

Tema de Revisión

Resistencia a la insulina

Rolando Calderón Velasco¹

Fue Himsworth, quien en una época tan lejana como 1936, publicó en Lancet⁽¹⁾ un artículo titulado: "Diabetes Mellitus" una diferenciación entre el tipo sensible a la insulina y el tipo insensible a la insulina".

Esto era una simple observación clínica, ya que en esa época no se contaba con métodos para medir la insulina en el plasma.

Es recién en la década del 60, cuando ya se contaba con los isótopos radioactivos que Yallow y Berson publican su artículo⁽²⁾ en el que se demostraba claramente que los sujetos diabéticos segregaban una mayor cantidad de insulina que los sujetos normales (Gráfico 1).

Es claro que el concepto de resistencia a la insulina ya estaba ahí, pero no se le había dado importancia debida.

En 1968, Gerald Reaven y sus colegas de la Universidad de Stanford publicaron los primeros estudios mostrando que "La mayoría de los sujetos que son resistentes a la insulina, son capaces de producir grandes cantidades de insulina a fin de compensar y forzar a la glucosa a entrar a la

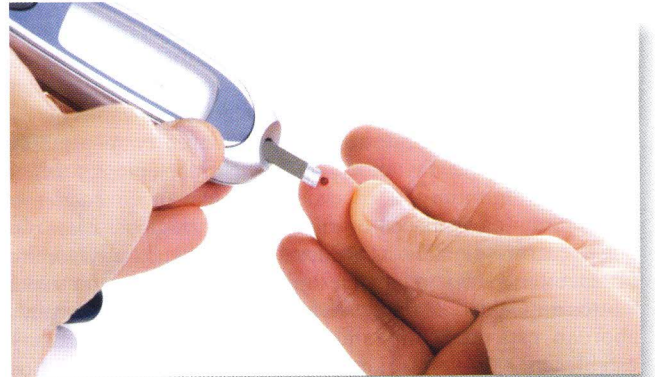


Figura 1. El control frecuente del nivel de glicemia es importante para el paciente.

célula, si estos sujetos no pueden producir suficiente cantidad de insulina se convierten en diabéticos".

Pero no fue si no hasta 1988 en la ya famosa "Banting Lecture" sobre el rol de la insulina en la enfermedad humana⁽³⁾ que en esta conferencia se usó, por primera vez el término "Síndrome metabólico" que describía un grupo de

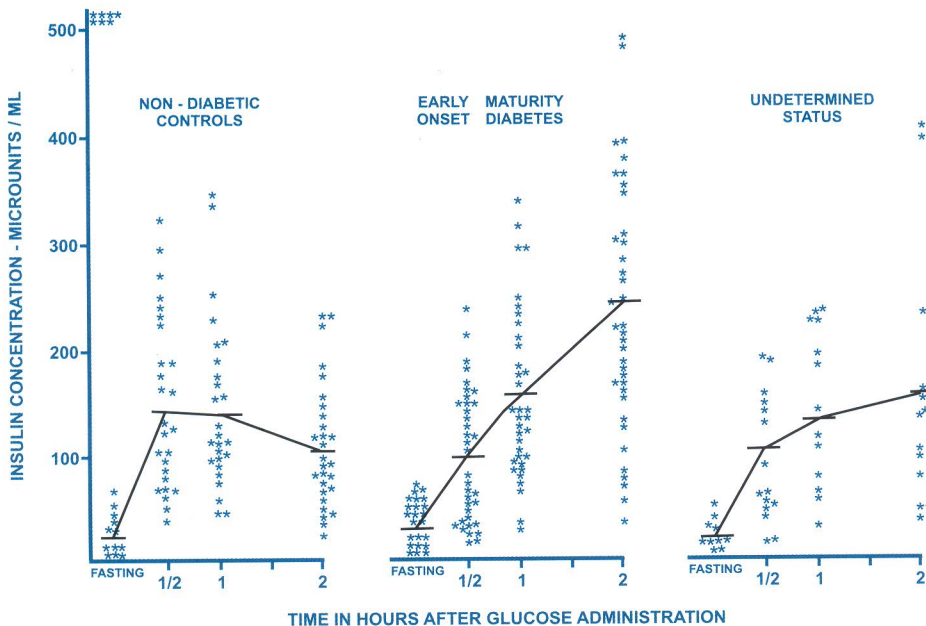


Gráfico 1. Concentraciones plasmáticas de insulina durante el test estándar de tolerancia a la glucosa en varios grupos de personas. Yallow R.S. Berson S. Jof Clin Invest 1960;39:1157-1175.

¹ Profesor Emérito de la Universidad Peruana "Cayetano Heredia". Académico Honorario de la Academia Nacional de Medicina.

anormalidades; elevada presión arterial, obesidad abdominal (aumento de diámetro de la cintura) resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y dislipidemia (elevación de los triglicéridos y disminución del buen colesterol HDL).

Actualmente ya se le reconoce como una enfermedad y se le ha asignado el código ICD 9 277.1 y se han agregado otras patologías como componentes del síndrome: los ovarios poliquísticos y la esteato hepatitis no alcohólica.

Al estudiar el síndrome hay que tener en cuenta que la sensibilidad a la insulina varía ampliamente en la población en general⁽⁴⁾.

Cuando los individuos no pueden mantener el grado de hiperinsulinemia necesaria para vencer la resistencia a la insulina, se desarrolla diabetes tipo 2.

Cuando segregan suficiente insulina para no ser diabéticos, tienen un aumento del riesgo a desarrollar la enfermedad cardiovascular.

Por lo tanto es importante, desde un punto de vista clínico, descubrir y tratar aquellos individuos que no tienen diabetes pero si tienen resistencia a la insulina.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que ni la resistencia a la insulina ni la concentración de insulina en plasma, son los únicos reguladores de las anormalidades metabólicas.

La resistencia a la insulina no es una enfermedad en si misma, pero afecta el riesgo de otras enfermedades.

La mayoría de las personas con resistencia a la insulina, tendrían al comienzo una glicemia menor de 110mg/dl en ayunas.

Pero la sospecha de resistencia a la insulina aumenta cuando esta varía entre 110 y 126mg y cuando después de la ingestión de 75g de glucosa se sitúa en un nivel mayor de 140 y menor de 200 mg/Dl⁽⁵⁾.

Las concentraciones plasmáticas de ácido úrico son más altos en sujetos con resistencia a la insulina, por una disminución en el aclaramiento renal del ácido úrico. Sin embargo la concentración de ácido úrico no es un predictor muy sensible de la insulino-resistencia.

Un nivel elevado de triglicéridos en el plasma y la disminución del colesterol HDL son hallazgos comunes en la resistencia a la insulina.

En mi experiencia estos hallazgos son frecuentes en pacientes con familiares diabéticos y, para mí constituyen la alteración metabólica precóz debido al efecto de la resistencia a la insulina, lo que expondré posteriormente con mayor amplitud.

La hipertensión puede deberse a un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático y a la retención renal del sodio, lo que aumenta el riesgo cardiovascular.

El estado pro-trombótico puede explicarse por el aumento del inhibidor del activador del plasminógeno I (PAI1).

Hay también elevación del fibrinógeno.

Desde mi propia experiencia no ayuda mucho el estudio clínico, y se debería mas bien a una inflamación de la pared de los vasos.

Ya hemos mencionado el aumento de los marcadores de inflamación. Sobre este punto puede consultarse el excelente artículo de Shoelsen⁽⁶⁾.

Quiero detenerme en el punto de la proteína C Reactiva (PCR) que se utiliza como medida del estado inflamatorio y se le relaciona con la enfermedad cardiovascular⁽⁷⁾.

El problema es el método de determinación, si este no es exacto no tiene ningún valor.

Además, habría que establecer niveles poblacionales, lo que no es fácil.

Posteriormente ampliaremos el tema de las citoquinas inflamatorias y su papel en la resistencia a la insulina.

Ácidos grasos

Dada la importancia que tienen en la etiopatogenia de la resistencia a la insulina y la posibilidad de utilizar su reducción como método de tratamiento voy ampliar este punto.

Las concentraciones de ácidos grasos caen después de una comida que contenga carbohidratos que estimulan la salida de la insulina.



Figura 2. La dieta es uno de los pilares del tratamiento.

Los perfiles circadianos de la concentración de ácidos grasos muestran que la concentración mayor es después del ayuno nocturno.

En 1963 el entendimiento de la importancia de los ácidos cambió cuando Randle⁽⁶⁾ anunció el ahora famoso ciclo de Randle.

El autor sugirió "que las elevadas concentraciones de ácidos grasos estaban asociadas a severas anomalías en el metabolismo de los carbohidratos". La primera de estas anomalías era la resistencia a la insulina. Este concepto ha sido incorporado a la génesis del síndrome metabólico. Así, Eckel en el 2005 escribió⁽⁹⁾ "uno de los mayores contribuyentes a la resistencia a la insulina es una sobreabundancia de ácidos grasos circulantes"

Los ácidos grasos son el sustrato principal para la producción hepática de triglicéridos de las VLDL. Además, los ácidos grasos alteran la función endotelial⁽¹⁰⁾ y aumentan la presión arterial, lo que los convertirían en marcadores de la enfermedad⁽¹¹⁾.

Se considera, ahora, que la resistencia a la insulina está ligada a la acumulación de lípidos en otros tejidos, la llamada deposición ectópica de grasa. En el caso particular de la célula beta, esta acumulación de grasa lleva a la apoptosis y la muerte prematura de la célula, lo que agrava el problema⁽¹²⁾. De otro lado, ratones que no tienen receptores de insulina en la célula beta tienen defectos en la percepción del nivel de glucosa y masa de células beta reducidas⁽¹³⁾.

En el músculo esquelético hay un aumento de los lípidos en las células.

Si esta situación se debe a defectos en la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos está en discusión, pero lo evidente es que produce resistencia a la insulina⁽¹⁴⁾.

Sin embargo, hay que hacer notar que la literatura sugiere que el nivel de ácidos grasos no aumenta en proporción a la masa grasa, por lo tanto el corolario es que la lipólisis por kilogramo esta disminuida⁽¹⁵⁾.

Las concentraciones de ácidos grasos son, normalmente, más altas en el estado de ayuno y, a causa de la acción lipolítica de la insulina segregada en respuesta a la ingestión de carbohidratos, la concentración es más baja en el estado post-prandial.

Esto hace suponer que la resistencia a la insulina puede existir en la obesidad, sin elevación de los ácidos grasos.

Lo cual nos lleva a considerar el rol de las citoquinas procedentes del tejido adiposo: (leptina, resistina, tumor necrosis factor alfa, interleuquina-6 y adiponectina). Posteriormente volveremos sobre este punto⁽¹⁶⁾.

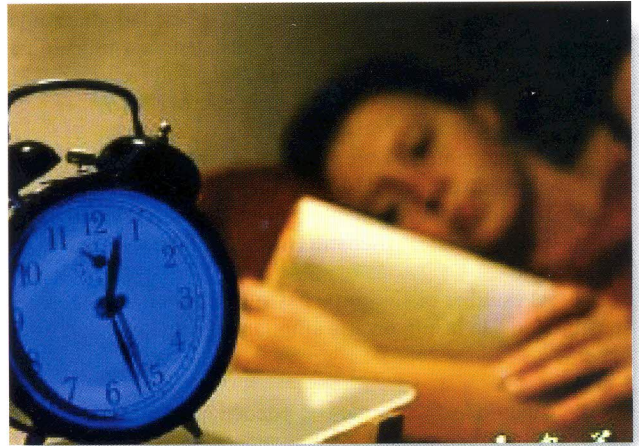


Figura 3. Dormir las horas adecuadas es importante para el diabético.

Resistencia a la insulina post-receptor

En este tema de la resistencia a la insulina hay un aspecto muy interesante, la llamada resistencia a la insulina post-receptor, sobre todo en el hígado.

La dislipidemia diabética se caracteriza, fundamentalmente por la elevación de los triglicéridos y el descenso de los niveles de HDL (High density lipoproteins) llamado también el colesterol "bueno".

Esta situación está relacionada con la hiperinsulinemia, aún en la ausencia de diabetes.

La observación que ratones resistentes a la insulina exhibían la no supresión de la gluconeogénesis pero aumentaba la lipogénesis hepática estimulada por la insulina, llevó a la conclusión de que había una resistencia a la insulina selectiva, post-receptor.

Esto se confirmó estudiando los ratones LIRKO (liver insulin receptor Knockout mice), en los que hay niveles bajos de triglicéridos a pesar de la hiperglicemia y la hiperinsulinemia. Se comprobó estudiando pacientes con defectos genéticos en el receptor de insulina, tenían lípidos normales a pesar de la extrema hiperinsulinemia.

La experiencia clínica indica que esta resistencia parcial es la forma prevalente de resistencia a la insulina⁽¹⁷⁾.

El músculo esquelético

Ya que el músculo esquelético es el sitio predominante de la captación de glucosa mediada por la insulina en el estado post-prandial, vamos a examinar este punto.

Se calcula que el 80% de la captación de glucosa se produce en el músculo⁽¹⁸⁾.



Figura 4. El ejercicio físico es parte del tratamiento.

Un hecho a tener en cuenta es que en el estado pos absorptivo la mayor captación de glucosa ocurre en tejidos que son insensibles a la insulina (cerebro, eritrocitos y tejidos espláncnicos). Sobre la acción de la glucosa en el cerebro, nos ocuparemos más adelante.

En el estado pos absorptivo la captación de glucosa es contrarestanda, primariamente, por la producción hepática de glucosa, la que es regulada por la insulina, lo mismo que la síntesis de glucógeno regulado por la enzima glucógeno-sintasa y la glicolisis es controlada primariamente, por la enzima piruvato-deshidrogenasa.

La acción de la insulina es un proceso muy complejo que podemos sintetizar en la siguiente forma: El primer paso es la entrada de glucosa al interior de la célula. Esta acción tanto en el tejido adiposo, como en el músculo, se promueve en la siguiente forma: El primer paso es la activación del sistema de transporte y la entrada de glucosa a la célula. Esto requiere una serie de pasos de fosforilación y defosforilación.

En el músculo, la unión de la insulina a su receptor lleva a la fosforilación de tres moléculas de tirosina en el receptor. Después el substrato del receptor de insulina IRS-1 se acerca a la membrana celular y es fosforilado en moléculas contiguas de tirosina. Esto lleva a la activación de la fosfatilinositol Kinasa 3 (PI-3) y se activa la subunidad catalítica (p110) que aumenta la fosfatilinositol-3,4,5 trifosfato, lo que lleva a la activación de la proteína Kinasa B (también llamada AKT) y la fosforilación del AKT substrato IGO que facilita la translocación del transportador de glucosa (GLUT4) y la entrada de glucosa en la célula.

La glucosa es rápidamente fosforilada por la hexokinasa II y dirigida a las vías oxidativas y no oxidativas.

Es esencial mantener esta cadena metabólica para la captación de glucosa por el músculo⁽¹⁹⁾.

Como puede apreciarse, existen numerosas posibilidades de interferir con la acción de la insulina en la etapa pos-receptor. Esto lo expondremos con detalle cuando tratemos la resistencia a la insulina a nivel hepático. Además hay que tener en cuenta, como se observa en el gráfico 2 que, aparte de la síntesis de glucógeno ya mencionada, hay otras vías como la síntesis de proteínas y la adipogénesis.

En los diabéticos, al comienzo de la enfermedad hay una elevada concentración de ácidos grasos, a pesar de la hiperinsulinemia, lo que indica que también hay resistencia a la insulina en el adipocito.

Se ha demostrado aumento en la concentración intramiocelular de los lípidos en los hijos de ambos padres diabéticos. Esta observación es importante ya que el diacilglicerol y los ácidos grasos de cadena larga y las ceramidas, en todos se ha demostrado que causan

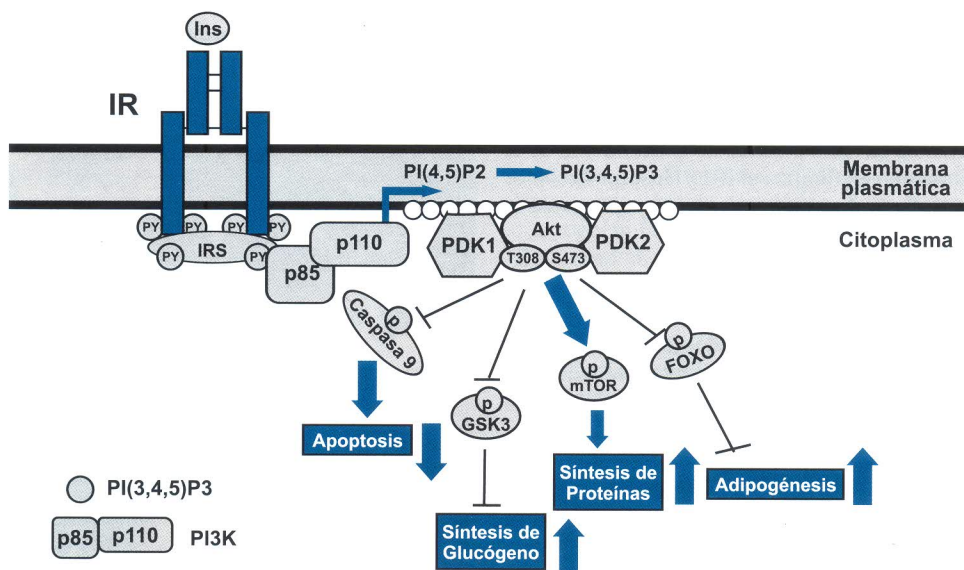


Gráfico 2. Vías metabólicas en el hígado.

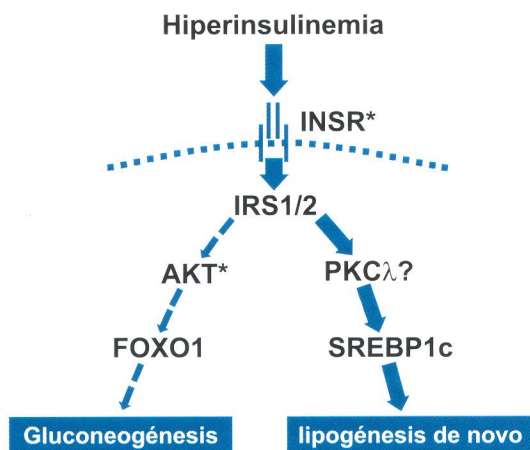


Gráfico 3

fosforilación por la serina en el receptor a la insulina y así llevan a la resistencia a la insulina en el músculo⁽²⁰⁾.

Cuando los hijos de padres diabéticos disminuyeron la concentración plasmática de ácidos grasos se observó mejoría en la sensibilidad a la insulina.

En el año 2005 escribí, en la revista "DIAGNÓSTICO"⁽²¹⁾ un comentario médico sobre "Mitocondrias y Diabetes Mellitus" y hacía referencia a los antiguos estudios de Randle que demostraron que los ácidos grasos causaban resistencia a la insulina porque el aumento en su oxidación producía elevados aumentos intracelulares de acetyl CoA y citrato, los que inhibían la acción de enzimas comprometidas en la utilización de la glucosa.

Estudios posteriores utilizando Resonancia Magnética Espectroscópica, dieron a entender que la resistencia a la insulina se produciría por la acumulación de Acyl CoA y diacilglicerol y que esto se produciría por defectos en la oxidación mitocondrial, lo que llevaría a la disminución de la síntesis de adenosina trifosfato ATP.

La interferencia se daría a través de la activación de la proteína Kinasa C (la que fosforaliza el IRL) (Insulin Receptor Substrato), provocando la desintegración y la apoptosis de la célula beta.

Para que la célula beta reconozca el estímulo de la glucosa requiere la actividad oxidativa de las mitocondrias que llevan a la generación de ATP. Esto aumenta la relación ATP/ADP en la célula beta que se traduce en la inhibición del canal de K, lo que abre el canal de calcio que permite la entrada de calcio y la secreción de insulina.

Estudios recientes han demostrado que los hijos de ambos padres diabéticos tienen una reducida expresión de genes mitocondriales relacionados al metabolismo oxidativo.

Antes de dejar el tema de la célula beta quisiera destacar el artículo pionero de Matchinsky sobre activadores de la

glucocinasa como tratamiento de la diabetes mellitus; el mismo autor publicó el 2011 un artículo sobre una nueva droga, piragliatrin, que activaría la glucocinasa⁽²²⁾.

Sin embargo, estudios recientes han demostrado que pequeños aumentos de la palmitoil carnitina pueden impedir la síntesis de ATP en las mitocondrias, lo que lleva a pensar: ¿Cuál es primero? ¿La disfunción mitocondrial? o ¿el exceso de ácidos grasos?

Hormonas y citoquinas del tejido adiposo

Aunque ya lo había mencionado anteriormente, quiero puntualizar ahora, por la posibilidad que puedan llegar en el futuro, a ser un a de las formas de tratamiento y el importante rol que juegan las citoquinas y hormonas provenientes del tejido adiposo en la resistencia de la insulina en el hígado.

La obesidad es un factor de riesgo mayor para la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. El tejido adiposo se considera ahora un órgano endocrino que segrega varias citoquinas: adiponectina, leptina, resistina, factor de necrosis tumoral alfa y la interluquina 6 y se ha demostrado que estos factores pueden ser la unión molecular entre el aumento de la adiposidad y la alteración de la sensibilidad a la insulina.

La adiponectina es una proteína producida exclusivamente por los adipocitos y tiene una relación inversa con la resistencia hepática a la insulina.

Su acción más importante es suprimir la glucogénesis hepática y por ende bloquear la hiperglicemia al inhibir la producción hepática de glucosa.

Se le ha relacionado con la acción de la thiazolidinedionas, ya que esta disminuye cuando se bloquea el gen de la adiponectina son más resistentes a la insulina⁽²³⁾.

La leptina es una hormona segregada por los adipocitos que juega un rol en la regulación de la ingestión de alimentos, el

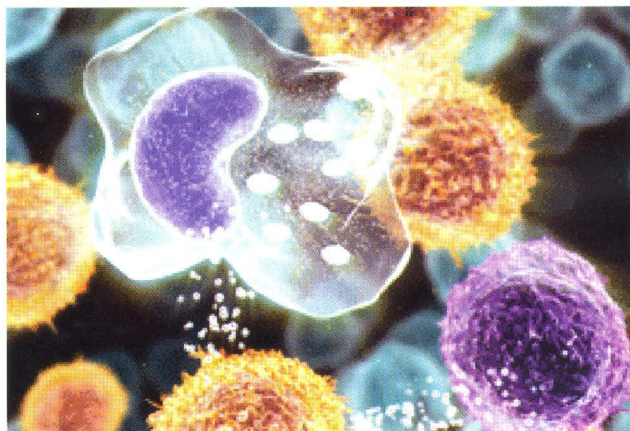


Figura 5. Las interacciones celulares juegan un rol en la etiopatogenia de las complicaciones.

metabolismo energético, el metabolismo de los lípidos y otras opciones.

El nivel de leptina en el tejido adiposo y en el plasma depende de la cantidad de energía acumulada como grasa como también del balance energético.

Su nivel está aumentado en los pacientes.

Muchos estudios han reportado una correlación positiva muy fuerte entre la concentración de leptina y la sensibilidad a la insulina y a la obesidad⁽²⁴⁾.

La resistina es una hormona descubierta en el 2011 que provoca resistencia a la insulina.

Producida principalmente por los adipocitos, pero también en otros órganos (islotos pancreáticos, porciones de la pituitaria, y el hipotálamo). Sin embargo, se produce también en los macrófagos y parece estar envuelto en el reclutamiento de otras células del sistema inmune y en la secreción de factores proinflamatorios en humanos⁽²⁵⁾.

Ratones tratados con una inmunoglobulina antiresistina muestran bajos niveles de glucosa debido a la reducción de la producción hepática de glucosa⁽²⁶⁾.

La interleuquina 6 es segregada por muchos tipos de células: fibroblastos, células endoteliales, miocitos y una variedad de células endocrinas. El tejido adiposo contribuye con el 10 al 35%. La interleuquina 6 ha sido implicada en la resistencia hepática a la insulina.

En hepatocitos de ratones pre-tratados con IL-6 se encontró disminuidas señales en el receptor de la insulina y en la síntesis de glucógeno.

Su efecto en la sensibilidad a la insulina es incierto y parece que es determinado si la IL está presente en forma aguda o crónica.

El TNF alfa (Tumor Necrosis Factor alfa) es una citoquina proinflamatoria que se produce, fundamentalmente en los macrófagos y linfocitos.

Está relacionado con condiciones patológicas como la obesidad, la insuficiencia cardíaca congestiva y la resistencia a la insulina⁽²⁷⁾.

Se le ha propuesto como el ligando entre la obesidad y el desarrollo de la resistencia a la insulina.

La terapia anti TNF ha demostrado que atenúa la resistencia a la insulina. Es un importante biomarcador para predecir la resistencia a la insulina durante el embarazo.

Su acción, en el hígado, parece ser a través de la fosforilación del sustrato del receptor de la insulina, en los residuos de serina.



Figura 6. La obesidad inducida en animales es un buen método de estudiar la etiopatogenia de la diabetes.

Sin embargo, la infusión de anticuerpos contra el TNF alfa no altera la sensibilidad a la insulina.

Como actualmente, muchos pacientes con artritis reumatoides toman bloqueadores del TNF alfa, sería interesante medir la resistencia a la insulina en estos pacientes.

Finalmente, para terminar no puedo dejar de mencionar las acciones de la insulina en el cerebro.

Los núcleos hipotálamicos, principalmente el arcuato y el periventricular, muy conocidos en los estudios sobre obesidad, reciben numerosos estímulos de las adipocinas, principalmente leptina, adiponectina, resistina y de los ácidos grasos, que regulan su acción.

Pero también hay señales derivadas de la insulina.

Experimentos realizados hace muchos años⁽²⁸⁾ demostraron que la infusión intracerebral de insulina reducía la ingestión de alimentos y el peso corporal en monos.

Los receptores de la insulina están ampliamente distribuidos en el cerebro. La insulina cruza la barrera hematoencefálica a través de un mecanismo de transporte. Aunque se ha sugerido que es sintetizada en el cerebro.

Se ha presentado evidencia que la insulina puede modular la expresión de los neuropéptidos envueltos en la ingestión de alimentos y también puede influenciar la glucoregulación vía conexiones del sistema nervioso central que regulan la producción hepática de glucosa, la síntesis de glucógeno en el músculo esquelético y el metabolismo de la grasa en los adipocitos⁽²⁹⁾.

La leptina reduce la ingestión de alimentos y aumenta la oxidación de lípidos y la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos.

Ratones en los que se bloquea el receptor de insulina desarrollan intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina⁽³⁰⁾.

Parece ser que la dieta más la obesidad juega un rol más importante en la inducción de la resistencia central a la insulina⁽³¹⁾.



Figura 7. La medición de la circunferencia abdominal es importante para definir la obesidad.



Figura 8. El páncreas es el órgano productor de insulina, de ahí, su importancia en la diabetes.

Esta última afirmación nos lleva a una reflexión: ¿No estaremos diagnosticando muy tarde la resistencia a la insulina? ¿No sería preferible diagnosticarla cuando todavía el paciente está en la fase de sobrepeso?

Finalmente, en el año 2011 publicamos en la revista "DIAGNÓSTICO" un comentario médico con el título de ¿Es

la enfermedad de Alzheimer la diabetes tipo 3? ⁽³²⁾ basado en las numerosas publicaciones que ligan al metabolismo de los carbohidratos en el cerebro con la enfermedad de Alzheimer y las denominamos tipo 3 porque hay disminución en la producción de insulina y resistencia a la insulina.

Referencias bibliográficas

1. **Hisworth H.** Diabetes Mellitus a differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* 1936;1:127-130.
2. **Yalow RS, Berson S.** Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest* 1960;39:1157-1175.
3. **Reaven GM.** Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1157-1175.
4. **Yenikomshian H, Gerantoni M, Abbasi F, Reaven GM.** Relationship between several surrogate estimates of insulin mediated glucose disposal in 490 healthy volunteers. *Diabetes Care* 2000;23:171-175.
5. **American Diabetes Association Standards of medical care for patients with diabetes mellitus** *Diabetes Care*, 2002;25 (Suppl 1):321-324.
6. **Shoelson SC.** Inflammation and insulin resistance *J of Clin Invest* 2006;116:1793-1801.
7. **Ridker PM, Cannon CP, Morrow D.** C-Reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J of Med* 2005;352:20-28.
8. **Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA.** The glucose fatty acids cycle its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbance of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;1:785-788.
9. **Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ.** The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-1428.
10. **Steinberg HO, Paradisi G, Hook J, et al.** Free fatty acid elevation impairs insulin-mediated vasodilatation and nitric oxide production. *Diabetes* 2000;49:1231-1238.
11. **Pilz s, Sharnagl H, Tisza B, et al.** Plasma free fatty acid are independently associated with all-cause and cardiovascular mortality in subjects with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2542-2547.
12. **Wang X, Li H, De Leo D, et al.** Gene and protein Kinase expression. Profile of reactive oxygen species associated lipotoxicity in the pancreatic beta cell. *Diabetes* 2004;53:129-147.
13. **Kasuga, M.** Insulin resistance and pancreatic beta cell failure. *J Clin Invest* 2006;116:1756-1760.
14. **Kelley DE.** Skeletal muscle fat oxidation; timing and flexibility are everything. *J Clin Invest* 2005;115:1699-1702.
15. **Mc Quaid SE, Hodson L, Neivelle MJ, et al.** Down regulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition? *Diabetes* 2011;60:47-55.
16. **Schoelson SC.** Inflammation and insulin resistance *J of Clin Invest* 2006;16:1793-1801.
17. **Sample RK, Sleight A, Murgatryd PR, et al.** Post receptor insulin resistance contributes to human dyslipidemia and hepatic steatosis. *J Clin Invest* 2009;119:315-322.
18. **De Fronzo RA, Tripathy D.** Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32: (Suppl 2);3157-3163.
19. **Krook A, Bjornholm M, Galuska D, et al.** Characterization of signal transduction and glucose transport in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000;49:284-292.
20. **Bajaj M, Surzamornkul, Kashjap S, et al.** Sustained reduction in plasma fatty acid concentration improves insulin action without altering plasma adipocytokins levels in subject with strong family history of type 2 diabetes *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4649-4655.

21. **Calderón R.** Mitocondrias y Diabetes Mellitus. DIAGNÓSTICO (Perú). 2005;44:186-187.
22. **Matchinsky FH, Zelent B.** Doliban-Glucokinase activators for diabetes therapy. Diabetes Care 2011;34:Supp 2 S 236-243.
23. **Liu Y, Michael MB, Kash S, et al.** Deficiency of adiponectin receptor 2 reduces diet-induced insulin resistance but promotes type 2 - diabetes. Endocrinology 2007;148:683-692.
24. **Wang J, Obici S, Morgan K, et al.** Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance. Diabetes 2001;50:2786-2791.
25. **Musc ED, Obici S, Bahnots, et al.** Role of resistin in diet induced hepatic insulin resistance J of Clin Invest 2004;114:232-239.
26. **Bastard JP, Maachi M, Van Niev, et al.** Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose up take both in vivo and *in vitro* J of Clin Endocr and Metab 2002;87:2084-2089.
27. **Rask Madsep G, Dominguez H, Ih Leman N, et al.** Tumor necrosis factor alfa inhibits insulin stimulating efecto on glucose uptake and endothelium-dependent vasodilation in humans. Circulation 2003; 108:1815-1821.
28. **Woods Sc, Lotter EC, Mckay LD, Porte D.** Chronic intracerebroventricular infusión of insulin reduces food and body weigh of baboons. Nature 1979;282:503-505.
29. **Koch L. Wunderlich FT, Seibler J, et al.** Central insulin action regulates peripheral glucose and fat metabolism in mice J Clin Invest 2008;118:2132-2147.
30. **Brunning JC, Gautam D, Burks DJ, et al.** Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. Science 2000; 289:2122-2125.
31. **Wang J, Obici S, Morgan K, el al.** Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance Diabetes 2001;50:2786-2791.
32. **Calderón R.** ¿Es la enfermedad de Alzheimer la diabetes mellitus tipo 3? DIAGNÓSTICO (Perú) 2011;501.



FUNDACIÓN INSTITUTO HIPÓLITO UNANUE

DE LA ASOCIACIÓN NACIONAL DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS (ALAFARPE)



El Consejo Directivo y Consejo Consultivo de la Fundación Instituto Hipólito Unanue, saluda a la Revista Diagnóstico por sus 38 años de creación, gracias al auspicio de los laboratorios asociados en ALAFARPE y al permanente y valioso trabajo del Comité Editorial.

Sin duda, un material importante de grandes aportes, un referente necesario en el desarrollo de toda investigación en el campo de las ciencias médicas de nuestro país.

¡Felicidades Diagnóstico, celebramos tu éxito!