

Envejecimiento y resistencia a la insulina. Más allá del síndrome metabólico

Carles Zafon Llopis

División de Endocrinología. Hospital General i Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

RESUMEN

La disminución de la sensibilidad al efecto de la insulina de diversos tejidos es conocida como resistencia insulínica. El envejecimiento es una etapa de la vida que se acompaña de profundos cambios metabólicos, entre ellos la reducción en la tolerancia a los hidratos de carbono. Sin negar la progresiva pérdida de la capacidad pancreática para producir insulina, numerosos estudios han podido demostrar que la intolerancia a los glúcidos se debe, fundamentalmente, a la resistencia insulínica. Así, el fenómeno que se ha implicado como elemento causal en el epidémico síndrome metabólico, que abarca tanto la obesidad como la diabetes mellitus, aparece como un hecho natural en la senescencia. En este trabajo se revisa la relación que hay entre resistencia a la insulina y envejecimiento. Asimismo, se exponen las posibles causas que determinan esa relación y, finalmente, se analiza su supuesta razón evolutiva, para justificar cómo una circunstancia aparentemente tan nociva puede formar parte del proceso fisiológico de envejecer.

Palabras clave

Resistencia insulínica. Envejecimiento. Tejido adiposo. Adipocitocinas. Estrés oxidativo. Evolución.

Ageing and insulin resistance. Beyond the metabolic syndrome

ABSTRACT

Insulin resistance is defined as the decreased ability of tissues to respond to physiological insulin levels. Ageing is a stage of life accompanied by profound metabolic changes, among which is reduced carbohydrate tolerance. Although age-related insulin secretory dysfunction may play a role in this phenomenon, numerous studies have demonstrated that age-dependent carbohydrate intolerance can be mainly attributed to insulin resistance.

Thus, the phenomenon that has been implicated as a causal element in the epidemic of metabolic syndrome, which includes both obesity and diabetes mellitus, appears as a natural occurrence in ageing. The present article reviews the relationship between insulin resistance and ageing. Moreover, the possible causes of this asso-

ciation are discussed. Finally, the evolutionary purposes of this association are analyzed to explain how a circumstance seemingly so harmful is included in the physiological process of senescence.

Key words

Insulin resistance. Ageing. Adipose tissue. Adipocytokines. Oxidative stress. Evolution.

INTRODUCCIÓN

Han transcurrido más de 70 años desde que Sir Harold Himsworth publicara sus pioneros trabajos sobre la diabetes mellitus. De entre las numerosas aportaciones que el fisiólogo británico hizo en este campo cabe destacar que fue el primero en proponer que la enfermedad podía subclasificarse en 2 formas clínicas, que denominó diabetes «insulino-sensible» y diabetes «insulino-insensible», en función de la capacidad de respuesta hipoglucémica a la administración de insulina¹. Algunos años más tarde, Yalow y Berson² describieron un método para determinar los valores plasmáticos de insulina y pudieron confirmar que los tejidos de los pacientes diabéticos no respondían a la hormona de la misma manera como lo hacían los tejidos de las personas no diabéticas. Posteriormente, la reducción a la sensibilidad tisular a la insulina pasó a denominarse resistencia insulínica. Actualmente, definimos la resistencia a la insulina (RI) como la situación clínica en la que una cantidad conocida de insulina, endógena o exógena, es incapaz de incrementar la captación y la utilización de glucosa en un individuo determinado en comparación a como lo hace en la población normal³. En el campo biológico la RI supone un defecto en la acción de la hormona que repercute principalmente en sus tres tejidos diana. Así, comporta una insuficiente supresión de la producción endógena de glucosa por parte del hígado y una inadecuada estimulación de la disponibilidad de glucosa en el tejido muscular, el tejido adiposo y, en menor medida, en otros tejidos sensibles a la insulina.

En los últimos años, el estudio de la RI ha ido ganando en interés, principalmente a partir de finales de los años ochenta del siglo pasado, cuando Reaven⁴ utilizó el término «síndrome X» para definir una asociación de entidades patológicas relacionadas con un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y en cuyo núcleo se en-

Correspondencia: Dr. C. Zafon.
Llibertat, 65 A. 08150 Parets del Vallès. Barcelona. España.
Correo electrónico: 26276czl@comb.es

Recibido el 15-3-2007; aceptado el 20-6-2007.

contraba la RI. Aunque ha recibido diferentes denominaciones⁵, esta entidad es conocida en la actualidad como síndrome metabólico y agrupa la obesidad, la RI (manifestada a menudo como diabetes mellitus o intolerancia a los hidratos de carbono), la dislipemia y la hipertensión arterial (HTA), aparte de otras posibles anomalías⁶. Dado que el síndrome metabólico engloba tanto la obesidad como la diabetes mellitus tipo 2, 2 entidades que muestran un patrón de crecimiento epidémico y fuera de control en gran parte del planeta, la RI se ha convertido en uno de los focos más dinámicos de estudio.

No obstante, más allá del síndrome metabólico y de la diabetes mellitus, la RI se ha identificado en un gran número de situaciones no sólo patológicas sino incluso fisiológicas. Entre las primeras encontramos el síndrome de Cushing, la acromegalia, la cirrosis hepática, la sepsis y ciertas enfermedades congénitas⁷. Por otro lado, situaciones no patológicas que se acompañan de RI comprenden estados como la pubertad, el embarazo o el envejecimiento⁸.

No cabe ninguna duda de que la RI comporta una profunda modificación en el metabolismo que altera no sólo la homeostasis de la glucosa, sino también la regulación de los lípidos y las proteínas. En un artículo reciente, Reaven⁹ ha matizado que debe enfatizarse que la RI no es una enfermedad, sino más bien la descripción de un estado fisiológico. Esta concepción del fenómeno y su relación con situaciones no patológicas ha conducido a muchos autores a proponer que la RI puede haber tenido su papel favorable en el curso de la evolución. Desde este punto de vista, se han propuesto diversas teorías que intentan explicar su posible utilidad como mecanismo adaptativo a condiciones como el hambre¹⁰, los cambios en el ambiente nutricional en la evolución de los homínidos¹¹ o una optimización del sistema inmunitario¹². Además, algunos autores han querido ver en la RI uno de los pilares fundamentales del genotipo económico o *thrifty genotype*¹³, un concepto, propuesto por Neel¹⁴ hace más de cincuenta años y que intentaba dar explicación evolutiva a la existencia de la diabetes mellitus.

El objetivo de este artículo es analizar la relación entre la RI y el envejecimiento, y se revisa el estado de la cuestión, las bases fisiológicas que la determinan y, finalmente, su posible explicación evolutiva.

RESISTENCIA A LA INSULINA Y ENVEJECIMIENTO

Es un hecho ampliamente conocido que el envejecimiento fisiológico se asocia a un deterioro progresivo de la tolerancia a los hidratos de carbono, incluso en sujetos que no desarrollan diabetes mellitus¹⁵. Aunque los defectos en la secreción de insulina por parte de la célula beta pancreática pueden contribuir a la intolerancia hidrocarbonada¹⁶, un gran número de trabajos publicados durante el último medio siglo ha puesto de manifiesto que la RI

es el principal mecanismo causal. El método considerado de referencia para determinar la RI en humanos es el denominado «clamp euglucémico hiperinsulinémico»¹⁷. La técnica consiste en la administración intravenosa de una dosis fija de insulina al mismo tiempo que se perfunde la cantidad de glucosa necesaria para mantener la glucemia dentro de los valores normales. Así, la cantidad de glucosa administrada refleja la sensibilidad a la insulina, y es una medida inversa de la RI. En los últimos años se han introducido modificaciones y un mayor grado de sofisticación en el uso de las técnicas de clamp.

Hace cincuenta años, Silverstone et al¹⁸ practicaron una prueba de tolerancia intravenosa de glucosa asociada a un test de tolerancia a glucosa-insulina a 35 varones con edades comprendidas entre los 23 y los 86 años y encontraron una significativa reducción en la tasa de eliminación de glucosa y una disminución en la respuesta a la insulina en relación con la edad. Veinte años más tarde, Heard et al¹⁹ publicaron que la sensibilidad a la insulina se encontraba por debajo de los valores considerados normales en 24 pacientes geriátricos. Esos mismos autores encontraron una reducción significativa en la actividad de la insulina en un grupo de 23 sujetos mayores (edad media de 79 años) en comparación con un grupo de 14 adultos jóvenes (edad media de 28 años)²⁰. Pisu et al²¹ publicaron unas diferencias parecidas entre 7 sujetos (edades comprendidas entre 68 y 75 años) y 8 controles jóvenes (21-27 años). Por su parte, Rowe et al²² publicaron que el envejecimiento se asociaba significativamente a un descenso general de la sensibilidad a la insulina. Fink et al²³ cuantificaron que, como media, la tasa de reducción en la disponibilidad de glucosa era del 38% en un grupo de ancianos comparados con sujetos jóvenes. Asimismo, Chen et al²⁴ describieron que la acción de la insulina disminuía en un 63% en individuos de 57 a 82 años, respecto a controles de 18 a 36 años. Más recientemente, Elahi et al²⁵ realizaron clamps hiperglucémicos a 85 jóvenes, 47 personas de mediana edad y 98 sujetos de edad avanzada y encontraron que los participantes de mayor edad, aunque sanos y activos, mostraban una significativa reducción en la captación de glucosa dependiente de insulina. Pero, probablemente, el trabajo más ambicioso sobre el tema fue llevado a cabo por el grupo EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance)²⁶. En este proyecto, 1.146 personas de distintas nacionalidades europeas, con edades comprendidas entre los 18 y los 85 años, fueron sometidas a clamps euglucémicos y los resultados mostraron que la acción de la insulina descendía lentamente en relación con la edad a un ritmo de $0,9 \mu\text{mol} \times \text{min}^{-1} \text{kg}^{-1}$ por década²⁶. Posteriormente otros trabajos han mostrado resultados similares. Así, en un estudio más reciente, Basu et al²⁷ compararon la tolerancia a la glucosa entre un grupo de 21 jóvenes y uno de 67 voluntarios sanos de edad avanzada y llegaron a la conclusión de que la acción de la insulina tras la administración oral o intravenosa de glucosa estaba significativamente reducida en el grupo de mayor edad. Así pues, la mayoría de los trabajos publicados parece demostrar que hay un incremento en la RI directamente rela-

cionado con la edad. Por otro lado, trabajos recientes analizan de manera específica la acción de la insulina sobre tejidos concretos. De esta manera, Chevalier et al²⁸ determinaron los efectos del envejecimiento en la acción de la insulina por el método de clamp euglucémico, hiperinsulinémico e isoaminoacidémico en 23 jóvenes y 19 sujetos no diabéticos y no obesos de edad avanzada. Los autores demostraron que la respuesta generalizada a los efectos anabólicos de la insulina se encontraba reducida en el grupo de personas de mayor edad. Asimismo, la resistencia sobre la acción de los hidratos de carbono se acompañaba de una resistencia a la acción de la hormona en el metabolismo proteico, demostrado por una incapacidad de estimular la síntesis de proteínas²⁸. La resistencia muscular a la acción de la insulina asociada al envejecimiento ha sido ampliamente estudiada ya que dicho tejido es el mayor consumidor de glucosa mediada por la hormona²⁹. Por ejemplo, Rasmussen et al³⁰ realizaron un estudio en donde exponían la musculatura de una extremidad inferior a una situación de hiperinsulinemia mediante la infusión de insulina en la arteria femoral, posteriormente determinaban el recambio proteico en voluntarios de diferentes edades. Los autores del trabajo demostraban que la hiperinsulinemia no incrementaba la síntesis proteica en los humanos de edad más avanzada como ocurría en los voluntarios jóvenes³⁰.

No obstante, no todos los autores han encontrado una clara relación entre el envejecimiento y la RI. Así, tras estudiar a 100 sujetos no obesos con edades comprendidas entre los 22 y los 69 años, Kimmerling et al³¹ no apreciaron ninguna correlación. De la misma manera, Pacini et al³² compararon a 10 sujetos jóvenes con 17 sujetos mayores de 60 años sin encontrar diferencias significativas en la acción de la insulina entre ambos grupos. Por otro lado, Bourey et al³³ han publicado que la alteración en la tolerancia hidrocarbonada no es un fenómeno generalizado entre la población de edad avanzada. Finalmente, Boden et al³⁴ concluyeron que la edad no determina la sensibilidad a la insulina en un reducido grupo de 6 pacientes analizados. Sin embargo, a pesar de estos ejemplos, los estudios más numerosos parecen confirmar una clara relación entre la edad y un incremento progresivo en la RI.

Aunque algunos trabajos indican que la edad es un factor independiente como causa de RI³⁵, la gran mayoría de los autores no encuentra dicha conexión. El mencionado estudio del grupo EGIR demostraba que la edad por sí sola explicaba el 1,1% de la variabilidad de la acción de la hormona²⁶. Por ello, aunque hay un amplio consenso sobre la relación entre edad y RI, todavía persisten las dudas sobre las causas que la determinan³⁶. El proceso fisiológico del envejecimiento se acompaña de un gran número de modificaciones metabólicas, algunas de las cuales han sido propuestas como determinantes de la intolerancia hidrocarbonada. Entre ellas cabe destacar los cambios en la composición corporal, ciertas alteraciones hormonales y el estrés oxidativo.

CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL

Tejido graso

Una de las modificaciones que más característicamente se asocia al envejecimiento es el aumento de masa grasa y la disminución de la masa no grasa. Diferentes estudios han cuantificado que el tejido adiposo prácticamente se duplica entre la tercera y la sexta década de la vida^{37,38}. Otro trabajo concluyó que el tejido adiposo aumenta de media unos 0,37 kg/año en los varones y 0,41 kg/año en las mujeres³⁹. Hughes et al⁴⁰ encontraron que la ganancia se aproxima a un 7,5% por década, mientras que Piers et al⁴¹ publicaban que, en términos absolutos, los ancianos tienen 7 kg más de grasa que los jóvenes. No obstante, resulta todavía más importante desde el punto de vista metabólico la manera en cómo se redistribuye la grasa acumulada. Durante la senescencia se aprecia una progresiva reducción del tejido adiposo de localización subcutánea y un significativo aumento de la grasa visceral abdominal, incluso en ausencia de obesidad^{42,43}. El incremento de grasa visceral es la base de la denominada obesidad central. El diagnóstico preciso de los depósitos viscerales abdominales se realiza mediante técnicas de imagen, tales como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM), aunque numerosos estudios han demostrado la adecuada correlación entre dichas técnicas y la medida del perímetro abdominal con cinta métrica⁴⁴. En los últimos años la acumulación de grasa visceral se ha convertido en el principal candidato a ser el nexo entre la RI y el envejecimiento⁴².

Kohrt et al⁴⁵ realizaron clamp euglucémico hiperinsulinémico a un grupo de 17 jóvenes (21-33 años) y a un grupo de sujetos mayores (60-72 años), analizaron las diferencias en función de la composición corporal y encontraron que el perímetro abdominal (como medida clínica de adiposidad visceral) justificaba más del 40% de la diferencia en la sensibilidad a la insulina, mientras que el factor edad explicaba tan sólo el 10-20%, y se reducía al 2% cuando se controlaba estadísticamente el efecto del perímetro abdominal. En la misma línea se encontraba el trabajo de Coon et al⁴⁶, en el cual en varones de más de 73 años de edad la sensibilidad a la insulina dependía de la distribución regional del tejido adiposo, pero no de la edad y ni siquiera de la obesidad. Más recientemente, un estudio llevado a cabo con más de 300 participantes a quienes se les realizaba una prueba de sobrecarga oral de glucosa y un estudio antropométrico llegó a la conclusión de que el empeoramiento de la sensibilidad a la insulina en individuos de mediana edad podía explicarse por el aumento de la adiposidad visceral⁴⁷. En un interesante trabajo, Bryni et al⁴⁸ realizaron clamp euglucémico hiperinsulinémico y test de tolerancia oral de glucosa en un grupo de 15 sujetos mayores de 70 años y compararon los resultados con 2 grupos de individuos jóvenes. El primero tenía una media de índice de masa corporal (IMC) inferior a 25, mientras que el segundo grupo de jóvenes presentaba unas características antropométricas simila-

res al conjunto de edad avanzada. Los resultados mostraron una reducción de la sensibilidad a la insulina en el grupo de mayores de 70 años solamente con relación al de jóvenes con bajo IMC. Además, cuando ajustaban la sensibilidad a la insulina por el perímetro abdominal, las diferencias entre los tres grupos desaparecían. Finalmente, en el estudio de regresión estadístico, el perímetro abdominal y la concentración de triglicéridos se mantenían como los únicos predictores independientes, mientras que el factor edad resultaba insignificante⁴⁸.

Así pues, la literatura científica apunta hacia una relación directa entre el aumento de grasa visceral y la RI en el envejecimiento e indica que la ganancia adiposa es la causa principal de la reducción en la tolerancia hidrocarbonada. No obstante, cabe la posibilidad de que la adiposidad central sea un simple marcador de otros cambios asociados a la edad y que no desempeñe ningún papel etiopatogénico en la pérdida de sensibilidad a la hormona. Dos trabajos experimentales han intentado esclarecer este punto. En ambos casos, la exéresis quirúrgica de grasa visceral en ratas envejecidas revertía de manera significativa la RI asociada a la edad^{49,50}. Las conclusiones indican una relación de causa efecto entre adiposidad visceral y RI. A pesar de ello, los resultados obtenidos en humanos, tras lipectomías o liposucciones, son menos concluyentes e incluso contradictorios⁵¹.

Otro de los puntos controvertidos es el mecanismo por el cual el depósito de grasa visceral determina la reducción en la efectividad de la insulina. En el momento actual hay 2 propuestas, no excluyentes, que intentan explicar la conexión: la interferencia de los ácidos grasos y el papel de las adipocitocinas.

Clásicamente, se ha venido considerando que el tejido adiposo visceral muestra un comportamiento metabólico claramente diferente de la grasa de localización subcutánea^{52,53}. Concretamente, los adipocitos abdominales presentan una mayor capacidad lipolítica^{54,55}. Ello comporta una elevada liberación de ácidos grasos libres (AGL) al torrente sanguíneo, especialmente hacia el sistema venoso portal hepático. Numerosos estudios demuestran que los AGL circulantes interfieren en la acción normal de la insulina a diferentes niveles⁵⁶⁻⁵⁸, especialmente cuando el incremento es mantenido^{59,60}. Se ha determinado que el aumento de AGL explica el 50% de la RI en los diabéticos obesos⁶¹. Investigaciones más recientes han podido comprobar que las concentraciones intracelulares de lípidos se correlacionan más positivamente con el grado de sensibilidad a la hormona^{62,63}. La captación de glucosa en las células dependientes de insulina está determinada por un transporte activo mediado por moléculas transportadoras de glucosa o GLUT en la membrana celular. La migración de los GLUT desde su localización citoplasmática hasta la superficie celular es dependiente de insulina. Así, la cantidad de GLUT en la superficie de la célula es un factor limitante de la capacidad de internalización de glucosa y, por tanto, es un elemento clave en la sensibilidad

a la insulina. Diversos autores han podido comprobar mediante estudios experimentales que el aumento de las concentraciones de lípidos en el interior de las células musculares produce una inhibición en la migración de los GLUT; éste es un mecanismo, aunque no el único, por el cual los AGL generan RI⁶⁴. Se ha propuesto un mecanismo similar para explicar la RI a nivel hepático⁶⁵⁻⁶⁸.

Sin negar el papel de los lípidos como factor determinante en la RI, en los últimos años se ha empezado a poner en duda el singular efecto lipolítico del tejido adiposo visceral como fuente del exceso de los AGL⁶⁹. Estudios experimentales parecen demostrar que la mayor parte de AGL liberados a la circulación procede, en realidad, del tejido graso subcutáneo, incluso en personas con obesidad central. Por ello, se ha empezado a buscar otras peculiaridades del tejido visceral y entre ellas el posible papel de las adipocitocinas.

Adipocitocinas

Las células adipocíticas producen y segregan diferentes sustancias que han demostrado desempeñar un papel esencial en la homeostasis energética y que en su conjunto reciben el nombre de adipocitocinas. De entre todas ellas, la leptina, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la adiponectina han sido implicadas en la RI. Además, numerosos estudios han demostrado que las diferentes localizaciones anatómicas del tejido graso expresan estas sustancias de manera diferenciada.

La leptina es una citocina producto del gen *ob*⁷⁰ y elaborada por las células adiposas. Se trata de la sustancia, junto con la insulina, más importante en la regulación del balance energético^{71,72}. Sus concentraciones plasmáticas reflejan la cantidad de tejido adiposo. El aumento de masa grasa incrementa las concentraciones de leptina, lo que motiva una reducción de la ingesta alimentaria y la potenciación del gasto energético⁷³. Por el contrario, la pérdida de tejido adiposo dispara el algoritmo de respuesta al ayuno que fomenta las conductas de incorporación de alimentos y reduce el gasto energético. La interrelación de la leptina y la insulina no es del todo bien conocida, pero todo indica que ambas moléculas mantienen una complementación distinta en sus efectos periféricos que en las acciones ejercidas en el sistema nervioso central⁷⁴. Se ha propuesto un estado de resistencia a la leptina, en paralelo a la resistencia a la insulina, en la patogenia de algunas formas de obesidad asociadas o no a diabetes mellitus⁷⁴⁻⁷⁷. Las concentraciones de leptina, además, se modifican en función de la edad. En la infancia y la pubertad se observa un incremento mantenido, para iniciar un descenso gradual, con cierto dimorfismo sexual, durante el resto de la vida⁷⁸. No obstante, no todos los trabajos confirman la correlación entre leptinemia y edad. Así, por ejemplo, Carraro et al⁷⁹, en un exhaustivo trabajo que analiza las concentraciones de la hormona en más de 200 sujetos con edades comprendidas entre los 20 y los 93 años, no encuentran modificaciones en las ci-

fras de leptina. Por el contrario, Baranowska et al⁸⁰ hallan una reducción significativa en individuos ancianos, disminución que se acentúa en sujetos centenarios. Por otro lado, algunos autores han publicado que el tejido adiposo visceral produce menos cantidad de leptina que la grasa subcutánea, especulando que ése podría ser otro factor determinante en el diferente comportamiento metabólico de los adipocitos de ambas localizaciones⁸¹.

El TNF- α es otra de las moléculas implicadas en la RI, en especial cuando ésta se asocia a obesidad. Se trata de una potente citocina producida por diversas células del sistema inmunitario. Los adipocitos maduros constituyen tanto una fuente de producción como una diana de sus acciones. En estas células la expresión de TNF- α se encuentra elevada en diferentes modelos experimentales de obesidad, incluido en humanos⁸². El TNF- α inhibe la acción de la insulina por su habilidad de inhibir el receptor de la hormona, aunque no se descartan otros posibles mecanismos⁸³. Uysal et al⁸² han demostrado que ratones de laboratorio que carecen del gen del TNF- α mantienen la sensibilidad a la insulina a pesar de inducirles una obesidad severa, lo que indica que la citocina tiene un papel clave en la RI asociada a la obesidad pero no en el desarrollo de la propia obesidad. Por otro lado, diferentes estudios relacionan ciertos polimorfismos del gen del TNF- α con diversos parámetros característicos de la RI, como la dislipemia, la HTA o la acumulación de grasa visceral⁸⁴. No obstante, no parece que haya diferencias en cuanto a la expresión de la molécula entre el tejido adiposo abdominal y el subcutáneo⁸¹. El envejecimiento se acompaña de un estado proinflamatorio constatado por la elevación de ciertas citocinas, entre ellas TNF- α ⁸⁵, por ello se ha indicado que en la senescencia, como en la obesidad, la RI podría estar íntimamente relacionada con la acción de TNF- α ⁸⁶. Más aún, se ha propuesto que el incremento de la actividad proinflamatoria se encuentra indefectiblemente unido a la reducción de la sensibilidad a la hormona⁸⁷. En un estudio dirigido específicamente a analizar el papel de TNF- α en la RI asociada al envejecimiento, Pao-
lisso et al⁸⁸ encontraron que las concentraciones plasmáticas de la citocina se correlacionaban positivamente con el aumento de edad y negativamente con la acción de la hormona.

Por último, la adiponectina es una proteína claramente sensibilizadora de la acción de la insulina, con efectos antiaterogénicos y antiinflamatorios. Se trata de una molécula producida exclusivamente por los adipocitos. Aunque su papel fisiológico es bastante desconocido, recientemente se ha visto que puede ejercer una función importante en la regulación de la homeostasis energética⁸⁹, especialmente en situaciones de escasez alimentaria⁹⁰. El interés clínico radica en su demostrado efecto sensibilizador de la insulina. En ratones obesos se ha podido comprobar que reduce la RI al disminuir el contenido de triglicéridos del músculo y el hígado⁹¹. Tanto el tejido adiposo subcutáneo como el visceral producen adiponectina, aunque parece que este último es el que

interviene de manera más directa en la conexión de la adipocitocina con la insulina⁹². Así, en la obesidad central se aprecia una paradójica reducción de la adiponectina circulante^{93,94}. Por otro lado, la insulina y otros fármacos sensibilizadores de la acción de la hormona influyen preferentemente en la producción de origen visceral, pero no subcutánea, de la molécula⁹⁵, lo que demuestra una vez más las diferencias metabólicas existentes entre ambas reservas grasas. La mayoría de los estudios detectan un aumento progresivo de las concentraciones plasmáticas de adiponectina en función de la edad^{96,97}. Aunque el hallazgo parece sorprendente, ya que el incremento debería favorecer la sensibilidad a la insulina, también se ha comprobado que en la senescencia se mantiene la correlación inversa entre las concentraciones de la sustancia y la RI⁹⁸.

Sarcopenia

Junto al aumento de tejido adiposo, otro de los hallazgos característicos de la senescencia es la pérdida de masa muscular, fenómeno conocido como sarcopenia⁹⁹. La causa de la reducción muscular no es bien conocida aunque se ha postulado que se debería a una alteración de la respuesta del miocito a diferentes factores anabólicos¹⁰⁰, incluida una disminución de su sensibilidad a la insulina¹⁰¹. El resultado neto final es una desregulación en el recambio proteico del tejido muscular¹⁰².

La sarcopenia relacionada con el envejecimiento comporta una serie de cambios metabólicos profundos, entre los cuales destaca una progresiva disminución del metabolismo basal por la pérdida de tejido no graso¹⁰³. Además, la reducción de masa muscular es la causa principal de la fragilidad y de la limitación de la movilidad, rasgos característicos de las personas de edad más avanzada¹⁰⁴. La progresiva limitación de la actividad física que ello comporta se ha implicado en la propia etiopatogenia de la RI¹⁰⁵. Así, nos encontramos en un círculo vicioso en el cual la RI aparece como agente causal de la sarcopenia y ésta, al interferir con la capacidad para la práctica del ejercicio, empeora la RI. La relación entre actividad física y sensibilidad a la insulina parece indudable, a la vista de los numerosos trabajos publicados que demuestran que un aumento de actividad mejora de manera significativa la acción de la hormona¹⁰⁵. Por ejemplo, Ferrara et al¹⁰⁶ han demostrado mediante técnica de clamp euglicémico hiperinsulinémico que la sensibilidad a la insulina se eleva en un 20-25% tras un programa de ejercicio moderado en un grupo de sujetos con una edad media de 63 años. Por su parte, Hays et al¹⁰⁷ llegan a resultados similares en una publicación reciente. Por otro lado, O'Leary et al¹⁰⁸, en un estudio realizado en sujetos obesos mayores de 60 años, concluyen que la mejoría de la RI en relación con la actividad física es debida a la disminución de la grasa abdominal, mientras que no detectan cambios en el compartimento no graso. Contrariamente, Stewart et al¹⁰⁹ asocian la ganancia de sensibilidad no sólo a la reducción de la

masa visceral sino también a una recuperación del tejido muscular.

Por último, cabe destacar que los cambios descritos en la composición corporal han sido atribuidos a las modificaciones hormonales que se aprecian en el envejecimiento^{110,111}. Así, por ejemplo, se ha podido comprobar en mujeres que tras la menopausia se produce un incremento significativo del tejido adiposo¹¹² o que la reducción relativa en las concentraciones de testosterona en varones se asocia a una pérdida de masa muscular y una ganancia de masa grasa¹¹³.

ESTRÉS OXIDATIVO Y FUNCIÓN MITOCONDRIAL

La gran mayoría de los trabajos que analizan las causas de la RI se realizan en pacientes obesos o afectados de diabetes mellitus tipo 2. Es posible que los hallazgos en estos casos no sean del todo extrapolables a otras circunstancias. Por ejemplo, los estudios llevados a cabo específicamente en la RI asociada a la senescencia coinciden en el hecho de que la sensibilidad hepática a la hormona no se encuentra tan reducida como sucede en otras situaciones^{114,115}.

El proceso de envejecer está íntimamente ligado al fenómeno del estrés oxidativo, es decir a un aumento progresivo de subproductos derivados del O₂ generados durante la respiración mitocondrial¹¹⁶. El aumento de estas sustancias (especialmente de radicales libres) se encuentra implicado en un gran número de alteraciones relacionadas con la vejez y por ello la teoría del estrés oxidativo se postula como una de las propuestas más plausibles para explicar el fenómeno de la senescencia^{117,118}. Una de las alteraciones producidas por los radicales libres es la reducción en la actividad de la propia mitocondria¹¹⁹⁻¹²². Recientemente, se han encontrado numerosos indicios que relacionan la función mitocondrial con la RI^{62,123}. La degradación de los ácidos grasos intracelulares tiene lugar precisamente en la mitocondria, por ello la función de este orgánulo es un elemento clave en la regulación de la concentración de lípidos del interior de la célula¹²⁴. Petersen et al¹²⁵ han determinado que la fosforilación oxidativa mitocondrial en los ancianos se encuentra reducida en un 40%, mientras que Short et al¹²⁶ han cuantificado la velocidad de reducción de la producción de ATP mitocondrial en el músculo en un 8% por década. Así, la pérdida de actividad de la mitocondria produce una menor capacidad de oxidación de las grasas y con ello un aumento de lípidos intracelulares, un fenómeno que, como hemos visto, es considerado como causante de RI. De esta manera, en el envejecimiento la RI podría estar determinada por la suma de un mayor aporte de AGL (debido al incremento de grasa visceral) y de una menor depuración de estos lípidos en el interior celular (por la pérdida de efectividad mitocondrial). Por otro lado, también se ha podido comprobar que la insulina incrementa la actividad de la mitocondria en el músculo esquelético¹²⁷. Por ello, queda

por dilucidar si la RI es la causa de la reducción de la actividad de la mitocondria o ésta es la determinante de la RI. Actualmente se cree que ambas afirmaciones son ciertas y que se crea otro círculo vicioso que potencia la insensibilidad celular a la acción de la hormona. Finalmente, algunos autores demuestran una relación de causalidad entre los radicales libres del estrés oxidativo y la sensibilidad a la insulina en estudios experimentales y en pacientes obesos y diabéticos¹²⁸⁻¹³⁰, e incluso se ha propuesto que los radicales libres pueden ser moléculas facilitadoras de la actividad de la insulina¹³¹.

En resumen, la RI observada en el envejecimiento puede responder a numerosas causas aunque queda por cuantificar la contribución específica de cada una de ellas. Como se ha insinuado anteriormente, la reducción a la tolerancia de los hidratos de carbono puede ser resumida como un remodelado metabólico propio de la edad y sólo en función de que el remodelado sea más o menos adecuado nos encontraremos con diferentes grados de intolerancia, algunos de los cuales acabarán dando una traducción clínica patológica¹³².

PERSPECTIVA EVOLUTIVA

No existe ninguna duda de que la capacidad de adaptación de la respuesta homeostática supone una ventaja en la supervivencia¹³³. El envejecimiento se acompaña de cambios en esa respuesta que determinan una profunda transformación en el metabolismo energético¹³⁴. Así, aparte de la citada modificación en la composición corporal y de la actividad física, se aprecia también una reducción en el índice metabólico basal^{41,135}, e incluso un estado fisiológico de anorexia que ocasiona una menor ingesta de nutrientes¹³⁶. Además, como hemos visto, el envejecimiento se asocia a un progresivo desarrollo de RI que afecta a todos los procesos metabólicos mediados por la hormona, como la captación de glucosa en tejidos periféricos, la inhibición de la lipólisis y el control de la producción hepática de glucosa. No obstante, resulta difícil poder precisar con exactitud la repercusión en cada uno de estos procesos. La insulina es una hormona con múltiples efectos en diferentes rutas metabólicas y en todo tipo de tejidos. La intensidad de la RI puede no ser la misma para cada una de esas funciones. Teniendo en cuenta el elevado pleiotropismo se ha calculado que existen más de mil teóricas combinaciones de moléculas relacionadas con la hormona que pueden verse afectadas en la RI, y que dan distintos fenotipos metabólicos¹³⁷. Por otro lado, está también la evidencia de que la RI puede repercutir de forma diferente y selectiva según el tejido en el cual actúe. En animales transgénicos, se ha podido comprobar que la resistencia aislada y total en el músculo produce un incremento del tejido adiposo pero no genera intolerancia hidrocarbonada, mientras que esa misma resistencia aislada y total en el tejido graso produce una sorprendente mejoría en la homeostasis de la glucosa y de los lípidos¹³⁷. Además, los ratones con RI adiposa son

un 18% más longevos que la media de su especie¹³⁷. En este mismo sentido resulta interesante resaltar que la cantidad de tejido adiposo visceral, y la RI asociada, es un factor determinante en la longevidad en distintas especies estudiadas¹³⁸⁻¹⁴⁰. Así, en función de los tejidos y las rutas afectadas, el fenotipo final de la RI será diferente y es posible que dicho fenotipo sea característico para cada una de las múltiples condiciones que se acompañan de resistencia. Por ejemplo, se ha visto que hay un mecanismo específico en el caso del embarazo¹⁴¹. Bryni et al¹⁴² han demostrado que la reducción a la sensibilidad de la insulina asociada al envejecimiento afecta de manera predominante al metabolismo no oxidativo de la glucosa, mientras que el metabolismo oxidativo no muestra diferencias significativas con relación a la población más joven. Por todo ello, se desprende que la RI no es un fenómeno negativo per se y que puede tratarse de una estrategia evolutiva.

Desde el punto de vista de la evolución se han formulado diferentes propuestas para explicar la finalidad del envejecimiento y de las adaptaciones metabólicas que la acompañan. En este sentido, se ha indicado que la RI podría ser un mecanismo compensatorio en situaciones de aporte excesivo de sustratos energéticos, con la finalidad de proteger a la célula de la elevada captación de AGL o glucosa y el potencial daño que supondría el estrés oxidativo, generado por la mitocondria, ante ese elevado suministro de materia prima¹²⁸. Otros autores identifican la presencia genérica de la RI con su posible utilidad como mecanismo adaptativo a situaciones cíclicas de escasez de alimentos¹⁰, a los cambios en el ambiente nutricional en la evolución de los homínidos¹¹, a una optimización del sistema inmunitario¹² e incluso como fenómeno que garantiza la estabilidad del peso corporal¹⁴³.

De todo ello se desprende que la situación específica de RI asociada al envejecimiento podría formar parte del fenotipo especial con relación a la homeostasis energética propia de esta fase de la vida. La biología evolutiva intenta determinar cuáles pueden ser las ventajas de ese fenotipo general, aunque en el momento actual no hay consenso al respecto. A grandes rasgos, las numerosas propuestas teóricas sobre el significado del envejecimiento y sus consecuencias giran en torno a 2 posiciones totalmente polarizadas^{144,145}. Por un lado, en lo que podríamos catalogar como la opción oficial, diferentes autores concluyen que la senescencia no es fruto de ninguna estrategia planificada por la selección natural, sino un conjunto de efectos estocásticos o simplemente secundarios a otros fenómenos activamente seleccionados^{146,147}. Por otro lado, cada vez es más evidente que el envejecimiento es un proceso genéticamente programado y, como tal, no puede tratarse sino del resultado de la selección natural^{148,149}. Aunque el debate no está cerrado, hay un acuerdo unánime en que es necesario entender las bases moleculares de los cambios fisiológicos para ser capaces de esclarecer, en un futuro próximo, su razón evolutiva. Para ello, es fundamental poder diferenciar los hallazgos

que caracterizan el «envejecimiento normal» de aquellos que lideran el «envejecimiento patológico». En este sentido, la teoría de que la RI de la senescencia se relaciona indefectiblemente con el síndrome metabólico y la diabetes mellitus resulta demasiado simplista. Por tanto, cabría hacer un esfuerzo para delimitar exactamente la finalidad y la repercusión reales de la reducción de la sensibilidad a la insulina asociada a la edad.

BIBLIOGRAFÍA

- Himsworth H. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet*. 1936;1:127-30.
- Yalow R, Berson S. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest*. 1960;39:1157-75.
- Lebovitz H. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109:S135-48.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
- Leslie B. Metabolic syndrome: historical perspective. *Am J Med Sci*. 2005;330:264-8.
- Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw J. Metabolic syndrome — a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23:469-80.
- Koffler M, Ramirez L, Raskin P. Insulin resistance and diabetes, mechanism and possible intervention. *Diabetes Res Clin Pract*. 1989;7:83-98.
- Wallace T, Matthews D. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med*. 2002;19:527-34.
- Reaven GM. Why syndrome X? From Harold Himsworth to the insulin resistance syndrome. *Cell Metab*. 2005;1:9-14.
- Wendorf M, Goldfine I. Excavation of the "thrifty" genotype. *Diabetes*. 1991;40:161-5.
- Brand Miller J, Colagiuri S. The carnivore connection: dietary carbohydrate in the evolution of NIDDM. *Diabetologia*. 1994;37:1280-6.
- Fernández-Real J, Ricart W. Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness. *Diabetologia*. 1999;42:1367-74.
- Shafir E. Development and consequences of insulin resistance: lessons from animals with hyperinsulinaemia. *Diabetes Metab*. 1996;22:122-31.
- Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet*. 1962;14:353-62.
- Elahi D, Muller D. Carbohydrate metabolism in the elderly. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54 Suppl 3:S112-20.
- Chang A, Halter J. Aging and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284:E7-12.
- Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4426-33.
- Silverstone F, Brandfonbrener M, Shock N, Yiengst M. Age differences in the intravenous glucose tolerance tests and the response to insulin. *J Clin Invest*. 1957;36:504-14.
- Heard C, Soerjodibroto W, Frangi S, Exton-Smith A. Glucose tolerance, plasma insulin levels and insulin sensitivity in geriatric patients. *Proc Nutr Soc*. 1975;34:A86-7.
- Soerjodibroto W, Heard C, Exton-Smith A. Glucose tolerance, plasma insulin levels and insulin sensitivity in elderly patients. *Age Ageing*. 1979;8:65-74.
- Pisu E, Diana A, Lombardi A, Cassader M, Pagano G. Diurnal variations in insulin secretion and insulin sensitivity in aged subjects. *Acta Diabetol Lat*. 1980;17:153-60.
- Rowe J, Minaker K, Pallotta J. Characterization of the insulin resistance of aging. *J Clin Invest*. 1983;71:1581-7.
- Fink R, Kolterman O, Griffin J, Olefsky J. Mechanisms of insulin resistance in aging. *J Clin Invest*. 1983;71:1523-35.
- Chen M, Bergman R, Pacini G, Porte D. Pathogenesis of age-related glucose intolerance in man: insulin resistance and decreased beta-cell function. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60:13-20.
- Elahi D, Muller D, McAloon-Dyke M, Tobin J, Andres R. The effect of age on insulin response and glucose utilization during four hyperglycemic plateaus. *Exp Gerontol*. 1993;28:393-409.

26. Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U. Insulin action and age. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes*. 1996;45:947-53.
27. Basu R, Breda E, Oberg A, Powell C, Dalla Man Ch, Basu A, et al. Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance. Contribution of alterations in insulin secretion, action, and clearance. *Diabetes*. 2003;52:1738-48.
28. Chevalier S, Gougeon R, Choong N, Lamarche M, Morais J. Influence of adiposity in the blunted whole-body protein anabolic response to insulin with aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61A:156-64.
29. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106:473-81.
30. Rasmussen B, Fujita A, Wolfe RR, Mittendorfer B, Roy M, Rowe VL, et al. Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging. *FASEB J*. 2003;20:768-9.
31. Kimmerling G, Javorski W, Reaven GM. Aging and insulin resistance in a group of nonobese male volunteers. *J Am Geriatr Soc*. 1977;25:349-53.
32. Pacini G, Valerio A, Beccaro F, Nosadini R, Cobelli C, Crepaldi G. Insulin sensitivity and beta-cell responsiveness are not decreased in elderly subjects with normal OGTT. *J Am Geriatr Soc*. 1988;36:317-23.
33. Bourey R, Kohrt W, Kirwan J, Staten M, King D, Holloszy J. Relationship between glucose tolerance and glucose-stimulated insulin response in 65-years-olds. *J Gerontol*. 1993;48:M122-7.
34. Boden G, Chen X, DeSantis R, Kendrick Z. Effects of age and body fat on insulin resistance in healthy men. *Diabetes Care*. 1993;16:728-33.
35. Shimokata H, Muller D, Fleg J, Sorkin J, Ziemba A, Andres R. Age as independent determinant of glucose tolerance. *Diabetes*. 1991;40:144-51.
36. Paolisso G, Tagliamonte M, Rizzo M, Giugliano D. Advancing age and insulin resistance: new facts about an ancient history. *Eur J Clin Invest*. 1990;29:758-69.
37. Perissinotto E, Pisent C, Sergi G, Grigoletto F, Enzi G. Anthropometric measurements in the elderly: age and gender differences. *Br J Nutr*. 2002;87:177-86.
38. Roberts SB, Dallal GE. effects of age on energy balance. *Am J Clin Nutr*. 1998;68 Suppl:S975-9.
39. Guo SS, Zeller C, Chumlea WC, Siervogel RM. Aging, body composition, and lifestyle: the Fels longitudinal study. *Am J Clin Nutr*. 1999;70:405-11.
40. Hughes VA, Frontera WR, Roubenoff R, Evans WJ, Fiatarone Singh MA. Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:473-81.
41. Piers LS, Soares MJ, McCormack LM, O'Dea K. Is there evidence for an age-related reduction in metabolic rate? *J Appl Physiol*. 1998;85:2196-204.
42. Beaufrère B, Morio B. Fat and protein redistribution with aging: metabolic considerations. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54 Suppl 3:S48-53.
43. DeNino WF, Tchernof AT, Dionne IJ, Toth MJ, Ades PA, Sites CK, et al. Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women. *Diabetes Care*. 2001;24:925-32.
44. Seidell J, Visscher T. Body weight and weight change and their health implications for the elderly. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54 Suppl 3:S33-9.
45. Kohrt W, Kirwan J, Staten M, Bourey R, King D, Holloszy J. Insulin resistance in aging is related to abdominal obesity. *Diabetes*. 1993;42:273-81.
46. Coon P, Rogus E, Drinkwater D, Muller D, Goldberg A. Role of body fat distribution in the decline in insulin sensitivity and glucose tolerance with age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75:1125-32.
47. Imbeault P, Prins JB, Stolic M, Russell AW, O'Moore-Sullivan T, Després JP, et al. Aging per se does not influence glucose homeostasis. *Diabetes Care*. 2003;26:480-4.
48. Bryni B, Jenssen T, Olafsen K, Eikrem J. Age or waist as determinant of insulin action? *Metabolism*. 2003;52:850-7.
49. Barzilai N, Gupta G. Interaction between aging and syndrome X: new insights on the pathophysiology of fat distribution. *Ann NY Acad Sci*. 1999;892:58-72.
50. Gabriely I, Hui Ma X, Man Yang X, Atzmon G, Rajala MW, Berg AH, et al. Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging. An adipokine-mediated process? *Diabetes*. 2002;51:2951-8.
51. Esposito K, Giugliano G, Scuderi N, Giugliano D. Role of adipokines in the obesity-inflammation relationship: the effect of fat removal. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118:1048-57.
52. Giorgino F, Laviola L, Eriksson J. Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from in vivo and in vitro studies. *Acta Physiol Scand*. 2005;183:13-30.
53. Laviola L, Perrini S, Cignarelli A, Natalicchio A, Leonardini A, De Stefano F, et al. Insulin signaling in human visceral and subcutaneous adipose tissue in vivo. *Diabetes*. 2006;55:952-61.
54. Jensen MD. Health consequences of fat distribution. *Horm Res*. 1997;48 Suppl 5:88-92.
55. Yamashita S, Nakamura T, Shimomura I, Nishida M, Yoshida S, Kotani K, et al. Insulin resistance and body fat distribution. *Diabetes Care*. 1996;19:287-91.
56. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*. 1997;46:3-10.
57. Kelley D, Williams K, Price J, McKolanis T, Goodpaster B, Thaete F. Plasma fatty acids, adiposity, and variance of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5412-9.
58. Kovacs P, Stumvoll M. Fatty acids and insulin resistance in muscle and liver. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19:625-35.
59. Carpentier A, Mittelman S, Lamarche B, Bergman R, Giacca A, Lewis G. Acute enhancement of insulin secretion by FFA in humans is lost with prolonged FFA elevation. *Am J Physiol*. 1999;276:E1055-66.
60. Hirabara S, Silveira L, Abdulkader F, Carvalho C, Procopio J, Curi R. Time-dependent effects of fatty acids on skeletal muscle metabolism. *J Cell Physiol*. 2007;210:7-15.
61. Boden G. Interaction between free fatty acids and glucose metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002;5:545-9.
62. Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *Am J Med*. 2006;119:S10-6.
63. Boden G, Lebed B, Schatz M, Homko C, Lemieux S. Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects. *Diabetes*. 2001;50:1612-7.
64. Boden G. Fatty acid-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle and liver. *Curr Diab Rep*. 2006;6:177-81.
65. Arner P. Insulin resistance in type 2 diabetes: role of fatty acids. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18 Suppl 2:S5-9.
66. Boden G, Cheung P, Stein T, Kresge K, Mozzoli M. FFA cause hepatic insulin resistance by inhibiting insulin suppression of glycogenolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283:E12-9.
67. Kabir M, Catalano K, Ananthnarayan S, Kim SP, Van Citters GW, Dea MK, et al. Molecular evidence supporting the portal theory: a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288:E454-61.
68. Lam T, Carpentier A, Lewis G, Van der Werve G, Fantus I, Giacca A. Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284:E863-73.
69. Jensen MD. Is visceral fat involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome? *Obesity*. 2006;14 Suppl 1:S20-4.
70. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372:425-32.
71. Flier JS. What's in a name? in search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1407-13.
72. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395:763-70.
73. Bray GA, York DA. Leptin and clinical medicine: a new piece in the puzzle of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2771-6.
74. Porte D, Seeley RJ, Woods SC, Baskin DG, Figlewicz D, Schwartz MW. Obesity, diabetes and the central nervous system. *Diabetologia*. 1998;41:863-81.
75. Caro JF, Kolaczynski J, Nycze MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*. 1996;348:159-61.
76. Lönnqvist F, Nordfors L, Schalling M. Leptin and its potential role in human obesity. *J Intern Med*. 1999;245:643-52.
77. Carraro R, Ruiz-Torres A. Mecanismos que aceleran el envejecimiento: relación de la resistencia a la leptina con la insulínica. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2005;40:178-83.
78. Mann DR, Johnson OK, Gimpel T, Castracane VD. Changes in circulating leptin, leptin receptor, and gonadal hormones from infancy until advanced age in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3339-45.
79. Carraro R, Ruiz-Torres A. Relationship of serum leptin concentration with age, gender, and biomedical parameters in healthy, non-obese subjects. *Arch Gerontol Geriatr*. 2006;43:301-12.
80. Baranowska B, Wolinska-Witort E, Baranowska-Bik A, Martynska L, Chmielewska M. Evaluation of neuroendocrine status in longevity. *Neurobiol Aging*. 2007;28:774-83.

81. Wajchenberg B, Giannella-Neto D, Da Silva M, Santos R. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Horm Metab Res*. 2002;34:616-21.
82. Uysal K, Wiesbrock S, Marino M, Hotamisligil G. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature*. 1997;389:610-4.
83. Hotamisligil G. The role of TNF α and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med*. 1999;245:621-5.
84. Fernández-Real J. Genetic predisposition to low-grade inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2006;8:55-66.
85. Rink L, Cakman I, Kirchner H. Altered cytokine production in the elderly. *Mech Ageing Dev*. 1998;102:199-209.
86. Bruunsgaard H. Effects of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in elderly populations. *Eur Cytokine Netw*. 2002;13:389-91.
87. Fernández-Real J, Ricart W. El aumento de la actividad proinflamatoria es consustancial a la resistencia a la insulina. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:185-9.
88. Paolisso G, Rizzo MR, Mazziotti G, Tagliamonte MR, Gambardella A, Rotondi M, et al. Advancing age and insulin resistance: role of plasma tumor necrosis factor- α . *Am J Physiol*. 1998;275:E294-9.
89. Ruige J, Ballaux D, Funahashi T, Mertens I, Matsuzawa Y, Van Gaal L. Resting metabolic rate is an important predictor of serum adiponectin concentrations: potential implications for obesity-related disorders. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:21-5.
90. Saito K, Arata S, Hosono T, Sano Y, Takahashi K, Choi-Miura NH, et al. Adiponectin plays an important role in efficient energy usage under energy shortage. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1761:709-16.
91. Chiba T, Yamaza H, Higami Y, Shimokawa I. Anti-aging effects of caloric restriction: involvement of neuroendocrine adaptation by peripheral signaling. *Microsc Res Tech*. 2002;59:317-24.
92. Furler S, Gan S, Poynten A, Chisholm D, Campbell L, Kriketos A. Relationship of adiponectin with insulin sensitivity in humans, independent of lipid availability. *Obesity*. 2006;14:228-34.
93. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci*. 2006;110:267-78.
94. Staiger H, Tschritter O, Machann J, Thamer C, Fritsche A, Maerker E, et al. Relationship of serum adiponectin and leptin concentrations with body fat distribution in humans. *Obes Res*. 2003;11:368-72.
95. Motoshima H, Wu X, Sinha MK, Hardy VE, Rosato EL, Barbot DJ, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5662-7.
96. Isoe T, Saitoh S, Takagi S, Takeuchi H, Chiba Y, Katoh N, et al. Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study. *Eur J Endocrinol*. 2005;153:91-8.
97. Miles E, Rees D, Banerjee T, Cazzola R, Lewis S, Wood R, et al. Age-related increases in circulating inflammatory markers in men are independent of BMI, blood pressure and blood lipid concentrations. *Atherosclerosis*. 2006. doi:10.106/j.atherosclerosis.2006.11.002 [versión electrónica].
98. Zoico E, Di Francesco V, Mazzali G, Vettor R, Fantin F, Bissoli L, et al. Adipocytokines, fat distribution, and insulin resistance in elderly men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:M935-9.
99. Evans WJ. What is sarcopenia? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995;50 Spec: 5-8.
100. Fujita S, Volpi E. Amino acids and muscle loss with aging. *J Nutr*. 2006;136 Suppl 1:S277-80.
101. Volpi E, Nazemi R, Fujita S. Muscle tissue changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7:405-10.
102. Attaix D, Mosoni L, Dardevet D, Combaret L, Mirand P, Grizard J. Altered responses in skeletal muscle protein turnover during aging in anabolic and catabolic periods. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37:1962-73.
103. Karakelides H, Sreekumaran N. Sarcopenia of aging and its metabolic impact. *Curr Top Dev Biol*. 2005;68:123-48.
104. Vanitallie T. Frailty in the elderly: contributions of sarcopenia and visceral protein depletion. *Metabolism*. 2003;52 Suppl 2:22-6.
105. Dela F, Kjaer M. Resistance training, insulin sensitivity and muscle function in the elderly. *Essays Biochem*. 2006;42:75-88.
106. Ferrara C, Goldberg A, Ortmeyer H, Ryan A. Effects of aerobic and resistive exercise training on glucose disposal and skeletal muscle metabolism in older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61:480-7.
107. Hays N, Starling R, Sullivan D, Fluckey J, Coker R, Evans WJ. Comparison of insulin sensitivity assessment indices with euglycemic-hyperinsulinemic clamp data after a dietary and exercise intervention in older adults. *Metabolism*. 2006;55:525-32.
108. O'Leary V, Marchetti C, Krishnan R, Stetzer B, Gonzalez F, Kirwan J. Exercise-induced reversal of insulin resistance in obese elderly is associated with reduced visceral fat. *J Appl Physiol*. 2006;100:1584-9.
109. Stewart K, Bacher A, Turner K, Lim JG, Hees PS, Shapiro EP, et al. Exercise and risk factors associated with metabolic syndrome in older adults. *Am J Prev Med*. 2005;28:9-18.
110. Lamberts SWJ, Van den Beld AW, Van der Lely A-J. The endocrinology of aging. *Science*. 1997;278:419-24.
111. Lunenfeld B. Endocrinology of the aging male. *Minerva Ginecol*. 2006;58:153-70.
112. Genazzani A, Gambacciani M. Effect of climacteric transition and hormone replacement therapy on body weight and body fat distribution. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22:145-50.
113. Kohn F. Testosterone and body functions. *Aging Male*. 2006;9:183-8.
114. Broughton D, James O, Alberti K, Taylor R. Peripheral and hepatic insulin sensitivity in healthy elderly human subjects. *Eur J Clin Invest*. 1991;21:13-21.
115. Pagano G, Marens S, Scaglione L, Bononi P, Montegrosso G, Bruno A, et al. Insulin resistance shows selective metabolic and hormonal targets in the elderly. *Eur J Clin Invest*. 1996;26:650-6.
116. Davies KJA. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp*. 1995;61:1-31.
117. Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev*. 1998;78:547-81.
118. Finkel T, Holbrook N. Oxidants, oxidative stress and the biology of aging. *Nature*. 2000;408:239-47.
119. Golden TR, Melov S. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and aging. *Mech Ageing Dev*. 2001;122:1577-89.
120. Hamilton ML, Van Remmen H, Drake JA, Yang H, Mao Gou Z, Kewitt K, et al. Does oxidative damage to DNA increase with age? *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:10469-74.
121. Barja G. Relación entre el estrés oxidativo mitocondrial y la velocidad del envejecimiento. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2005;40:243-9.
122. Miquel J. Integración de teorías del envejecimiento (parte I). *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2006;41:55-63.
123. Ritz P, Berrut G. Mitochondrial function, energy expenditure, aging and insulin resistance. *Diabetes Metab*. 2005;31 Spec 2:S567-73.
124. Wiederkehr A, Wollheim C. Minireview: implication of mitochondria in insulin secretion and action. *Endocrinology*. 2006;147:2643-9.
125. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science*. 2003;300:1140-2.
126. Short KR, Bigelow ML, Kahl J, Singh R, Coenen-Schimke J, Raghavakaimal S, et al. Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:5618-23.
127. Stump CS, Short KR, Bigelow ML, Schimke JM, Nair KS. Effect of insulin on human skeletal muscle mitochondrial ATP production, protein synthesis, and mRNA transcripts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:7996-8001.
128. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24: 816-23.
129. Houstis N, Rosen E, Lander E. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*. 2006;440:944-8.
130. Urakawa H, Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Morioka K, et al. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4673-6.
131. Goldstein B, Mahadev K, Wu X. Insulin action is facilitated by insulin-stimulated reactive oxygen species with multiple potential signaling targets. *Diabetes*. 2005;54:311-21.
132. Paolisso G, Barbieri M, Bonafè M, Franceschi C. Metabolic age modeling: the lesson from centenarians. *Eur J Clin Invest*. 2000;30:888-94.
133. Gluckman PD, Hanson M. The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2004;15:183-7.
134. Roberts SB, Rosenberg I. Nutrition and aging: changes in the regulation of energy metabolism with aging. *Physiol Rev*. 2006;86:651-67.
135. Harper EJ. Changing perspectives on aging and energy requirements: aging and energy intakes in humans, dogs and cats. *J Nutr*. 1998;128: S2623-6.

136. Morley JE. Decreased food intake with aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56A Special Issue II:81-8.
137. Biddinger S, Kahn C. From mice to men: insights into the insulin resistance syndromes. *Annu Rev Physiol*. 2006;68:123-58.
138. Klötting N, Blüher M. Extended longevity and insulin signaling in adipose tissue. *Exp Gerontol*. 2005;40:878-83.
139. Picard F, Guarente L. Molecular links between aging and adipose tissue. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29:S36-9.
140. Barzilai N, Gupta G. Revisiting the role of fat mass in the life extension induced by caloric restriction. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999;54A:B89-96.
141. Barbour L, Shao J, Qiao L, Leitner W, Anderson M, Friedman JE, et al. Human placental growth hormone increases expression of the p85 regulatory unit of phosphatidylinositol 3-kinase and triggers severe insulin resistance in skeletal muscle. *Endocrinology*. 2004;145:1144-50.
142. Bryni B, Jenssen T, Olafsen K, Bendikssen A. Oxidative and nonoxidative glucose disposal in elderly vs younger men with similar and smaller body mass indices and waist circumferences. *Metabolism*. 2005;54:748-55.
143. Tremblay A, Boulé N, Doucet É, Woods S. Is the insulin resistance syndrome the price to be paid to achieve body weight stability? *Int J Obes (Lond)*. 2005;29:1295-8.
144. Balcombe N, Sinclair D. Ageing: definitions, mechanisms and the magnitude of the problem. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001;15:835-49.
145. Hughes K, Reynolds R. Evolutionary and mechanistic theories of aging. *Annu Rev Entomol*. 2005;50:421-45.
146. Kirkwood TBL. The origins of human ageing. *Phil Trans R Soc Lond B*. 1997;352:1765-72.
147. Williams GC. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution*. 1957;11:398-411.
148. Skulachev VP. Programmed death phenomena: from organelle to organism. *Ann NY Acad Sci*. 2002;959:214-37.
149. Zafon C. Ageing purpose: another thrifty genotype. *Med Hypotheses*. 2003;61:482-5.