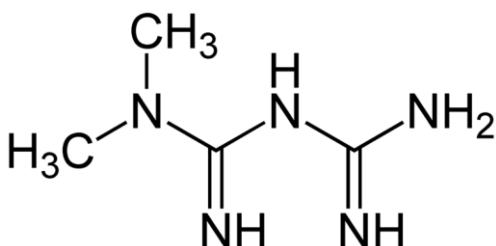


Figura 7. Formula química de la metformina.

Actualmente es el fármaco insulino-sensibilizador más ampliamente utilizado en el tratamiento de la DM2 y sus principales blancos terapéuticos son hígado, músculo, tejido adiposo e intestino.

En el hígado la metformina disminuye la producción de glucosa, regulando negativamente la gluconeogénesis; se sabe que el mecanismo de acción de la metformina en el hígado es por activación de AMPK (Cinasa Activada por AMP), necesaria para el aumento en la expresión del factor de transcripción SHP[73], que a su vez inhibe la expresión de los genes gluconeogénicos hepáticos, de la fosfoenolpiruvato carboxilasa (PEPCK) y glucose-6-fosfatasa G6Pasa [74]; por otro lado, se ha mencionado que estos efectos de metformina sobre AMPK son necesarios para su acción insulinosensibilizadora.

En el músculo la metformina, aumenta la captación y la utilización de la glucosa por acción directa sobre los receptores de insulina y los transportadores GLUT; también disminuye el estrés oxidativo y reduce la oxidación de lípidos, además de que la propia metformina aumenta de forma específica la actividad y la expresión de la lipoproteína lipasa [75-77].

En el tejido adiposo la metformina estimula la translocación del GLUT4 a la membrana plasmática, proceso que depende de la activación de AMPK[78, 79]. La metformina parece tener un importante papel inhibitor sobre la diferenciación de los adipocitos [80], ya que inhibe los PPAR γ , C/EBP α y SREBP- 1, que son esenciales para la adipogénesis; además, regula negativamente las enzimas lipogénicas acetil CoA carboxilasa (ACC) y la sintetasa de ácidos grasos (FAS), y tiene efectos en la función endotelial al suprimir prostanoïdes vasoconstrictores en arterias mesentéricas [81, 82].

En el intestino impide parcialmente la absorción de glucosa contribuyendo, así, a disminuir su concentración en sangre; sin embargo, esta característica de metformina va relacionada con su acumulación en la pared intestinal, donde parece causar acidosis láctica, la que se puede detectar en pacientes que toman este medicamento.

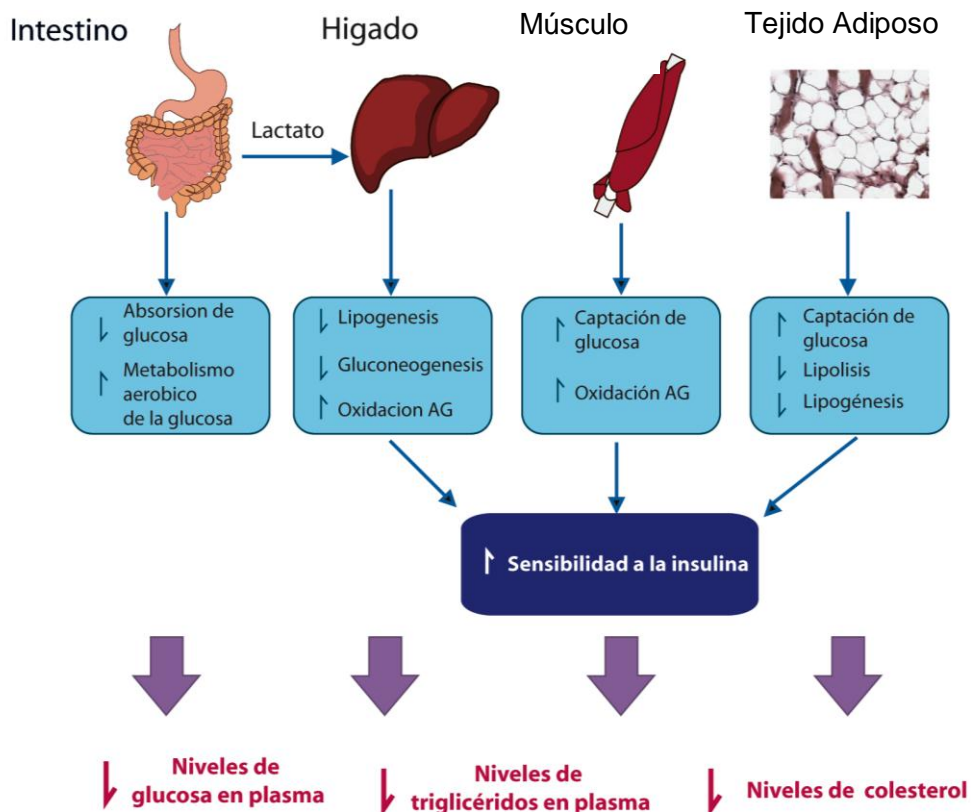


Figura 8. Efectos de la metformina en el organismo.

Pese a ser el fármaco de primera elección para el tratamiento de la DM2, su mecanismo de acción no se ha dilucidado del todo, aunque cada vez es más claro que la acción de metformina depende, de la activación de AMPK (figura 8). En este sentido, los efectos farmacológicos de metformina son mediados por inhibición dependiente del tiempo, y la auto-limitación de la cadena respiratoria, en particular la inhibición del complejo I, disminución de la gluconeogénesis hepática y aumento de la captación de glucosa por los tejidos periféricos [83]; también la inhibición del

complejo I disminuye la síntesis de ATP, que probablemente es la señal para que la AMPK se active e induzca las vías metabólicas mencionadas. Sin embargo, el que la activación de la AMPK por metformina dependa de la concentración de ATP, no ha podido ser plenamente confirmada. Otro mecanismo propuesto que involucra a la AMPK menciona que esta puede ser activada por el peroxinitrito (ONOO^-): la inhibición de la cadena respiratoria por metformina favorece la producción del ion superóxido (O_2^-), con lo que aumenta la formación de ONOO^- . Cabe señalar que el ONOO^- no activa directamente la enzima, sino que induce la formación de intermediarios que activan a la molécula LKB1, y éste a la AMPK.

Es necesario considerar que la metformina induce estrés oxidativo, ya que este fenómeno está altamente relacionado con alteraciones a los tejidos [84-87]. Aunque se trata de un medicamento seguro y probado que rara vez se asocia a efectos secundarios graves, sin embargo se conoce que el uso de la metformina puede ocasionar acidosis láctica y problemas gastrointestinales, tales como diarrea, náuseas, dolor estomacal, anorexia y vómitos.

3.2. Rosiglitazona

La rosiglitazona ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}\cdot\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$) pertenece al grupo de las thiazolidinedionas (TZD) que incrementan la sensibilidad a la insulina (figura 9), sobre todo en tejido adiposo y en hígado, también mejoran la respuesta de las células β a la glucosa [88-90].

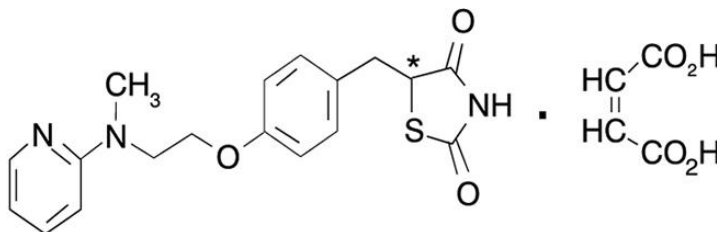


Figura 9. Fórmula química de la rosiglitazona

Los PPAR γ pueden clasificarse en PPAR γ 1, que se expresa principalmente en tejido adiposo, músculo esquelético, hígado y tejido cardiaco; PPAR γ 2, se expresa sobre todo en tejido adiposo; y PPAR γ 3, se expresa principalmente en los macrófagos. Su activación ocurre por transactivación o transrepresión; la transactivación comienza con la unión de TZD con PPAR γ y se forma un heterodímero con el receptor retinoide X; este heterodímero interactúa con el DNA y los elementos de respuesta a PPAR que alteran la transcripción de los genes. La transrepresión también comienza al unirse TZD con PPAR γ , lo que inhibe la transducción de señales, esta inhibición conduce a la represión de factores de transcripción activados como NF-kB, STAT5, AP-1 y NF-AT [27, 91, 92]

En este sentido, la rosiglitazona ejercen un efecto favorable sobre el control glucémico en pacientes diabéticos, ya sea utilizado solo o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Además, hay evidencia reciente de que la rosiglitazona tienen un efecto positivo en otros trastornos que, con frecuencia, coexisten con la DM2 y la RI [93].

Efectos y Mecanismos de la rosiglitazona

La rosiglitazona tienen un efecto preventivo en el inicio de la DM2, el cual se relaciona con diversos mecanismos; así, la rosiglitazona mejoran la sensibilidad a la insulina, como lo muestra la reducción del índice HOMA (The homeostasis model assessment), incrementan la adiponectina, que está inversamente asociada con inflamación, la que se relaciona con un aumento en la RI [94].

Por otro lado, la rosiglitazona se relacionan con la distribución de grasa y la ganancia de peso. Este es un efecto que depende de la dosis. El mecanismo por el cual la rosiglitazona cambian la distribución de grasa implica la activación del PPAR γ , lo que conduce a la diferenciación de los preadipocitos en el tejido adiposo subcutáneo [95, 96]. En el mismo tiempo, la activación del PPAR γ promueve la apoptosis de adipocitos maduros en el tejido adiposo subcutáneo[97].

Los efectos de rosiglitazona en el perfil de lípidos se pueden atribuir a su capacidad para disminuir la RI, la cual conduce a mayor liberación de AGL por los adipocitos, esto aumenta la captación de AGL por el hígado, que a su vez

aumenta la producción de triglicéridos en los hepatocitos y aumenta la secreción de VLDL; la CEPT intercambia los triglicéridos de las VLDL por moléculas de colesterol esterificado de las HDL, y aumenta las VLDLs altamente aterogénicas; las HDL, ricas en triglicéridos pueden disociarse de ApoA-I, aumentando así la forma libre de ApoA-I, que se elimina más fácilmente del plasma por los riñones, lo que reduce la concentración de HDL. Además, con la acción de la lipoproteína lipasa o la lipasa hepática, las VLDL se transforman en LDL pequeñas y densas, que son más aterogénicas, donde la acción de rosiglitazona sobre el perfil de lípidos puede ser atribuida a la acción de los agonistas de PPAR α .

La alta prevalencia de hipertensión en pacientes con DM2 es uno de los factores responsables del aumento de la morbilidad y la mortalidad, asociadas con la DM2 y enfermedades asociadas al SM; en este sentido, la rosiglitazona presentan efectos benéficos para el control de la presión arterial, porque la sensibilidad a la insulina por rosiglitazona reduce la presión arterial. La rosiglitazona puede reducir la presión por activación directa de PPAR γ y por aumentar la liberación de NO de las células endoteliales, esto a través del aumento de expresión de óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) [98].

Dos de las principales complicaciones de la DM2 son la microalbuminuria nefropatía y la que afecta a un porcentaje significativo de pacientes diabéticos [99]; en ellos, la rosiglitazona mejoran la relación albúmina/creatinina urinaria [100]. Este efecto renoprotector está relacionados con el control de la presión arterial y de la RI.

El aumento de ácido úrico puede ser atenuado por acción de la rosiglitazona al disminuir la RI. [101, 102].

Otra acción importante de la rosiglitazona es la regulación de la inflamación, ya que el proceso inflamatorio tiene una función importante en el desarrollo y progresión de la RI , así como en la progresión de complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes; en este sentido, los marcadores como la PCR e IL-6 se asocian con el riesgo de DM2, y algunos estudios han mostrado un efecto positivo de TZD sobre esos marcadores de inflamación [25, 103]. Por otro lado, la adiponectina, marcador inversamente relacionado con inflamación, aumentó

cuando la rosiglitazona se administró en combinación con metformina [103]. Se han descrito varios mecanismos por los que la rosiglitazona induce efectos antiinflamatorios, y uno de ellos posiblemente sea por activar PPAR γ .

La disfunción endotelial se asocia con RI, con alteraciones en la coagulación, lo que conlleva al incremento de riesgo aterotrombótico, en particular por el Activador del Inhibidor del Plasminógeno tipo 1, inhibidor de la fibrinólisis, que se asocia con enfermedad arterial coronaria y la aterosclerosis [104]. De esta manera las rosiglitazona aumentan la sensibilidad a la insulina y puede revertir la activación plaquetaria. Finalmente, la rosiglitazona evitan la disfunción endotelial [105] al reducir el estrés oxidativo, aumentando el NO y la producción de trombosmodulina [106], e inhibir la coagulación.

4. Fructosa

La fructosa es un edulcorante que fue introducido como sustituto de la sacarosa a mediados de los años 70, inicialmente entre las ventajas del uso de la fructosa, se destacó el hecho de no ejercer un efecto significativo sobre la glicemia (con un índice glucémico de 20 en comparación con un índice glucémico de 100 para la glucosa), la insulinemia, y sobre la producción de ácidos grasos y triglicéridos. A partir de esta y otras consideraciones la fructosa fue incorporada en la elaboración de una gran cantidad de productos alimenticios, sin embargo, en los últimos años se ha reconocido que el consumo de cantidades de fructosa que aporten un 25% o más de la ingesta diaria de calorías, está relacionado con trastornos en el metabolismo de los lípidos, ya que favorece la lipogénesis hepática y la sobreproducción de VLDL, partículas ricas en TG, conduciendo a una sobrecarga de grasa en los adipocitos, lo que a su vez estimula la salida de lípidos y la alteración en la secreción de adipocitocinas, que favorecen el desarrollo del proceso inflamatorio.

4.1. Metabolismo de fructosa

La fructosa es un azúcar simple con fórmula química $C_6H_{12}O_6$, igual que la de la glucosa; de quien difiere por la presencia de un grupo ceto unido al carbono 2 de la molécula, en tanto la glucosa presenta un grupo aldehído en el carbono 1 (ver figura 10). Para explicar los efectos de la fructuosa sobre el metabolismo de los lípidos es preciso mencionar algunos aspectos de su fisiología y bioquímica, y sus diferencias más importantes con respecto a la glucosa.

La absorción de la fructuosa es diferente al de la glucosa. La fructosa es transportada a través del enterocito en su lado apical mediante un transportador específico denominado GLUT-5. La absorción de la glucosa, se realiza por el co-transporte con sodio (Na^+) a través del transportador de *glucosa* asociado a *sodio* (SGLT-1), el cual depende de un gradiente de sodio generado por la bomba de Na^+/K^+ que utiliza ATP. Posteriormente, el transporte de la glucosa y de la fructosa hacia el torrente sanguíneo en el lado basal del enterocito se lleva a cabo mediante el transportador GLUT-2. Por otro lado, en tejidos periféricos la glucosa

entra al citoplasma de las células del músculo esquelético y cardíaco, mediante el transportador GLUT-4 que es dependiente de insulina, en tanto la fructosa ingresa vía el GLUT 5 sin requerir de ella (figura. 10) [107, 108]

El metabolismo hepático de la fructosa difiere notablemente del de la glucosa. La glucosa se degrada por la vía glucolítica y está bajo el control de la hexocinasa IV o glucocinasa, la cual tiene una K_m alta para la glucosa, por lo que esta enzima se satura solamente a muy altas concentraciones de sustrato; de esta manera se forma la glucosa-6-fosfato, que posteriormente se convierte en fructosa-6-fosfato y luego a fructosa-1,6-bisfosfato a través de un reacción catalizada por la fosfofructocinasa-1. Puesto que el ATP y el citrato inhiben la actividad de la fosfofructocinasa-1, esto permite la regulación de la reacción de acuerdo con el estado de energía de la célula. En la segunda fase de la glucólisis la fructosa-1,6-bisfosfato forma dos moléculas de tres carbonos (triosas): dihidroxiacetona fosfato (DHAP) y gliceraldehído-3-fosfato (GADP), esto mediante una aldolasa; el gliceraldehído-3-fosfato sigue los pasos restantes de la glucólisis, mientras que la dihidroxiacetona-fosfato se tiene que isomerizar a gliceraldehído-3-fosfato para seguir el camino hacia piruvato. Por otra parte, el metabolismo hepático de la fructosa es un mecanismo independiente de la insulina. Aquí la fructosa es fosforilada por una enzima específica, la fructocinasa, para formar fructosa-1-fosfato, este proceso conduce a una disminución transitoria de los fosfatos y de ATP, este proceso favorece la activación de AMP deamina y generación de ácido úrico [109], en respuesta a la formación de la fructosa-1-fosfato que es fragmentada por la aldolasa β en gliceraldehído (GAD) y dihidroxiacetona fosfato (DHAP). Parte de estos productos intermedios pueden convertirse en piruvato y ser oxidado en CO_2 y H_2O en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos. Por otro lado, los intermediarios de la fructosa pueden convertirse en lactato que se libera a la circulación sistémica, lo cual explica el aumento significativo de lactato plasmático reportado después de la ingestión de fructosa. Además, parte de estos intermediarios (GADP) pueden ser convertidos en ácidos grasos en los hepatocitos a través de la lipogénesis *de novo*.

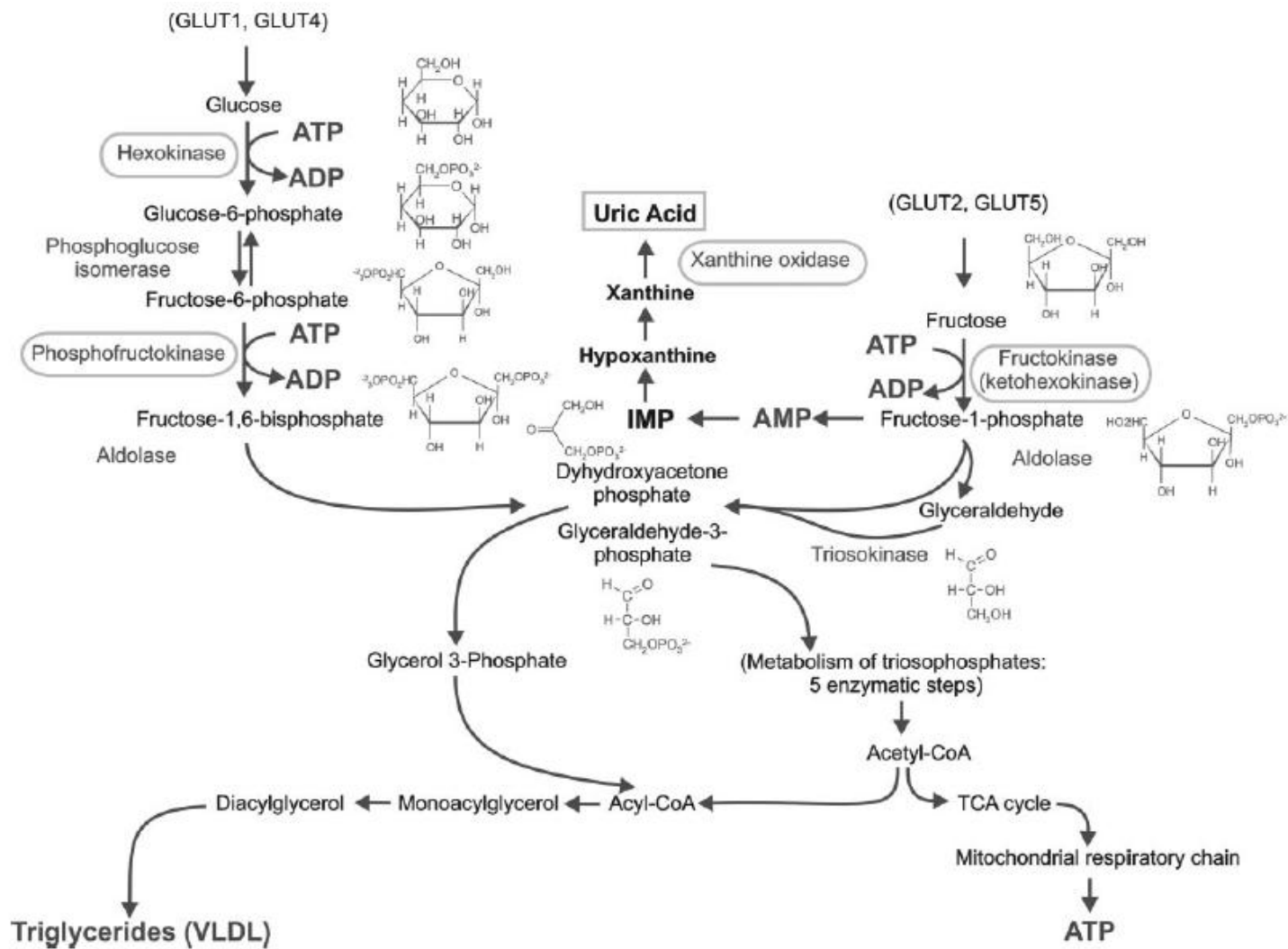


Figura 10. Metabolismo de la fructosa y la glucosa [107, 109].

Al mismo tiempo, la fructosa que satisface los requerimientos energéticos de la célula también inhibe la oxidación hepática de los lípidos, lo que favorece reesterificación de ácidos grasos y la síntesis de triglicéridos y VLDL. Por lo tanto, la importancia de esta vía radica en que brinca el principal paso regulador de la glucólisis, es decir, la conversión de fructosa-6-fosfato (F6P) a fructosa 1, 6 bisfosfato (F1,6BP) controlada por la fosfofructocinasa-1, de tal forma que la fructosa puede entrar continuamente a la vía glucolítica y descontrolar la producción de glucosa, glucógeno, lactato y piruvato, proporcionando grupos glicerol y acilo para formar moléculas de acilglicerol, ocasionando al final una sobreproducción de triglicéridos [110, 111]

De esta manera, una de las alteraciones por consumo prolongado de fructosa es la alteración en el metabolismo de lípidos, lo que se traduce en la presencia de dislipidemia. Además, la fructosa aumenta la expresión de enzimas lipogénicas en el hígado, como el factor de transcripción SREBP-1c, que es el inductor principal de la lipogénesis hepática, y activa la transcripción hepática de ChREBP, que regula positivamente la expresión de la sintasa de ácidos grasos hepáticos y la acetil-CoA carboxilasa [112].

Por otro lado, la ingestión de fructosa provoca una mayor supresión de los estimulantes del apetito, como la hormona grelina, y un menor incremento de leptina que las comidas que contienen el equivalente en cantidad de glucosa, lo que sugiere que la fructosa puede ser menos eficiente que la glucosa para suprimir la ingesta de alimentos. Sin embargo, un consumo crónico de fructosa ejerce efectos metabólicos en las células adiposas, que a largo plazo contribuyen a inhibir la ingesta de alimentos, originando hiperleptinemia y/o resistencia a la leptina [107]

Además de alterar el perfil de lípidos en el plasma, la fructosa también puede modular la disposición de lípidos intracelulares, produciendo acúmulos ectópicos en otros órganos, es decir, la ubicación de triglicéridos en el citoplasma de las células no adiposas, como hepatocitos y fibras musculares. Estos acúmulos de lípidos en hígado (IHCL) y musculo esquelético (IMCL) están relacionados con la RI. Estudios en humanos con dieta de fructosa de (1.5/gr/día) por 4 semanas

causó aumento en la concentración de triglicéridos, VLDL, lactato, glucosa y leptina, sin cambios significativos en el peso, IHCL, IMCL o RI [110, 113, 114]

De esta manera, existe considerable evidencia de que una alta ingesta de fructosa produce alteraciones metabólicas adversas, fundamentalmente en el metabolismo de lípidos y carbohidratos, cambios estrechamente relacionados con la RI, que conllevan al SM. Estos efectos han sido descritos en roedores alimentados con una dieta alta en fructosa, corroborando que el consumo exagerado de fructosa está estrechamente vinculado con aumento de peso y que el exceso de peso, a su vez, aumenta el riesgo de diabetes y enfermedades isquémicas del corazón [114, 115]

5. Justificación

Existen pruebas clínicas y epidemiológicas que sugieren una asociación progresiva en el desarrollo de alteraciones metabólicas donde la obesidad se ha convertido en la enfermedad metabólica más prevalente en los países desarrollados, esto se ha relacionado con el aumento en la ingestión de fructosa en los últimos 20 años lo cual es coincidente con la introducción de jarabe de maíz alto en fructosa como edulcorante en las bebidas gaseosas y otros alimentos.

La fructosa esta estrechamente relacionada a presencia de alteraciones metabólicas relacionadas con trastornos en el metabolismo de lípidos, ya que favorece la lipogénesis hepática y la sobreproducción de VLDL, partículas ricas en TG, conduciendo a una sobrecarga de grasa en los adipocitos, lo que a su vez estimula la salida de lípidos y la alteración en la secreción de adipocitocinas, que favorecen desarrollo del proceso inflamatorio, diversos autores han propuesto que la inflamación podría tener un papel importante en la patogénesis de las alteraciones del metabólicas presentes en el SM. Asimismo, el síndrome metabólico que entre sus componentes incluye las alteraciones sobre el metabolismo de lípidos y carbohidratos, también se ha asociado positivamente con altas concentraciones de diversos marcadores de inflamación.

Es importante mencionar que las alteraciones metabólicas relacionadas al consumo de fructosa son rasgos presentes en SM, las que son la antesala para desarrollar DM2, donde un estado prediabético es susceptible de modificarse mediante intervención terapéutica; en este sentido, actualmente la metformina y rosiglitazona son usados para el tratamiento profiláctico de las alteraciones metabólicas.

Por todo ello, el objetivo principal del presente trabajo ha sido el de evaluar el efecto de la rosiglitazona y la metformina en la concentración sérica de adipocitocinas y moléculas pro-inflamatorias, en un grupo de ratas alimentadas con una dieta rica de fructosa.

6. Antecedentes

Diversos factores ambientales como el sedentarismo y el consumo de dietas poco equilibradas están involucrados en la patogenia de la obesidad, existen estudios donde sugieren, asimismo, que la epidemia actual de obesidad y diabetes observada en los países desarrollados se relaciona, en parte, con el aumento en el consumo de jarabe de maíz, una solución con un alto contenido en fructosa empleada en bebidas refrescantes [107]. La fructosa tiene efectos lipogénicos y proinflamatorios y su metabolismo puede inducir importantes alteraciones en la homeostasis del tejido adiposo[116].

Las alteraciones metabólicas inducidas por la fructosa, han sido ampliamente descritas en modelos animales y humanos[117, 118]. Estudios en animales han documentado que, en comparación con la glucosa, la dieta de fructosa induce dislipidemia y la resistencia a la insulina, lo que está relacionado a un aumento del volumen adiposo visceral y de la lipogénesis de novo en el hígado, al igual que los triglicéridos y alteración del perfil de lipoproteínas incluyendo apoB aumentaron significativamente durante la dieta con fructosa, pero no en el consumo de glucosa. Además, la glucosa plasmática en ayunas y los niveles de insulina aumentaron y sensibilidad a la insulina disminuyó tras el consumo de fructosa. Lo que sugiere que la fructosa aumenta específicamente la síntesis hepática de lípidos, lo que promueve la dislipidemia, disminuye la sensibilidad a la insulina y el aumento de la adiposidad visceral [113-115].

Los efectos de la metformina y rosiglitazona en el control de la glucemia mejorando la sensibilidad a la insulina en el tratamiento de la DM2 han sido ampliamente documentado [70, 119], por otro lado, el efecto de estos fármacos en el proceso inflamatorio que es parte de la DM2, han sido poco descritos[103, 120], lo cual hace necesario ampliar la investigación en esta área.

7. Hipótesis

La rosiglitazona y la metformina disminuyen el fenómeno inflamatorio del síndrome metabólico, efecto que pudiera ser potenciado o contrarrestado cuando se asocian.

8. Objetivos

Objetivo general

Determinar el efecto de la rosiglitazona y la metformina (en monoterapia), y de la rosiglitazona-metformina (terapia combinada) en la concentración sérica de adipocitocinas (leptina y adiponectina) y moléculas pro-inflamatorias (sICAM-1, proteína C reactiva, IL-6, IL-1 β y TNF α), que evalúan el fenómeno inflamatorio y el posible daño endotelial.

Objetivos particulares

Evaluar los cambios metabólicos al 4^o mes de tratamiento con fructosa al 30% y relacionarlo con las alteraciones en el SM.

Determinar el efecto de la rosiglitazona y la metformina (en monoterapia), y de la rosiglitazona-metformina (terapia combinada) en las concentraciones séricas de glucosa, colesterol-HDL, colesterol-LDL, ácido úrico y triglicéridos

Determinar el efecto de la rosiglitazona y la metformina (en monoterapia), y de la rosiglitazona-metformina (terapia combinada) en las concentraciones séricas de TNF- α , IL-6, L-1 β , proteína C reactiva, ICAM-1, adiponectina y leptina

9. Material y Método

Animales

Se utilizaron 64 ratas macho de la cepa Wistar (*Rattus norvegicus*) de cuatro semanas de edad de 100g de peso, adquiridas del bioterio de la Universidad Autónoma Metropolitana, unidad Xochimilco. Los animales se mantuvieron a $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ en un ciclo de 12 h de oscuridad y 12 h de luz en el bioterio de F.E.S. Iztacala. Se distribuyeron en diferentes grupos experimentales y se les administro agua (vehículo utilizado para disolver la fructuosa), fructuosa al 30% durante 4, 5, 6 y 7 meses, transcurrido este tiempo los animales fueron sacrificados.

Grupo CONTROL.- Ratas con libre acceso a agua y comida (n=12)

Grupo FRUCTOSA.- Ratas con libre acceso de comida y agua adicionada con fructosa al 30% (n=16).

Otros grupos de ratas, además de agua (grupo control) o fructuosa al 30%, también se les administró metformina y rosiglitazona en monoterapia y terapia combinada por tres meses, generando tres grupos de ratas: 1) ratas con cinco meses de dieta con fructosa al 30% y un mes con tratamiento farmacológico, 2) ratas con seis meses de dieta con fructosa al 30% y dos meses con tratamiento farmacológico y 3) ratas con siete meses con dieta de fructosa al 30% y tres meses con tratamiento farmacológico.

Grupo FRUCTOSA más METFORMINA (200 mg/kg).- Ratas con libre acceso a comida y agua con fructosa al 30%; la administración del fármaco fue diario por vía oral con una sonda gástrica, a partir del cuarto mes de dieta con fructosa al 30% (n=12).

Grupo FRUCTOSA más ROSIGLITAZONA (8 mg/kg).- Ratas con libre acceso a comida y agua con fructosa al 30%; la administración del fármaco fue diario por vía oral con una sonda gástrica, a partir del cuarto mes de dieta con fructosa al 30% (n=12).

Grupo FRUCTOSA más METFORMINA (200 mg/kg) y ROSIGLITAZONA (8 mg/kg).- Ratas con libre acceso a comida y agua con fructosa al 30%; la administración de los fármacos fue diario por vía oral con una sonda gástrica, a partir del cuarto mes de dieta con fructosa al 30% (n=12).

Las ratas se sacrificaron mensualmente por punción cardiaca previa anestesia general con pentobarbital sódico (63mg/2.5kg de peso), para extraer una muestra sanguínea, posteriormente se obtuvo el suero por centrifugación a 3000 rpm por 10min para realizar la cuantificación de glucosa, colesterol-HDL, colesterol-LDL, triglicéridos y ácido úrico procesada por un laboratorio de referencia internacional (CARPERMOR, S.A. de C.V.) y la cuantificación de las moléculas proinflamatorias utilizando el método de ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) (fig.8)

La cuantificación de las distintas moléculas (TNF- α (eBioscience, Cat. 88-7340), IL-6 (eBioscience, Cat. BMS625), IL-1 β (eBioscience, Cat.88-6010), proteína C reactiva (eBioscience, Cat. 88-7501), ICAM-1 (Quantike, Cat. RIC100), adiponectina (Alpco Immunoassays. Cat. 22-ADPRT-E01) y leptina (Alpco Immunoassays. Cat. 22-LEPMS-E01)) se realizó por técnica de ELISA en sándwich y de acuerdo con las especificaciones técnicas de cada proveedor ; esta técnica recurre a dos anticuerpos que son reactivos frente a epítomos distintos del antígeno cuya concentración pretende cuantificarse: así, se une una cantidad fija del primer anticuerpo a un soporte sólido (en este caso los pozos de la placa para ELISA), se agregan las soluciones que contienen el antígeno a una concentración desconocida (muestra a cuantificar), y se deja que se lleve a cabo la reacción entre el antígeno y el anticuerpo. Los antígenos que no hayan quedado ligados se retiran mediante lavados y se adiciona el segundo anticuerpo, que lleva asociada a una enzima; así, el antígeno actúa como puente, de tal manera que entre mayor sea su presencia en los pozos, se unirá más cantidad del segundo anticuerpo.

10. Análisis Estadístico

Los cambios en los parámetros metabólicos, estudiados en respuesta a la ingesta crónica de fructosa al 30% y el efecto de los fármacos sobre dichos parámetros fueron analizados con la prueba *t* de Student (GraphPad Prism 5). Los resultados se expresan como media \pm EEM (Error estándar de la media), y los valores de $p \leq 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

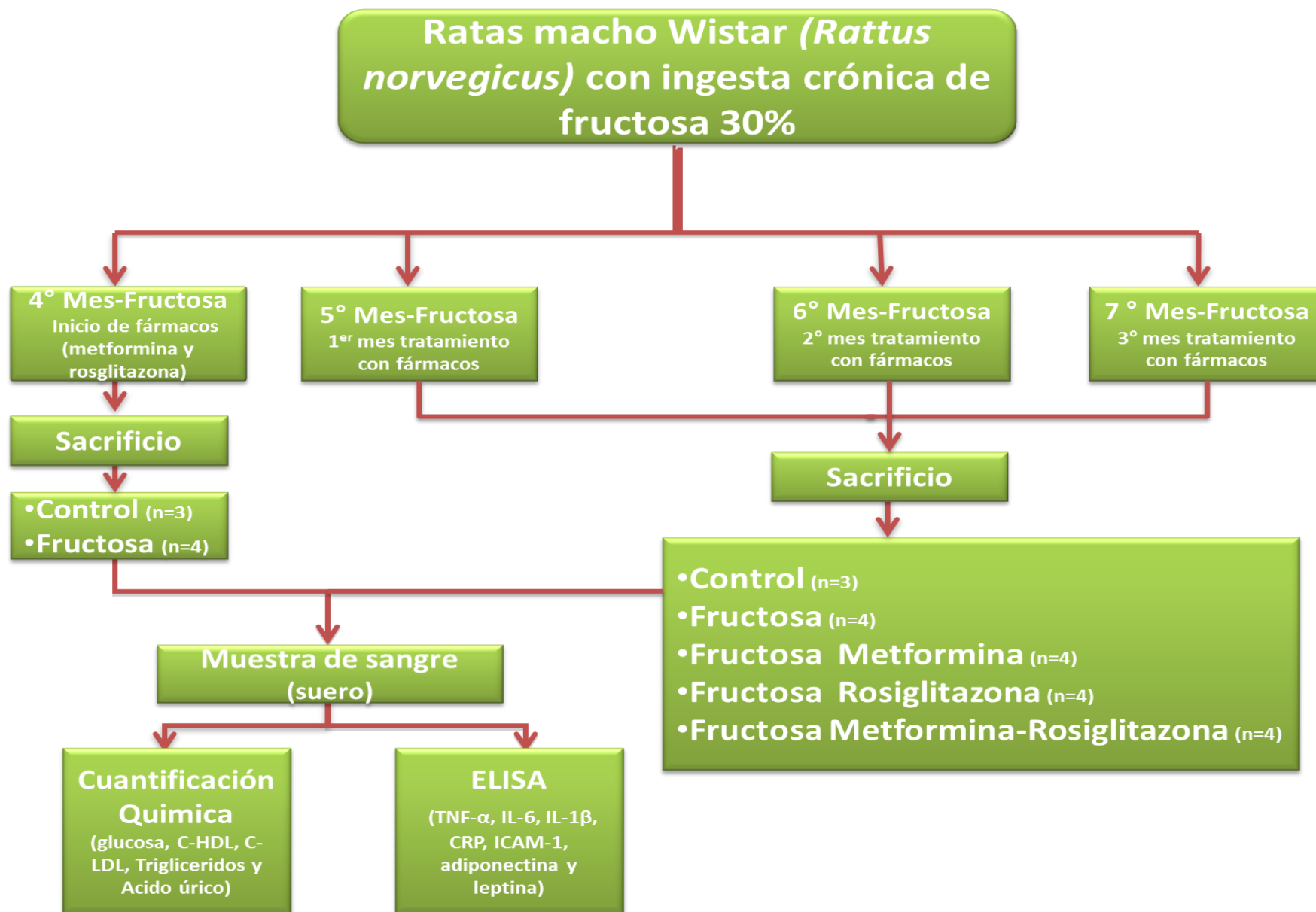


Figura 11. Esquema metodológico.

11. Resultados

Los resultados muestran que la dieta de fructosa al 30%, administrada por 4 meses no generó todas las alteraciones relacionadas con el SM; sin embargo, al sexto mes de dieta la glucosa, el colesterol-HDL y LDL muestran una reducción significativa. Por otro lado, los triglicéridos y ácido úrico se incrementaron de manera significativa. El peso de los animales con dieta rica en fructosa presenta una tendencia hacia al incremento, el cual es significativo al séptimo mes de tratamiento (figura 12 y 13).

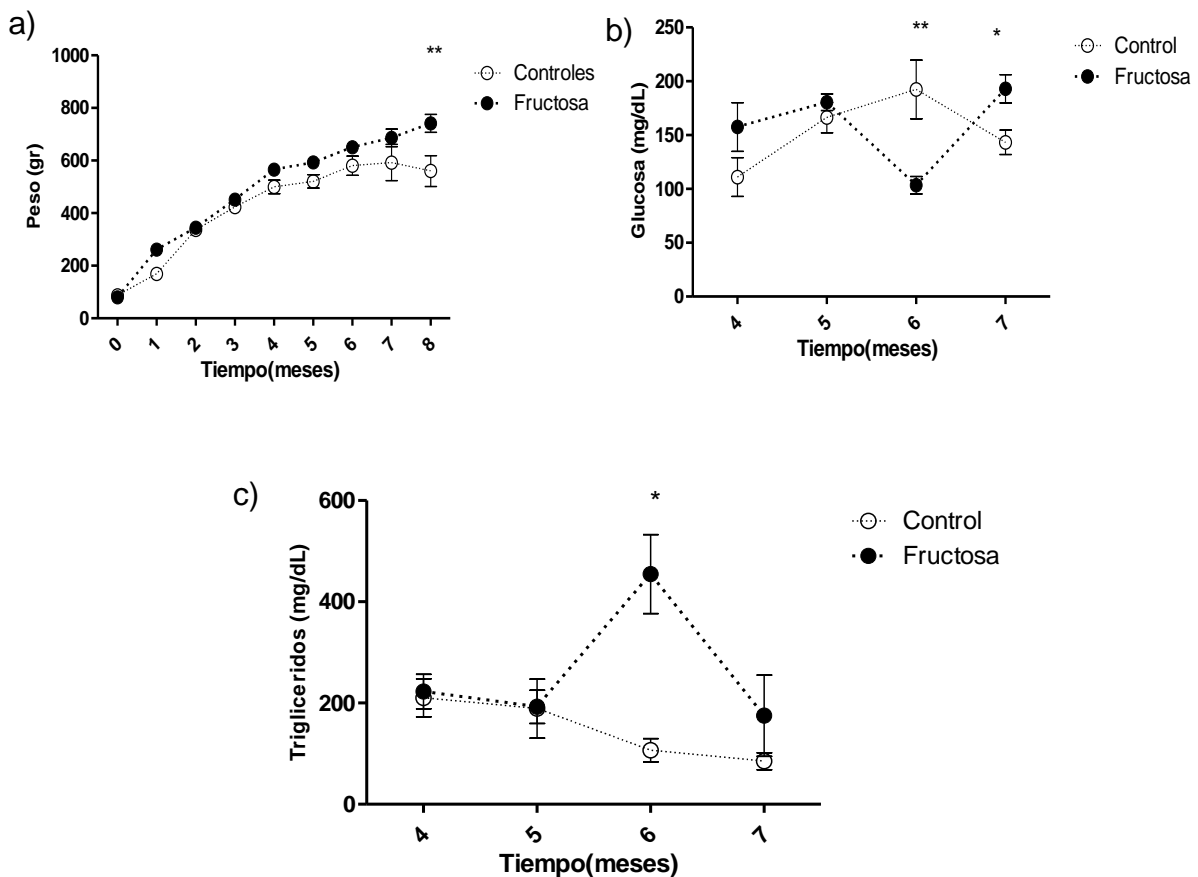


Figura 12. Modificación de a) peso y de valores séricos de b) glucosa y c) triglicéridos por administración de fructosa al 30%. Los valores representan la media \pm EEM, * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$. Controles $n=3$, Fructosa $n=4$

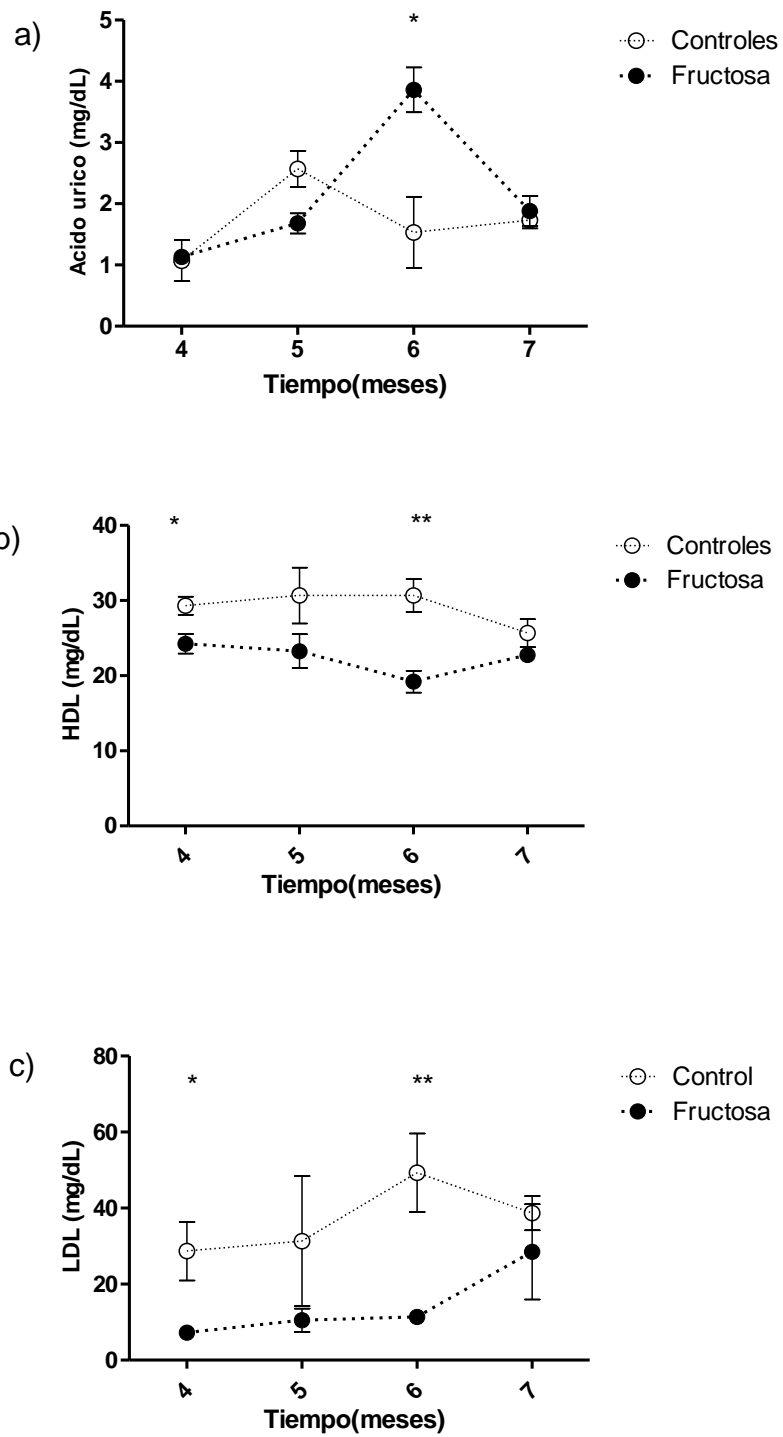


Figura 13. Modificación de valores séricos de a) ácido úrico, b) HDL y c) LDL por administración de fructosa al 30%. Los valores representan la media \pm EEM, * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$. Controles $n=3$, Fructosa $n=4$.

Los animales alimentados con fructosa al 30% aumentaron la masa del tejido adiposo visceral (figura 14).

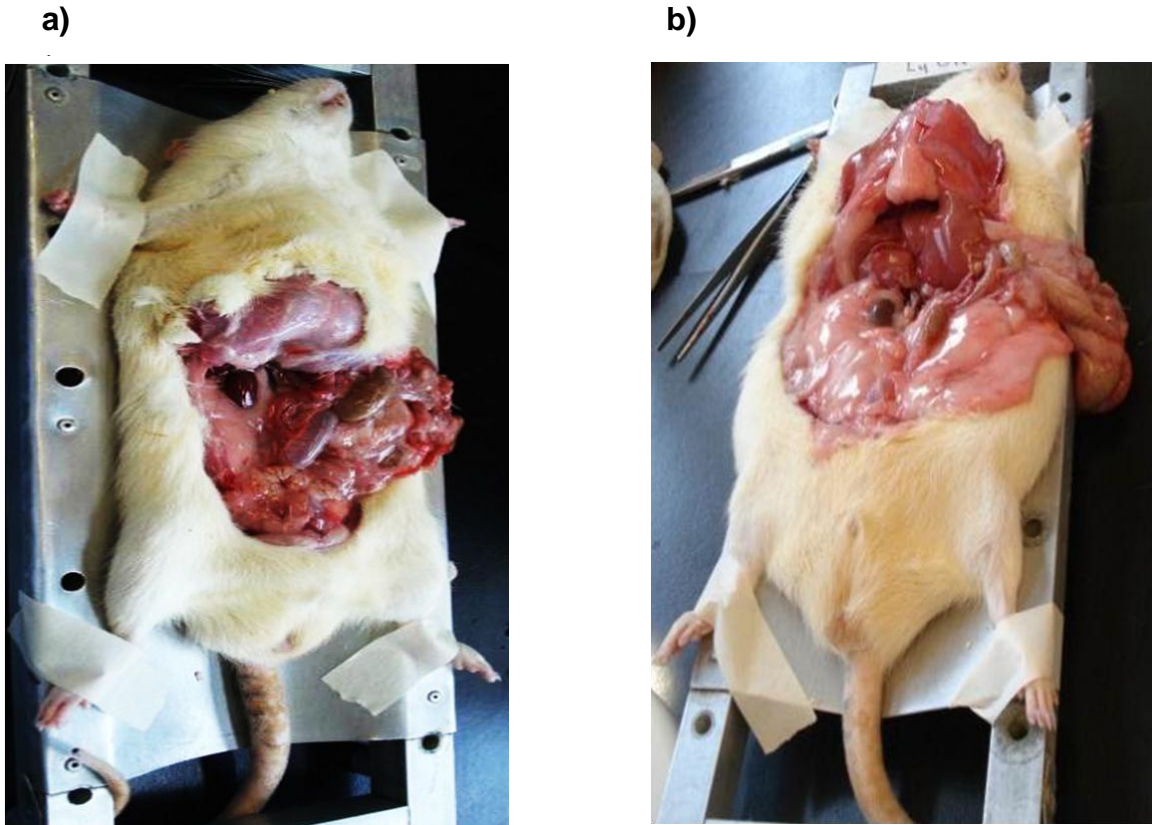


Figura 14. Comparación del aumento en masa del tejido adiposo en animales con: a) animales control (con agua potable y alimento *ad libitum*) y b) dieta de fructosa al 30% y alimento *ad libitum*.

En relación con las moléculas pro-inflamatorias no se observaron modificaciones en la concentración de: TNF- α , CRP e sICAM-1. Solamente se observaron diferencias en los niveles séricos de IL-6 e IL-1 β al séptimo mes de dieta con fructosa (Figura 15 y 16); en cuanto a las adipocitocinas sólo hubo diferencias en la expresión de leptina en el séptimo mes de dieta con fructosa (Figura 17).

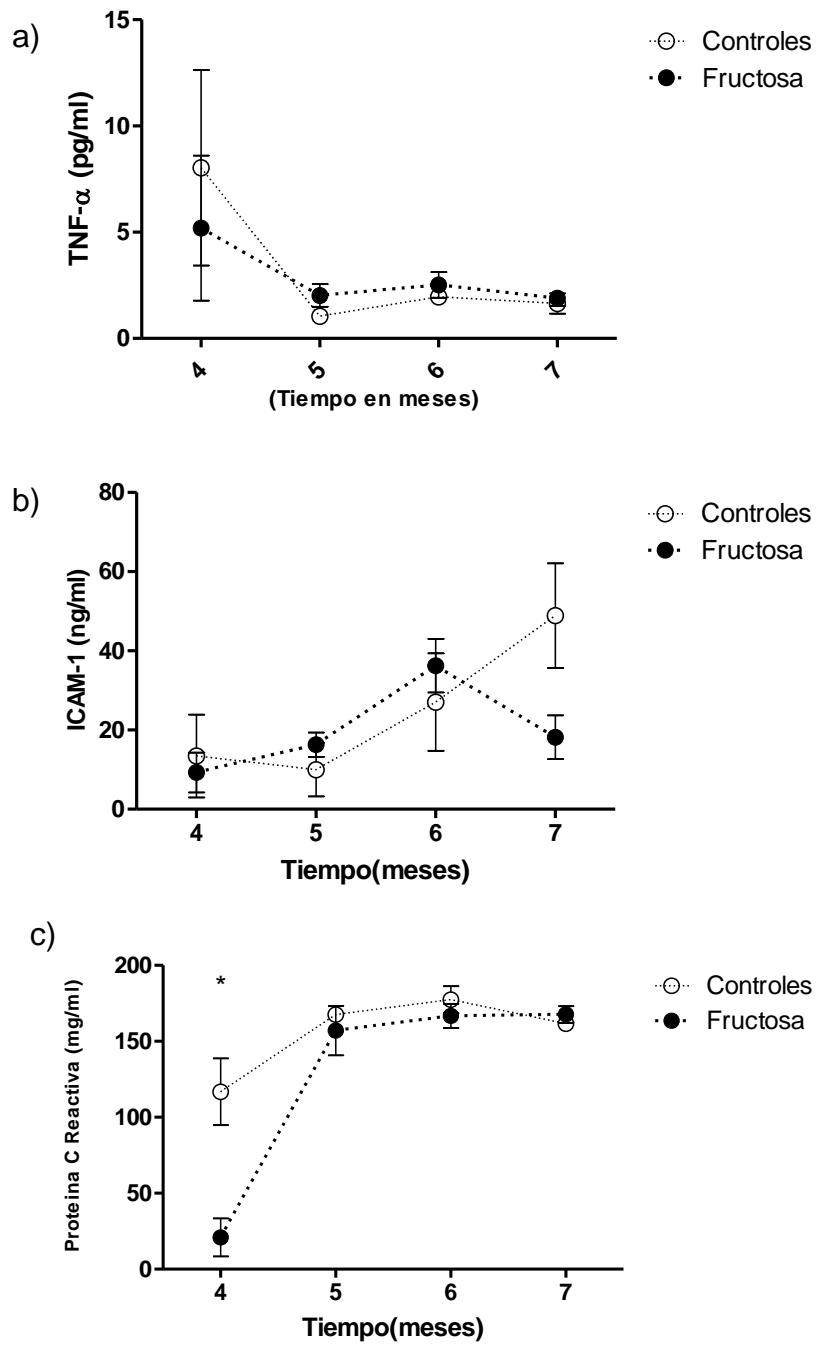


Figura 15. Modificación de los valores séricos de a) TNF- α , b) ICAM-1 y c) proteína C reactiva por administración de fructosa al 30%. Los valores representan la media \pm EEM, * $p < 0.05$. Controles $n=3$, Fructosa $n=4$.

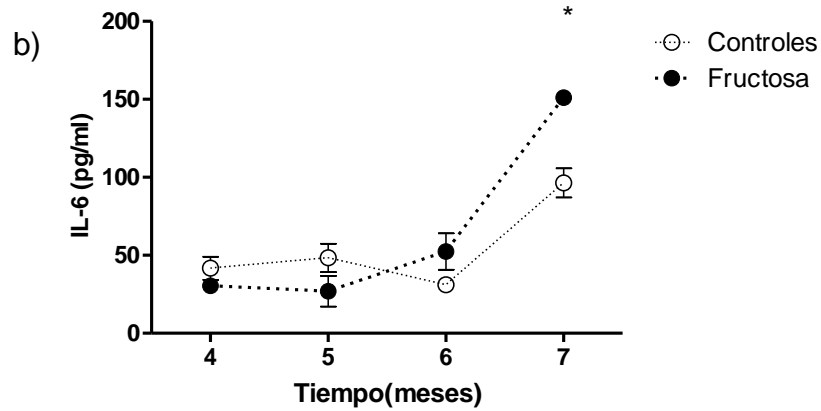
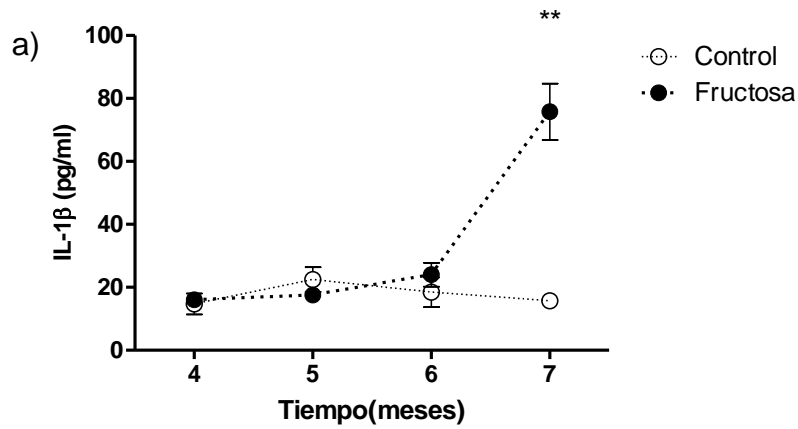


Figura 16. Modificación de valores séricos de a) IL-1 β y, b) IL-6 por administración de fructosa al 30%. Los valores representan la media \pm EEM, * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$.
 Controles $n=3$, Fructosa $n=4$

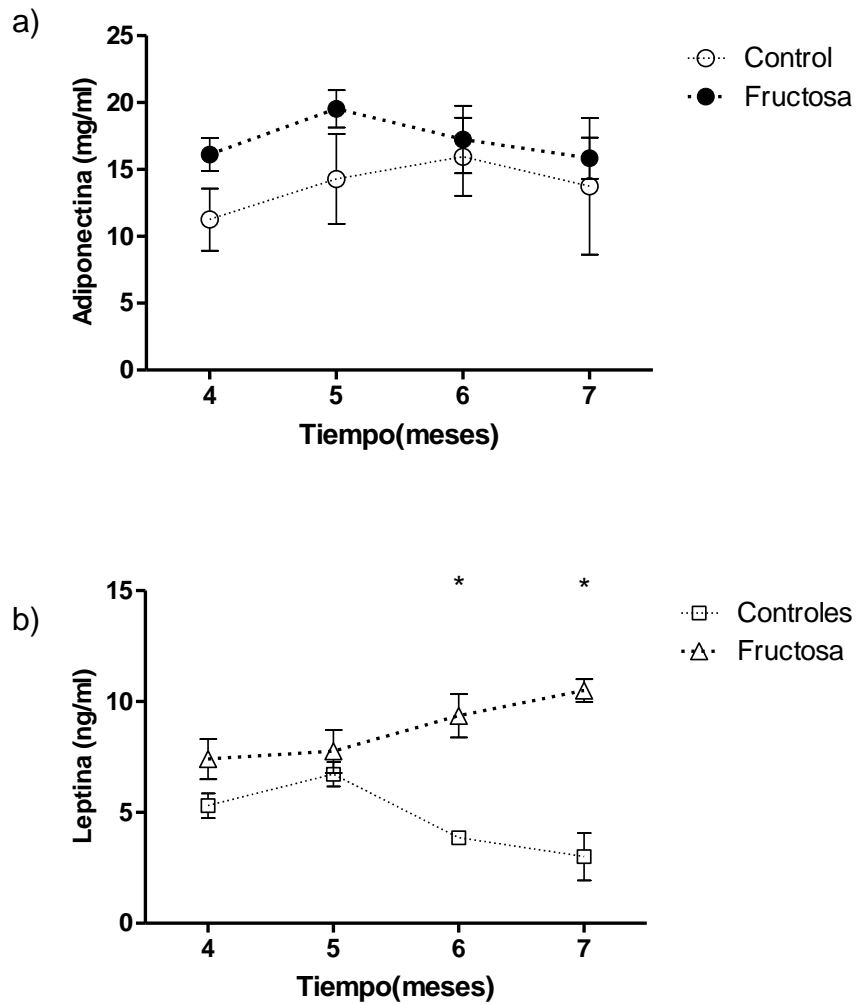


Figura 17. Modificación de valores séricos de a) adiponectina y, b) Leptina por administración de fructosa al 30%. Los valores representan la media \pm EEM, * $p \leq 0.05$.
 Controles n=3, Fructosa n=4

Tras la administración de metformina durante 3 meses, se observaron diferencias al segundo mes de tratamiento en los valores de glucosa (FR:103±18 vs Met:177±32), ácido úrico (FR: 3.8±0.82 vs Met:1.73±0.24), triglicéridos (FR:454.8±174.8 vs Met:85.5±15.5). El peso tuvo valores más pequeños en el grupo con dieta rica en fructosa, pero sólo en el primer mes de tratamiento hubo diferencia (FR: 665±90 vs Met:524±46.2)(Figura 18,19 y 20).

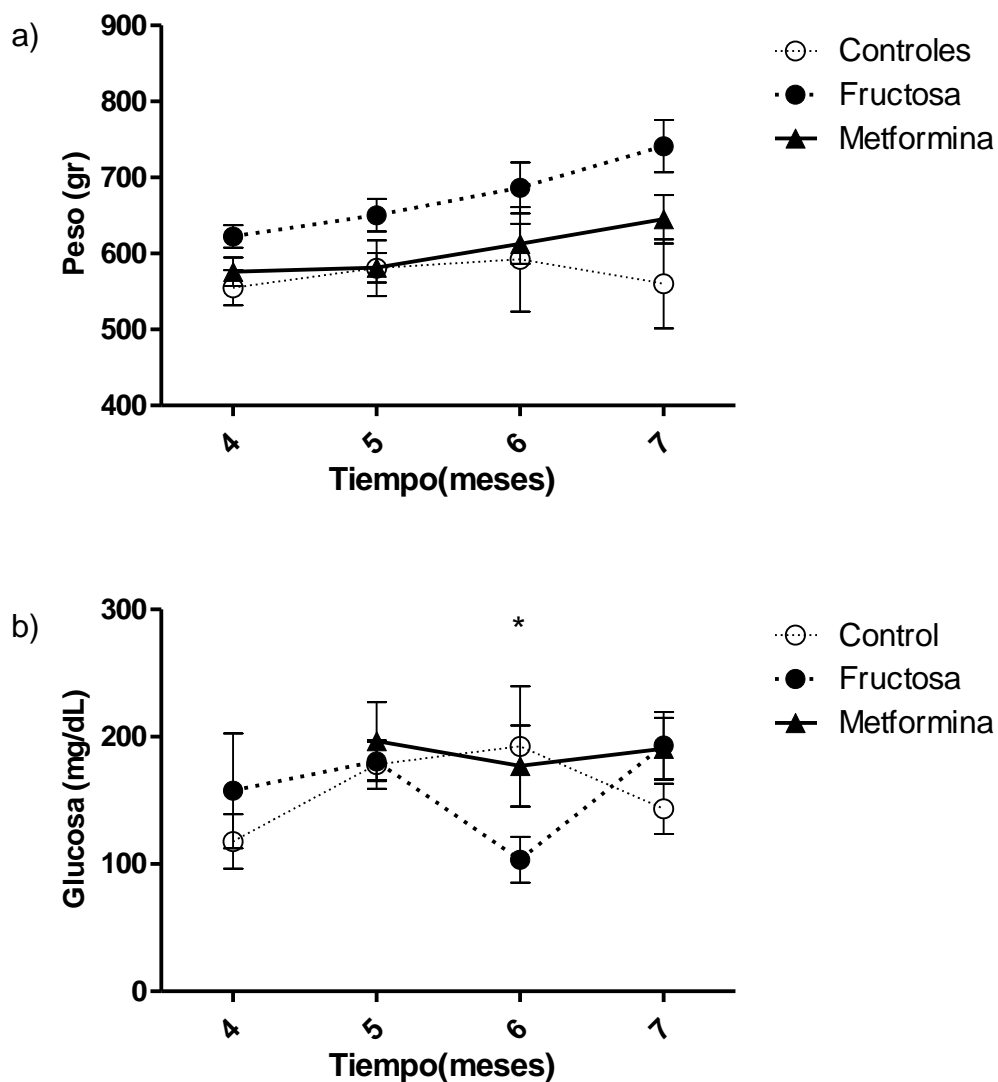


Figura 18. Efecto de la metformina en la modificación de a) peso y valores séricos de b) glucosa por administración de fructosa al 30%. Los valores representan la media ± EEM, * p ≤ 0.05. Controles n=3, Fructosa n=4

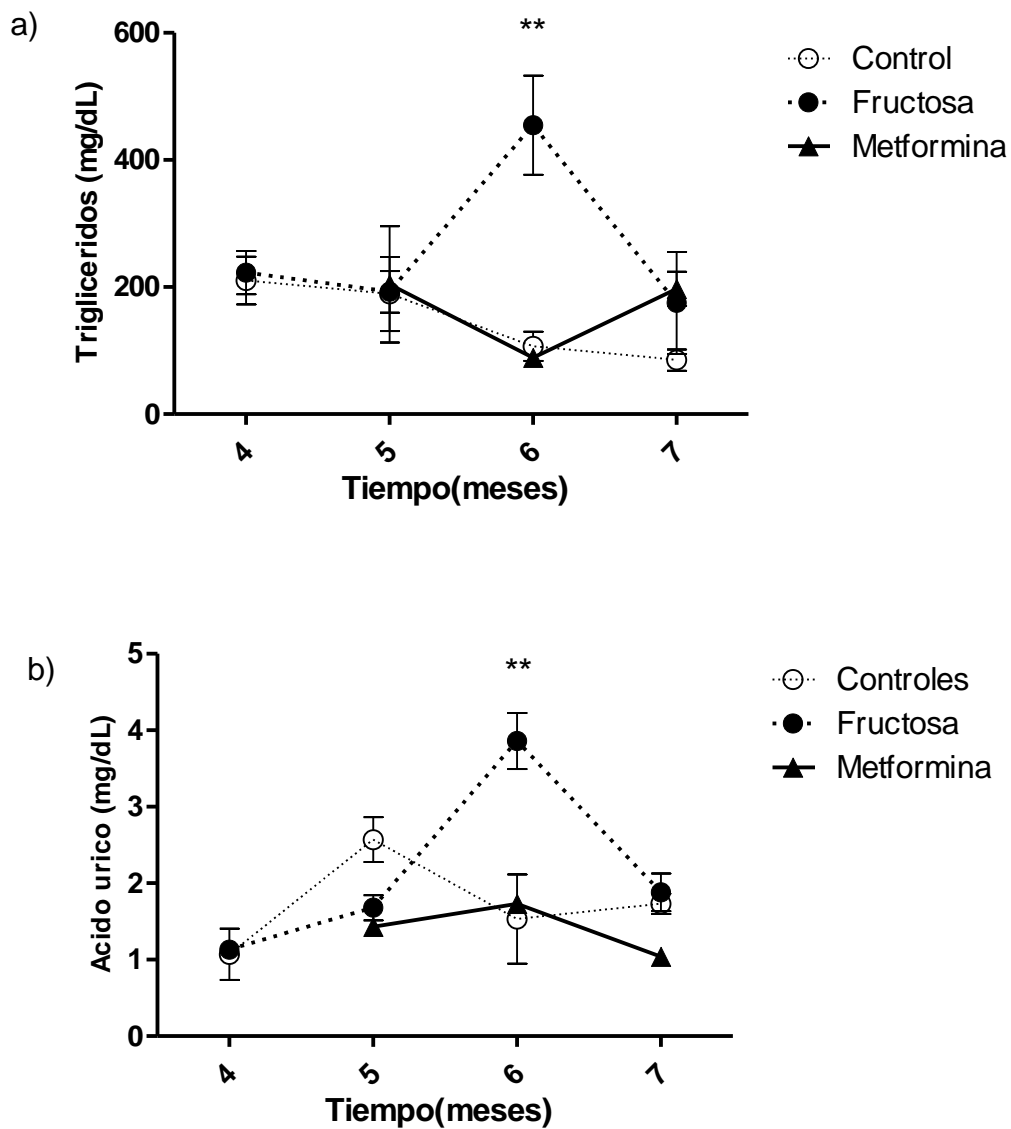


Figura 19. Efecto de la metformina en la modificación de los valores séricos de a) triglicéridos y b) ácido úrico por administración de fructosa al 30%. Los valores representan la media \pm EEM, ** $p \leq 0.01$. Controles $n=3$, Fructosa $n=4$

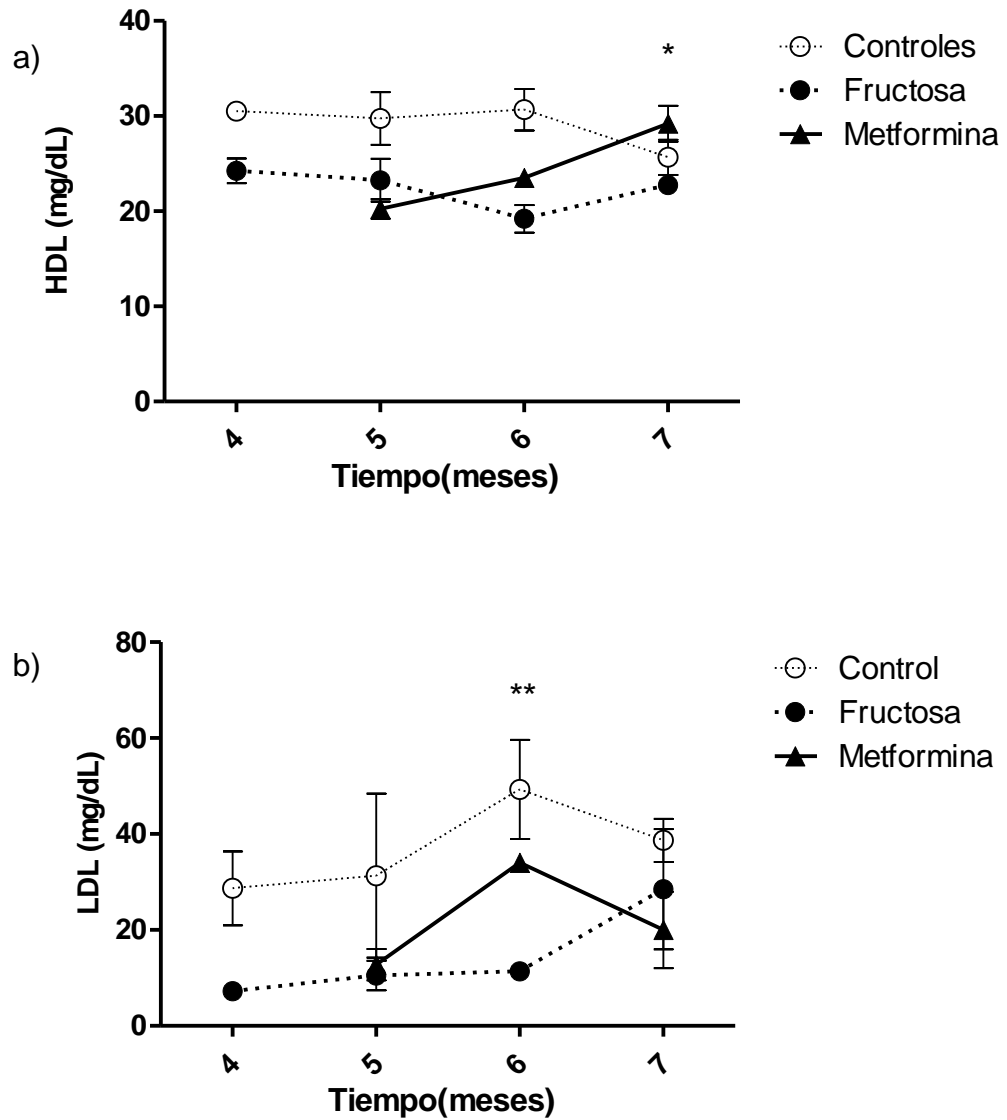


Figura 20. Efecto de la metformina en la modificación de los valores séricos de a) HDL y b) LDL por administración de fructosa al 30%. Los valores representan la media \pm EEM, * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$ Control $n=3$, Fructosa $n=4$

También se evaluaron los efectos del tratamiento con metformina por 3 meses en las moléculas pro-inflamatorias y en las adipocitocinas. Se observaron diferencias significativas en los valores de la IL-1 β en el tercer mes de tratamiento (FR:75.7 \pm 12.6 pg/ml vs Met: 17.9 \pm 10.7 pg/ml), al igual la IL-6 mostró diferencia durante el tercer mes de tratamiento (FR:151 \pm 3.7 pg/ml vs Met: 40.1 \pm 10.6 pg/ml). En las otras moléculas estudiadas: TNF- α , sICAM-1, PCR, adiponectina y leptina, no se observaron diferencias durante los 3 meses de tratamiento con metformina(Figura 21-23).

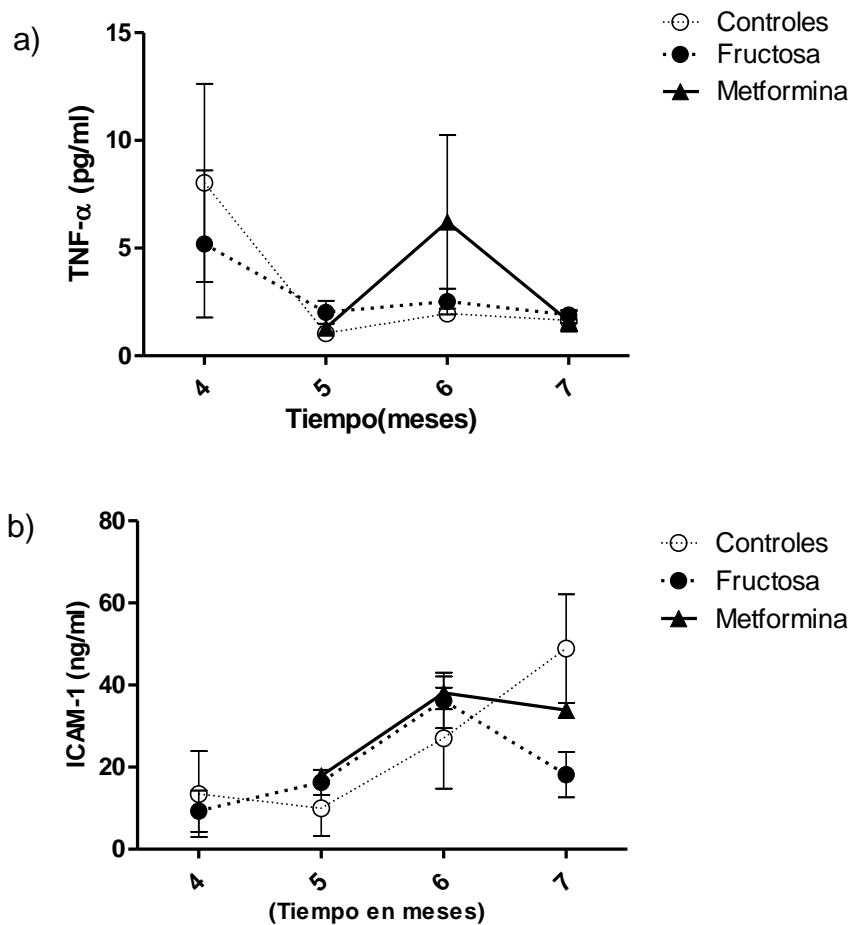


Figura 21. Efecto de la metformina en la modificación de los valores séricos de a) TNF- α e b) ICAM-1 por administración de fructosa al 30%. Los valores representan la media \pm EEM, Controles n=3, Fructosa n=4

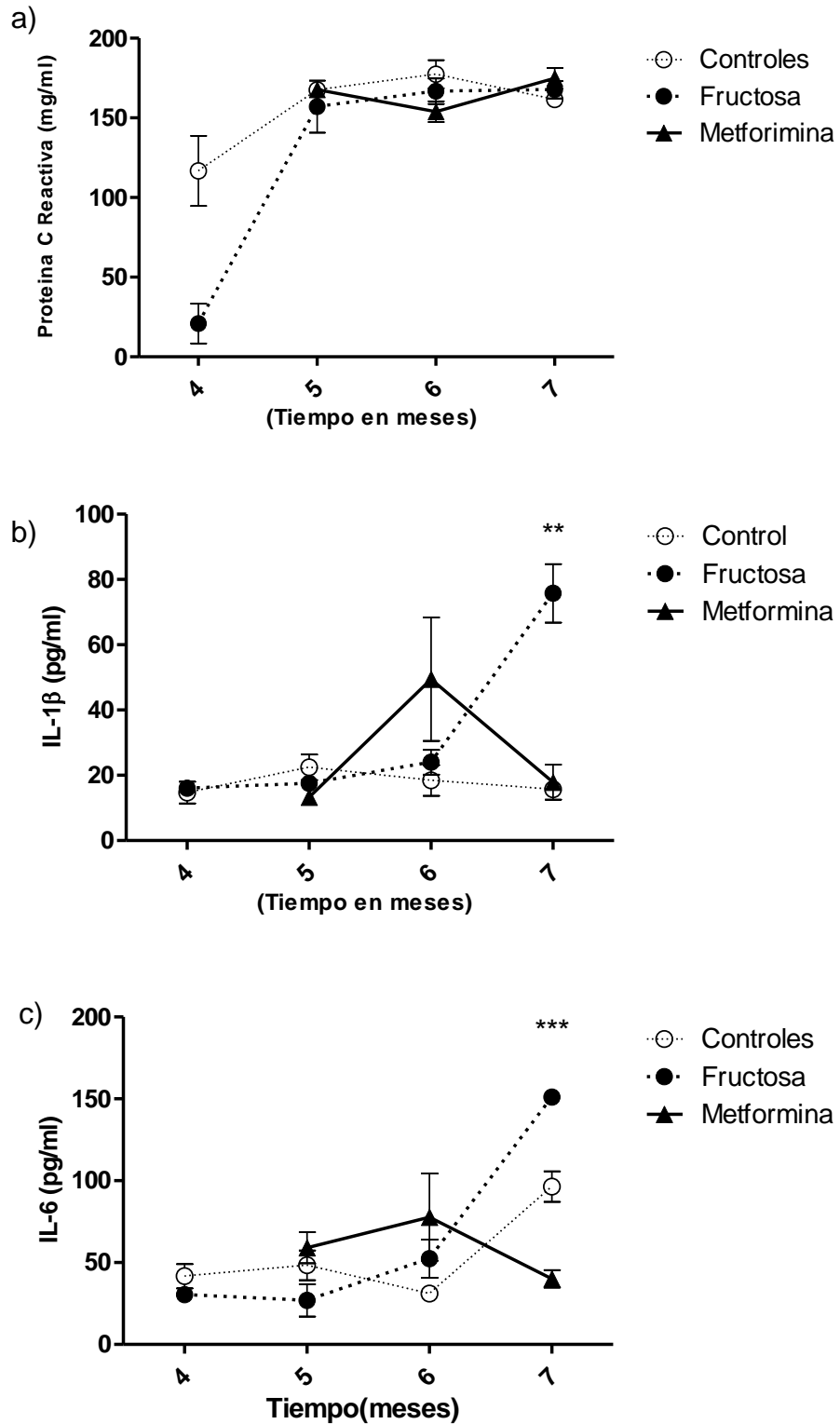


Figura 22. Efecto de la metformina en la modificación de los valores séricos de a) Proteína C reactiva, b) IL-1 β e c) IL-6 por administración de fructosa al 30%. Los valores representan la media \pm EEM. * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$. Controles $n=3$, Fructosa $n=4$

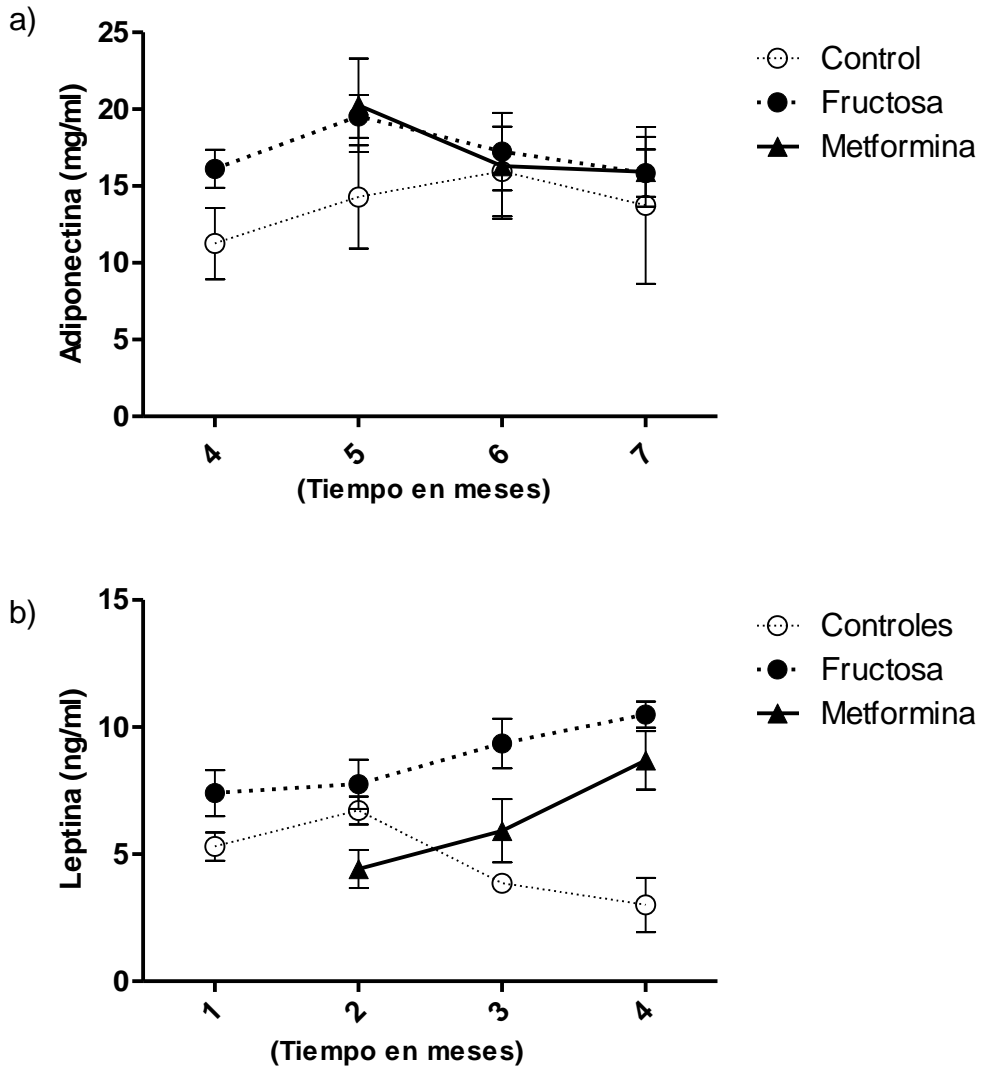


Figura 23. Efecto de la metformina en la modificación de los valores séricos de a) adiponectina y b) leptina por administración de fructosa al 30%. Los valores representan la media \pm EEM. Controles n=3, Fructosa n=4

Se observaron cambios en la concentración de glucosa (FR: 103 ± 18 mg/dL vs Ros: 193 ± 42 mg/dL), trigliceridos (FR: 454 ± 174 mg/dL vs Ros: 178 ± 62 mg/dL) y acido urico (FR: 3.8 ± 0.8 mg/dL vs Ros: 1.4 ± 0.5 mg/dL) en el tratamiento con rosiglitazona en el segundo mes de tratamiento. En relacion a los valores de colesterol-LDL y HDL, no se observaron cambios durante la administración del fármaco. El peso mostró tendencia a aumentar, siendo significativa en el tercer mes de administración del fármaco (Figura 24-26).

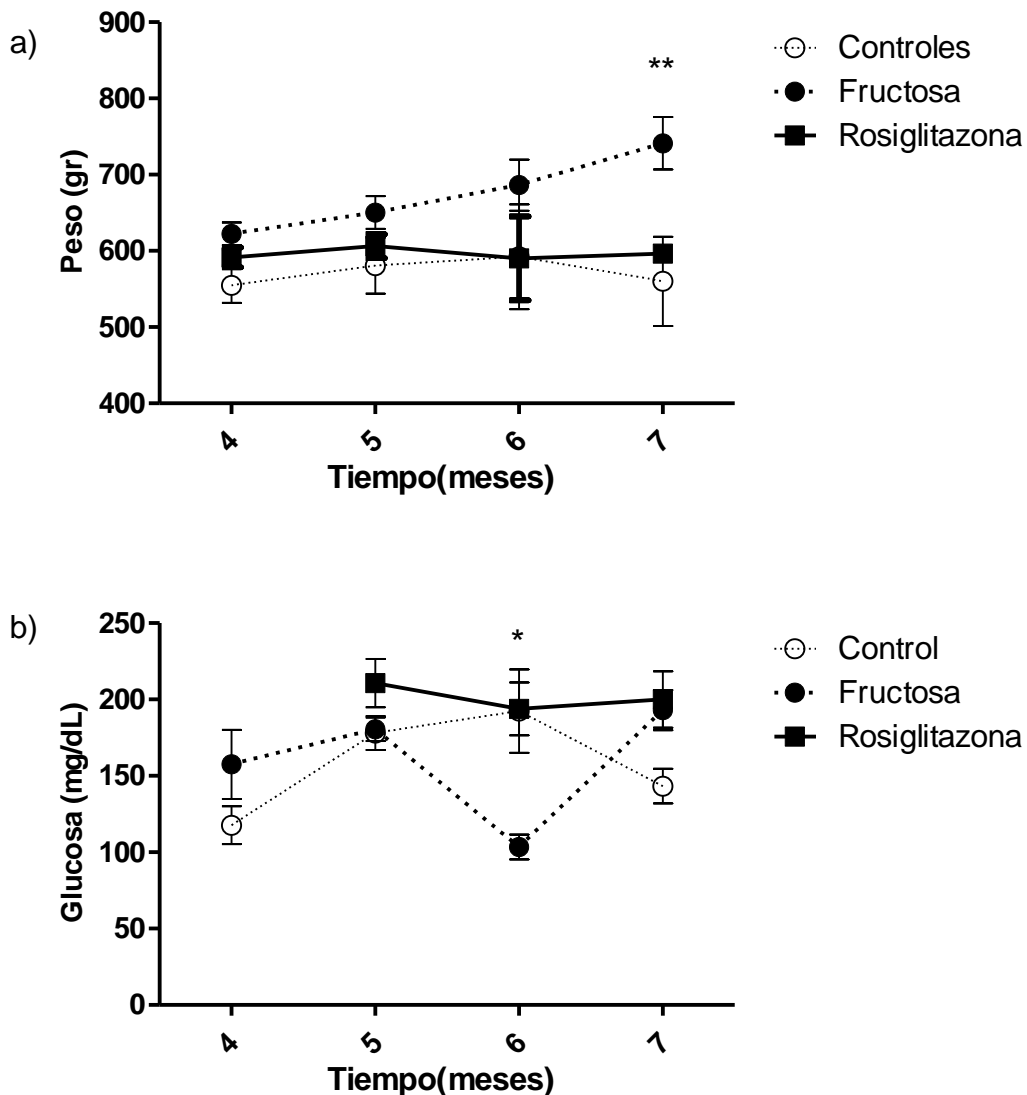


Figura 24. Efecto de la rosiglitazona en la modificación de a) peso y los valores séricos de b) glucosa por administración de fructosa al 30%. Los valores representan la media \pm EEM, * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$ Controles $n=3$, Fructosa $n=4$

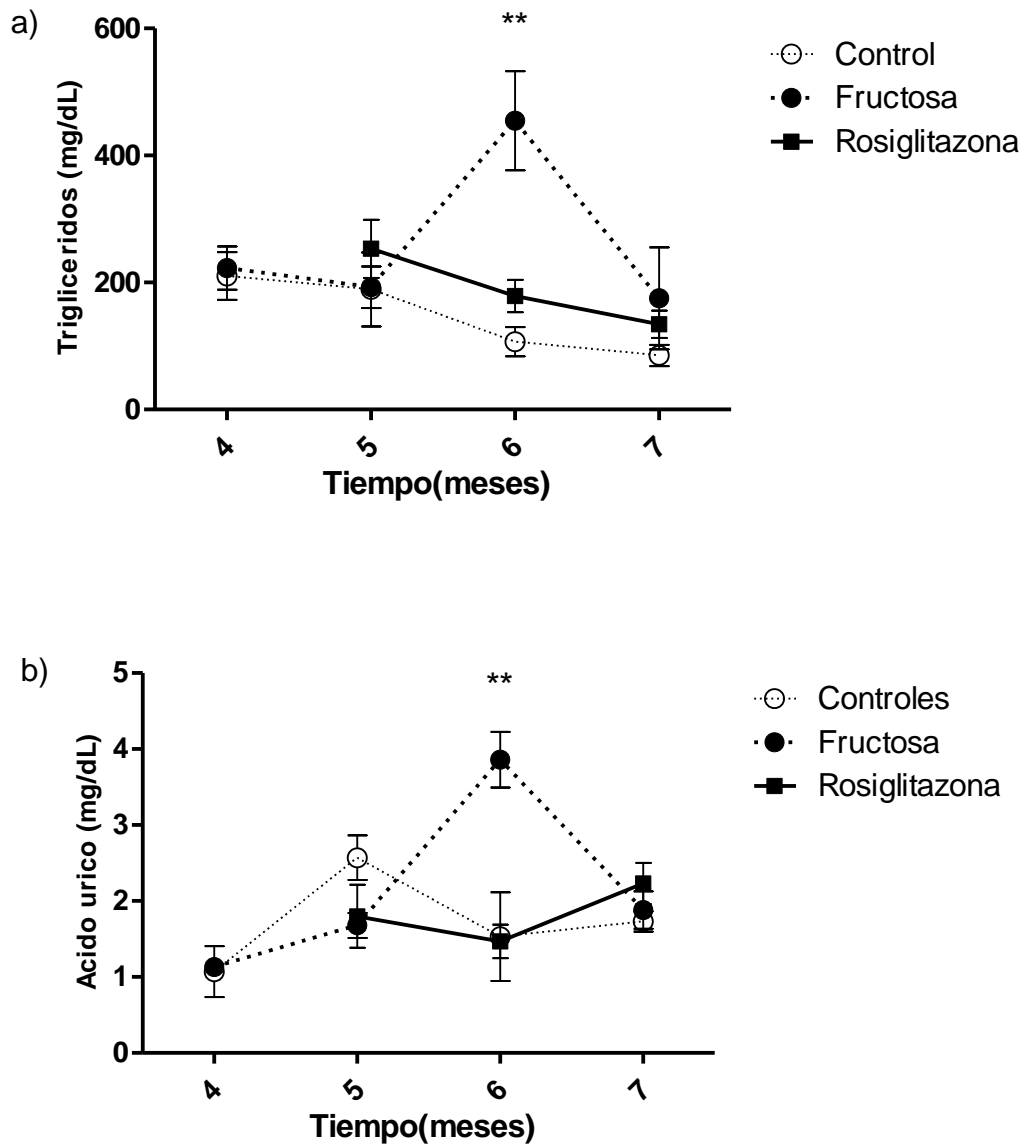


Figura 25. Efecto de la rosiglitazona en la modificación en los valores séricos de a) triglicéridos y b) ácido úrico, por administración de fructosa al 30%. Los valores representan la media \pm EEM, ** $p \leq 0.01$ Controles $n=3$, Fructosa $n=4$

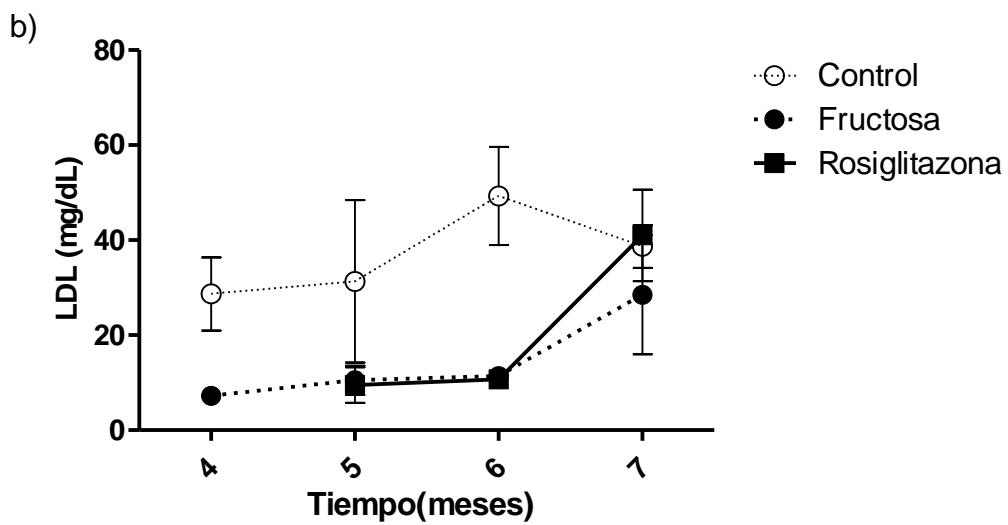
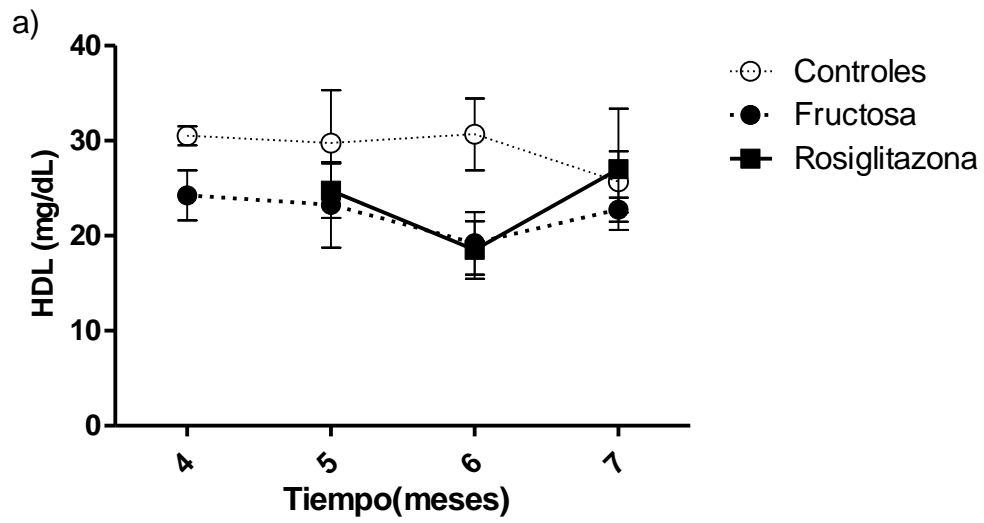


Figura 26. Efecto de la rosiglitazona en la modificación en los valores séricos de a) HDL y b) LDL, por administración de fructosa al 30%. Los valores representan la media \pm EEM, Control n=3, Fructosa n=4

No se observaron cambios significativos durante la administración por 3 meses de rosiglitazona en las distintas moléculas pro-inflamatorias y adipocitocinas evaluadas; sin embargo, la leptina presentó una tendencia a reducir su concentración durante el tratamiento con este fármaco (Figura 27-29).

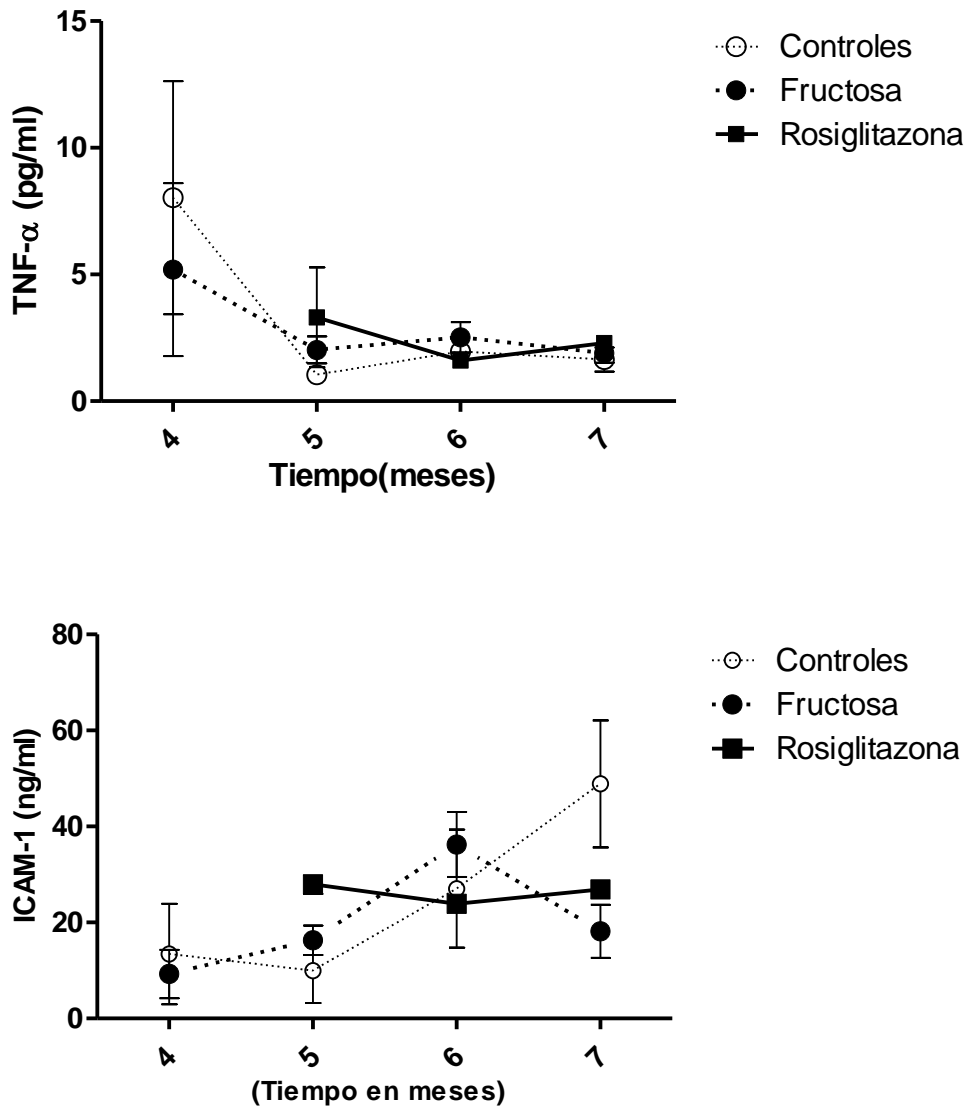


Figura 27. Efecto de la rosiglitazona en la modificación en los valores séricos de a)TNF- α e b) ICAM-1 , por administración de fructosa al 30%. Los valores representan la media \pm EEM, Controles n=3, Fructosa n=4

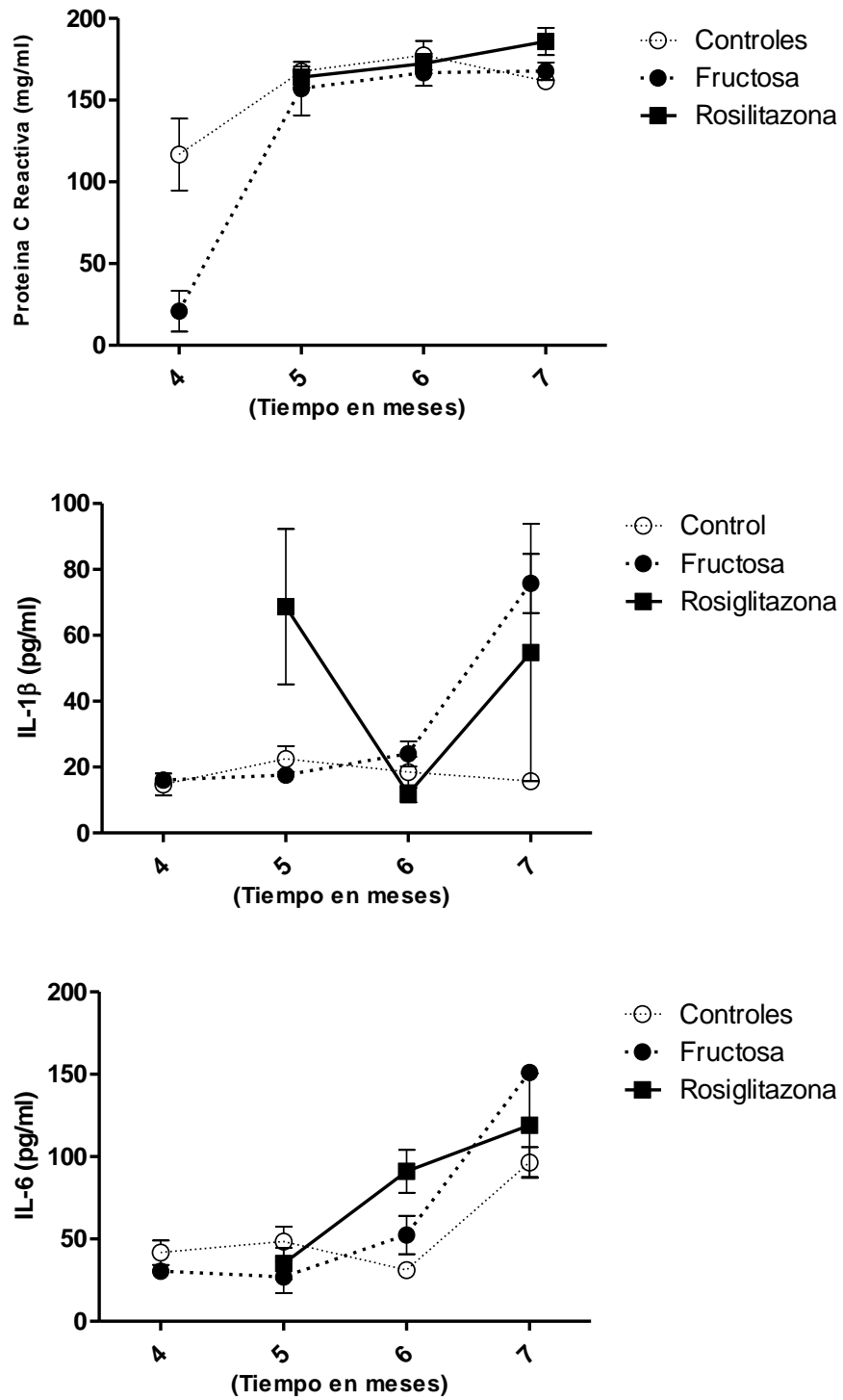


Figura 28. Efecto de la rosiglitazona en la modificación en los valores séricos de a) proteína C reactiva, b) IL-1 β e c) IL-6, por administración de fructosa al 30%. Los valores representan la media \pm SEM, Controles n=3, Fructosa n=4

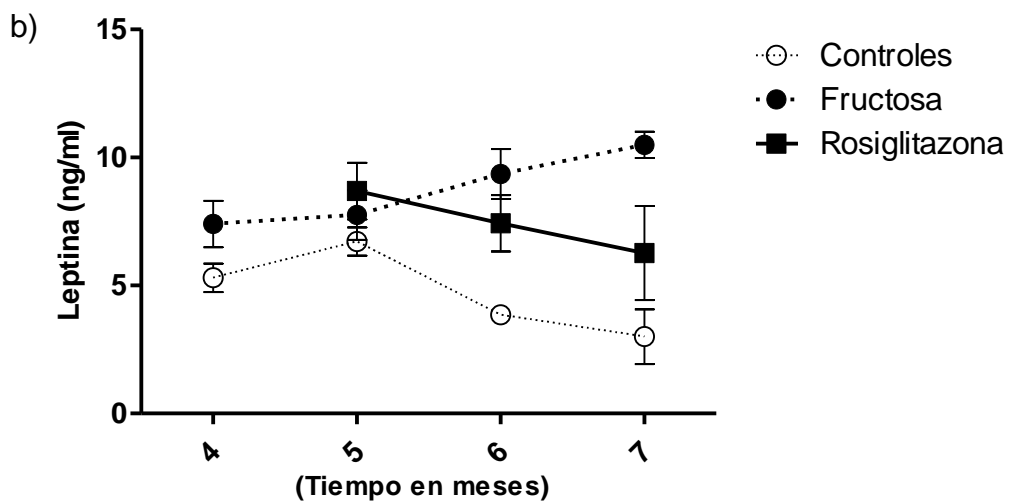
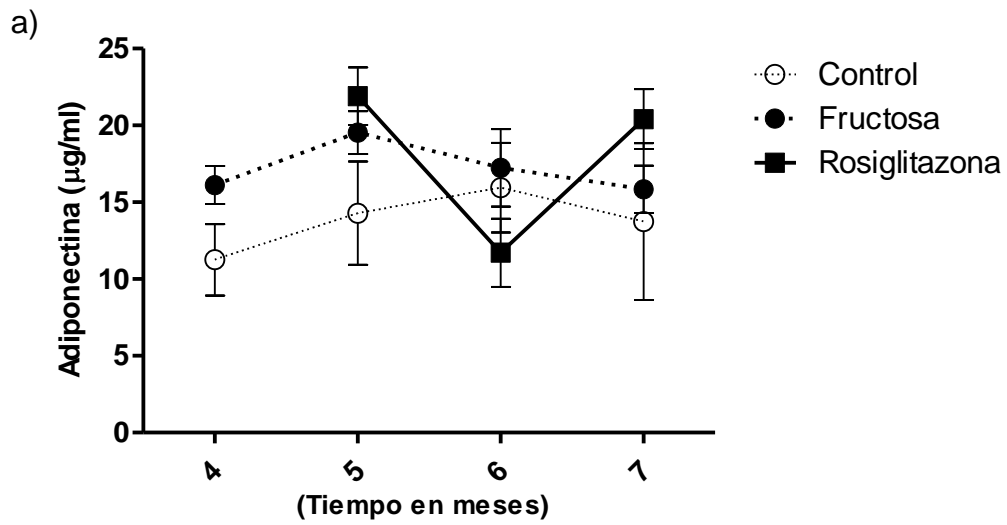


Figura 29. Efecto de la rosiglitazona en la modificación en los valores séricos de a) adiponectina y b) leptina, por administración de fructosa al 30%. Los valores representan la media \pm SEM, Controles n=3, Fructosa n=4

Durante el segundo mes de tratamiento con metformina-rosiglitazona, que corresponde al sexto mes con fructosa, se observaron cambios en glucosa (FR: 103 ± 18 mg/dL vs Met-Ros: 163 ± 24 mg/dL), triglicéridos (FR: 454 ± 174 mg/dL vs Met-Ros: 91 ± 61 mg/dL), ácido úrico (FR: 3.8 ± 0.8 mg/dL vs Met-Ros: 1.4 ± 0.4 mg/dL) y colesterol-LDL (FR: 11.4 ± 1.8 mg/dL vs Met-Ros: 24.5 ± 12.3 mg/dL). Los valores del colesterol-HDL no mostraron cambios durante los 3 meses de tratamiento con los fármacos. El peso disminuyó desde el primer mes de tratamiento con la mezcla de los fármacos (figura 30-32).

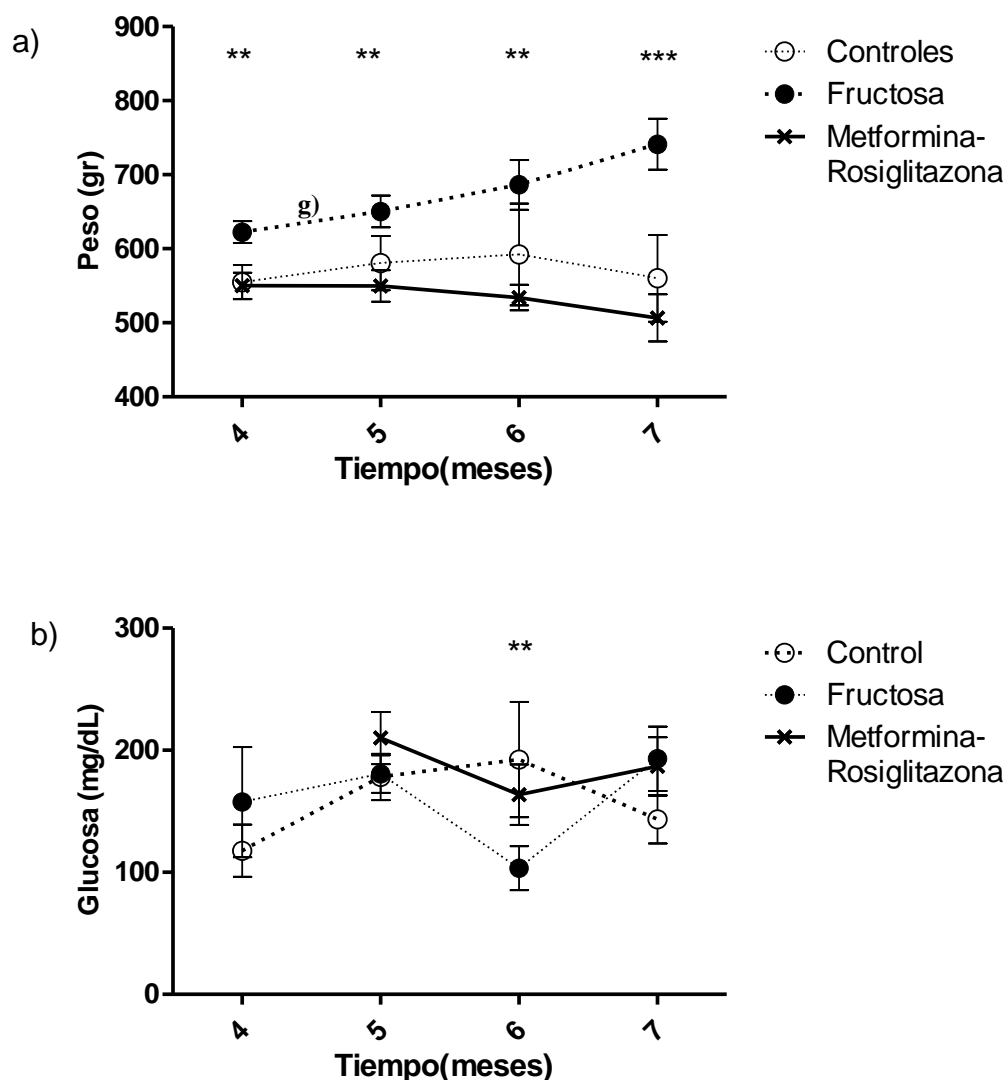


Figura 30. Efecto de la metformina-rosiglitazona en la modificación de a) peso y en los valores séricos de b) glucosa, por administración de fructosa al 30%. Los valores representan la media \pm EEM, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$ Controles $n=3$, Fructosa $n=4$

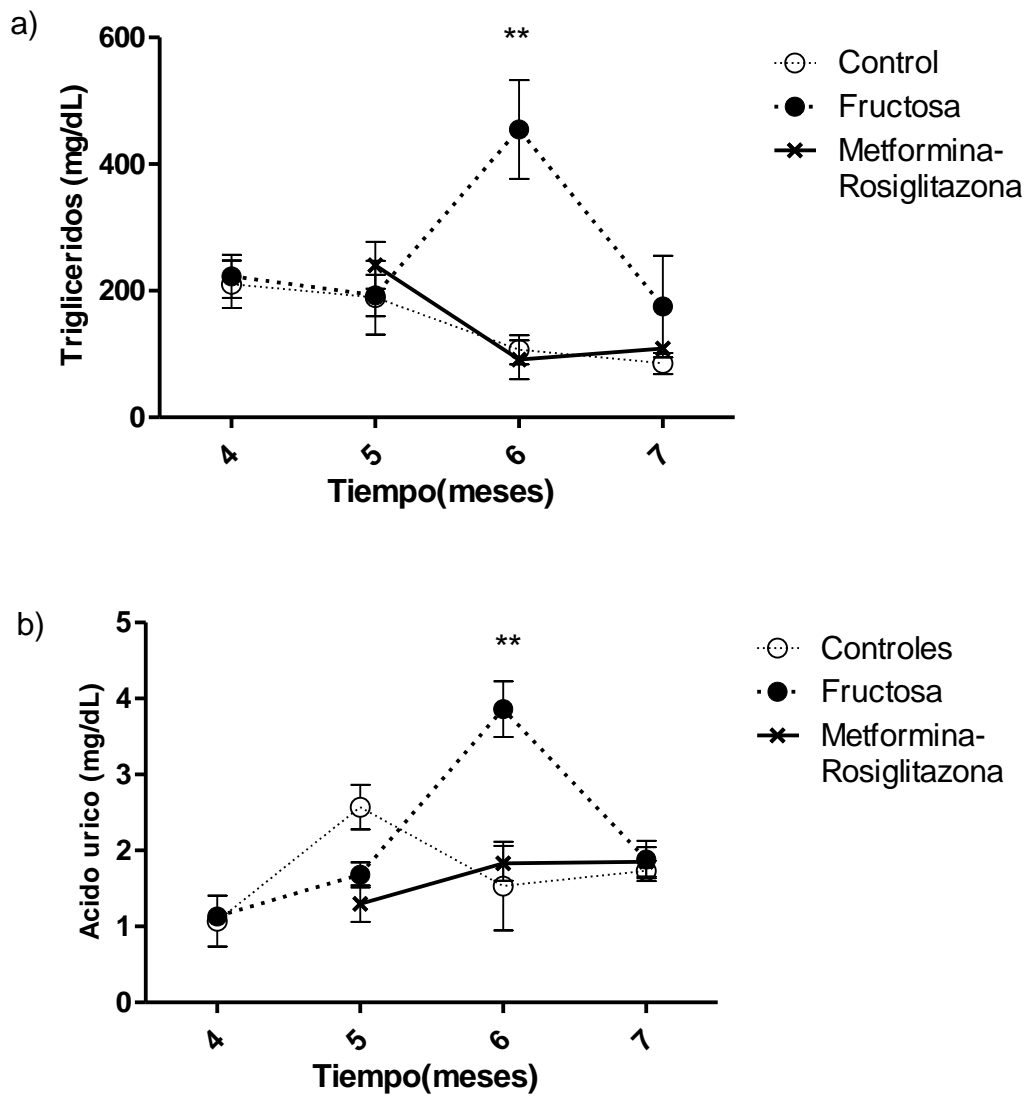


Figura 31. Efecto de la metformina-rosiglitazona en la modificación en los valores séricos de a) triglicéridos y b) ácido úrico, por administración de fructosa al 30%. Los valores representan la media \pm EEM, ** $p \leq 0.01$. Controles $n=3$, Fructosa $n=4$

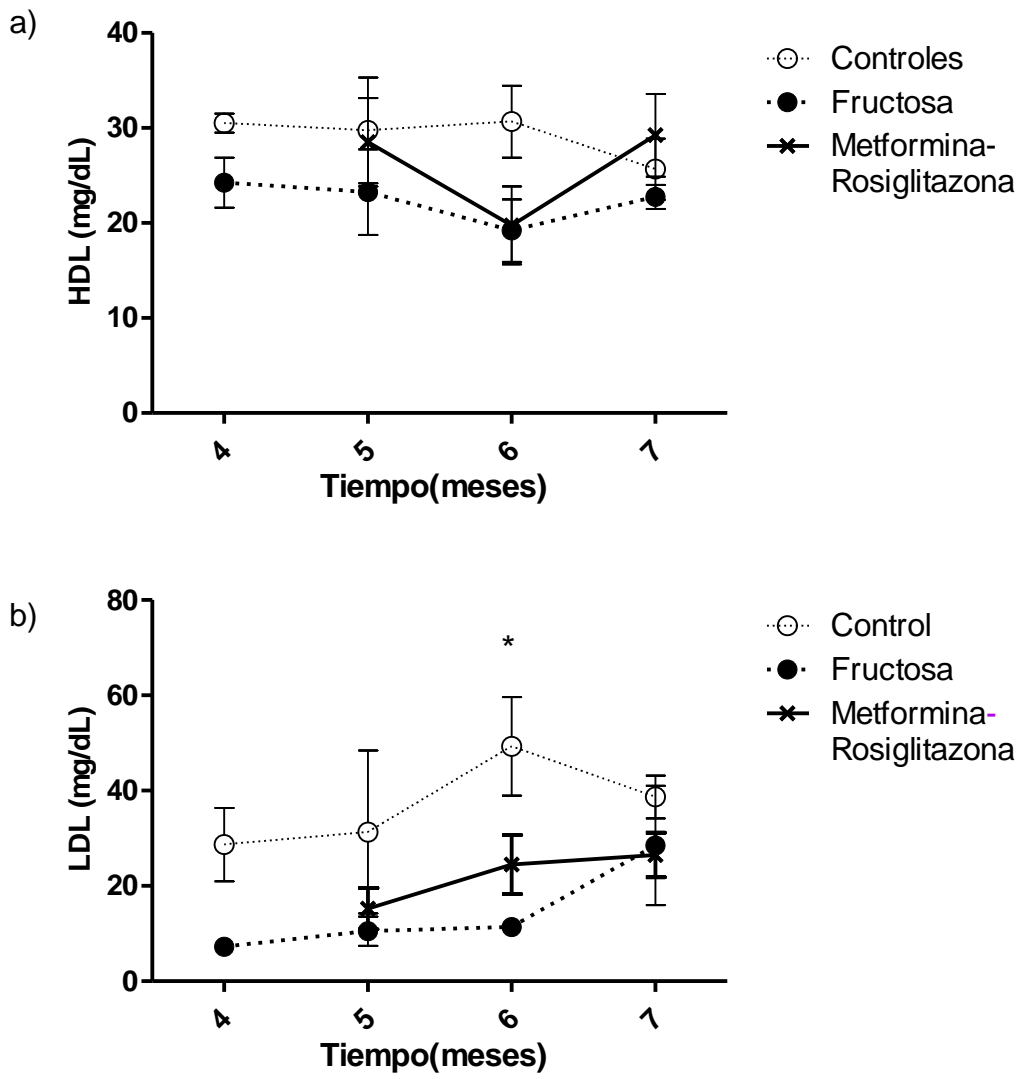


Figura 32. Efecto de la metformina-rosiglitazona en la modificación en los valores séricos de a) HDL y b) LDL, por administración de fructosa al 30%. Los valores representan la media ± EEM, * p ≤ 0.05. Controles n=3, Fructosa n=4

Respecto al efecto del tratamiento combinado de metformina-rosiglitazona, se observó reducción en IL-1 β en el tercer mes de tratamiento (FR:75.7 \pm 12.6 pg/ml vs Met-Ros: 13.9 \pm 4.6 pg/ml) . Los valores de leptina se redujeron en el segundo mes de tratamiento (Fr:9.3 \pm 1.9 ng/ml vs Met-Ros: 3.4 \pm 2.5 ng/ml) y en el tercer mes (FR:10.4 \pm ng/ml 1 vs Met-Ros: 3 \pm 1 ng/ml)(Figura 33-35).

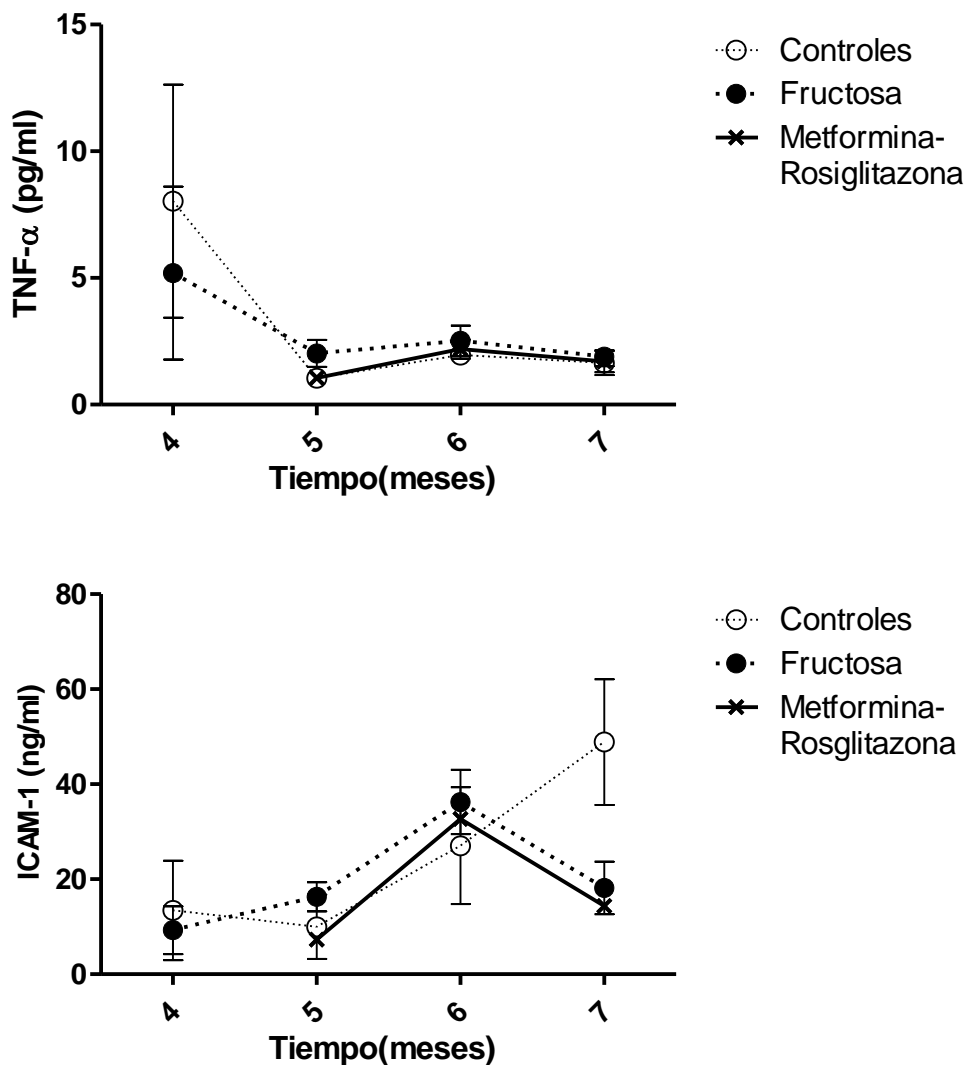


Figura 33. Efecto de la metformina-rosiglitazona en la modificación en los valores séricos de a) TNF- α y b) ICAM-1, por administración de fructosa al 30%. Los valores representan la media \pm EEM, Controles n=3, Fructosa n=4

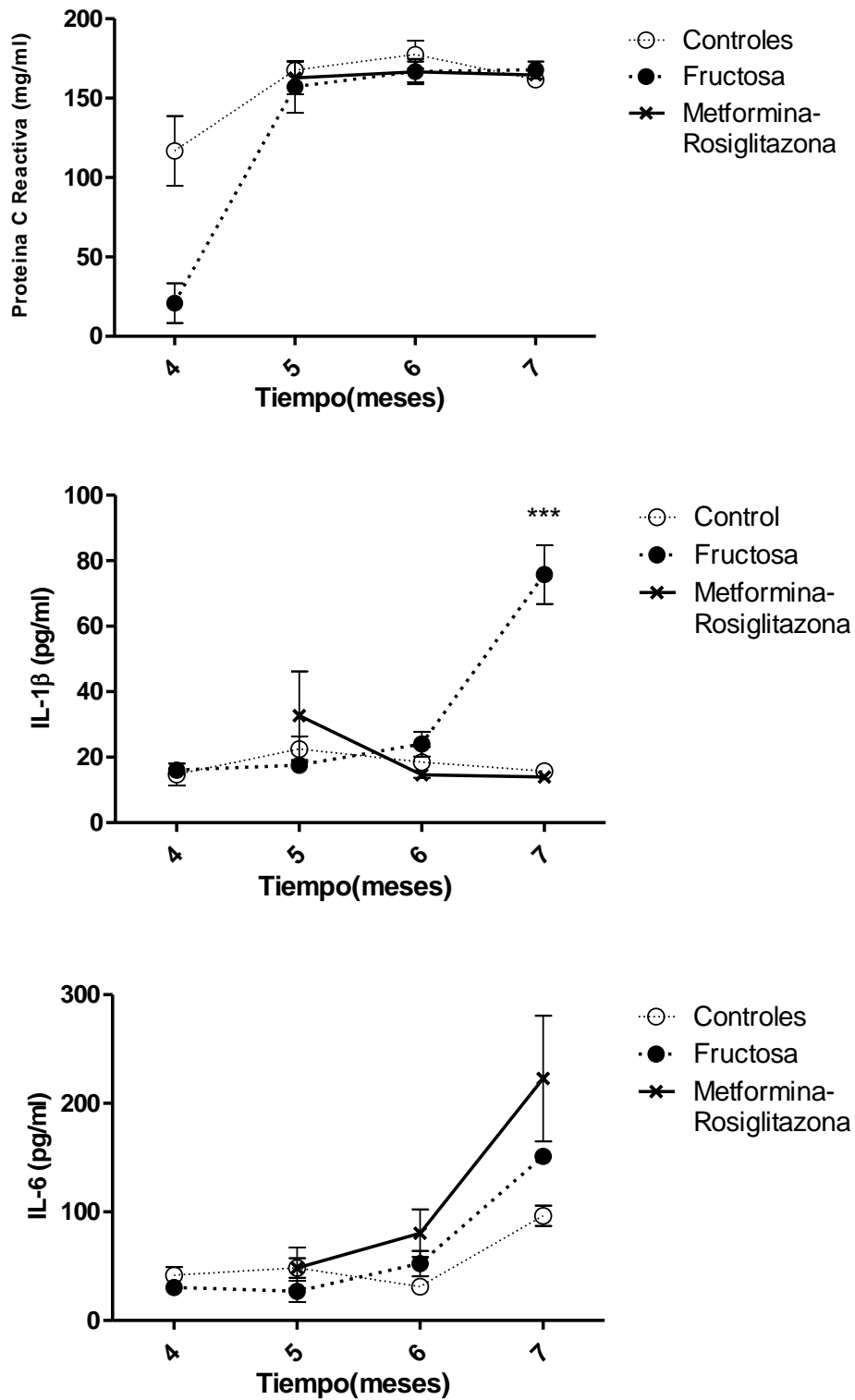


Figura 34. Efecto de la metformina-rosiglitazona en la modificación en los valores séricos de a) proteína C reactiva, b) IL-1 β y c) IL-6, por administración de fructosa al 30%. Los valores representan la media \pm EEM, *** $p < 0.001$ Controles $n=3$, Fructosa $n=4$

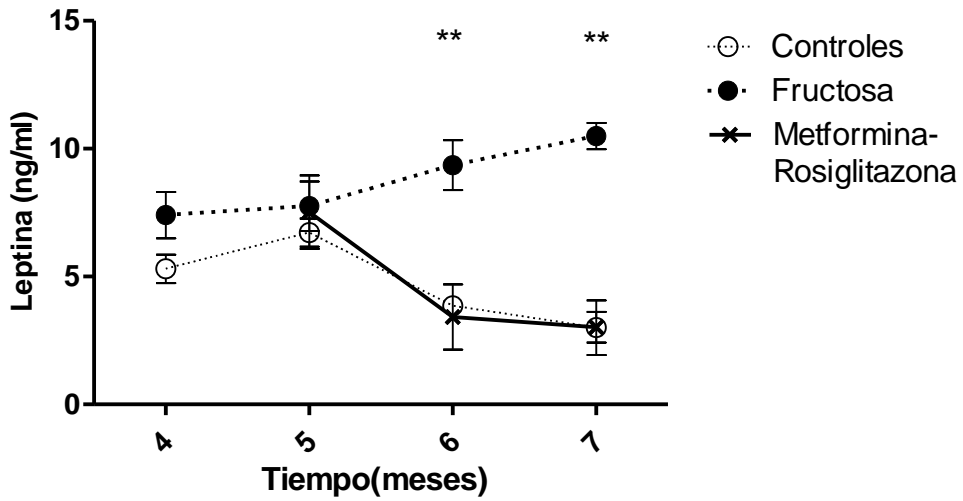
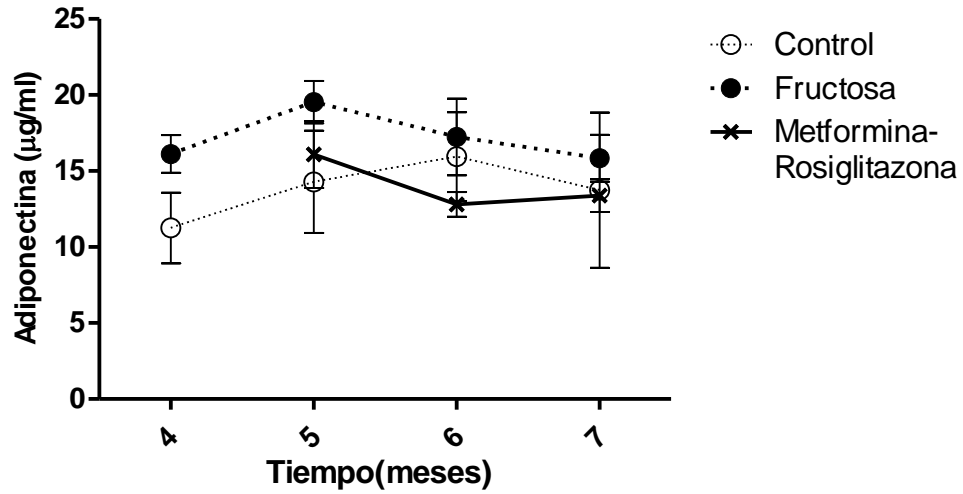


Figura 35. Efecto de la metformina-rosiglitazona en la modificación en los valores séricos de a) adiponectina y b) leptina, por administración de fructosa al 30%. Los valores representan la media \pm EEM, ** $p \leq 0.01$. Controles $n=3$, Fructosa $n=4$

12. Discusión

Actualmente existen numerosas pruebas clínicas y epidemiológicas que sugieren una asociación progresiva en el desarrollo de alteraciones relacionadas con el SM y el consumo de fructosa [108, 114]. Existe un marcado incremento entre la obesidad y la prevalencia del SM, que está relacionado con el aumento en la ingestión de fructosa en los últimos 20 años alrededor del mundo [107]. Un ejemplo concreto es la introducción de jarabe de maíz alto en fructosa como edulcorante en las bebidas gaseosas y otros alimentos. En la presente investigación se utilizó un modelo experimental en ratas, y se examinaron los cambios metabólicos e inmunológicos tras la administración de una dieta adicionada con fructosa al 30%. Esta dieta no indujo las manifestaciones exacerbadas como se describen en el SM. Este estudio fue diseñado para identificar biomarcadores que indiquen cambios en la homeostasis y la aparición temprana del SM. Por otra parte, el diseño del estudio pretende definir los efectos del tratamiento con metformina y rosiglitazona de manera aislada y combinados.

Los parámetros bioquímicos glucosa, triglicéridos y ácido úrico mostraron una tendencia que para intentar explicarla es necesario hacer referencia a las vías metabólicas hepáticas de este monosacárido, donde la fructosa ingresa de manera privilegiada al hepatocito debido a las propiedades cinéticas de la fructocinasa (K_m baja, V_{max} alta) y a través del transportador GLUT 2; además, el catabolismo de la fructosa no tiene regulación negativa, provocando saturación del ciclo de las pentosas, lo que origina el secuestro de fosfatos de la vía glicolítica y finalmente aumento de ácido úrico y ácidos grasos en forma de triglicéridos [107, 108], como se observa en la figura 12 y 13, donde la glucosa desciende alrededor del sexto mes de tratamiento, que es coincidente con el incremento de triglicéridos y ácido úrico, como muestran las figura 12 y 13.

Los valores disminuidos de las HDL (figura 13) posiblemente se originen por la dieta rica en fructosa, a semejanza de lo esperado en humanos con SM, como consecuencia de la actividad de la CETP; sin embargo, estos animales no expresan esta proteína y presentan una distinta distribución de las lipoproteínas. Otra posibilidad es que la disminución sea consecuencia de disfunción hepática.

Por otro lado, los valores disminuidos de las LDL, en relación al grupo control, presentan una tendencia a elevarse (figura 13). Posiblemente como reflejo de un estado hipermetabólico en la rata, donde los efectos de la dieta se observan en el séptimo mes.

La dieta rica en fructosa incrementó el peso en las ratas. Esta tendencia se observó a lo largo del experimento y se hizo significativa hasta los siete meses del tratamiento ($p < 0.01$), como se observa en la figura 12. Este incremento de peso es consecuencia del aumento de fructosa en sangre y falta del control de la glucocinasa, traduciéndose en la alteración del metabolismo de carbohidratos, lo que favorece el aumento del tejido graso visceral (triglicéridos), como se observa en la figura 14. Llama la atención que el incremento en la grasa corporal de las ratas alimentadas con fructosa no se correlacione con aumento plasmático de TNF- α (figura 15), como ha sido reportado por otros autores (143). De igual manera, tampoco se observaron cambios en la concentración de ICAM, molécula asociada a daño endotelial, ni de PCR, molécula relacionada con inflamación aguda o crónica activa, lo que sugiere la ausencia de un proceso inflamatorio agudo vascular y orienta a un proceso inflamatorio mediado por las moléculas provenientes del tejido adiposo. Las concentraciones plasmáticas de estas moléculas, se muestran en los 4 momentos del estudio en las figura 15.

Con respecto a IL-1 β e IL-6 que presentan una tendencia al incremento, logrando hasta el séptimo mes de tratamiento diferencias significativas (figura 16), estos cambios probablemente reflejan la ausencia de actividad de adiponectina como molécula anti-inflamatoria.

Por otra parte, nuestros datos muestran que las ratas con dieta con fructosa presentan alteraciones endocrinas del adipocito, manifestadas por aumento significativo en la concentración periférica de leptina a partir del sexto mes de tratamiento (figura 17), coincidiendo con el aumento del peso. Esto es coincidente con la disminución de adiponectina (figura 17), que posiblemente traduce resistencia a leptina.

Como se señaló anteriormente el objetivo central de este estudio es estudiar los efectos del tratamiento simple y combinado de metformina y rosiglitazona administrado a las ratas tratadas previamente con fructosa al 30%, en los parámetros bioquímicos analizados, los marcadores de inflamación y adipocitocinas.

En el tratamiento con metformina se observaron cambios significativos en glucosa, triglicéridos y ácido úrico, sólo en el sexto mes de tratamiento, comparándolos con las ratas alimentadas con fructosa sin metformina. Centrándonos en los datos del sexto mes de tratamiento podemos decir que la metformina evitó los efectos deletéreos ocasionados por la fructosa (figura 18 y 19). Respecto a los valores del colesterol-HDL, se observó tendencia al incremento, volviéndose estadísticamente diferente a los 3 meses de administración del fármaco (figura 20), resultados que concuerdan con lo reportado en humanos por Schernthaner *et al.*, [121]. Respecto al efecto observado de la metformina sobre el colesterol-LDL, presenta una $p < 0.001$ en el sexto mes, lo cual probablemente se debe a que las ratas presentan una mayor cantidad de Colesterol-HDL, lo que las hace resistentes a desarrollar dislipidemia. En los animales con metformina y dieta rica en fructosa se observó una disminución en el peso, acorde con los efectos reportados del fármaco (figura 20).

El efecto de la rosiglitazona sobre la glucosa, triglicéridos y ácido úrico, tiene una tendencia semejante a la metformina en el sexto mes de tratamiento, pero en el séptimo mes existen discretos cambios, con disminución de los triglicéridos e incremento del ácido úrico (figura 24 y 25). Los valores de colesterol-HDL y LDL no presentan diferencias. Llama la atención la dispersión de la desviación estándar en ambos parámetros durante el séptimo mes. Al igual que con la metformina, el tratamiento con rosiglitazona provocó una tendencia a la disminución de peso, estadísticamente significativa al tercer mes, lo cual difiere de los efectos descritos de la rosiglitazona, ya que éstas están estrechamente relacionadas con un incremento en el peso en humanos.

Finalmente, el tratamiento combinado de metformina-rosiglitazona sobre el peso tiene el patrón que se esperaba, de forma sinérgica, evidenciable en la

figura 30, donde los valores de p son contundentes, posiblemente debido a que los activadores de AMPK redujeron los triglicéridos en adipocitos, disminuyendo la obesidad. Respecto a los parámetros analizados, lo significativo se ubica en el sexto mes por la disminución de triglicéridos y ácido úrico. Con respecto a la glucosa, traduce un efecto antagónico a la fructosa. Sobre las lipoproteínas HDL y LDL, se tiene un efecto parecido al de la metformina sin que exista una evidente ventaja (figura 32).

El título, la hipótesis y los objetivos planteados en este trabajo han definido nuestro interés en demostrar el efecto de los 2 fármacos sobre las concentraciones de moléculas pro-inflamatorias y adipocitocinas. Respecto a TNF- α , ICAM-1 (figura 21,27 y 33) y CRP (figura 22, 28 y 34), todas estas moléculas pro-inflamatorias, los fármacos aislados o combinados no produjeron beneficios. Las otras 2 moléculas pro-inflamatorias estudiadas, IL-1 β e IL-6, mostraron cambios biológicamente interesantes, fundamentalmente por el efecto de la metformina que las disminuyó en el séptimo mes de estudio (figura 22), resultados que no se observan con la administración de rosiglitazona de manera aislada (figura 28). Curiosamente, los fármacos combinados disminuyeron IL-1 β semejante al grupo control (figura 34), sugiriendo un efecto sinérgico y benéfico; sin embargo, los valores de IL-6, contrario a lo esperado, se incrementaron con la combinación de los fármacos (figura 34), lo que evidencia el efecto sinérgico de estos fármacos a través de la activación de la AMPK [122]. Ackerman y Jim Kim en sus respectivas publicaciones [103, 120] reportaron aumento en la concentración de adiponectina y reducción en las moléculas proinflamatorias tras la administración de glitazonas, en ratas y humanos respectivamente. Nosotros observamos un altibajo que pudiera ser una atípica concentración de adiponectina. A diferencia de los autores señalados, nosotros cuantificamos el efecto de la metformina en esta hormona, encontrando que las 3 determinaciones fueron semejantes al grupo control, pero con la administración de ambos fármacos se observa una tendencia a la disminución no significativa. Posiblemente la diferencia en las concentraciones de adiponectina se debe a que el proceso inflamatorio no ha llegado a un punto crítico (agudo), donde se requiere que la adiponectina

regule el proceso inflamatorio; la otra posibilidad es que el modelo de Ackerman es diferente en dosis y tiempo de fructosa.

Con respecto a la cuantificación de leptina, se observó un discreto incremento en las ratas que recibieron metformina (figura 23), una tendencia a la disminución en los que recibieron rosiglitazona (figura 29) y una notable y significativa disminución en las ratas que recibieron la mezcla de ambos fármacos (figura 35), dato que correlaciona con el efecto biológico sobre el apetito de éstas y la consecuente disminución en el peso del animal.

Los resultados del presente estudio indican que la rosiglitazona y metformina tienen diferentes efectos sobre las moléculas pro-inflamatorias y adipocitocinas que han sido descritas en el SM. Aparentemente, la metformina es discretamente superior que la rosiglitazona si consideramos los cambios en la glucosa, triglicéridos, colesterol-HDL y ácido úrico. Aunque ambos fármacos tienen efectos semejantes, al combinarse destaca su efecto en el control de triglicéridos y la reducción de peso, muy probablemente debido a la modificación significativa de leptina e IL-1 β . Tradicionalmente se considera que estos fármacos mejoran la sensibilidad a la insulina y, por consecuencia, la función de las células β por los efectos descritos en la introducción. Adicionalmente, esta investigación propone que los fármacos usados también tienen efectos sobre marcadores inflamatorios y adipocitocinas en inflamación de bajo grado, inducida por el consumo excesivo de fructosa. El modelo experimental de *Rattus norvegicus*, replicando las alteraciones metabólicas en el SM de humanos, parece diferir respecto a tiempo y magnitud de los trastornos metabólicos y complicaciones celulares, posiblemente debido a factores medio ambientales, pero sí permite realizar investigaciones con resultados extrapolables

13. Conclusiones

- La ingesta crónica de fructosa al 30% en ratas Wistar durante 4 meses no desarrolla todas las características del SM como se describe en humanos.
- El tratamiento con metformina y rosiglitazona, administrada de forma aislada o combinada, disminuye los cambios en glucosa, triglicéridos y ácido úrico, inducidos por la fructosa alta en la dieta.
- Las alteraciones inducidas por la fructosa sobre el peso, aumento de tejido adiposo visceral y concentración de la leptina, sugieren *resistencia a la leptina*.
- El incremento de IL-6 e IL-1 β secundarios a la ingesta de fructosa durante 7 meses, evidencia el inicio del proceso inflamatorio
- La terapia combinada (metformina-rosiglitazona), tiene mayor impacto en la disminución del peso.
- Las alteraciones de lípidos descritas en el SM de humanos no se replican en ratas Wistar, ni se modifican con los hipoglucemiantes utilizados, posiblemente por la ausencia de la CETP.
- La terapia combinada (metformina-rosiglitazona) normaliza las concentraciones séricas de leptina e IL-1 β en el modelo de rata Wistar con fructosa al 30%.

14. Referencias

1. Reaven, G.M., *The metabolic syndrome: requiescat in pace*. Clin Chem, 2005. **51**(6): p. 931-8.
2. Reaven, G.M., *The metabolic syndrome: time to get off the merry-go-round?* J Intern Med, 2011. **269**(2): p. 127-36.
3. Simmons, R.K., et al., *The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation*. Diabetologia, 2010. **53**(4): p. 600-5.
4. ENSANUT. Instituto de Salud Publica. www.insp.mx/ensanut 2006.
5. Imrie, H., A. Abbas, and M. Kearney, *Insulin resistance, lipotoxicity and endothelial dysfunction*. Biochim Biophys Acta, 2010. **1801**(3): p. 320-6.
6. Enzi, G., et al., *Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptista Morgagni's 'De sedibus et causis morborum per anatomen indagata'*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2003. **27**(4): p. 534-5.
7. Kylin, E., *Hypertonie und zuckerkrankheit*. Zentralblatt f Inne Medizin, 1921. **42**: p. 873-877.
8. Vague, J., *The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease*. Am J Clin Nutr, 1956. **4**(1): p. 20-34.
9. Avogaro P, et al., *Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesità di medio grado*. Acta Diabetol Lat 1967. **4**: p. 572-590.
10. DeFronzo, R.A., J.D. Tobin, and R. Andres, *Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance*. Am J Physiol, 1979. **237**(3): p. E214-23.
11. Matthews, D.R., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia, 1985. **28**(7): p. 412-9.
12. Reaven, G.M., *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease*. Diabetes, 1988. **37**(12): p. 1595-607.
13. Alberti, K.G. and P.Z. Zimmet, *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation*. Diabet Med, 1998. **15**(7): p. 539-53.
14. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, *Metabolic syndrome--a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation*. Diabet Med, 2006. **23**(5): p. 469-80.
15. Strazzullo, P., et al., *Diagnostic criteria for metabolic syndrome: a comparative analysis in an unselected sample of adult male population*. Metabolism, 2008. **57**(3): p. 355-61.
16. Rosen, E.D. and B.M. Spiegelman, *Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis*. Nature, 2006. **444**(7121): p. 847-53.
17. Wang, S., et al., *Lipolysis and the integrated physiology of lipid energy metabolism*. Mol Genet Metab, 2008. **95**(3): p. 117-26.
18. Szmitko, P.E., et al., *New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I*. Circulation, 2003. **108**(16): p. 1917-23.

19. Schram, M.T. and C.D. Stehouwer, *Endothelial dysfunction, cellular adhesion molecules and the metabolic syndrome*. Horm Metab Res, 2005. **37 Suppl 1**: p. 49-55.
20. van den Oever, I.A., et al., *Endothelial dysfunction, inflammation, and apoptosis in diabetes mellitus*. Mediators Inflamm, 2010. **2010**: p. 792393.
21. Videm, V. and M. Albrigtsen, *Soluble ICAM-1 and VCAM-1 as markers of endothelial activation*. Scand J Immunol, 2008. **67**(5): p. 523-31.
22. Szmitko, P.E., et al., *Biomarkers of vascular disease linking inflammation to endothelial activation: Part II*. Circulation, 2003. **108**(17): p. 2041-8.
23. Goossens, G.H., *The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance*. Physiol Behav, 2008. **94**(2): p. 206-18.
24. Michalik, L., et al., *International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors*. Pharmacol Rev, 2006. **58**(4): p. 726-41.
25. Stienstra, R., et al., *PPARs, Obesity, and Inflammation*. PPAR Res, 2007. **2007**: p. 95974.
26. Smith, U., et al., *Thiazolidinediones (PPARgamma agonists) but not PPARalpha agonists increase IRS-2 gene expression in 3T3-L1 and human adipocytes*. FASEB J, 2001. **15**(1): p. 215-220.
27. Kersten, S., B. Desvergne, and W. Wahli, *Roles of PPARs in health and disease*. Nature, 2000. **405**(6785): p. 421-4.
28. Wang, Y.X., *PPARs: diverse regulators in energy metabolism and metabolic diseases*. Cell Res, 2010. **20**(2): p. 124-37.
29. Kershaw, E.E. and J.S. Flier, *Adipose tissue as an endocrine organ*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2548-56.
30. Karastergiou, K. and V. Mohamed-Ali, *The autocrine and paracrine roles of adipokines*. Mol Cell Endocrinol, 2010. **318**(1-2): p. 69-78.
31. Galic, S., J.S. Oakhill, and G.R. Steinberg, *Adipose tissue as an endocrine organ*. Mol Cell Endocrinol, 2010. **316**(2): p. 129-39.
32. Nishimura, S., I. Manabe, and R. Nagai, *Adipose tissue inflammation in obesity and metabolic syndrome*. Discov Med, 2009. **8**(41): p. 55-60.
33. Fischer-Posovszky, P., M. Wabitsch, and Z. Hochberg, *Endocrinology of adipose tissue - an update*. Horm Metab Res, 2007. **39**(5): p. 314-21.
34. Gutierrez, D.A., M.J. Puglisi, and A.H. Hasty, *Impact of increased adipose tissue mass on inflammation, insulin resistance, and dyslipidemia*. Curr Diab Rep, 2009. **9**(1): p. 26-32.
35. Ronti, T., G. Lupattelli, and E. Mannarino, *The endocrine function of adipose tissue: an update*. Clin Endocrinol (Oxf), 2006. **64**(4): p. 355-65.
36. Rajala, M.W. and P.E. Scherer, *Minireview: The adipocyte--at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis*. Endocrinology, 2003. **144**(9): p. 3765-73.
37. Giaccari, A., G. Sorice, and G. Muscogiuri, *Glucose toxicity: the leading actor in the pathogenesis and clinical history of type 2 diabetes - mechanisms and potentials for treatment*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009. **19**(5): p. 365-77.
38. Ramcharan, K.S., et al., *The endotheliome: a new concept in vascular biology*. Thromb Res, 2011. **128**(1): p. 1-7.
39. ENSANUD, Instituto de Salud Publica. www.insp.mx/ensanut, 2008.

40. Holvoet, P., D. De Keyzer, and D.R. Jacobs, Jr., *Oxidized LDL and the metabolic syndrome*. *Future Lipidol*, 2008. **3**(6): p. 637-649.
41. Hansson, G.K., A.K. Robertson, and C. Soderberg-Naucler, *Inflammation and atherosclerosis*. *Annu Rev Pathol*, 2006. **1**: p. 297-329.
42. Kahn, B.B. and J.S. Flier, *Obesity and insulin resistance*. *J Clin Invest*, 2000. **106**(4): p. 473-81.
43. Rask, E., et al., *Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: increased adipose 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. **87**(7): p. 3330-6.
44. Morton, N.M., *Obesity and corticosteroids: 11beta-hydroxysteroid type 1 as a cause and therapeutic target in metabolic disease*. *Mol Cell Endocrinol*, 2010. **316**(2): p. 154-64.
45. McGarry, J.D., *Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes*. *Diabetes*, 2002. **51**(1): p. 7-18.
46. Li, L.O., E.L. Klett, and R.A. Coleman, *Acyl-CoA synthesis, lipid metabolism and lipotoxicity*. *Biochim Biophys Acta*, 2010. **1801**(3): p. 246-51.
47. Cooney, G.J., et al., *Muscle long-chain acyl CoA esters and insulin resistance*. *Ann N Y Acad Sci*, 2002. **967**: p. 196-207.
48. Schinner, S., et al., *Molecular mechanisms of insulin resistance*. *Diabet Med*, 2005. **22**(6): p. 674-82.
49. Boron WF and Boulpaep EL, eds. *Medial Physiology*. 2 ed. 2009, Saunders ELSEVIER.
50. Devlin TM, ed. *Bioquimica- Libro de texto con aplicaciones clínicas 4° ed.*, ed. Reverté. 2004.
51. Trauner, M., M. Arrese, and M. Wagner, *Fatty liver and lipotoxicity*. *Biochim Biophys Acta*, 2010. **1801**(3): p. 299-310.
52. Anderson, N. and J. Borlak, *Molecular mechanisms and therapeutic targets in steatosis and steatohepatitis*. *Pharmacol Rev*, 2008. **60**(3): p. 311-57.
53. Brunner, Y., et al., *Glucotoxicity and pancreatic proteomics*. *J Proteomics*, 2009. **71**(6): p. 576-91.
54. Poitout, V., et al., *Glucolipotoxicity of the pancreatic beta cell*. *Biochim Biophys Acta*, 2010. **1801**(3): p. 289-98.
55. Maritim, A.C., R.A. Sanders, and J.B. Watkins, 3rd, *Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review*. *J Biochem Mol Toxicol*, 2003. **17**(1): p. 24-38.
56. Fonseca, S.G., et al., *Endoplasmic reticulum stress in beta-cells and development of diabetes*. *Curr Opin Pharmacol*, 2009. **9**(6): p. 763-70.
57. Mooradian, A.D. and M.J. Haas, *Glucose-induced endoplasmic reticulum stress is independent of oxidative stress: A mechanistic explanation for the failure of antioxidant therapy in diabetes*. *Free Radic Biol Med*, 2011. **50**(9): p. 1140-3.
58. Yamagishi, S.I., et al., *Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in vascular complications in diabetes*. *Biochim Biophys Acta*, 2011.
59. Lapolla, A., et al., *On the search for glycated lipoprotein ApoA-I in the plasma of diabetic and nephropathic patients*. *J Mass Spectrom*, 2008. **43**(1): p. 74-81.

60. Anthony S. Fauci, E.B., Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, and Joseph Loscalzo, ed. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 17° ed. 2008.
61. Park, S., et al., *RAGE and cardiovascular disease*. Front Biosci, 2011. **16**: p. 486-97.
62. Enkhmaa, B., et al., *Postprandial lipoproteins and cardiovascular disease risk in diabetes mellitus*. Curr Diab Rep, 2010. **10**(1): p. 61-9.
63. Oliveira, H.C. and E.C. de Faria, *Cholesteryl ester transfer protein: the controversial relation to atherosclerosis and emerging new biological roles*. IUBMB Life, 2011. **63**(4): p. 248-57.
64. Hegele, R.A., *Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications*. Nat Rev Genet, 2009. **10**(2): p. 109-21.
65. Kakafika, A.I., et al., *Dyslipidaemia, hypercoagulability and the metabolic syndrome*. Curr Vasc Pharmacol, 2006. **4**(3): p. 175-83.
66. Singh, I.M., M.H. Shishehbor, and B.J. Ansell, *High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review*. JAMA, 2007. **298**(7): p. 786-98.
67. Voloshyna, I. and A.B. Reiss, *The ABC transporters in lipid flux and atherosclerosis*. Prog Lipid Res, 2011. **50**(3): p. 213-24.
68. Owen, J.S. and J.V. Mulcahy, *ATP-binding cassette A1 protein and HDL homeostasis*. Atheroscler Suppl, 2002. **3**(4): p. 13-22.
69. Williams, K.J., *Molecular processes that handle -- and mishandle -- dietary lipids*. J Clin Invest, 2008. **118**(10): p. 3247-59.
70. Kirpichnikov, D., S.I. McFarlane, and J.R. Sowers, *Metformin: an update*. Ann Intern Med, 2002. **137**(1): p. 25-33.
71. Glueck, C.J., et al., *Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin, and low-density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30*. Metabolism, 2001. **50**(7): p. 856-61.
72. Cleasby, M.E., et al., *Metformin prevents the development of acute lipid-induced insulin resistance in the rat through altered hepatic signaling mechanisms*. Diabetes, 2004. **53**(12): p. 3258-66.
73. Kim, Y.D., et al., *Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP*. Diabetes, 2008. **57**(2): p. 306-14.
74. Miller, R.A. and M.J. Birnbaum, *An energetic tale of AMPK-independent effects of metformin*. J Clin Invest, 2010. **120**(7): p. 2267-70.
75. Ohira, M., et al., *Metformin promotes induction of lipoprotein lipase in skeletal muscle through activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase*. Metabolism, 2009. **58**(10): p. 1408-14.
76. Hauton, D., *Does long-term metformin treatment increase cardiac lipoprotein lipase?* Metabolism, 2011. **60**(1): p. 32-42.
77. Grisouard, J., et al., *Mechanisms of metformin action on glucose transport and metabolism in human adipocytes*. Biochem Pharmacol, 2010. **80**(11): p. 1736-45.
78. Fischer, M., et al., *Metformin induces glucose uptake in human preadipocyte-derived adipocytes from various fat depots*. Diabetes Obes Metab, 2010. **12**(4): p. 356-9.

79. Gao, Y., et al., *Metformin regulates osteoblast and adipocyte differentiation of rat mesenchymal stem cells*. J Pharm Pharmacol, 2008. **60**(12): p. 1695-700.
80. Matsumoto, T., et al., *Metformin normalizes endothelial function by suppressing vasoconstrictor prostanoids in mesenteric arteries from OLETF rats, a model of type 2 diabetes*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008. **295**(3): p. H1165-H1176.
81. Habinowski, S.A. and L.A. Witters, *The effects of AICAR on adipocyte differentiation of 3T3-L1 cells*. Biochem Biophys Res Commun, 2001. **286**(5): p. 852-6.
82. Bailey, C.J., C. Wilcock, and J.H. Scarpello, *Metformin and the intestine*. Diabetologia, 2008. **51**(8): p. 1552-3.
83. Zou, M.H., et al., *Activation of the AMP-activated protein kinase by the anti-diabetic drug metformin in vivo. Role of mitochondrial reactive nitrogen species*. J Biol Chem, 2004. **279**(42): p. 43940-51.
84. Skrha, J., et al., *Oxidative stress and endothelium influenced by metformin in type 2 diabetes mellitus*. Eur J Clin Pharmacol, 2007. **63**(12): p. 1107-14.
85. Batandier, C., et al., *The ROS production induced by a reverse-electron flux at respiratory-chain complex 1 is hampered by metformin*. J Bioenerg Biomembr, 2006. **38**(1): p. 33-42.
86. Ouslimani, N., et al., *Metformin decreases intracellular production of reactive oxygen species in aortic endothelial cells*. Metabolism, 2005. **54**(6): p. 829-34.
87. Mahrouf, M., et al., *Metformin reduces angiotensin-mediated intracellular production of reactive oxygen species in endothelial cells through the inhibition of protein kinase C*. Biochem Pharmacol, 2006. **72**(2): p. 176-83.
88. Lehrke, M. and M.A. Lazar, *The many faces of PPARgamma*. Cell, 2005. **123**(6): p. 993-9.
89. Leiter, L.A., *Beta-cell preservation: a potential role for thiazolidinediones to improve clinical care in Type 2 diabetes*. Diabet Med, 2005. **22**(8): p. 963-72.
90. Gurnell, M., *PPARgamma and metabolism: insights from the study of human genetic variants*. Clin Endocrinol (Oxf), 2003. **59**(3): p. 267-77.
91. Gurnell, M., *'Striking the Right Balance' in Targeting PPARgamma in the Metabolic Syndrome: Novel Insights from Human Genetic Studies*. PPAR Res, 2007. **2007**: p. 83593.
92. Heikkinen, S., J. Auwerx, and C.A. Argmann, *PPARgamma in human and mouse physiology*. Biochim Biophys Acta, 2007. **1771**(8): p. 999-1013.
93. Osei, K., et al., *Discrepancies in the regulation of plasma adiponectin and TNF-alpha levels and adipose tissue gene expression in obese African Americans with glucose intolerance: a pilot study using rosiglitazone*. Ethn Dis, 2005. **15**(4): p. 641-8.
94. Fonseca, V., *Effect of thiazolidinediones on body weight in patients with diabetes mellitus*. Am J Med, 2003. **115 Suppl 8A**: p. 42S-48S.
95. Grimaldi, P.A., *The roles of PPARs in adipocyte differentiation*. Prog Lipid Res, 2001. **40**(4): p. 269-81.

96. Okuno, A., et al., *Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats.* J Clin Invest, 1998. **101**(6): p. 1354-61.
97. Ahmed, W., et al., *PPARs and their metabolic modulation: new mechanisms for transcriptional regulation?* J Intern Med, 2007. **262**(2): p. 184-98.
98. Calnek, D.S., et al., *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands increase release of nitric oxide from endothelial cells.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(1): p. 52-7.
99. Molitch, M.E., et al., *Nephropathy in diabetes.* Diabetes Care, 2004. **27 Suppl 1**: p. S79-83.
100. Pistrosch, F., et al., *Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients.* Diabetes, 2005. **54**(7): p. 2206-11.
101. Tsouli, S.G., et al., *Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander?* Metabolism, 2006. **55**(10): p. 1293-301.
102. Seber, S., et al., *The effect of dual PPAR alpha/gamma stimulation with combination of rosiglitazone and fenofibrate on metabolic parameters in type 2 diabetic patients.* Diabetes Res Clin Pract, 2006. **71**(1): p. 52-8.
103. Kim, H.J., et al., *Effects of rosiglitazone and metformin on inflammatory markers and adipokines: decrease in interleukin-18 is an independent factor for the improvement of homeostasis model assessment-beta in type 2 diabetes mellitus.* Clin Endocrinol (Oxf), 2007. **66**(2): p. 282-9.
104. Pasceri, V., et al., *Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activators.* Circulation, 2000. **101**(3): p. 235-8.
105. Hwang, J., et al., *The PPARgamma ligand, rosiglitazone, reduces vascular oxidative stress and NADPH oxidase expression in diabetic mice.* Vascul Pharmacol, 2007. **46**(6): p. 456-62.
106. Li, D., et al., *The effects of PPAR-gamma ligand pioglitazone on platelet aggregation and arterial thrombus formation.* Cardiovasc Res, 2005. **65**(4): p. 907-12.
107. Tappy, L. and K.A. Le, *Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity.* Physiol Rev, 2010. **90**(1): p. 23-46.
108. Tappy, L., et al., *Fructose and metabolic diseases: new findings, new questions.* Nutrition, 2010. **26**(11-12): p. 1044-9.
109. Johnson, R.J., et al., *Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes?* Endocr Rev, 2009. **30**(1): p. 96-116.
110. Tran, L.T., V.G. Yuen, and J.H. McNeill, *The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension.* Mol Cell Biochem, 2009. **332**(1-2): p. 145-59.
111. Rutledge, A.C. and K. Adeli, *Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms.* Nutr Rev, 2007. **65**(6 Pt 2): p. S13-23.
112. Sirek, A.S., et al., *Insulin stimulates the expression of carbohydrate response element binding protein (ChREBP) by attenuating the repressive*

- effect of Pit-1, Oct-1/Oct-2, and Unc-86 homeodomain protein octamer transcription factor-1.* Endocrinology, 2009. **150**(8): p. 3483-92.
113. Dekker, M.J., et al., *Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome.* Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010. **299**(5): p. E685-94.
 114. Stanhope, K.L., et al., *Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans.* J Clin Invest, 2009. **119**(5): p. 1322-34.
 115. Stanhope, K.L. and P.J. Havel, *Endocrine and metabolic effects of consuming beverages sweetened with fructose, glucose, sucrose, or high-fructose corn syrup.* Am J Clin Nutr, 2008. **88**(6): p. 1733S-1737S.
 116. Alzamendi, A., et al., *Fructose-rich diet-induced abdominal adipose tissue endocrine dysfunction in normal male rats.* Endocrine, 2009. **35**(2): p. 227-32.
 117. Aeberli, I., et al., *Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men: a randomized controlled trial.* Am J Clin Nutr, 2011. **94**(2): p. 479-85.
 118. Buettner, R., et al., *Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types.* J Mol Endocrinol, 2006. **36**(3): p. 485-501.
 119. Rizos, C.V., et al., *Pleiotropic effects of thiazolidinediones.* Expert Opin Pharmacother, 2008. **9**(7): p. 1087-108.
 120. Ackerman, Z., et al., *Hepatic effects of rosiglitazone in rats with the metabolic syndrome.* Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2010. **107**(2): p. 663-8.
 121. Schernthaner, G., et al., *Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial.* J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(12): p. 6068-76.
 122. Steinberg, G.R. and B.E. Kemp, *AMPK in Health and Disease.* Physiol Rev, 2009. **89**(3): p. 1025-78.