

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA



Facultad de Medicina

Departamento de Farmacología

TESIS DOCTORAL

**PAPEL DE LA VITAMINA D Y SU RECEPTOR (VDR) EN TEJIDO ADIPOSO Y SU
RELACIÓN CON EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO**

Araceli Muñoz Garach

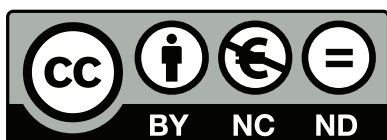
Málaga, 2014



**Publicaciones y
Divulgación Científica**

AUTOR: Araceli Muñoz Garach

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:

Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

El trabajo de investigación que se expone en esta Memoria Doctoral con título “Papel de la Vitamina D y su receptor (VDR) en tejido adiposo y su relación con el metabolismo de los hidratos de carbono”; ha sido realizado en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, por D^a Araceli E. Muñoz Garach, bajo la dirección del Dr. Francisco José Tinahones Madueño, profesor titular de Universidad de Málaga, considerando que cumple todos los requisitos establecidos en la normativa vigente para su presentación y defensa pública y optar así al grado de doctora.

DIRECTOR:

Fdo: Dr. Francisco José Tinahones Madueño

El trabajo de investigación que se expone en esta Memoria Doctoral con título “Papel de la Vitamina D y su receptor (VDR) en tejido adiposo y su relación con el metabolismo de los hidratos de carbono”; ha sido realizado en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, por D^a Araceli E. Muñoz Garach, bajo la dirección del Dr. Diego José Fernández García, doctor por la Universidad de Granada en 2007, considerando que cumple todos los requisitos establecidos en la normativa vigente para su presentación y defensa pública y optar así al grado de doctora.

DIRECTOR:

Fdo: Dr. Diego José Fernández García

“Success is the sum of small efforts repeated day in
and day out”

Robert Collier

American writer

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Francisco Tinahones por ser un gran médico e investigador; por su energía y estímulo para lograr superarme.

Al Dr. Diego Fernández, por ser mi primer contacto en Málaga, por su ayuda científica y apoyo en la realización de esta tesis.

A los Dres Jorge García Alemán y José Manuel García Almeida por todo lo aprendido más allá de la Endocrinología en estos años.

A las Dras Isabel Mancha, por enseñarme las bases de una buena historia clínica endocrinológica y a Silvia Maraver Selfa, aparte de endocrinóloga adjunta, amiga.

Al resto de médicos adjuntos, enfermeros y auxiliares del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga por todo lo aprendido y especialmente, a las residentes mis grandes compañeras durante estos 4 años.

A Carmen, Laura y María y al resto de las amigos que nunca faltan.

A Agustín, por apoyarme y animarme cada día a terminar este trabajo.

A mi padre, por trasmitirme la pasión por la Endocrinología y por iniciarme en la investigación clínica.

Y por supuesto, a mi madre, mi abuela y mi madrina; a mi hermano y al resto de mi familia.

ÍNDICE

ÍNDICE

ABREVIATURAS	15
INTRODUCCIÓN	18
1. Importancia de la Obesidad	20
1.1. Definición y Clasificación de la Obesidad	20
1.2. Prevalencia y Morbimortalidad asociada a la Obesidad	21
1.3. Síndrome plurimetabólico	24
1.4. Complicaciones relacionadas con la Obesidad	25
1.4.1. Obesidad y riesgo cardiometabólico	25
1.4.2. Obesidad y alteraciones respiratorias	28
1.4.3. Obesidad y alteraciones tumorales	28
1.4.4. Obesidad y alteraciones articulares	29
1.4.5. Obesidad y alteraciones digestivas	29
1.4.6. Obesidad y alteraciones renales	30
1.4.7. Obesidad y otras alteraciones	31
1.5. Pautas de tratamiento de la Obesidad	31
2. Tejido adiposo y adipobiología	33
2.1. Composición del tejido adiposo	33
2.2. Adipogénesis	38

2.3. Inflamación y adipogénesis	43
2.4. Papel del tejido adiposo como órgano endocrino y diana terapéutica en la obesidad	47
3. Diabetes Mellitus tipo 2	37
3.1. Definición y epidemiología	37
3.2. Fisiopatología	58
4. Vitamina D	61
4.1. Fisiopatología de la Vitamina D	61
4.2. Efectos biológicos de la Vitamina D	64
4.3. Definición del déficit de vitamina D	66
4.4. Patologías asociadas al déficit de vitamina D. Consecuencias para la salud	67
5. Relación Vitamina D, Obesidad e Insulinorresistencia	71
5.1. Obesidad, cirugía bariátrica y déficit de Vitamina D.	71
5.2. Diabetes y déficit de vitamina D.	71
5.2.1. Vitamina D y función de la célula beta	71
5.2.2. Vitamina D y sensibilidad a la insulina	72
5.2.3. Vitamina D y riesgo de Diabetes Mellitus	73
5.2.4. Vitamina D y resistencia a la insulina	73
5.3. Receptor de vitamina D. Descripción de su estructura y ubicación.	74

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	77
1. Hipótesis de trabajo	77
2. Objetivo general	77
3. Objetivos específicos	77
PACIENTES Y MÉTODOS	80
1. Pacientes	81
2. Métodos	82
2.1. Diseño del estudio	82
2.2. Variables del estudio	82
2.3. Análisis estadístico	85
RESULTADOS	87
1. Características de la población de estudio	88
1.1. Características generales	88
1.2. Parámetros antropométricos entre los subgrupos	91
1.3. Parámetros glucémicos entre los subgrupos	92
2. Citoquinas y VDR entre los subgrupos	94
3. Marcadores de metabolismo fosfocálcico	96
4. Análisis de regresión lineal múltiple	102

DISCUSIÓN	105
1. Relación entre los niveles de vitamina D y la diabetes	106
2. Papel de la Obesidad en la relación entre diabetes y déficit de vitamina D	114
3. Relación del tejido adiposo con las diferentes patologías	116
CONCLUSIONES	120
BIBLIOGRAFÍA	126
RESUMEN	136
ACTIVIDAD CIENTÍFICA	139

ABREVIATURAS

ADA	American Diabetes Association
ADSC	Adipose derived stem cells
AGL	Ácidos grasos libres
ALAT	Alanino Aminotrasferasa
AMPK	Proteín quinasa activada por AMP
ASAT	Aspartato Aminotrasferasa
ASBS	Amerian Association Bariatric Surgery
BAT	Brown adipose tissue
CART	Transcriptor regulado por cocaine y anfetamina
C1QR1	Complement component C1q receptor
CETP	Cholesteryl ester transfer protein
CO2	Dióxido de carbono
CRH	Hormona liberadoras de corticotropina
CSF-1	Colony stimulating factor 1
CXCL2	Chemokine CXC ligand 2
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
ECV	Enfermedad cardiovascular
FRC	Factores de Riesgo Cardiovascular
GABA	Ácido gammaaminobutírico
GBA	Glucemia Basal Alterada
GLP-1	Péptido similar al glucagón tipo 1
GGT	Gamma glutamil transpeptidasa
HDLc	High density lipoproteína Cholesterol
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
IDF	International Diabetes Federation
IDL	Intermediate density lipoproteína Cholesterol
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IFN	Interferón
IL	Interleuquina
IMC	Índice de masa corporal
IR	Insulinorresistencia
ITG	Intolerancia Glucosa

LDLc	Low density lipoproteína Cholesterol
MCP-1	Proteína quimioatrayente de monocitos tipo 1
MHC	Hormona concentradora de melanocitos
MSC	Mesenchymal stem cells
NOSe	Óxido nítrico sintasa endotelial
NPY	Neuropéptido Y
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno
POMC	Proopiomelanocortina
PPAR	Proliferador de PeroxisomaActivados los Receptores
PTH	Paratohormona
PUCDVD	Proteínas de unión al calcio dependiente de vitamina D
RBP-4	Retinol binding proteína 4
RCM	Riesgo Cardiometabólico
RELM	Proteínas ricas en cisteína
ROS	Especies reactivas del Nitrógeno
SAA2	Serumamiloide A2
SEEDO	Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
SM	Síndrome metabólico
TGF	Factor de crecimiento trasformante
TNF	Factor de necrosis tumoral
TRH	Hormona estimuladora de Tirotropina
TTOG	Test Tolerancia Oral Glucosa
UCP-1	Uncoupling proteína 1
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VLDLc	Very Low Density Lipoprotein Cholesterol
VDR	Receptor vitamina D
WAT	White adipose tissue
1,25-OH-D	1,25-Dihidroxivitamina D
18F-FDG	18F Fluorodesoxiglucosa
25-OH-D	25-Hidroxivitamina D

INTRODUCCIÓN

La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituyen dos entidades con importantes repercusiones sociosanitarias a nivel mundial derivadas fundamentalmente de la aparición de enfermedad cardiovascular (ECV). El déficit de vitamina D también se considera un relevante problema de salud pública. La obesidad por si misma se ha asociado al déficit de vitamina D.

En los últimos años se ha incrementado el interés por la vitamina D debido a que múltiples estudios muestran déficit de vitamina D en la población general y también en las personas con obesidad mórbida.

La relación entre la DM y la obesidad así como sus complicaciones asociadas se han considerado procesos relacionados con el déficit de vitamina D en numerosos estudios aunque no se ha llegado a establecer con claridad cuál es la relación entre estas tres entidades. En los últimos años ha despertado gran interés el estudio de los factores y mecanismos comunes entre ellas pues se sabe que la obesidad es el mayor predictor de diabetes y que la relación entre diabetes y los niveles de vitamina D puede estar influenciada por la Obesidad.

En el apartado 1, 2, 3 y 4 de la introducción describimos las características básicas de la Obesidad, del tejido adiposo, de la DM2 y de la fisiología de la vitamina D en el tejido adiposo respectivamente para finalmente en el punto 5 analizar la relación conocida hasta la fecha entre ambas enfermedades y con los niveles de vitamina D en tejido adiposo.

1. Importancia de la Obesidad

1.1. Definición y Clasificación de la Obesidad

La obesidad constituye actualmente una de las mayores epidemias del siglo XXI debido a las dimensiones adquiridas a lo largo de las últimas décadas; el incremento progresivo en la prevalencia y la aparición en edades más precoces condicionan un aumento en la morbimortalidad asociada, lo que la convierte en uno de los mayores problemas a los que se enfrentan las sociedades modernas con un fuerte impacto sobre la calidad de vida y el gasto sanitario.

Es una enfermedad metabólica crónica de origen multifactorial, que conlleva una afectación física y psíquica de la persona, que además asocia patologías que limitan la esperanza de vida. Resulta de un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético.

La característica que define esencialmente a la obesidad es el exceso de grasa corporal, lo cual supone sobrepasar el rango de normalidad establecido entre el 12-20% del peso corporal para los hombres y el 20-30% para las mujeres. Actualmente la tendencia es a definir como sujetos obesos aquellos que presentan porcentajes de grasa por encima de los valores considerados “normales” (Consenso SEEDO 2007) (1). En la práctica, se utiliza el índice de masa corporal (IMC) para determinar la obesidad de un individuo; este índice relaciona el peso corporal (expresado en kilogramos) con la talla (expresada en metros al cuadrado). La OMS y diversas sociedades científicas están de acuerdo en definir la obesidad cuando el IMC es ≥ 30 kg/m² y obesidad mórbida cuando ≥ 40 kg/m².

Según la SEEDO la clasificación actual de la Obesidad queda expuesta en la tabla adjunta.

Tabla 1. Clasificación de la SEEDO del sobrepeso y la obesidad según IMC (kg/m²).

Grado de obesidad o sobrepeso	Valores límite del IMC (kg/m ²)
Peso insuficiente	< 18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25-26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27-29,9
Obesidad tipo I	30-34,9
Obesidad tipo II	35-39,9
Obesidad tipo III o mórbida	40-49,9
Obesidad tipo IV o extrema	≥ 50

Merece la pena destacar como clasifica en 2 grupos a los sujetos con obesidad mórbida: para IMC 40-50 kg/m² (obesidad mórbida) y aquellos con IMC \geq 50 kg/m² (súperobesidad mórbida). La importancia de esta clasificación radica en las implicaciones de la técnica quirúrgica que mejor se ajuste a cada paciente. La Sociedad Americana de Cirugía Bariátrica (ASBS) incluye una categoría superior, la correspondiente a IMC > 60 kg/m².

Por su relación con el riesgo cardiovascular y el desarrollo de otras enfermedades metabólicas, también tiene interés conocer el patrón de distribución de la grasa corporal cuando el IMC es <35 kg/m², mediante la circunferencia de la cintura, para estimar el riesgo de complicaciones asociadas a la obesidad. Este parámetro es muy variable de unas poblaciones a otras pero el riesgo aumenta en varones con cintura \geq 94 cm y en mujeres \geq 80 cm y este riesgo está muy aumentado a partir de valores \geq 102 cm y \geq 88 cm respectivamente. (2)

1.2. Prevalencia y Morbi mortalidad asociada a la Obesidad

De acuerdo con los últimos datos de los que se dispone, a nivel mundial más de un billón de adultos presentan exceso de peso y, en concreto, 300 millones de ellos son obesos. La prevalencia de unos países a otros es muy variable.

En España según el último estudio realizado al respecto en población adulta (25-60 años), en el año 2000, la prevalencia de sobrepeso era del 38,5% y la de obesidad del 14,5%, esto supone que uno de cada dos sujetos adultos presenta un peso superior al recomendable. El 0,5% de la población presentaba obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m²) con una proporción significativamente más elevada de mujeres: 0,7%. Los índices ponderales y la prevalencia de obesidad aumentan con la edad en varones y en mujeres, obteniendo un valor máximo en torno a los 60 años. Además se prevé que estas cifras continúen en aumento y se estima que, si no se actúa inmediatamente, para el año 2030 el 100% de la población adulta Americana presentará obesidad, mientras que en España, hasta ese año, la población obesa aumentara en el 33% para los varones y el 37% para las mujeres. (3)

El análisis del patrón de distribución geográfica de la sobrecarga ponderal puso de manifiesto que la frecuencia de personas con obesidad era más elevada en la región noroeste, sur-sureste peninsular y en Canarias, de tal forma que las cifras de prevalencia más elevadas se observaron en Galicia, Andalucía y Canarias (*Figura 1*).

Un estudio más reciente, Di@bet.es, cuyo objetivo era conocer la prevalencia de Diabetes y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en España analizó también las tasas de Obesidad evidenciando una prevalencia de obesidad del 23,2% para aquellos sujetos con resultado normal en el TTOG, llegando a cifras cercanas al 50% para sujetos con alguna alteración en el metabolismo de la glucosa (GBA, ITG, DM).

Si además se considera obesidad abdominal (circunferencia abdominal >100 cm en hombres, > 85 cm en mujeres) la prevalencia se estimaba en 33,1% para sujetos con resultado normal en TTOG y estaban cercanos al 60% si aparecía alteración en alguna de las formas del metabolismo hidrocarbonado.(4)

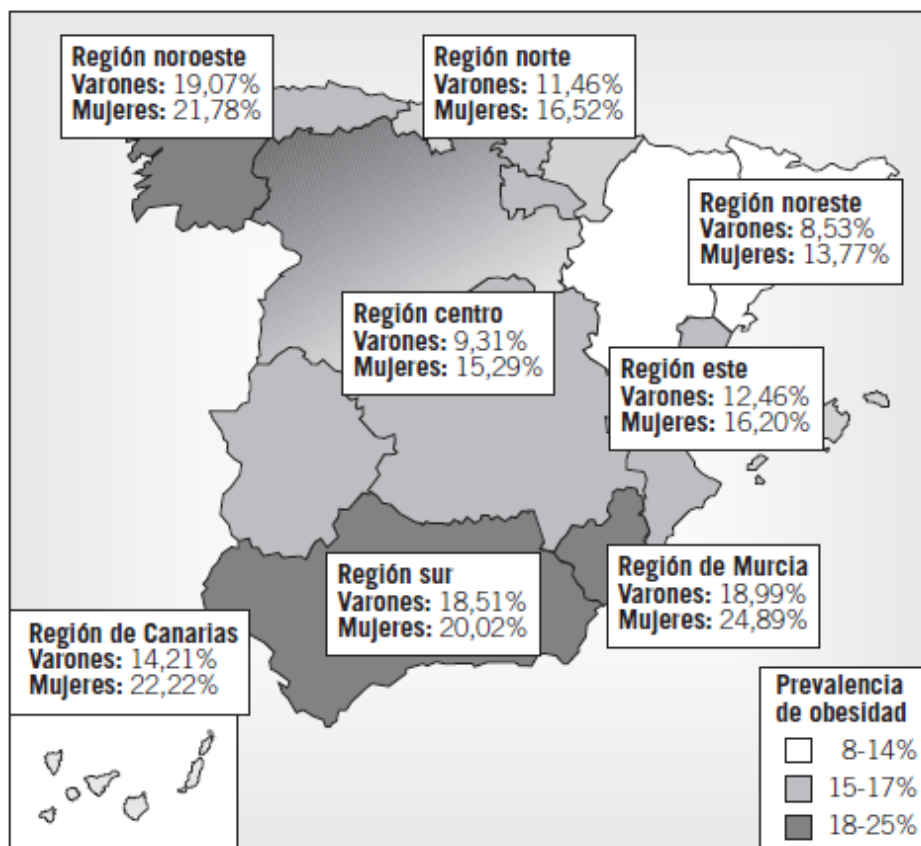


Figura 1. Distribución de la prevalencia de obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) por región geográfica y por sexo. Estudio DORICA. (Adaptado de Aranceta, ref 3)

La prevalencia de obesidad en España se sitúa en niveles más elevados que los observados en países del norte de Europa, como Dinamarca, Suecia, Países Bajos o Francia se sitúa, sin embargo, por debajo de las cifras constatadas en Estados Unidos, Canadá o Reino Unido.

Paralelamente al aumento en el riesgo de padecer otros trastornos para la salud, la obesidad tiene un efecto severo en la mortalidad. En los obesos ($IMC \geq 30\text{kg/m}^2$) aumenta entre un 50% y 100% el riesgo de muerte por cualquier causa en comparación con los individuos de peso normal de la misma edad.

Otro punto que merece la pena destacar es el coste económico de esta enfermedad; en muchos países ese coste oscila entre el 2-8% del gasto sanitario. En España, los datos del estudio Delphi lo cifran en un 6,19% del gasto sanitario.

El incremento del riesgo de mortalidad asociado a obesidad esta, en parte, asociado a las alteraciones que constituyen el denominado síndrome metabólico y que incluyen la obesidad central, de modo que, dependiendo de la distribución de la grasa, grados muy ligeros de acumulación adiposa aumentan la morbilidad cardiovascular.

Los riesgos para la salud empiezan a aumentar a partir de un IMC de 25 kg/m^2 y lo hacen de forma progresiva y desproporcionada con el incremento de peso. Por otra parte, una pérdida moderada de peso (10-15%) produce mejoras considerables en estas patologías asociadas.

La obesidad es uno de los principales factores de riesgo en el desarrollo de enfermedad coronaria, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 (más del 90% de los pacientes con diabetes tipo 2 tiene sobrepeso), dislipemias, apnea del sueño o el ictus isquémico, y también se la ha relacionado con la aparición de algunos tipos de tumores dependientes de hormonas (colon, endometrio, próstata y mama posmenopáusico). También aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad en la vesícula biliar, trastornos articulares, disfunción pulmonar, esterilidad y depresión. (5,6)

Más del 70% de los individuos obesos tienen al menos un problema de salud relacionado con su obesidad.

Los mecanismos etiopatogénicos de la obesidad no se conocen con exactitud, pero el efecto neto de tales mecanismos es una alteración del balance entre la ingesta y el gasto energético. Se acepta que los factores ambientales y los estilos de vida desempeñan un papel muy importante, a partir de un sustrato genético susceptible.

Entre los factores ambientales que se han asociado con una mayor prevalencia de obesidad hay que destacar: una ingesta elevada de grasa, por encima del 35% de las calorías diarias aportadas, un

consumo insuficiente de frutas y verduras; y un estilo de vida sedentario, con un bajo nivel de actividad física. (7)

La ingesta de alimentos se regula normalmente por mecanismos físicos, psicológicos, ambientales, hormonales y bioquímicos, que se integran en nuestro sistema nervioso central (SNC), fundamentalmente en el área hipotalámica, y llevan a determinados hábitos alimentarios que pueden desencadenar la obesidad.

1.3. Síndrome plurimetabólico

El aumento de grasa en el tejido adiposo genera obesidad y diferentes cambios metabólicos y hormonales. Uno de los problemas asociados más estudiado en la actualidad hace referencia al hiperinsulinismo y la resistencia a la acción de la insulina que acompaña a la obesidad.

El síndrome metabólico fue descrito por primera vez por Reaven (8) caracterizado por presentar, sobre la base de una predisposición genética, un estado de hiperinsulinismo que, ante determinados factores medioambientales como la sobrealimentación y el sedentarismo, van a dar paso de forma progresiva a la aparición de alteraciones como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, la dislipemia, la hipertensión, coagulopatías y otras que conducen finalmente a la aterosclerosis.

Diversos estudios indican que no sólo el exceso de tejido adiposo (obesidad), sino también su distribución, tienen importancia en la aparición de este síndrome plurimetabólico. La fuerte asociación positiva existente entre el síndrome metabólico y la distribución de grasa abdominal se debe a que un aumento de los depósitos de grasa visceral, caracterizada por ser lipolíticamente muy activa, causa liberación de ácidos grasos libres, que drenan directamente al hígado a través del sistema venoso portal, dificultando el metabolismo intrahepático de la insulina, disminuyendo su aclaramiento hepático y causando hiperinsulinemia sistemática y resistencia a la insulina. Por otro lado, los altos niveles portales de ácidos grasos libres parece ser que aumentan la producción de glucosa hepática mediante la estimulación de la gluconeogénesis, lo cual contribuye de forma significativa a la hiperglucemia basal, que de forma directa va a potenciar la secreción de insulina.

Aunque es el hígado el órgano que mayor cantidad de ácidos grasos recibe, los músculos y el páncreas también están sometidos a un flujo incrementado de ácidos grasos en la obesidad. En esta situación, el músculo esquelético disminuye su captación de glucosa, hecho que contribuye a la hiperglucemia.

El páncreas, en un principio, produce una mayor cantidad de insulina, lo que unido a la disminución del aclaramiento de esta hormona conduce a la hiperinsulinemia. Cuando esta situación persiste en el tiempo, se produce un agotamiento del páncreas y, por tanto, muy baja producción de insulina.

1.4. Complicaciones relacionadas con la Obesidad

1.4.1. Obesidad y riesgo cardiometabólico

El binomio obesidad –riesgo cardiometabólico (RCM) está ganando importancia al ser la obesidad la enfermedad crónica más prevalente en los países desarrollados. Se relacionan así una serie de factores modificables que pueden predisponer a algunos individuos a desarrollar DM-2 y enfermedad cardiovascular (ECV).

El RCM es un grupo de trastornos metabólicos que, de forma individual o en combinación, pueden incrementar el riesgo de padecer estas enfermedades. Estos factores están creciendo y a los tradicionales (hiperglucemia, hipertensión e hipercolesterolemia) habría que añadir otros como la adiposidad abdominal, la resistencia insulínica, niveles bajos de colesterol HDLc, niveles altos de triglicéridos, insulinoresistencia, inflamación (representada como niveles bajos de adiponectina o altos de PCR); todos ellos asociados al estilo de vida actual.

Estos sujetos tienen una mayor prevalencia de enfermedad subclínica vascular con respecto a los individuos con peso normal lo que incrementa su riesgo cardiovascular (*Figura 2*).

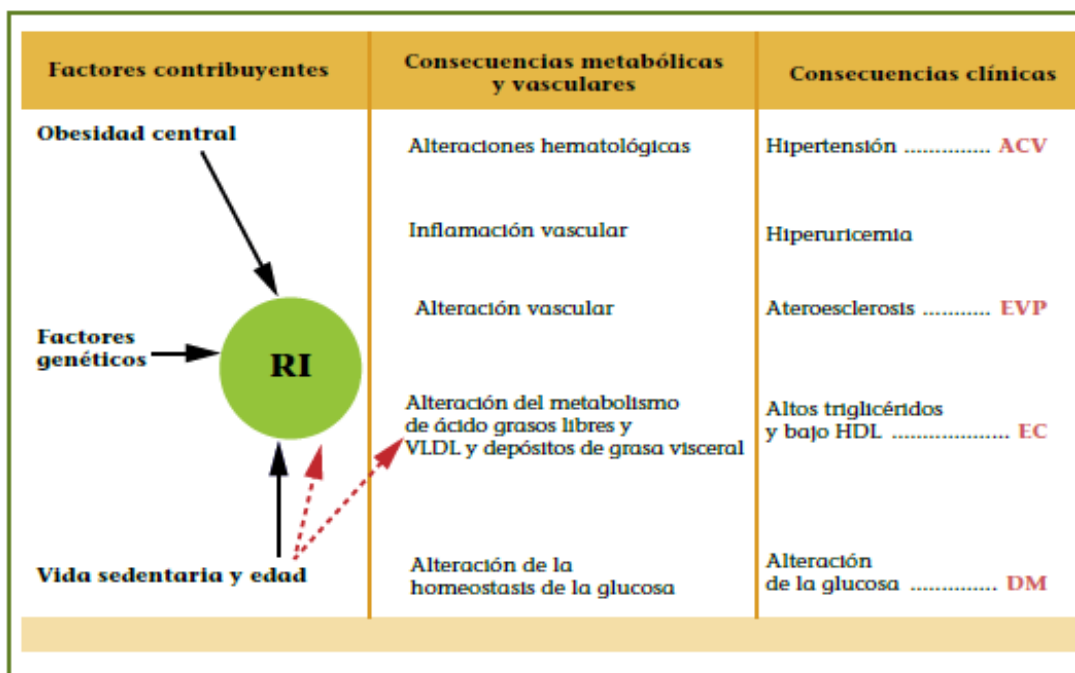


Figura 2. Factores que contribuyen a la resistencia a la insulina y sus consecuencias metabólicas, vasculares y clínicas en el paciente obeso. (Adaptado de Libro SEEDO 2013)

La obesidad consiste en una interacción sinérgica de factores de riesgo que empeoran el pronóstico vascular, más que la adición de cada uno de ellos. Como etiología común comparten la insulinorresistencia, al menos así ocurre en una importante proporción de los pacientes con obesidad. Pero el mecanismo de unión entre la resistencia a la insulina y la mayoría de los componentes de la obesidad permanece incierto. Se ha observado que la IR está estrechamente asociada con las alteraciones en el patrón lipídico, del metabolismo de la glucosa y con el estado proinflamatorio (siendo menos fuerte su relación con la hipertensión arterial y el estado protrombótico). Aunque en parte el riesgo cardiovascular asociado con la resistencia a la insulina es mediado por los FRC, está por si sola es un factor de riesgo cardiovascular independiente.

La resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo son precursores de la lesión cardiovascular en el paciente con obesidad debido a mecanismos fisiopatológicos, como son la retención de sodio, la elevación del calcio celular, la activación del sistema nervioso simpático, la hiperpolarización de la membrana, la dislipemia, la hipertensión arterial, la hipercoagulabilidad y la diabetes mellitus.

La resistencia a la insulina se considera un proceso subclínico inflamatorio, crónico y lento. Una posible explicación de esta asociación entre inflamación e IR podría ser que los mecanismos del estrés e inflamación estén activados en cada órgano dependiente de insulina, causando una resistencia a la insulina a nivel local. La inflamación aumenta inicialmente en el tejido adiposo; como

resultado, se produce una secreción de ácidos grasos libres y adipocinas, las cuales luego tienen un efecto endocrino disminuyendo la sensibilidad a la insulina en hígado y músculo.

La resistencia a la insulina sistémica es el resultado de una combinación de efectos del estrés metabólico autocrinos y paracrinos directamente sobre hígado y músculo, así como del efecto endocrino de las citocinas, adipocinas y ácidos grasos libres desde el tejido adiposo.

La evaluación clínica de las alteraciones del metabolismo en un paciente con sobrepeso u obesidad jugará un papel importante en la estratificación de su RCM, ya que la obesidad empeora el riesgo de DM2 asociado con el SM o la intolerancia a la glucosa. Dependiendo de la asociación entre la obesidad global, el depósito de grasa intraabdominal, la resistencia a la insulina, el SM y el RCV, podemos clasificar a los sujetos en obesos y no obesos, con o sin alteraciones metabólicas. Esta distinción es de gran utilidad desde el punto de vista de salud pública a la hora de definir las dianas terapéuticas en prevención de riesgo cardiovascular y metabólico. A modo de resumen se muestra la *tabla 2*.

Tabla 2. Clasificación de la Obesidad: riesgo de comorbilidad y salud.

	IMC	Riesgo de DM tipo 2, HTA y enfermedad cardiovascular		Riesgo de salud. Factores de riesgo cardiovascular y comorbilidad.
		circunferencia cintura Hombre/Mujer < 102/88 cm	≥ 102/88 cm	
Normal	18,5-24,9	-	Aumentado	<u>Muy Alto</u> : ≥1 del grupo A
Sobrepeso	25-29,9	Aumentado	Alto	
Obesidad tipo I	30-34,9	Alto	Muy Alto	
Obesidad tipo II	35-39,9	Muy Alto		<u>Alto</u> : ≥ 3 del grupo B
Obesidad tipo III	≥ 40	Extremadamente alto		

Entre las alteraciones metabólicas más importantes tenemos las anomalías lipídicas. Estas consisten en un aumento del colesterol total y de los triglicéridos. Se aprecia aumento de las partículas VLDL y LDL y un descenso en las de HDL, convirtiéndose en un perfil lipídico aterogénico.

El aumento de las cifras de colesterol total, así como en las de triglicéridos, se ha visto relacionado con un mayor riesgo de enfermedad coronaria. La clave viene por el aumento en la producción de VLDL, que está en estrecha relación con la insulinemia y el porcentaje de grasa corporal, en especial de grasa visceral. El aumento del aporte de sustratos, los ácidos grasos libres, al hígado, contribuye

también, de manera fundamental, al incremento de las VLDL , y estas, pasando por las IDL, al aumento de las LDL.

1.4.2. Obesidad y alteraciones respiratorias

Los pacientes obesos tienen un amplio abanico de alteraciones pulmonares. Es frecuente la disfunción pulmonar, en especial en posición supino. Los mecanismos de pared pulmonar se hallan alterados, con descenso de la compliance pulmonar y alteración en la musculatura respiratoria por depósito de grasa subcutánea y aumento del trabajo respiratorio. La capacidad residual funcional y el volumen de reserva espiratorio se encuentran descendidos, así como el flujo máximo espiratorio. Los pacientes obesos tienden a ventilar exclusivamente los campos aéreos superiores y, sin embargo, se hallan mejor perfundidos los campos aéreos inferiores, lo que lleva a una alteración de la ventilación-perfusión y con ello a la consiguiente hipoxemia. Además en los pacientes muy obesos aumenta fundamentalmente la hiperventilación, lo que unido a la hipoxemia, lleva a desarrollar un síndrome de Pickwick con retención de CO₂.

En pacientes obesos con hiperventilación, ocurren también apneas del sueño, en su forma obstructiva. La respiración del paciente se ve obstruida durante el sueño debido a un colapso de la vía aérea superior, lo que ocasiona que se despierte repentinamente durante la noche. Además la combinación de factores y duración en el tiempo de su obesidad, los pacientes pueden desarrollar cuadros de hipertensión pulmonar, asociado o no a cor pulmonale y con la consiguiente policitemia que se unirá a otras alteraciones de la coagulabilidad.

1.4.3. Obesidad y alteraciones tumorales

Los pacientes obesos tienen aumentado el riesgo de ciertos tumores. En general entre mujeres obesas aumenta la frecuencia de carcinoma de vesícula y vías biliares, mama (en postmenopáusicas), ovario, cérvix y endometrio. El carcinoma endometrial esta aumentado en las mujeres obesas sea cual sea el grupo de edad. Las mujeres con un sobrepeso del 40% tienen cuadruplicada la frecuencia de carcinoma endometrial. En mujeres postmenopáusicas con un sobrepeso del 40% o más la frecuencia de carcinoma de mama esta aumentada en 1,53 veces. Este aumento se refiere a mujeres postmenopáusicas porque es en ellas en donde predomina el efecto del exceso de estrógenos sintetizados en tejido graso que actúan sobre los receptores estrogénicos de la mama y este efecto no se ve antagonizado por el exceso de progesterona. En este sentido, el

exceso de masa grasa, especialmente la abdominal, más que propiamente la obesidad sería la causante de este incremento en la frecuencia.

Los varones obesos tienen mayor riesgo de cáncer de recto y próstata. El mecanismo por el que aumenta la frecuencia de cáncer de próstata es desconocido aunque en algunos casos se observan receptores de estrógenos en tejido prostático. Un sobrepeso del 20%, o mayor, aumenta en un 20-30% la frecuencia de cáncer prostático.

En ambos sexos aumenta la frecuencia de carcinoma de riñón y colon. En el caso de estos últimos, así como en el tumor de mama, es difícil distinguir si ese aumento de frecuencia depende de la dieta o de la obesidad, porque se sabe que las dietas hipercalóricas, ricas en grasas y bajas en fibra promueven su aparición.

1.4.5. Obesidad y alteraciones digestivas

La osteoartritis está significativamente aumentada en la obesidad. La que afecta a rodillas y tobillos puede ser debida al trauma asociado con el grado de exceso de peso corporal. No obstante, la aparición aumentada de osteoartritis en otras articulaciones que no soportan peso sugiere que hay otros componentes de la obesidad que alteran el cartílago y el metabolismo óseo independientemente del peso. Otras alteraciones osteoarticulares relacionadas con el exceso de peso son: Artrosis, hernias discales, gota, hiperuricemia o necrosis avascular de cabeza de fémur.

Las complicaciones osteoarticulares representan uno de los componentes más importantes de los costes económicos de la obesidad.

1.4.6. Obesidad y alteraciones renales

Las alteraciones digestivas más reconocidas son el reflujo gastroesofágico, la esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica y la colelitiasis.

En los sujetos obesos, la grasa se acumula en el citoplasma de los hepatocitos formando vesículas de triglicéridos y en ocasiones se acompaña de un infiltrado inflamatorio lobular y portal, necrosis y

abalonamiento hepatocitario con eventuales cuerpos de Mallory, fibrosis perisinusal e incluso cirrosis.

En cuanto a la esteatosis hepática de causa no alcohólica se suele diagnosticar tras el hallazgo de alteraciones analíticas (aumento de GGT sólo o asociado a aumentos de ASAT y ALAT) y ecográficas. La prevalencia en la población general se desconoce aunque podría llegar a ser del 14%. El curso en general suele ser benigno, una vez que desaparecen o mejoran los factores causales, aunque hay un porcentaje desconocido que puede progresar a cirrosis hepática. Hasta el momento no se dispone de un tratamiento eficaz. Lo ideal sería la pérdida de peso, que es difícil de lograr de forma continuada en individuos obesos. La cirugía bariátrica mejora en parte la infiltración grasa pero empeora la inflamación lobular, con lo que la evolución a cirrosis puede verse acelerada.

Sobre la colelitiasis destacar que, la producción de colesterol se relaciona linealmente con la grasa corporal, de tal manera que se sintetizan aproximadamente 20 mg de colesterol adicional por cada kilogramo extra de grasa corporal. El colesterol aumentado es excretado por la bilis. Como consecuencia, las personas con un sobrepeso del 50% muestran una probabilidad hasta 6 veces mayor de formación de cálculos. La razón es una bilis sobresaturada por una mayor excreción de colesterol. Además, esta saturación aumenta en los periodos de ayuno porque desciende la concentración de fosfolípidos y aumenta entonces la concentración relativa de colesterol, favoreciendo así la litiasis.

1.4.6. Obesidad y alteraciones renales

Las alteraciones renales que se han relacionado con la obesidad son la hipertensión arterial, litiasis, incontinencia urinaria y alguna glomerulopatía.

La hipertensión arterial unida a la obesidad puede iniciar una alteración de la función renal. El aumento del depósito de células intersticiales y de matriz extracelular entre los túbulos produce mayor presión hidrostática intersticial y reabsorción tubular de sodio. El aumento consiguiente del flujo renal y de la filtración glomerular aumenta la albuminuria y el daño renal.

En los últimos años se ha descrito la existencia de una afectación renal ligada a la obesidad y consistente en la glomerulomegalia sola o acompañada de glomérulo esclerosis. Clínicamente se asociaba a proteinuria unida o no a insuficiencia renal, con poca incidencia de síndrome nefrótico. Generalmente el curso es benigno y en general los pacientes están siendo tratados con IECA.

1.4.7. Obesidad y otras alteraciones (neurológicas, dermatológicas, ginecológicas)

En relación con las afectaciones neurológicas, se ha relacionado a la obesidad con accidentes cerebrovasculares, hipertensión intracraneal idiopática y pseudotumor cerebro.

Varios cambios en la piel se han asociado con obesidad: Estrías que reflejan la presión sobre la piel que ejercen los depósitos de grasa en expansión, acantosis nigricans, intertrigo, hirsutismo...

En el sistema reproductor de la mujer figuran entre los más importantes de aquellos relacionados con la obesidad. Son comunes las menstruaciones irregulares y frecuentes los ciclos anovulatorios. La fertilidad puede estar reducida. En mujeres gestantes la obesidad se asocia a un incremento de la frecuencia de hipertensión y toxemia gravidis, diabetes gestacional, embarazo múltiple, anemia y muerte fetal. También aumenta la duración del parto y la frecuencia de partos múltiples y partos por cesárea.

1.5. Pautas de tratamiento de la Obesidad

El tratamiento de la obesidad es difícil y los resultados a largo plazo son escasos. A ello contribuyen diversos motivos relacionados con la complejidad y cronicidad del tratamiento y la necesidad de cambios permanentes en los hábitos de vida. También contribuyen a ello la desinformación y las falsas esperanzas de los pacientes.

La obesidad requiere un tratamiento multidisciplinar y, en este sentido, en los últimos años se ha visto la necesidad de establecer protocolos y recomendaciones tanto en investigación como en valoración diagnóstico y tratamiento para un correcto manejo.

Se resumen en la siguiente tabla los consensos SEEDO 2000 y 2007, y según el IMC de los pacientes.

IMC (Kg/m ²)	Comorbilidades	Objetivos (peso)	Medidas terapéuticas
18.5-22		No justificado	<i>Consejos sobre alimentación saludable y actividad física</i>
22-24.9		No justificado, salvo en caso de aumento superior a 5kg/año y/o FRCV asociados	<i>Reforzar consejos sobre alimentación saludable</i> <i>Fomentar actividad física</i>
25.0-26.9	No FR FR* o distribución central grasa	No justificada si peso estable, distribución grasa periférica y no enf asociadas	<i>Consejos dietéticos</i> <i>Fomentar actividad física</i> <i>Controles periódicos</i>

27.0-29.9	No FR	↓ o mantener	<i>Dieta saludable + Ejercicio físico</i>
	FR	↓5-10%	<i>Dieta + Ejercicio físico + Cambio de conducta Fármacos</i>
30.0-34.9	No FR	↓5-10%	<i>Dieta + Ejercicio físico + Cambio de conducta Fármacos</i>
	FR	↓≥10%	<i>Dieta + Ejercicio físico + Cambio de conducta Fármacos</i>
35.0-39.0	No FR	↓≥10%	<i>Dieta + Ejercicio físico + Cambio de conducta Fármacos</i>
	FR	↓≥20%	<i>Dieta + Ejercicio físico + Cambio de conducta + Fármacos Cirugía</i>
≥ 40.0		↓≥30%	<i>Dieta + Ejercicio físico + Cambio de conducta + Fármacos Cirugía</i>

* Incluir dentro de FR Circunferencia abdominal (cm): Hombres ≥94 Mujeres ≥80

Tabla 3. Resumen de medidas terapéuticas adaptada Consensos SEEDO 2007 y EASO 2008.

La dieta constituye un pilar fundamental, sin cuyo soporte el tratamiento está prácticamente condenado al fracaso. El ejercicio físico de intensidad moderada (50-80% de la frecuencia cardiaca máxima teórica), sólo tendrá su importancia si se combina con la dieta.

Actualmente, las terapias que actúan sobre la obesidad están basadas en estimular las señales anorexígenas en el sistema nervioso central para suprimir el apetito o inhibir la absorción de nutrientes en el intestino. A pesar de los crecientes esfuerzos para entender la relación entre masa grasa, diabetes mellitus y factores de riesgo cardiovascular, sólo hay un número escaso de fármacos en el mercado que actúan directamente en el tejido adiposo. No puede considerarse que estos fármacos sean un tratamiento para revertir o prevenir el desarrollo de obesidad, sino para prevenir las complicaciones metabólicas de la obesidad.

Los fármacos que han demostrado en los últimos años su eficacia en la reducción del peso (orlistat, sibutramina y rimonabant) habían acreditado sus resultados en ensayos clínicos en los que los pacientes se encontraban siguiendo una dieta hipocalórica. El orlistat reduce la absorción de grasas a través de uno bloqueo de las lipasas gastrointestinales. Otros tratamientos farmacológicos tienen como diana terapéutica los receptores GLP-1 son los incretínmiméticos: exenatida y liraglutide, que aumentan hasta seis veces los niveles fisiológicos de GLP-1 y, como consecuencia, endentecen el vaciamiento gástrico e interaccionan con numerosos receptores cerebrales reduciendo el apetito y favoreciendo la reducción ponderal. (9)

La cirugía bariátrica está indicada en IMC > 40 Kg/m² o 35-40 Kg/m² con comorbilidad asociada. Dado el incremento progresivo de la obesidad grave, junto con la mejoría en los procedimientos quirúrgicos, la mayor demanda de los pacientes y la mayor sensibilidad de los médicos, conlleva que el número de pacientes con este tipo de cirugía se haya incrementado de forma marcada. La cirugía bariátrica permite obtener la pérdida de peso a través de procesos restrictivos (gastroplastia vertical anillada), de malabsorción (by-pass biliopancreático) o mixtos (by-pass gástrico), pero la mayor pérdida de peso es alcanzada principalmente por procedimientos malabsortivos o mixtos. Sin embargo, estos procedimientos también condicionan complicaciones que es necesario prevenir, evaluar y tratar.

Actualmente la cirugía bariátrica es el tratamiento más eficaz para la obesidad mórbida y sus comorbilidades.

2. Tejido adiposo y adipobiología

2.1. Composición del tejido adiposo

El tejido adiposo está compuesto por adipocitos maduros inmersos en una matriz de colágeno junto con otra serie de componentes que constituyen la fracción vascular estromal: células madre mesenquimales y preadipocitos, macrófagos, neutrófilos, linfocitos, terminales nerviosas y células endoteliales.

El tejido adiposo es capaz de producir una amplia variedad de sustancias tanto de naturaleza lipídica como factores proteicos. Se conocen como adipoquinas al conjunto de proteínas sintetizadas y secretadas por el tejido adiposo blanco (*{White adipose tissue}* WAT). Son muy diversas en cuanto a estructura química y a la función fisiológica (17,18), y muchas de ellas están relacionadas con el sistema inmunitario, incluyendo citocinas clásicas como TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-4, IL-13 y MCP-1, pudiéndose establecer un nexo entre la inflamación y la obesidad, situación en que se incrementa la secreción de adipoquinas proinflamatorias.

Las adipoquinas también incluyen proteínas que intervienen en la regulación de la ingesta y del balance energético (leptina), en la regulación de la presión sanguínea (angiotensinógeno), en la hemostasia vascular (PAI-1), en el metabolismo lipídico (RBP-4, CETP), en la homeostasis glucídica (adiponectina, resistina, visfatina), en la angiogénesis (VEGF), así como factores de crecimiento (TGF β) y proteínas de fase aguda y respuesta al estrés (haptoglobulina, *1-acid glycoprotein*).

Son muchas las adipocinas que se han descrito, con un amplio e importante papel regulador a distintos niveles fisiológicos. En la *tabla 4* se enumeran algunas de las adipocinas y su principal función descrita. Cabe señalar que esta función endocrina no es exclusiva del WAT, ya que muchos de estos factores son también sintetizados por el BAT {*Brown adipose tissue*} (10).

En la mayoría de las especies el almacén de lípidos tiene lugar en el WAT que tiene origen mesodérmico. A pesar de un mismo origen embrionario, la distribución del WAT varía según las especies. En humanos el WAT se encuentra disperso en el organismo. A nivel intraabdominal encontramos los mayores depósitos alrededor del omento (omental), del intestino (mesentérico) y de las áreas perirrenales (retroperitoneal), y a nivel subcutáneo la grasa se localiza sobre todo a nivel de las nalgas, los muslos y el abdomen. Pero además de estos depósitos mayoritarios existen otras áreas en el organismo donde encontramos WAT, distinguiendo depósitos a nivel pericardial, perivascular o periarterial, periarticular, retroorbital, intramuscular, médula ósea y cara. (11)

Actualmente se sabe que las diversas localizaciones del WAT tienen características metabólicas y endocrinas diferentes. Así, por ejemplo, el WAT de las mamas y las nalgas es muy sensible a estrógenos, el de la parte superior de la espalda y el cuello es más sensible a los glucocorticoides, el visceral (intraabdominal) tiene un perfil de secreción de adipocinas relacionado con la inflamación y diabetes tipo 2, mientras que el WAT subcutáneo muestra una menor secreción de adipocinas proinflamatorias. A nivel de WAT perivascular, distribuido ampliamente por toda la circulación arterial, se ha descrito un perfil de secreción similar al visceral, proinflamatorio. Se ha propuesto que evolutivamente el WAT perivascular (periarterial) podría haberse originado como un mecanismo fisiológico de regulación de la distribución del flujo sanguíneo postprandrial entre órganos e intraórganos; sin embargo, el exceso de WAT periarterial puede ser nocivo. Así, en condiciones de inactividad o exceso de energía estos depósitos se incrementan y, en consecuencia, hay una mayor producción de adipocinas proinflamatorias que pueden propiciar la aterosclerosis.

Adipocina	Función
Leptina	Control de la ingesta, deposición grasa, inflamación
Neuropéptido Y (NPY)	Proliferación de preadipocitos
Adiponectina , Resistina, Vfastina	Sensibilidad a la insulina, inflamación
Omentina, Vaspina	Sensibilidad a la insulina
Apelina	Homeostasis vascular (vasodilatación) ¿Sensib a la insulina?
Adipsina	Inflamación
Proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP), Lipoproteína lipasa (LPL), Lipasa sensible a las hormonas (HSL), Apolipoproteína E (ApoE), Proteína ligadora de retinol-4 (RBP-4)	Metabolismo lipídico
Angiotensinógeno, Angiotensina II, Enzima convertidora de angiotensina (ACE), Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)	Homeostasis vascular
Interleucina (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-7, IL-8,IL-10-IL-12,IL-18)	Inflamación, IL-1 metab energético, sensb insulina e ingesta
Proteína C reactiva (CRP)	Inflamación
Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)	Inflamación, sensibilidad a la insulina
Proteína quimioatrayente de monócitos-1 (MCP-1)	Incorporación de macrófagos al tejido
Molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1)	Activación de macrófagos
Factor de crecimiento del endotélio vascular (VEGF)	Angiogénesis
Factor de crecimiento transformante beta (TGF β)	Migración y adhesión celular, crecimiento y diferenc tisular
Factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (IGF-I)	Metabolismo lipídico, sensibilidad a la insulina
Factor de crecimiento nervioso (NGF)	Crecimiento y diferenciación tisular
Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)	Proliferación y diferenciación, angiogénesis
Prostaglandina E2, Prostaglandina I2	Homeostasis vascular, inflamación

Tabla 4. Adipocinas secretadas por el tejido adiposo blanco y función fisiológica.

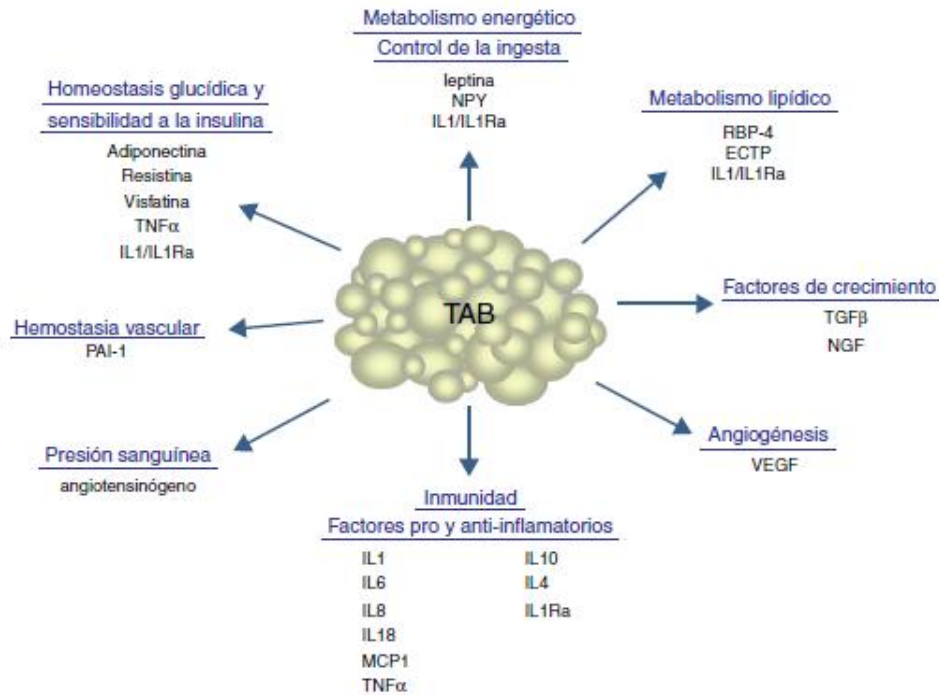


Figura 3. Procesos fisiológicos y metabólicos regulados por WAT mediante secreción de adipocinas. (Adaptado de Esteve Rafol ref 11)

La distribución del WAT varía con la edad, de forma que al avanzar en edad se observa una tendencia a incrementar la grasa intraabdominal y a disminuir la subcutánea, y esto es así incluso en individuos con peso e índice de masa corporal (IMC) estable. También la distribución de la grasa está influida por factores genéticos. Existe, además, un dimorfismo sexual en cuanto a la distribución de la grasa corporal. Así, en el sexo masculino hay una mayor acumulación de grasa en la parte superior del cuerpo, lo que se conoce como distribución androide o de tipo manzana, mientras que en el sexo femenino la grasa predomina en la parte inferior del cuerpo, refiriéndose como distribución ginecoide o de tipo pera. Sin embargo, pueden darse situaciones inversas según el fondo genético, y así encontramos mujeres con distribución de la grasa tipo androide, y a la inversa.

El tejido adiposo marrón (BAT), a diferencia del WAT, solo lo encontramos en mamíferos: Su aparición en la evolución es tardía y se relaciona con la capacidad de termorregulación, es decir, con la homeotermia y la capacidad de termogénesis no temblorosa.

El BAT se distribuye en diferentes localizaciones corporales, y la más abundante es la interescapular. En los últimos años se ha descrito que también se encuentran adipocitos marrones inmersos en los depósitos típicos del WAT. En humanos encontramos BAT en el feto y en el recién nacido localizado a nivel axilar, cervical, perirrenal y periadrenal (13,14), pero su presencia disminuye rápidamente

tras el nacimiento y tradicionalmente se ha considerado insignificante en el adulto, a excepción de los pacientes con feocromocitoma o en sujetos expuestos de forma prolongada a climas fríos. Sin embargo, estudios recientes utilizando la técnica de tomografía por emisión de positrones (PET) muestran que la presencia de BAT en humanos adultos puede no ser tan extraña como se pensaba. En estos estudios se detecta un incremento de captación de 18F fluorodesoxiglucosa (18F-FDG) mediante PET en tejido adiposo de las regiones paracervical, supraclavicular y paravertebral en individuos sanos sometidos al frío (15,16), siendo la más abundante la supraclavicular. Mediante la obtención de biopsias se confirma la presencia de UCP-1 como marcador de BAT y la morfología multivacuolar distintiva del BAT (16). Se observa que estas áreas de BAT se encuentran altamente inervadas por el sistema nervioso simpático, a diferencia de las áreas de WAT adyacentes.

Cuantificando la termogénesis no temblorosa por exposición al frío mediante 18F-FDG-PET se observa que las regiones con BAT funcional son más frecuentes en mujeres que en hombres, que la cantidad de BAT disminuye con la edad y que la cantidad de BAT se correlaciona inversamente con el IMC, especialmente en personas de edad avanzada (16). El porcentaje de personas jóvenes en los que se encuentra BAT es más elevado que en personas de edad avanzada, aunque su actividad disminuye en jóvenes con sobrepeso u obesos. Estos estudios parecen evidenciar definitivamente que el BAT tiene un papel en el metabolismo energético de humanos adultos, y el hecho que se encuentre en menor cantidad en individuos con sobrepeso u obesos podría apuntar a una nueva diana para el tratamiento de la obesidad.

Además de estas regiones metabólicamente activas de BAT inmersas en diferentes localizaciones de tejido adiposo, también se han descrito depósitos de adipocitos marrones, positivos para la presencia de UCP-1, intercalados entre los músculos de las extremidades en una cepa de ratones resistentes a la obesidad inducida por la dieta, lo que sugiere que localizaciones ectópicas de BAT pueden también jugar un papel importante en la regulación de la homeostasis energética.

Las células que caracterizan el tejido adiposo son los adipocitos, células grandes especializadas en la acumulación de lípidos, como ya hemos mencionado anteriormente. La diferencia entre los adipocitos del WAT y los del BAT es que mientras los adipocitos blancos poseen una sola vacuola de grasa que ocupa todo el citoplasma, el adipocito marrón se caracteriza por la presencia de múltiples vacuolas de grasa, así como una gran abundancia de mitocondrias en su citoplasma (figura 4). Dado el tamaño de los adipocitos maduros, las observaciones histológicas inducían a pensar que estas células eran prácticamente las únicas existentes en este tejido, o al menos las más abundantes con

diferencia. Sin embargo, actualmente se sabe que si bien los adipocitos son los que ocupan prácticamente todo el tamaño del tejido, no son el único tipo celular presente y posiblemente tampoco el más abundante.

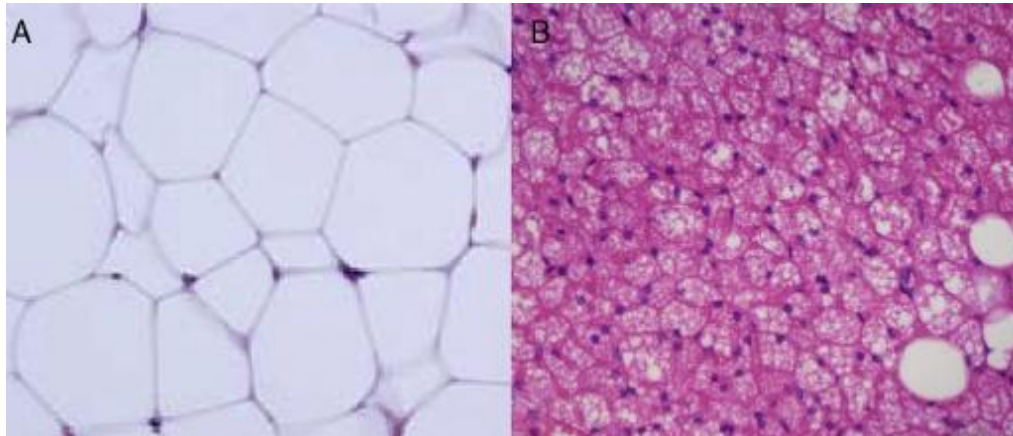


Figura 4. Imagen con microscopio óptico de tejido adiposo blanco (A) y tejido adiposo marrón (B).

2.2. Adipogénesis

Se ha descrito que aproximadamente entre el 60% (subcutáneo) y el 80% (visceral) de las células del WAT de humanos obesos no son adipocitos maduros sino que corresponden a células del estroma vascular. Entre las células que constituyen el estroma vascular se encuentran preadipocitos, macrófagos, células madre y células endoteliales, y también se ha descrito la presencia de neutrófilos y linfocitos. La proporción de los diferentes tipos celulares presentes en el estroma vascular puede variar según la situación fisiológica (inflamación) y la localización del WAT. Se ha estimado que en el WAT de obesos humanos los preadipocitos representan aproximadamente el 10% y los macrófagos otro 10%.

Los preadipocitos son células de pequeño tamaño de morfología parecida a un fibroblasto que, tras la estimulación adecuada, van a derivar en adipocitos maduros. La masa de tejido adiposo en el adulto viene determinada por el incremento del tamaño de los adipocitos (hipertrofia) hasta un determinado punto y del incremento del número de adipocitos (hiperplasia). El volumen de los adipocitos refleja el balance entre lipogénesis y lipólisis, mientras que su número es reflejo del equilibrio entre la proliferación, la diferenciación y la apoptosis de los preadipocitos y la apoptosis de los adipocitos. La capacidad de los preadipocitos para proliferar y diferenciarse, así como su susceptibilidad para sufrir apoptosis, difieren según la localización del tejido, lo que puede explicar las diferencias que se encuentran en la disposición de grasa en humanos obesos.

En el estudio de 2008 de Spalding et al. se encuentra que aproximadamente el 10% de los adipocitos de todo el organismo son regenerados cada año. En este estudio se determina que el número de adipocitos en el adulto se mantiene relativamente constante, fijándose su número durante la infancia y la adolescencia. Los individuos obesos tienen un mayor número de adipocitos ya desde la infancia, pero el recambio es similar en individuos delgados y obesos. (17)

El proceso de diferenciación de preadipocitos a adipocitos se ha estudiado ampliamente en diversos modelos celulares de preadipocitos blancos (3T3-L1, 3T3-F442A) y líneas inmortales de preadipocitos marrones. Así, en el proceso de transición de preadipocito a adipocito maduro se describen 4 estadios. En primer lugar se da una parada de la proliferación inducida mediante una inhibición por contacto indicando que se ha llegado a la confluencia, y a partir de este momento el preadipocito está comprometido a diferenciarse en adipocito. Sigue una expansión clonal que se induce por señales hormonales y que está representada por unas cuantas divisiones mitóticas con la finalidad de sincronizar el ciclo celular. Se describe un estadio de diferenciación temprana, donde la división celular se detiene y se empiezan expresar genes característicos de adipocito, iniciándose la acumulación de lípidos. Finalmente, la morfología típica de adipocito se alcanza con la fase de diferenciación terminal, induciéndose la transcripción de genes típicos de adipocitos maduros (figura 5).

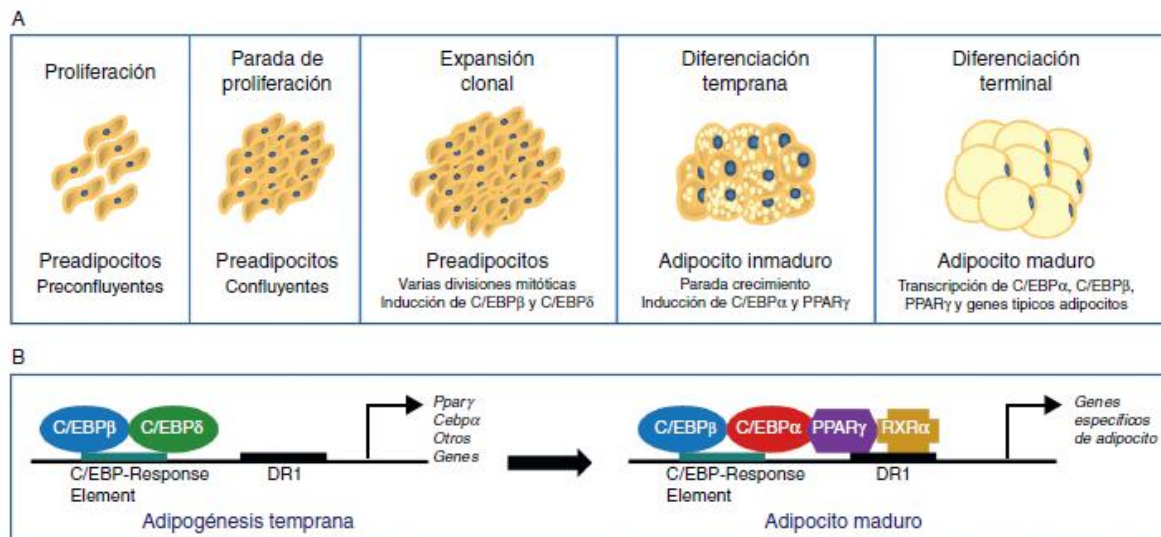


Figura 5. Diferenciación de preadipocitos a adipocitos. A) Esquema del proceso de transición de preadipocito a adipocito maduro indicando los diferentes estadios. B) Modelo secuencial del control transcripcional durante la adipogénesis. (Adaptado de Esteve Rafol ref 11)

La coordinación de estos estadios se encuentra bajo el control de una compleja cascada transcripcional de factores reguladores en la que juegan un papel fundamental el receptor nuclear PPAR γ y diversos miembros de la familia de factores de transcripción C/EBP35. Se ha demostrado que PPAR γ es necesario para la diferenciación de los adipocitos y también para el mantenimiento de la diferenciación. Cuando se silencia PPAR γ en adipocitos 3T3-L1 ya diferenciados, se induce desdiferenciación con pérdida de lípidos y disminución de la expresión de los marcadores de adipocitos maduros (18).

El conocimiento del proceso de diferenciación de preadipocitos a adipocitos es, pues, esencial para poder dar respuesta a los problemas de la obesidad. (19) Se ha observado que preadipocitos procedentes del WAT de diferentes localizaciones corporales muestran características específicas cuando estos son cultivados in vitro. En humanos se ha descrito que los preadipocitos procedentes de WAT subcutáneo abdominal muestran mayor capacidad de proliferación, diferenciación y menor susceptibilidad a la apoptosis que preadipocitos cuyo origen es WAT omental, permitiendo diferenciar una población de preadipocitos de proliferación rápida y otros de proliferación lenta. Con posterioridad se ha descrito que ambos tipos de preadipocitos se encuentran simultáneamente en una misma localización, pero según esta predominan uno u otro. Así, se ha encontrado que en el WAT subcutáneo abdominal hay aproximadamente la mitad de cada subtipo, mientras que en el WAT omental el 90% de los preadipocitos son de proliferación lenta (20). La presencia de 2 subpoblaciones de preadipocitos con características diferentes pero con capacidad de diferenciarse podría constituir un mecanismo mediante el cual se explicaría la plasticidad en el desarrollo del tejido adiposo, pudiéndose regular la abundancia de cada subpoblación en respuesta a estímulos concretos, por ejemplo a citocinas proinflamatorias. Además de heterogeneidad en cuanto a la población de preadipocitos, también se han descrito diferencias entre adipocitos maduros de una misma localización de WAT. En tejido subcutáneo abdominal humano de sujetos sanos también se han encontrado 2 poblaciones de adipocitos que se diferencian por su tamaño. El perfil de expresión de ambas poblaciones resulta ser distinto, encontrándose en la población de mayor tamaño una expresión incrementada de proteínas relacionadas con inflamación (IL-8, CXCL2 [*chemokine (C-X-C motif) ligand 2*], E-selectina, SAA2 [serumamiloide A2], C1QR1 [*complement component 1 q subcomponent receptor 1*]) y, por tanto, síndrome metabólico.

En otros estudios se describe una relación inversa entre el tamaño del adipocito y la expresión de genes lipogénicos, así como una fuerte relación entre adipocitos de tamaño pequeño y mayor sensibilidad a la insulina (21). Tanto en humanos como en roedores se ha observado que con la edad

los depósitos de BAT van siendo reemplazados por WAT. También en determinadas situaciones, como estimulación adrenérgica o exposición al frío, se incrementa el número de adipocitos marrones inmersos en el BAT (15). Existe, pues, una marcada plasticidad entre el WAT y el BAT que induce a pensar en la posibilidad que entre la heterogeneidad de las células del estroma vascular del WAT existan también preadipocitos determinados a diferenciarse en adipocitos marrones. El control del número de cada uno de estas poblaciones y de su diferenciación específica podría proporcionar nuevos tratamientos para la obesidad y sus complicaciones. En este sentido cabe señalar que existe cierta dificultad en su estudio, ya que faltan marcadores que puedan identificar preadipocitos con diferente potencial para diferenciarse y que morfológicamente son indistinguibles de cualquier tipo celular con morfología de fibroblasto.

A nivel de médula ósea se aíslan células madres mesenquimales (MSC [*mesenchymal stem cells*]) que se han usado ampliamente para el estudio de la diferenciación de tejidos de origen mesodérmico, como es el caso del tejido adiposo, de forma que las MSC son capaces de diferenciarse a adipocitos, osteoblastos, condrocitos, mioblastos y tejido conjuntivo (*figura 6*) según el entorno en que se encuentren. Los estadios intermedios entre una célula madre mesenquimal y el adipocito maduro no es bien conocido, y en principio la teoría que se ha considerado más factible es que las MSC dan lugar a un precursor común (adipoblasto) que será capaz de diferenciarse en adipocito blanco o marrón en función de los estímulos concretos que reciba. Sin embargo, esta teoría no está del todo clara, ya que la falta de marcadores específicos dificulta la determinación de si existe un único precursor o bien este es diferente para los adipoblastos y/o los preadipocitos blancos y marrones, o si este precursor es diferente incluso para los preadipocitos de diferentes localizaciones de WAT.

La idea de que los preadipocitos de los distintos depósitos de WAT tengan un origen distinto está apoyada por algunas observaciones. En primer lugar, los diferentes depósitos de WAT presentan variaciones cronológicas en cuanto a su desarrollo embrionario. En segundo lugar, está ampliamente descrito que el WAT subcutáneo y el visceral presentan un patrón de expresión substancialmente diferente. Y en tercer lugar, este perfil de expresión diferencial parece ser una característica intrínseca del tejido. Ya se ha señalado que en cultivos de preadipocitos se observa que los de procedencia subcutánea tienen más capacidad para proliferar y diferenciarse que los de procedencia visceral. También se ha descrito que algunos factores pueden afectar de forma distinta el desarrollo de los diferentes depósitos de grasa según su capacidad de respuesta y, por tanto, según las características intrínsecas del tejido.

En cuanto a la especificidad del linaje de WAT y BAT observamos que también existen diferencias en cuanto a su patrón de desarrollo que apoyan una determinación específica de tejido. Sin embargo, la capacidad del WAT de transdiferenciarse a BAT estaría a favor de la hipótesis de un precursor común para ambos tejidos adiposos. Trabajos recientes argumentan que preadipocitos blancos y marrones se originan a partir de un linaje celular diferente y están predeterminados a una única diferenciación (22). En estos estudios se encuentra que preadipocitos blancos y marrones desarrollan un patrón de expresión diferente, que en el caso de preadipocitos marrones tiene una «firma miogénica» (Myf-5-lineage). Otros trabajos, además de apoyar estos hallazgos, muestran que las células precursoras de músculo esquelético pueden también diferenciarse en adipocitos marrones (23). La decisión de que este progenitor se diferencie en adipocito marrón o célula muscular está regulada por el factor de transcripción PRDM16: su expresión induce diferenciación a adipocito marrón, y su silenciamiento, a célula muscular (23). Este interlinaje entre miocito y preadipocito marrón confirmaría un diferente origen del WAT y del BAT que a la vez daría una explicación plausible a la cuestión de por qué los adipocitos marrones se especializan en el catabolismo lipídico más que en su almacén, perfil más parecido al metabolismo oxidativo del músculo esquelético.

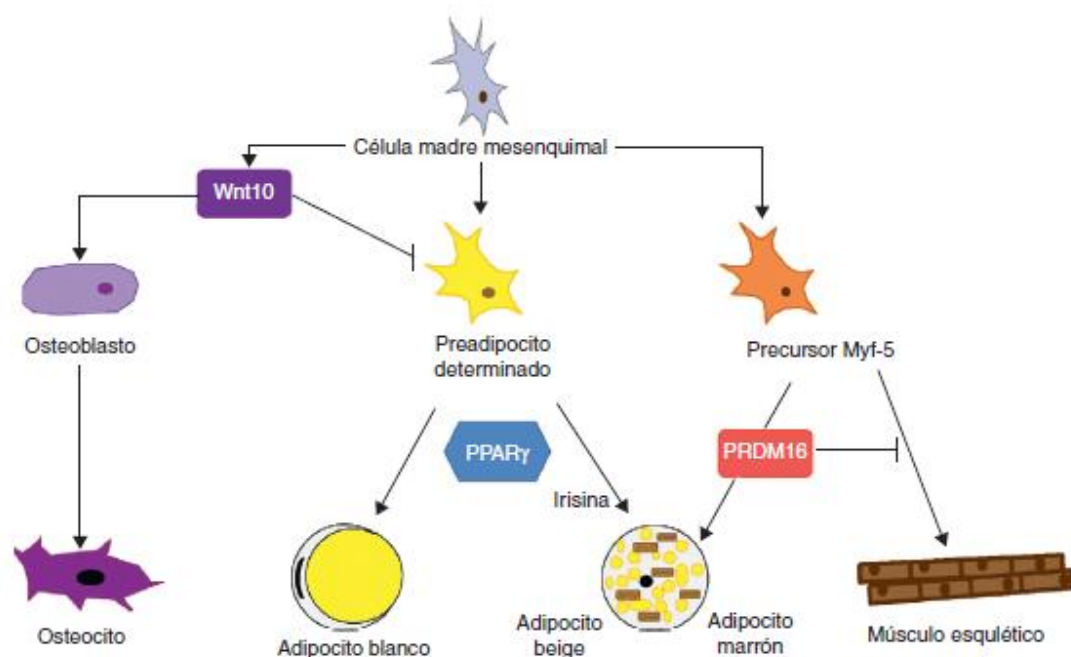


Figura 6. Diferenciación de la célula madre mesenquimal a diferentes tipos celulares. (Adaptado de Esteve Rafol ref 11)

La idea de que el BAT y el músculo esquelético tienen un precursor común explicaría también por qué en algunas especies, como en las aves, el músculo esquelético tiene una función BAT-*like*.

Estudios recientes muestran que los adipocitos marrones que aparecen inmersos en el WAT, tanto en roedores como en el caso de los humanos, tienen características diferentes a los adipocitos marrones de localizaciones típicas de BAT. De esta forma, parece ser que existirían 2 tipos distintos de BAT. Por un lado tendríamos el BAT clásico, cuyos adipocitos tendrían una «firma miogénica» (*Myf-5-lineage*), y por otro lado las células positivas para UCP-1 que emergen en las masas de WAT y que no tienen una firma miogénica. Este segundo tipo de adipocitos marrones muestran un perfil de expresión muy parecido a los adipocitos blancos con una expresión de UCP-1 basal baja, pero responden al estímulo β -adrenérgico incrementando la expresión de UCP-1 igual que los adipocitos marrones. A estas células *brown-like* inmersas en el BAT sin marca miogénica se las ha denominado «adipocitos beige» y son especialmente sensibles a la hormona irisina (24).

2.3. Inflamación y adipogénesis

Entre las células de la fracción del estroma vascular de tejido adiposo encontramos macrófagos. En el WAT la abundancia de macrófagos está relacionada con su tamaño, y existe una correlación directa entre el tamaño del WAT y el número de macrófagos infiltrados en este tejido, de forma que en el WAT de individuos obesos existe una mayor cantidad de macrófagos que en el de individuos con normopeso. Estos macrófagos son los principales responsables de la secreción de citocinas pro-inflamatorias, como el TNF- α , la IL-6, la IL-8 y la IL-1b, relacionándose con el estado de inflamación presente en la obesidad. La secreción de adipocinas como la leptina, la resistina y la adiponectina es consecuencia principalmente de la actividad de los adipocitos (25).

Se ha descrito también que los preadipocitos procedentes del WAT, al igual que los procedentes de líneas inmortales como las células 3T3-L1, tienen capacidad para diferenciarse a macrófagos, cuando estos se inoculan en la cavidad peritoneal de ratón (Swiss nu/nu). Ambos tipos celulares (preadipocitos y macrófagos) presentan características comunes, como la capacidad de secreción de citocinas y la capacidad para la fagocitosis; esta última se pierde cuando los preadipocitos se diferencian a adipocitos maduros. Esta característica de los preadipocitos plantea la idea de que quizá los macrófagos presentes en el WAT son derivados de preadipocitos. Sin embargo, hay datos que apoyan la hipótesis de que los macrófagos del WAT provienen de los monocitos circulantes. Así, la síntesis de quimiocinas como la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) por parte de

los adipocitos y en proporción a la adiposidad induce un incremento de la infiltración del WAT por monocitos sanguíneos.

Diferentes productos de secreción de los adipocitos, entre ellos la leptina, incrementan la producción de proteínas de adhesión (ICAM-1) por parte de las células endoteliales induciendo trans migración y adhesión de monocitos sanguíneos. La secreción de factor estimulador de colonias-1 (CSF-1) por parte de los adipocitos proporciona un microambiente favorable para que los monocitos se diferencien y se establezcan como macrófagos maduros del WAT.

La inflamación crónica presente en la obesidad, junto con la mayor infiltración de macrófagos en el WAT, indica la existencia de una relación estrecha entre el sistema inmunitario y la obesidad.

Recordemos que en la respuesta inflamatoria los neutrófilos son los primeros leucocitos seleccionados, y a medida que la respuesta inflamatoria avanza y el daño se repara, se produce un cambio progresivo en el tipo de células presentes en el tejido inflamado, incrementando la proporción de macrófagos que resuelven el daño y la inflamación. Sin embargo, cuando el estímulo inflamatorio persiste se llega a un estado inflamatorio crónico que desequilibra la relación entre células proinflamatorias y antiinflamatorias.

Recientemente se ha descrito que en el proceso de inducción de la obesidad mediante dieta hiperlipídica en ratones existe una primera fase (3 días) en que se produce la infiltración de neutrófilos en el WAT, mientras que a las 16 semanas, cuando la obesidad ya está establecida, se observa la infiltración de macrófagos. Los macrófagos pueden mostrar un perfil proinflamatorio o antiinflamatorio según sean estimulados por diferentes citocinas. La activación clásica de los macrófagos es promovida por la secreción de moléculas producidas por linfocitos T *helper*, en particular el IFN γ , en respuesta a un daño o infección. Los macrófagos así activados se denominan de tipo 1 (M1) y son proinflamatorios y con actividad microbicida elevada. Los macrófagos pueden activarse de forma alternativa (M2) en respuesta a las interleucinas IL-4y/o IL-13 (perfil M2a), secretadas entre otros tipos celulares por los adipocitos. El perfil M2a muestra un programa de expresión génica antiinflamatorio y contribuye activamente a la resolución de la inflamación. Últimamente se ha descrito que el receptor nuclear PPAR δ/β juega un papel clave controlando la activación alternativa en los macrófagos del WAT y de las células de Kupffer del hígado (26).

Como se ha señalado anteriormente, la obesidad se caracteriza por una mayor infiltración de macrófagos en el WAT. El estímulo inicial que desencadena esta infiltración se desconoce, a pesar de que se apuntan factores como la hipoxia debida al incremento del WAT (25) o el daño producido a

causa de la hipertrofia de los adipocitos. Se ha descrito que el fenotipo de los macrófagos del WAT de animales delgados corresponde al perfil M2a, mientras que el perfil de adipocinas liberado por el WAT de animales obesos indica la infiltración de macrófagos M1. Animales sometidos a una dieta hiperlipídica y con macrófagos PPAR δ/β , incapaces de activarse a M2, desarrollan de forma más marcada obesidad y resistencia a la insulina. En el hígado presentan un incremento de la lipogénesis que desemboca en esteatosis y un perfil de macrófagos (células de Kupffer) inflamatorio (M1). En el WAT se observa una menor sensibilidad a la insulina y la infiltración de macrófagos de tipo M1. Estudios en los que se provoca una disminución de macrófagos M1 en animales obesos se observa una disminución de marcadores inflamatorios a nivel del WAT y sistémico, a la vez que se normaliza la sensibilidad a la insulina. Así pues, vemos que la presencia de macrófagos M1 y la incapacidad de su activación por la vía alternativa juegan un papel importante en el mantenimiento de la inflamación y en el establecimiento de la resistencia a la insulina y la obesidad.

La inflamación crónica es un proceso complejo que implica, además de la acumulación de macrófagos, la alteración de la función de los linfocitos T. Estos linfocitos T son uno de los componentes mayoritarios de las placas ateroscleróticas, y son importantes en su desarrollo a través de la comunicación con los macrófagos, ya sea célula a célula o mediante mediadores inflamatorios.

La presencia de linfocitos T en el WAT y su posible implicación en la inflamación presente en la obesidad ha sido estudiada recientemente. Wu et al. (24) y Rausch et al. (25) describen que existe una mayor infiltración de linfocitos T (CD3), además de macrófagos, en WAT perigonadal de ratones sometidos a dieta hiperlipídica a largo plazo en comparación con los animales delgados. Posteriormente se encuentra que esta infiltración de linfocitos T en el WAT es previa a la infiltración de macrófagos. En ratones con obesidad inducida por dieta hiperlipídica se observa infiltración de linfocitos T a las 5 semanas de tratamiento que persiste hasta las 10 semanas. La presencia de macrófagos no se observa a las 5 semanas pero sí a las 10 semanas de tratamiento. Estos resultados sugieren que los linfocitos T pueden jugar un papel importante en la iniciación y la perpetuación de la inflamación del WAT. En el WAT visceral de humanos obesos se encuentra una mayor expresión de marcadores de linfocitos T (CD3) en comparación con el de individuos delgados. La abundancia de linfocitos T (CD3) en el WAT se correlaciona directamente con el diámetro de la cintura. La caracterización de la población de linfocitos T por inmunohistoquímica en el WAT visceral muestra la presencia de linfocitos CD4 y no se encuentran linfocitos CD8. Los linfocitos CD4 expresan citocinas proinflamatorias como IFN γ y pueden ser responsables de la activación de los macrófagos en este tejido.

En estudios posteriores también se ha descrito que existen diferencias en el tipo de población de linfocitos infiltrados en el WAT de individuos delgados y obesos (26). Se describe que el 10% de las células de la fracción del estroma vascular del WAT perigonadal de ratón delgado adulto corresponden a linfocitos T, mostrando una proporción de 3 a 1 entre CD4+ y CD8+, respectivamente. Sorprendentemente, más de la mitad de los linfocitos T CD4+ son positivos para Foxp3, proporción más elevada de la que se encuentra en tejidos linfoides como el bazo o los nódulos linfáticos. Este fenotipo corresponde a un tipo de linfocitos T reguladores (Treg) que parecen ser una de las defensas más importantes del cuerpo contra la inadecuada respuesta inmune, operando en contextos de autoinmunidad, alergia, inflamación, infección y tumorigénesis.

También se describe que en el momento del nacimiento el número de linfocitos Treg infiltrados es similar en el WAT perigonadal, en el subcutáneo y en el del bazo, pero que, a diferencia de los otros 2, en el WAT perigonadal la cantidad de linfocitos Treg se va incrementando progresivamente con la edad en ratones delgados (27). En ratones obesos genéticamente ob/ob u obesidad inducida por dieta hiperlipídica se detecta una menor proporción de linfocitos Treg en el TAB perigonadal, mientras que es normal en el subcutáneo y el del bazo, de forma que se establece una relación directa entre menor infiltración de linfocitos Treg de localización visceral y presencia de obesidad, resistencia a la insulina, inflamación y síndrome metabólico en general. Los linfocitos Treg expresan un perfil de adipocinas no inflamatorias incrementando la expresión de IL-10, mientras que los linfocitos T convencionales (Tconv) que no expresan Foxp3 muestran un perfil proinflamatorio con expresión incrementada de IFN γ . En el WAT omental de humanos obesos se encuentra una menor expresión de Foxp3 versus CD3 que en WAT subcutáneo, lo que indica que en humanos obesos el WAT visceral también presenta menor proporción de linfocitos Treg. Por tanto, parece que existe una importante relación entre el tipo de linfocito y el tipo de macrófago presente en el WAT. Es decir, existe un crosstalk entre linfocitos y macrófagos que va a determinar un perfil antiinflamatorio o proinflamatorio de estos tipos celulares.

Entre las células del estroma vascular del WAT se encuentran también células madre (ADSC [adipose derived stem cells]) con características muy similares a las MSC de la médula ósea (28). Encontramos en la bibliografía numerosos trabajos en los que se describe el potencial de estas ADSC para diferenciarse in vitro a tipos celulares diferentes según el estímulo recibido. Así, a partir de ADSC se han obtenido, además de adipocitos, células óseas, de cartílago, de músculo esquelético y cardíaco, células nerviosas y células endoteliales. La presencia de células madre en el WAT del adulto pone en evidencia que persiste su capacidad para generar nuevos adipocitos, hecho que constituye otra

diana de estudio en torno a la homeostasis energética y obesidad. Por otro lado, esta gran plasticidad de las ADSC y su capacidad angiogénica constituye actualmente un foco de gran interés para la medicina regenerativa, puesto que representan una fuente de células madre de fácil obtención en comparación con las MSC.

2.4. Papel del tejido adiposo como órgano endocrino y diana terapéutica en la obesidad

La obesidad es considerada un problema mundial de salud, por lo tanto, y aunque su desarrollo depende de un estado de balance energético positivo, el estudio del tejido adiposo, particularmente del adipocito, ofrece una gran oportunidad para poder aproximarse a los problemas metabólicos asociados al desarrollo de la obesidad. El exceso de tejido adiposo está acompañado de un aumento en el riesgo de resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2. (14)

De forma paradójica, no solo el exceso de tejido adiposo, sino también la ausencia total o parcial de grasa o su acumulación en otros tejidos se asocian con un aumento en el riesgo de complicaciones cardiometabólicas. Aun así, es recientemente conocida la paradoja de que muchos pacientes obesos son metabólicamente sanos a pesar de tener acumulación masiva de grasa, mientras que otros pacientes sólo moderadamente obesos desarrollan síndrome metabólico (28).

Esto implica que la capacidad de expansión del tejido adiposo podría ser un factor importante en el desarrollo de las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad. Por una parte, un acúmulo excesivo de grasa conlleva un estado crónico de inflamación que se caracteriza por un aumento en la producción de citocinas por los adipocitos y/o macrófagos que infiltran el tejido adiposo. Estas citocinas podrían antagonizar directamente la señalización de la insulina. Por otra parte, cambios metabólicos en los adipocitos pueden disminuir su capacidad de acumular lípidos, facilitando el flujo de lípidos a otros órganos.

En estas circunstancias, cuando la capacidad oxidativa y la capacidad de almacenamiento de estos órganos se saturan, se produce una respuesta tóxica conocida como lipotoxicidad. Este proceso lipotóxico conlleva la acumulación de triglicéridos y otros metabolitos lipídicos específicos, como ceramidas y diacilglicéridos, con efecto en el metabolismo celular de estos tejidos al inhibir la acción de la insulina (29). Por ello, tratamientos focalizados en actuar sobre el tejido adiposo podrían no sólo ser de gran utilidad para el problema de la obesidad *per se*, sino que también podrían ser muy útiles para prevenir los efectos secundarios concomitantes (figura 7).

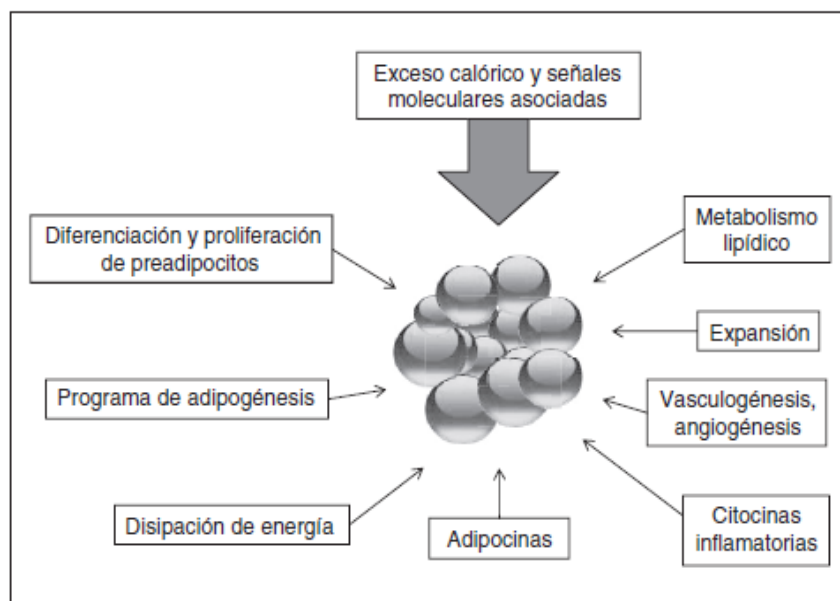


Figura 7. Capacidad funcional del tejido adiposo. (Adaptado de Medina-Gómez ref 14)

El tejido adiposo tiene, como papel principal, almacenar triglicéridos durante la ingesta energética y liberar ácidos grasos cuando el gasto energético excede la ingesta energética.

El tejido adiposo se ha considerado durante muchos años como un lugar de depósito pasivo para el almacenamiento de grasas. La importancia del tejido adiposo en el control de la ingesta se empezó a establecer en el año 1953 (estudios de Kennedy), posteriormente, los estudios de Coleman (1978) en parabiosis entre ratones obesos y normales a los que se les conectó su sistema circulatorio dieron como resultado un adelgazamiento en el ratón obeso. Estos resultados demostraban la evidencia de que el ratón normal presentaba una sustancia que al actuar sobre el ratón obeso le hacía controlar el apetito y disminuir el peso. En 1994 Zhang clonó el gen *ob/ob* y la proteína conocida como leptina, hormona producida por el tejido adiposo que actúa en condiciones normales sobre el cerebro para regular la ingesta.

Actualmente el tejido adiposo se considera como un órgano endocrino productor de una amplia variedad de moléculas de señalización, las adipoquinas. Estas moléculas ejercen su acción a varios niveles: endocrino, paracrino y autocrino, regulando su propio metabolismo, así como el de otras células localizadas en el cerebro, el hígado, el músculo o el páncreas.

Se considera el papel del tejido adiposo como fuente de moléculas de señalización, pero este hecho es relativamente reciente, solo desde la década de los noventa cuando el grupo de Friedman, pionero en estudios genéticos con ratones identificaron la leptina (30). Poco después de este

descubrimiento se identificó el receptor de leptina, y la participación de esta proteína en la regulación central de la alimentación y el equilibrio de la energía, estableciendo así la base de la naturaleza endocrina del tejido adiposo (31).

Actualmente, se han identificado más de 100 factores distintos secretados por el tejido adiposo y denominados colectivamente como adipoquinas, aunque el papel de muchas de estas proteínas aún no está totalmente dilucidado (32).

Las adipoquinas incluyen proteínas dotadas de funciones similares a las hormonas, así como citocinas y quimiocinas con diversas dianas celulares y efectos biológicos. Entre estas funciones, las adipoquinas regulan el metabolismo de la glucosa y los lípidos (adiponectina, resistina, omentina, visfatina), participan en el proceso de la inflamación [TNF- α , interleucina-6 (IL-6), adipsina, apelina, proteína quimiotáctica de macrófagos (MCP1)], otras actúan en la sangre y para la homeostasis vascular [angiotensina, inhibidor del activador del plasminógeno endotelial-1 (PAI-1), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), adrenomedulina], y especialmente destaca por su importancia en la regulación de la alimentación y el gasto energético la leptina (32).

Aunque algunas adipoquinas como la leptina y la adiponectina son principalmente secretadas por los adipocitos, las células del estroma vascular también liberan importantes cantidades de adipoquinas, en particular, los factores inflamatorios (33).

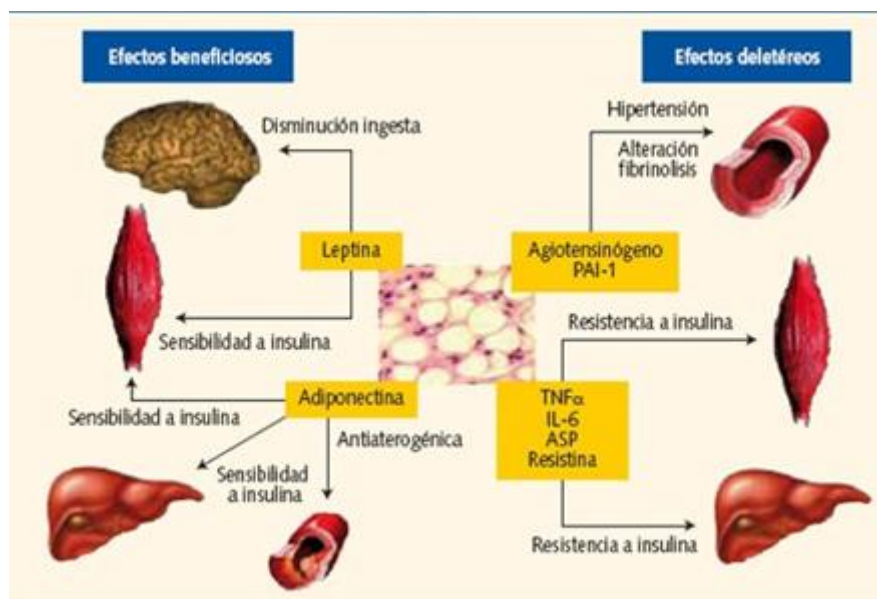


Figura 8. Acción de las adipoquinas en distintos órganos.

En este apartado, nos centraremos en las principales adipoquinas relacionadas con la obesidad.

ADIPONECTINA

La adiponectina (también conocido como Acrp30, apM1, ADIPOQ, o GBP28), es una proteína de 30-kDa de estructura similar al colágeno; es la adipoquina más abundante (3-30 mg / ml en el plasma humano). Esta proteína circulante forma diferentes tipos de complejos oligoméricos homo-trímeros, hexámeros y multímeros de alto peso molecular que ejercen efectos distintos en tejidos específicos (34). Se han identificado dos receptores principales para la adiponectina, el AdipoR1 y AdipoR2, que contienen siete dominios transmembrana, pero que, a diferencia de los receptores acoplados a proteína G, su extremo N terminal es intracelular y el extremo C terminal es extracelular.

El AdipoR1 se expresa más en el músculo esquelético, mientras que el AdipoR2 lo hace predominantemente en el hígado. Estos receptores actúan sobre las células diana a través de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), activada por señalización de la proteína quinasa p38 (MAPK) y del receptor PPAR- α .

A través de estas vías de señalización los adiporeceptores median la activación de adiponectina que ejerce diferentes efectos sensibilizadores a la insulina en las células diana, incluyendo la inhibición de la gluconeogénesis en hepatocitos, el aumento de la captación de glucosa por los adipocitos y los miocitos, y la estimulación de la oxidación de ácidos grasos en el músculo. En las células musculares, la activación de AMPK tras la unión de la adiponectina al AdipoR1 ha demostrado aumentar la actividad de NAD⁺-dependiente de tipo III desacetilasa sirtuin 1 (Sirt1), lo que resulta en un aumento de la desacetilación en la mitocondria y la activación de PPAR coactivador-1 α (PGC-1 α) que también se asocia a la sensibilidad a la insulina.

Además, la adiponectina promueve la supervivencia celular de las células β -pancreáticas y cardiomiocitos mediante la reducción de la apoptosis mediada por la activación del AdipoR1 y AdipoR2 por la enzima implicada en el metabolismo de esfingolípidos, ceramidasa, y la formación de metabolito antiapoptótico esfingosina-1-fosfato.

La adiponectina también ejerce efectos cardioprotectores a través de sus acciones directas tanto sobre las células cardíacas como las vasculares. Por lo tanto, además de promover la apoptosis y la supervivencia de los cardiomiocitos, la adiponectina también reduce el estrés oxidativo/nitrativo y la inflamación en estas células (35) y protege el corazón de la lesión isquémica, la hipertrofia, la

miocardiopatía y la disfunción sistólica. La adiponectina también inhibe la remodelación cardíaca patológica en respuesta a la sobrecarga de presión o infusión de angiotensina II.

Por último, también aumenta la captación de glucosa y AGL, así como la secreción de VEGF por los cardiomiocitos. Se ha propuesto que los efectos protectores de esta adipoquina en tejido cardíaco son mediados a través de la interacción de la glicoproteína T-cadherina con la superficie celular.

A nivel vascular, la adiponectina activa la óxido nítrico sintasa endotelial (NOSe) y no induce la vasodilatación dependiente del AMPK. También inhibe la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) inducidas en las células endoteliales en respuesta a la glucemia elevada. La adiponectina promueve la migración de células endoteliales, induce la reparación endotelial y la angiogénesis mediante el aumento del número, la función y diferenciación de las células progenitoras endoteliales, y previene la apoptosis de las células endoteliales. Además, reduce el TNF- α y la resistina, estimula la expresión de IL-8 y moléculas de adhesión celular vasculares endoteliales (VCAM-1, E-selectina) mediante la reducción del factor nuclear-kappa B (NF-kB), lo que disminuye la unión de monocitos y la interacción de células endoteliales con leucocitos, que representan un primer paso en el desarrollo del estado proinflamatorio que conduce a la aterosclerosis.

Los efectos antiateroscleróticos de la adiponectina se han reforzado por su acción inhibitoria sobre la proliferación y migración de células musculares lisas vasculares al bloquear la unión de factores de crecimiento aterogénicos a receptores de membrana celular, lo que impide la formación de neointima (35).

Por último, la adiponectina inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias por los macrófagos a través de la supresión de NF-kB y p42/p44 (señalizadas por MAP quinasa) y regula la secreción IL-10 anti-inflamatoria por estas células. También modula la polarización de los macrófagos, es decir, que prepara monocitos a macrófagos inflamatorios anti-M2, e inhibe la conversión de los macrófagos a célula espumosa.

RESISTINA

La resistina es una proteína de 12,5 kDa que pertenece a la familia de las proteínas ricas en cisteína (RELM). Originalmente fue nombrada así por su capacidad para inducir resistencia a la insulina basándose en la observación de que la administración exógena de esta proteína alteraba la

tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina hepática mientras que la eliminación de la proteína mejoraba la sensibilidad a la insulina en ratones.

Al contrario de lo observado en roedores, una interacción funcional entre la resistina y la insulina no se ha establecido claramente en humanos. Además, mientras que la resistina es sintetizada por los adipocitos en los roedores, se produce principalmente por macrófagos y monocitos en humanos; y en algunos estudios también han propuesto que esta proteína sea expresada por preadipocitos humanos.

En realidad, la resistina se considera principalmente como una citoquina proinflamatoria. En consonancia con esto, la expresión de resistina en los macrófagos humanos es inducida por TNF- α e IL-6 y, a su vez, la resistina promueve la producción de estas citoquinas por los monocitos humanos.

Además de estas acciones proinflamatorias, la resistina induce la expresión de VCAM-1 e ICAM por las células endoteliales, promoviendo así la adhesión de leucocitos a la pared vascular. Contribuye así a la disfunción endotelial mediante la inducción de la liberación del mediador inflamatorio pentraxina-3 y de la endotelina-1, y la disminución de la expresión de NO sintasa endotelial y los niveles de NO. La resistina se ha propuesto como participante en la angiogénesis del músculo liso, la trombosis vascular y la migración celular y la proliferación del músculo (36). Además, la resistina afecta a la insulina y a la bradiquinina Y pero no induce vasodilatación mediada por acetilcolina.

En resumen, estos resultados respaldan una relación entre la resistina y el desarrollo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular. En consonancia con esta idea, el aumento de la expresión de resistina se ha correlacionado con marcadores inflamatorios, enfermedad de las arterias coronarias y enfermedad cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico.

OMENTINA

La omentina fue inicialmente descrita en las células intestinales de Paneth, estudios de Yang et al. han permitido la identificación de la omentina/intelectina como adipoquina novel. La omentina se expresa en tejido adiposo (predominantemente en el tejido adiposo visceral vs subcutáneo y por células del estroma vascular vs adipocitos maduros) (37).

Esta adipoquina mejora la absorción de insulina inducida por los adipocitos mediante la interacción en la señalización intracelular de insulina mediada B Akt /proteín quinasa y se la ha propuesto como reguladora de la acción de la insulina en tejido adiposo.

Además de esta acción paracrina, estudios recientes han demostrado efectos endocrinos que la omentina ejerce sobre el sistema vascular y, de hecho, se expresa en abundancia en el tejido adiposo perivascular. Estimula la vasodilatación de los vasos sanguíneos y suprime la inflamación estimulada por citoquinas en células endoteliales cultivadas mediante la inhibición de señalización NF-kB. Recientemente se ha demostrado también que la omentina aumenta la diferenciación de células endoteliales así como su supervivencia y se ha propuesto su papel en la regulación de la función celular endotelial y la revascularización en respuesta a la isquemia a través de su capacidad para estimular una vía de señalización Akt / eNOS.

VIFASTINA

La visfatina (también conocida como NAMPT o factor estimulante de colonia de células pre-B) fue identificada inicialmente en linfocitos y propuesta como una citoquina que promueve la diferenciación de células B. Estudios posteriores demostraron que se produce en el tejido adiposo visceral e imita acciones de la insulina mediante la unión y activación del receptor de insulina. Además, la visfatina se ha propuesto como reguladora de la función de las células β y se postula su papel en la inflamación y el desarrollo de aterosclerosis.

Estimula la producción de IL-1 β , TNF- α e IL-6 mediante la activación de p38 MAPK y (ERK) en monocitos humanos. La visfatina también regula la expresión de ICAM-1 y VCAM-1 en las células endoteliales vasculares, promueve la angiogénesis endotelial mejorando la producción de VEGF y metaloproteinasas de la matriz, y aumenta el crecimiento de las células vasculares del músculo liso (38).

LEPTINA

La leptina es una hormona secretada por el tejido adiposo, capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y llegar al núcleo arqueado del hipotálamo. En el núcleo arqueado, tras interactuar con receptores específicos, inhibe la síntesis y liberación de Neuropeptido Y y de AgRP, dos poderosos orexígenos.

La leptina, cuando actúa sobre su receptor hipotalámico, determina una supresión de la expresión y producción de NPY que da lugar a una disminución de la ingesta. Ésta es la primera vía hipotalámica descrita para la leptina después de que se clonara su gen. Su función principal es estimular el apetito

y la ganancia de peso, evidenciándose que sus valores hipotalámicos aumentan de manera fisiológica durante el ayuno y disminuyen con la realimentación.

Por otro lado, la leptina es capaz de actuar en el núcleo arqueado sobre neuronas anorexígenas que cosintetizan proopiomelanocortina (POMC) y transcriptor regulado por cocaína y anfetamina (CART). Estas neuronas estimulan a su vez la producción de hormonas hipotalámicas como la TRH (hormona estimuladora de tirotrófina), MHC (hormona concentradora de melanocitos) o el mediador GABA (ácido gammaaminobutírico). Esta actuación sobre diferentes vías, y no su acción directa, podría explicar que en la mayor parte de los individuos obesos, la falta de leptina no sea la responsable de su obesidad, existiendo una minoría de obesos en los que la baja concentración plasmática o ausencia de leptina si está claramente relacionada con su sobrepeso (39).

NEUROPEPTIDO Y

Podemos decir que, si bien el Neuropeptido Y (NPY) no es la sustancia más importante en la homeostasis energética, en situaciones de deficiencia de leptina, sí es responsable de la aparición de hiperfagia, obesidad y sus alteraciones metabólicas asociadas.

GHRELINA

La ghrelina es un importante factor orexígeno. Su principal órgano productor es el estómago, pero también se localiza en intestino, riñón, hipotálamo, hipófisis y placenta. Su mecanismo de acción es consecuencia de una interacción competitiva con la leptina en la regulación de la ingesta a la par que estimula la expresión de RNAm y, por tanto, la síntesis de NPY y AgRP, por lo que es un regulador positivo de NPY.

En humanos se ha encontrado una concentración alta de ghrelina antes de las comidas y en situaciones de ayuno o caquexia. En la población obesa la ghrelina se encuentra baja al igual que desciende en personas normales tras la comida. Su administración induce hambre, y su existencia y la de sus receptores en el hipotálamo, a pesar de tratarse de una proteína sintetizada predominantemente en el estómago, sugiere que un efecto a este nivel está implicado en la regulación de la ingesta. Independientemente de su acción sobre el balance de energía, la ghrelina es un agonista endógeno de la hormona del crecimiento.

Para relacionar brevemente todas estas adipoquinas se podría resumir que, del resultado de la actuación de la leptina y la ghrelina sobre el NPY, así tendríamos saciedad fisiológica (leptina) o, por el contrario, sentiremos hambre (ghrelina). A estas vías del control de la ingesta las podemos clasificar en estimulantes del apetito (orexígenos): AgRP, orexinas, galanina, GHR, GABA y endocannabinoides vs saciantes (anorexígenos): MSH, el transcriptor regulado por cocaína y anfetamina, hormonas liberadoras de corticotropina (CRH) y la tirotrópina (TRH), péptidos afines al glucagón (GLP), la serotonina y una serie de polipéptidos intestinales como la colecistocinina, entre otros.

A modo de resumen podemos decir que las funciones del adipocito se pueden clasificar según tres aspectos: en primer lugar, su contribución al metabolismo lipídico, que incluye el almacenamiento de triglicéridos y la liberación de ácidos grasos; en segundo lugar, el adipocito cataboliza triglicéridos para así poder liberar glicerol y ácidos grasos que participan en el metabolismo de la glucosa en el hígado y otros tejidos, y por último, los adipocitos segregan adipoquinas, que incluyen hormonas, citocinas y otros factores bioactivos con funciones biológicas específicas. En condiciones en que la masa de tejido adiposo no es normal, se produce una disregulación de adipocinas. El reemplazamiento de estas adipoquinas que están disminuidas (adiponectina) o la inhibición de las que se producen en exceso (resistina) durante la obesidad podrían ser de utilidad terapéutica (40).

Estas funciones hacen que el tejido adiposo tenga un papel importante en procesos fisiológicos, como el desarrollo y el crecimiento del adipocito y la homeostasis energética. A esto se suma que los adipocitos participan activamente en otros procesos metabólicos, como angiogénesis, disolución y reforma de la matriz extracelular, metabolismo de esteroides, respuesta inmunitaria y hemostasis. Por lo tanto, podemos decir que el tejido adiposo debe mantener su funcionalidad, la cual se ve enormemente afectada por la obesidad.

La resistencia periférica y hepática a la insulina tiene relación con un aumento en la masa grasa visceral y el tamaño de los adipocitos. La masa grasa abdominal, visceral o subcutánea, parece ser importante para la patogénesis, no sólo de la resistencia a la insulina, sino también para la aparición de dislipemia, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular.

Las razones de esta asociación no están claras, aunque se ha atribuido a localizaciones anatómicas: la grasa visceral está más próxima al hígado para producir sus efectos metabólicos, o a la diferenciación más lenta de los preadipocitos viscerales, con una menor respuesta a la acción de las TZD. A pesar de que se ha demostrado que cuando se elimina grasa visceral, no la grasa subcutánea,

la sensibilidad a la insulina mejora, esto no implica que la grasa subcutánea no esté implicada en anomalías metabólicas severas, especialmente cuando hay una ganancia de peso.

La masa del tejido adiposo se define como la media de tamaño y número de adipocitos. Los cambios que se producen en la masa del tejido adiposo durante un periodo largo de aporte de exceso calórico involucran a ambos, tamaño y número de células. Mientras que los adipocitos que ya existen acumulan lípidos y aumentan en tamaño, la exposición a un exceso calórico también promueve la diferenciación de adipocitos *de novo*, un proceso que se produce durante la vida del adulto. Sin embargo, inhibir el depósito de lípidos en el tejido adiposo podría derivar en la acumulación de estos lípidos en otros tejidos, como el músculo esquelético, el páncreas y el hígado, lo que no es deseable debido a sus efectos tóxicos en la sensibilidad a la insulina (41).

El potencial de usar el tejido adiposo como diana terapéutica en el tratamiento de las distintas complicaciones metabólicas está creciendo en los últimos años. Esto es debido a que el adipocito está involucrado en una larga lista de procesos fisiológicos, y además es el centro de disregulación de vías en distintas enfermedades. Muchos de estos procesos pueden explicarse según los distintos factores o adipocinas segregados por el adipocito. La diferenciación de adipocitos nuevos con tamaño pequeño conlleva una mejora en la sensibilidad a la insulina, por medio del aumento en la capacidad amortiguadora de ácidos grasos, ya que modifica la secreción de las distintas adipocinas y posiblemente aumente la cantidad de membranas que actúan como un sistema amortiguador para ésteres de colesterol y otras moléculas en la señalización lipídica.

Por lo tanto, urge la necesidad de la investigación de nuevos fármacos que actúen en distintos procesos fisiológicos del adipocito, como vascularización, apoptosis o inflamación. Pero además, los tratamientos que aumenten la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo pueden disminuir la aparición de problemas metabólicos asociados a la obesidad (42, 43, 44).

3. Diabetes Mellitus tipo 2

3.1. Definición y epidemiología

La Diabetes Mellitus (DM) constituye un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la presencia de hiperglucemia secundaria a defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina. Se clasifica en base a su etiología y forma de presentación en: 1) Diabetes mellitus tipo 1 (DM1); 2) DM2; 3) Diabetes mellitus gestacional (DMG); 4) Otros tipos específicos (*American Diabetes Association-ADA, 2014*) (45).

La Internacional Diabetes Federation (IDF) estimó el número de personas con diabetes a nivel mundial para el año 2007 en 246 millones, lo que suponía un 6% de la población adulta entre 20-79 años. La DM2 representa el 85-95 % del total de casos de diabetes en los países desarrollados, pudiendo ser este porcentaje incluso mayor en países en vías de desarrollo en los cuales el proceso de industrialización y occidentalización acelerado que les caracteriza condiciona una mayor prevalencia de la enfermedad. Así, el 80 % de la población diabética mundial vive en países en vías de desarrollo siendo la India y China los que albergan un mayor número de pacientes con 40,9 y 39,8 millones respectivamente. La República de Nauru y los Indios Pima son los que tienen mayores tasas de prevalencia ajustadas (> 20 %), por el contrario los países africanos, Ruanda y Burundi, representan la prevalencia más baja con un 1,1 y 1,3 % respectivamente. En Europa la prevalencia media de la enfermedad es de 8,4% con 634 millones de diabéticos entre la población de 20 a 79 años (IDF, 2006).

En España ha habido un aumento progresivo en la prevalencia de DM2, desde el 5,5 % de los años 80 hasta el 12 % actual (46), con una elevada proporción de DM desconocida que oscila entre el 30 y el 60%. La cifra más alta detectada en España y también en Europa corresponde al estudio de Guía (Islas Canarias) donde la prevalencia fue del 15,9%.

La incidencia de DM2 en España oscila entre de 8,2 y 10,8 casos /1000 personas/año (38,39) algo mayor que la publicada en los distintos estudios europeos (1,2-4,1 casos/1000 personas año).

Según el estudio Di@bet a través de una muestra representativa del total de la población española, señala una prevalencia de diabetes en España del 13,8%, con un 6,8% de sujetos cuyo diagnóstico de DM se realizó durante el periodo de recogida de pacientes del estudio.

La población diabética española se caracteriza por una edad media al diagnóstico de 59 años, el 60 % son mujeres y el 70 % reside en áreas urbanas. Los principales factores de riesgo asociados a la aparición de la DM2 en España son la edad avanzada (mayor de 60 años), historia familiar de diabetes, obesidad, hipertensión arterial y la tolerancia anormal a la glucosa, sin embargo el sexo no se ha mostrado uniformemente como factor de riesgo de diabetes (47,48,49). El incremento progresivo de la globalización y la industrialización predice un aumento dramático de la prevalencia de diabetes en las próximas décadas estimándose en un 7,3 % en el año 2025, lo que supondría 380 millones de personas afectadas de DM en todo el mundo (IDF, 2006).

En cuanto a cifras de mortalidad, la diabetes fue la causa del 2,6 % del total de fallecimientos ocurridos en el año 2006 en España, lo que supuso una tasa de mortalidad de 22,0 por 100.000 habitantes. En hombres, las defunciones por diabetes ese año representaron el 2% del total, lo que supuso una tasa de mortalidad de 17,6 por 100.000, mientras que en mujeres representaron el 3,3% y una tasa de mortalidad de 26,2 por 100.000. La tasa de mortalidad por diabetes mellitus en España es similar a la del conjunto de los países de la Unión Europea (UE). Entre los años 1990 y 2006 el riesgo de mortalidad por diabetes en España descendió un 32 %. Este descenso fue mayor en las mujeres (40%) que en los hombres (20%) si bien la proporción de fallecimientos por diabetes se ha mantenido prácticamente estabilizada (alrededor de un 2,6% de las defunciones).

3.2. Fisiopatología

La fisiopatología de la DM2 es compleja e implica la interacción de factores ambientales y genéticos. La DM2 tiene un fuerte componente genético de origen poligénico con una alta penetrancia en gemelos monocigóticos y un incremento del riesgo de 2 a 4 veces en familiares de primer grado (50). Por otro lado, la obesidad y el sedentarismo son los principales factores ambientales involucrados en su patogenia, la cual combina en grado variable la resistencia a la insulina (RI) a nivel de los tejidos diana (músculo, hígado y tejido adiposo) y una relativa deficiencia de la misma por disfunción de la célula beta pancreática (C β). Aunque la RI es un hallazgo precoz y constante en la historia natural de la mayoría de los pacientes con DM2, la hiperglucemia sólo acontece en aquellos individuos donde aparece disfunción de la C β . A su vez la propia hiperglucemia y las alteraciones lipídicas asociadas a la diabetes agravan tanto la RI como la disfunción de la C β , creando un círculo vicioso que contribuye a un difícil control metabólico y a un curso progresivo de la enfermedad.

En condiciones fisiológicas la homeostasis de la glucosa viene determinada por el equilibrio entre su producción hepática y la captación tisular de la misma, mediados ambos procesos de manera principal pero no exclusiva por la insulina. Los pacientes con DM2 muestran una resistencia a la acción de la insulina tanto en su efecto inhibitorio de la síntesis hepática como en el estímulo de la captación periférica de glucosa, lo que condiciona finalmente la aparición de hiperglucemia.

La patogenia de la RI es compleja y no del todo conocida. La obesidad es el principal factor ambiental involucrado en la aparición de la RI y se ha observado una relación directa entre ambas (51). Particularmente, la adiposidad central confiere un riesgo mayor ya que la grasa abdominal muestra mayor resistencia a los efectos antilipolíticos de la insulina y se asocia a una secreción alterada de diversas adipocinas como la resistina, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) o la adiponectina que agravan la RI. Por otro lado, el hecho de que familiares de primer grado, con normopeso, de pacientes con DM2 presenten RI implica cierto componente genético en el origen de la misma si bien, de forma global, los estudios genéticos llevados a cabo no han ofrecido datos concluyentes que permitan explicar la etiología de la RI en la mayoría de los sujetos con DM2 (52).

Aunque las alteraciones en el metabolismo de la glucosa en los pacientes con DM2 son múltiples, el incremento de los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres (AGL) y su acúmulo a nivel muscular y hepático en forma de triglicéridos (TG) son los principales responsables de la aparición de la RI en ambos tejidos. Los mecanismos exactos no son del todo bien conocidos pero parece ser que existe una alteración en la señalización de la insulina a nivel de postreceptor y que consiste en una menor asociación del sustrato del receptor de insulina tipo 1 y la fosfatidilinositol 3 quinasa lo que genera una disminución de la síntesis de glucógeno y la inhibición del transporte y fosforilación de la glucosa (53).

Por otro lado y complementando este efecto lipotóxico, la hiperglucemia per sé es capaz de generar RI mediante el acumulo intracelular de glucosamina que interfiere en la translocación de los receptores de glucosa a la membrana celular disminuyendo la captación de la misma del torrente circulatorio.

Los sujetos con obesidad presentan un incremento de la masa de C β en respuesta a la RI. Por el contrario, se ha descrito que la mayoría de los pacientes con DM2 desde fases iniciales de la enfermedad muestran una reducción entre el 20% y el 40% del volumen de C β condicionada por un balance neto negativo en la renovación de los islotes con una marcada reducción en la formación a partir de las células ductales exocrinas (54) y un incremento en la apoptosis ocasionada por la

hiperglucemia crónica, el exceso de AGL, el estrés oxidativo y las citoquinas proinflamatorias (55). Además de este defecto cuantitativo de la C β existe otro cualitativo consistente en la pérdida de la primera fase de secreción de insulina, el cuál es parcialmente adquirido y mediado por la glucolipotoxicidad secundaria a la RI (56) y en el que también contribuye el déficit de GLP-1 (glucagon like peptide-1) presente en los pacientes con DM2.

4. Vitamina D

4.1. Fisiopatología de la Vitamina D

La vitamina D o colecalciferol es una sustancia lipídica perteneciente al grupo de los esteroides que actúa a su vez como vitamina y como hormona. Su principal función está relacionada con la regulación del metabolismo del hueso. En los últimos años se la ha asociado con otras múltiples funciones relacionadas con el metabolismo, la inflamación, el cáncer o la patología cardiovascular, aunque los mecanismos que actúan en estas relaciones aun no estén claramente establecidos.

Las principales fuentes de vitamina D provienen de la síntesis cutánea de vitamina D3 (colecalciferol) y de la ingesta oral de vitaminas D3 y D2 (ergosterol). De estas, la más importante es la síntesis cutánea de vitamina D3 gracias a la conversión del 7-dehidrocolesterol mediante el efecto de la radiación solar. Para ello es necesario que los fotones de radiación ultravioleta tipo B entre 290 y 315 nm penetren en la piel para provocar la fotólisis del 7-dehidrocolesterol contenido en ella. El efecto de la ingesta oral sobre las concentraciones de vitamina D suele ser mucho menor, dado que el contenido en los alimentos es reducido y limitado a pocas sustancias. Así la vitamina D2, se obtiene principalmente de fuentes vegetales, y la vitamina D3 suele hallarse en los pescados grasos o los productos lácteos fortificados (57).

Estas prohormonas (vitamina D2, y vitamina D3) todavía inactivas, son transportadas al hígado donde sufren una primera hidroxilación en posición C-25, obteniendo el calcidiol o 25-hidroxivitamina D (25-OH-D). Posteriormente, en el riñón la enzima 1α hidroxilasa realiza una segunda hidroxilación en posición C-1, obteniéndose el calcitriol o 1,25-hidroxivitamina D (1,25-OH-D), compuesto responsable de la mayoría de las funciones de la vitamina D en el cuerpo.

Varios factores intervienen en la regulación de las concentraciones de vitamina D en los distintos puntos clave de su metabolismo.

En primer lugar, los principales determinantes del aporte de vitamina D son el contenido de esta vitamina ingerido en los alimentos y la síntesis cutánea. La síntesis cutánea de vitamina D está influenciada por varios factores como el tiempo de exposición a la luz ultravioleta, la latitud, el uso de cremas de protección solar o el contenido de melanina de la piel. Por otra parte, una excesiva exposición solar conduciría a fotoproductos de vitamina inactiva, para evitar un aumento excesivo de las concentraciones de esta hormona. (58)

En segundo lugar, a nivel hepático, la $1\alpha,25\text{-OH-D}$ inhibe la síntesis endógena de vitamina D, lo que evitaría intoxicaciones por esta hormona, especialmente en el caso de la administración exógena de calcitriol.

En tercer lugar, los principales reguladores de la síntesis renal de calcitriol son la paratohormona (PTH), que estimula la síntesis de calcitriol y el propio calcitriol que la inhibe. Los iones calcio y fosfato juegan un papel importante en el efecto de PTH sobre el riñón, de manera que aumentos en el calcio sérico inhiben la secreción de PTH, y secundariamente la hidroxilación renal de la vitamina D. Por otra parte, la concentración tubular renal de fosfato es importante en la modulación del efecto de la PTH sobre la hidroxilación renal de la vitamina D y, además, las concentraciones de fosfato también podrían actuar directamente sobre el riñón para asegurar una síntesis adecuada de calcitriol en condiciones de aporte disminuido de fosfatos (59).

Finalmente, tras la hidroxilación hepática de la vitamina D, si las concentraciones de $1\alpha,25\text{-OH-D}$ son ya óptimas, el metabolismo de esta vitamina puede derivarse hacia la 24,25-Hidroxilación renal, formando de esta manera el metabolito inactivo, la 24,25-Hidroxivitamina D.

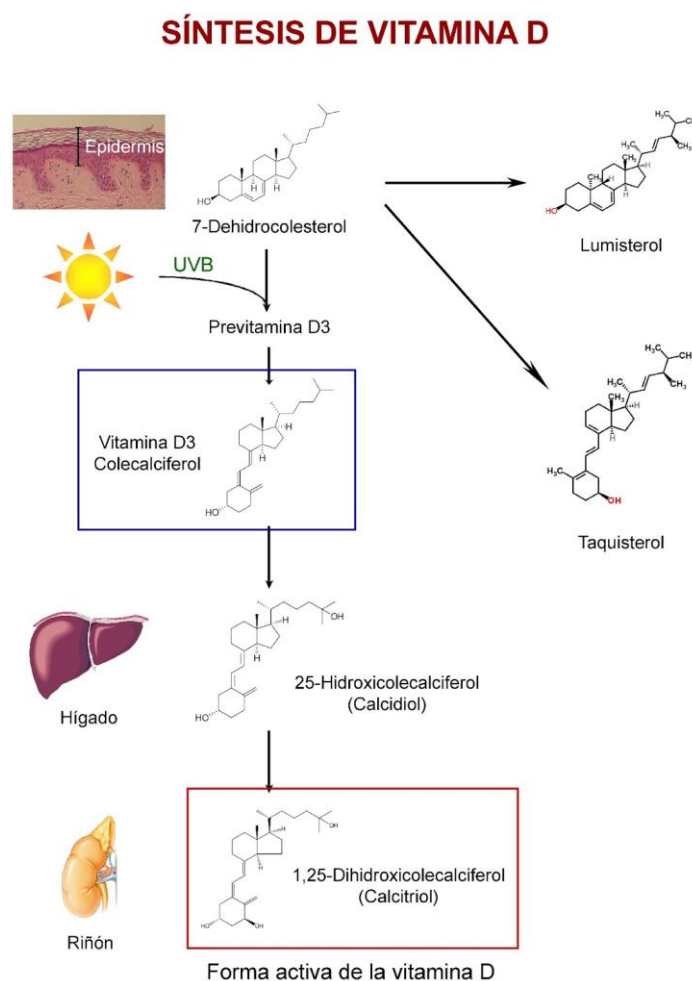


Figura 8. Síntesis Vitamina D.

El calcitriol ejerce su acción en los mismos tejidos que la PTH pero sus sitios subcelulares y su mecanismo de acción son distintos. A diferencia de la PTH, que interactúa con un receptor en la membrana celular, el calcitriol se une a un receptor intracelular y el complejo se fija a sitios específicos en la cromatina. En este nivel, el calcitriol actúa como una hormona esteroidea. En el intestino el calcitriol estimula la síntesis de proteína fijadora de calcio, y también estimula la absorción de calcio (Ca) y fósforo (P), aunque no se ha establecido la relación exacta entre estos efectos. Al aumentar las concentraciones séricas de Ca y P, el calcitriol promueve el depósito de hidroxiapatita en el hueso y, de forma paradójica, también moviliza Ca del hueso ya formado. El calcitriol inhibe además la síntesis de pre-pro-PTH y quizá sea un regulador fisiológico de la secreción de PTH. Existen receptores de calcitriol en muchos tejidos además del hueso, riñón e intestino, y entre los órganos y tipos celulares que los tienen se incluyen las glándulas paratiroides, los islotes pancreáticos, la glándula mamaria, los fibroblastos, y otros tejidos no reconocidos como órganos diana del calcitriol. El papel esencial del calcidiol y de la 24-25(OH)2D no está bien definido, pero es probable que este último compuesto promueva la movilización de mineral óseo.

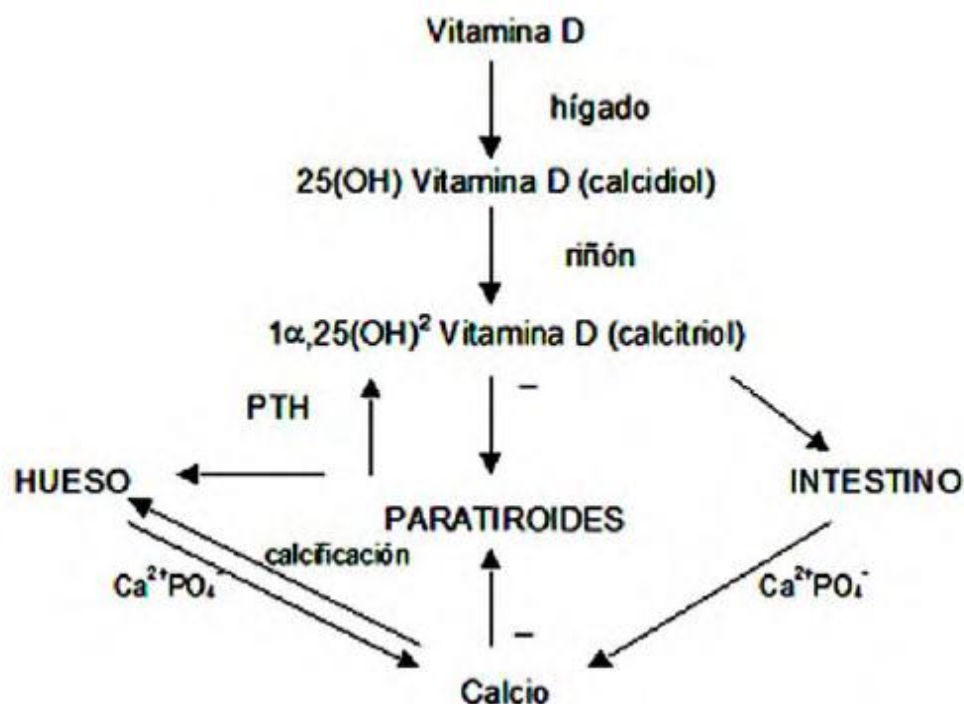


Figura 9. Homeostasis del calcio, vitamina D y PTH.

El calcidiol tiene una vida media larga y niveles estables en el plasma, con un rango normal de 38 a 125 nmol/L, por lo que su determinación es la de mayor utilidad clínica. La principal aplicación es la

valoración del metabolismo de la vitamina D: los valores bajos reflejan deficiencia de vitamina D o enfermedad hepática severa; las cifras elevadas confirman la intoxicación con vitamina D.

Hay menos experiencia con la determinación de calcitriol. Sus niveles están regulados de una manera distinta a los de calcidiol; el intervalo de normalidad está entre 43 y 150 pmol/L y varía con las estaciones (son más bajos en el invierno), con la edad (menores en personas de edad avanzada), los niveles de calcio sérico y otros factores establecidos con menos claridad. La PTH aumenta la concentración de calcitriol cuando la función renal está intacta, de forma que la medición del calcitriol es útil en el diagnóstico diferencial de la hipercalcemia (60).

4.2. Efectos biológicos de la Vitamina D

Los tejidos diana clásicos para su acción son el intestino, hueso y riñón. Existe acuerdo general en que es la $1\alpha,25\text{-OHD}$ es quien regula la absorción intestinal y la reabsorción ósea de calcio.

Absorción intestinal de calcio y fósforo

El calcio se absorbe fundamentalmente en el duodeno, yeyuno e íleon. La capacidad de absorción viene condicionada por la biodisponibilidad del calcio dietético y por la propia cantidad de calcio ingerido. El calcio se encuentra en la leche y el queso, como principales fuentes, y también en los vegetales, donde el ácido fítico y oxalatos se fijan al calcio disminuyendo su disponibilidad, al igual que las fibras de la dieta. El mayor porcentaje se absorbe por difusión mediante un proceso de absorción transcelular fisiológicamente regulado por la vitamina D, que estimula su paso tanto mediante acciones genómicas (expresión de proteínas transportadoras) como no genómicas. En circunstancias normales se absorbe aproximadamente un 30% del calcio dietético. Las dietas pobres en calcio, el déficit de vitamina D y la falta de respuesta intestinal a la misma (exceso de glucocorticoides o de hormona tiroidea, síndromes de malabsorción...) son las causas más frecuentes del déficit de absorción del calcio.

La absorción total de fósforo es el 60% del ingerido. La eficacia en su absorción y la disponibilidad prácticamente universal de fosfatos en los alimentos hacen muy rara su deficiencia. Al parecer, el calcitriol estimula el transporte activo.

Efectos de la vitamina D en el intestino

El calcitriol incrementa la absorción de calcio y fósforo, estimula la producción de proteína ligadora de calcio y aumenta las actividades de la fosfatasa alcalina y la ATP-asa calciodependiente en la mucosa intestinal.

La $1\alpha,25\text{-OH-D}$ incrementa el transporte activo tanto del calcio como del fósforo. Ni la PTH ni la calcitonina tienen influencia directa en la absorción intestinal de calcio.

Efectos de la vitamina D sobre el hueso

La $1\alpha,25\text{-OH-D}$ y la PTH participan juntas en la resorción ósea, pero la mineralización ósea parece ser un proceso pasivo justificado por un producto Ca-P normal. La vitamina D tendría un papel indirecto a través del mantenimiento de una homeostasis Ca/P normal y la resorción ósea es máxima en respuesta a la acción combinada de la PTH y de la $1\alpha,25\text{-OH-D}$; parece que la segunda estimularía la osteólisis y la resorción ósea por osteoclastos preformados, mientras que la primera conseguiría nuevos osteoclastos para el proceso resorptivo. El efecto en la resorción ósea de la $1\alpha,25\text{-OH-D}$ es dosis-dependiente.

El principal efecto ocasionado por su deficiencia es el fallo en la mineralización normal, asociándose también una reducción en la formación ósea y en el crecimiento lineal.

Efectos de la vitamina D en el riñón

En animales raquíuticos, la vitamina D incrementa la reabsorción tubular de calcio y fósforo. La vitamina D y sus metabolitos no parecen influir directamente en el TmP/GFR. El incremento inducido por vitamina D del TmP/GFR resulta al menos en parte del hiperparatiroidismo secundario que ocurre en el raquitismo. La $1\alpha,25\text{-OH-D}$ parece actuar sobre la capacidad propia del riñón para ajustar el TmP/GFR como una función inversa de la cantidad de fósforo administrada. Las ratas deficientes en vitamina D son más resistentes a los efectos hipocalciúricos de la PTH, de lo que se deduce que el control de la excreción de calcio depende de ambas, de la vitamina D y de la PTH.

Efectos de la vitamina D en otros tejidos

La demostración de receptores de $1\alpha,25\text{-OH-D}$ en múltiples tejidos sugieren que el punto de vista tradicional "vitamina D y calcio" es demasiado limitado. Actualmente, se piensa que la vitamina D3

es un activador y modulador somatotrófico que afecta a todos los sistemas vitales y que la homeostasis en la regulación del calcio es sólo uno de sus múltiples efectos. Los tejidos diana, además de los clásicos (intestino, hueso, riñón), incluyen el cerebro, médula espinal, hipófisis, tiroides, paratiroides, páncreas endocrino, médula adrenal, células enterocromafines, timo, glándulas mamarias, útero, ovario y testículos.

Sus acciones tienen efectos en la regulación autonómica endocrina con cambios en los niveles hormonales en la sangre y los tejidos, innervación del músculo esquelético, respuesta inmune y al estrés, digestión, fertilidad, formación sanguínea, embarazo y también lactancia (60).

4.3. Definición del déficit de vitamina D

No existe un consenso para distinguir los estados de deficiencia y de suficiencia de vitamina D. Se utilizan habitualmente los valores séricos de 25-OH-D como método de medida. Los rangos de referencia para la 25-OH-D se han basado en estudios poblacionales, por lo que varían según distintas situaciones que pueden afectar tanto a la ingesta oral de vitamina D como a la exposición solar.

Una opción alternativa es basar los niveles de vitamina D en parámetros de salud, por debajo de los cuales aparecen efectos adversos del metabolismo fosfocálcico. Así, deberían definirse concentraciones de 25-OH-D por debajo de las que la PTH comienza a ascender y se produce hiperparatiroidismo secundario o por encima de las cuales el tratamiento con vitamina D disminuye la PTH.

Basándose en estos criterios se ha clasificado el déficit de la vitamina D en grados, déficit leve si los valores de 25-OH-D son inferiores a 50 nmol/l (20 ng/ml), que se asocia a PTH discretamente elevada y pequeños aumentos del remodelamiento óseo. Cuando la 25-OH-D es inferior a 37,5 nmol/l (10 ng/ml) se puede hablar de déficit moderado de vitamina D. Cuando el déficit es grave, los valores de 25-OH-D están por debajo de 12,5 nmol/l (5 ng/ml), la PTH está aumentada más de un 30% y hay un defecto en la mineralización que puede conducir a osteomalacia franca (tabla 5).

Valores de vitamina D	25-OH-vitamina D sérica		↑ PTH %
	(ng/ml)	(nmol/l)	
Deseable	> 40	> 100	0
Leve insuficiencia	< 20	< 50	< 15
Insuficiencia	< 15	< 37,5	15-30
Deficiencia grave	< 5-8	< 12,5-20	> 30

Tabla 5. Estadios del déficit de vitamina D.

No obstante los datos más recientes acerca de los niveles óptimos de vitamina D, no solo en relación a los cambios en PTH, sino también en relación a la capacidad de absorción intestinal de calcio y en relación al riesgo de caídas y fracturas, recomiendan hablar de déficit de vitamina D cuando los niveles de calcidiol son inferiores a 50 nmol/L e insuficiencia de vitamina D cuando los niveles están entre 50 y algún punto entre 70-80 nmol/L, de manera que existe una nueva tendencia a definir la hipovitaminosis D cuando los niveles son < 70-80 nmol/L.

A pesar de que numerosos estudios relacionan el déficit de vitamina D con un aumento en el riesgo de cáncer o mortalidad, actualmente los datos que hacen referencia a los niveles de vitamina D óptimos para finalidades distintas al hueso, como sería el ámbito cardiovascular, todavía no tienen suficiente solidez como para establecer recomendaciones específicas (61).

4.4. Patologías asociadas al déficit de vitamina D. Consecuencias para la salud.

Patología osteomuscular

Dado que el principal papel de la vitamina D es la regulación del metabolismo óseo, desde hace ya tiempo se sabe que el déficit de vitamina D se asocia a procesos como la Osteomalacia en el adulto o el raquitismo en el niño. Además, la vitamina D parece tener un papel muy importante en el mantenimiento de la densidad mineral ósea, de manera que el mantenimiento de unos niveles correctos de calcidiol puede ser tanto o más importante que la ingesta de calcio para la prevención de la osteoporosis. Como es de esperar, el déficit de vitamina D también parece asociarse a un aumento en las caídas y en el riesgo de fractura. Este riesgo aumentado de caídas, puede explicarse por la existencia de VDR en el músculo y se apoya en la relación encontrada entre niveles de vitamina D y diversos parámetros de función muscular.

La osteomalacia suele cursar con síntomas inespecíficos como puede ser un dolor sordo, que se agrava con la actividad y al cargar pesos. Suele ser más pronunciado en la columna inferior, la pelvis y las extremidades inferiores, y suele atribuirse a “reumatismo”, “fibrositis” o incluso “neurosis”. En la osteomalacia aparece una debilidad muscular característica de tipo proximal que puede asociarse a hipotonía. Es típico que tengan dificultades para subir y bajar escaleras o al levantarse de una silla sin utilizar los brazos. En déficit menos graves de vitamina D puede haber disminución de fuerza muscular, caídas e invalidez. Es muy frecuente el déficit de vitamina D entre pacientes con dolor osteoarticular no específico; así, en una serie amplia de pacientes con síntomas osteoarticulares difusos, hasta un 93% tenía déficit de vitamina D y, de ellos, un 28% eran graves. En estadios avanzados de osteomalacia pueden aparecer fracturas tras un traumatismo mínimo o inexistente, que típicamente afectan a las costillas, las vértebras, las ramas pubianas y los huesos largos. Raras veces pueden aparecer, en la osteomalacia avanzada, deformidades esqueléticas, sobre todo en la pelvis y el tórax, que son secundarias a la compresión del osteoide no mineralizado. Los valores de calcio y fósforo suelen ser normales hasta estadios avanzados de osteomalacia, y la excreción de calcio es baja y la de fosfatos, elevada. Los valores de PTH están relativamente altos para la concentración de calcio y se correlacionan con los valores de 25-OH-D.

Asimismo, se ha demostrado, en pacientes con déficit de vitamina D, un aumento en los marcadores tanto de reabsorción (excreción de hidroxiprolina urinaria) como de formación ósea (fosfatasa alcalina, osteocalcina) característicos de remodelamiento óseo acelerado y pérdida de hueso.

El diagnóstico histológico de la osteomalacia precisa la biopsia del hueso previamente marcado, para determinar la tasa de mineralización. Se han descrito 3 estadios de osteopatía por hipovitaminosis D. Los estudios realizados sobre biopsias de pacientes con fractura de cadera muestran resultados muy variables con una incidencia de osteomalacia de entre el 2 y el 10%. En el déficit de vitamina D puede aparecer osteopenia, pero los cambios son no específicos y son comunes a otros procesos. Debido a la asociación con el hiperparatiroidismo, hay un mayor descenso en el hueso cortical que en el trabecular. Se ha observado una correlación positiva entre los valores séricos de 25-OH-D y la densidad mineral ósea (DMO) de la cadera (62).

Patología no osteomuscular

En los últimos años numerosos estudios han relacionado el déficit de vitamina D con patologías diferentes a las relacionadas con el hueso o la función muscular. Se ha relacionado con patologías infecciosas, autoinmunes, neoplásicas e incluso con factores de riesgo cardiovascular como la diabetes, el síndrome metabólico o la obesidad. El hallazgo de VDR y de la enzima 1α -hidroxilasa en

una amplia variedad de tejidos distintos al hueso y al músculo hace plausible etiopatogénicamente esta asociación.

En primer lugar, se ha relacionado el déficit de vitamina D con un aumento de cáncer, en especial colorrectal. Desde hace algunos años, estudios ecológicos relacionaron con la latitud y la exposición solar con una mayor prevalencia de enfermedad neoplásica y estudios in vitro más recientes indican que la vitamina D podría tener efectos celulares antiproliferativos y de inducción de la diferenciación celular. No obstante, los estudios disponibles hasta el momento no permiten esclarecer si esta asociación es causal o si quizás el déficit de vitamina D podría ser un factor de confusión dada su asociación a la obesidad o a estilos de vida no saludables, siendo necesarios amplios estudios de intervención para esclarecer si la mejoría de los niveles de vitamina D conlleva una reducción en la incidencia de cáncer.

En segundo lugar, se conoce que la vitamina D puede ejercer un papel inmunomodulador a nivel de macrófagos, células dendríticas y linfocitos, teniendo funciones como la potenciación de la lucha y el control de infecciones o la modulación de las respuestas inmunitarias adaptativas, cuya disregulación puede dar lugar a enfermedades autoinmunes. Dentro de las infecciones clásicamente relacionadas con el déficit de vitamina D encontramos la tuberculosis, donde la terapia de exposición solar demostró tener beneficios en la era preantibiótica. En relación a la capacidad de la vitamina D de modular la respuesta inmunitaria, se ha relacionado el déficit de vitamina D con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes como la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple o la diabetes mellitus tipo 1.

Finalmente, el déficit de vitamina D también se ha relacionado con numerosos factores de riesgo cardiovascular. La asociación de la hipovitaminosis D con la obesidad es conocida desde hace tiempo y más recientemente se ha relacionado el déficit de esta vitamina con otros componentes del síndrome metabólico como la hipertensión arterial, la diabetes o la dislipidemia. El estatus de la vitamina D ejerce una influencia sobre la secreción de insulina. Así, el déficit de vitamina D disminuye la respuesta de insulina a la sobrecarga de glucosa, y el tratamiento con esta vitamina puede mejorar la tolerancia a la glucosa y la función de la célula beta y la vitamina D parece modular el sistema renina-angiotensina.

Se ha demostrado una relación inversa entre las concentraciones séricas de vitamina D en relación con las concentraciones séricas de renina plasmática. Se ha propuesto que esta acción está mediada por varias vías de señalización en el receptor de insulina, sustrato del receptor de insulina, inositol

trifosfato cinasa (PI3-K). El receptor A1 de angiotensina (AT1) modula la señalización de insulina en el músculo esquelético a través de la inhibición de PIK-3; sin embargo, también se asocia con aumento en la resistencia periférica a la insulina. Está demostrado que las bajas concentraciones de vitamina D se relacionan con intolerancia a la glucosa y respuestas hiperinsulinémicas en pruebas de tolerancia a la glucosa por vía oral (63,64).

5. Relación Vitamina D, Obesidad e Insulinorresistencia

5.1. Obesidad, cirugía bariátrica y déficit de Vitamina D.

La deficiencia de vitamina D es una de las alteraciones más frecuentemente relacionada con las cirugías malabsortivas de la obesidad mórbida. La absorción de la vitamina D, aunque lo hace de forma pasiva, es dependiente en parte de las sales biliares, y la vitamina D está íntimamente relacionada con el metabolismo del calcio al cual facilita su absorción.

La explicación para el mayor riesgo de la deficiencia de la vitamina D en la obesidad es desconocida, pero existen varios mecanismos fisiopatológicos que se han relacionado con este déficit de vitamina D, incluyendo el control negativo de la regeneración en la síntesis hepática de la 25-OH-D, la disminución de la exposición ultravioleta solar (UV), y la biodisponibilidad disminuida de la vitamina D en la captación realizada por el tejido adiposo. Por otra parte, en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica con técnicas que condicionan malabsorción, tales como el by-pass gástrico, la deficiencia de la vitamina D también se ha relacionado con esta malabsorción. Sin embargo, los datos disponibles sobre el estado de la vitamina D del individuo con obesidad mórbida son escasos y poco clarificantes. A ello contribuye los escasos estudios en los pacientes sin cirugía previa y la hipovitaminosis D, ya que casi siempre se ha relacionado con la cirugía bariátrica, sin considerar que esta hipovitaminosis D ya pueda preceder a la cirugía.

5.2. Diabetes y déficit de vitamina D.

La importancia de la vitamina D en el metabolismo óseo y mineral es indiscutible. Sin embargo, recientemente, distintas líneas de investigación generaron una gran cantidad de conocimiento sobre su participación en el metabolismo de la glucosa y documentaron que la vitamina D modula tanto la secreción como la sensibilidad a la insulina.

Estudios en animales y en humanos mostraron una relación entre los niveles de Vitamina D y el riesgo de diabetes mellitus.

5.2.1. Vitamina D y función de la célula beta

El tejido pancreático, en particular las células beta, expresa la enzima 1α -hidroxilasa, el receptor de la vitamina D y las proteínas de unión del calcio dependiente de vitamina D (PUCDVD), lo que sugiere

la participación de la vitamina D en la secreción de la insulina. La secreción de insulina depende del calcio y se ha descrito que la deficiencia de vitamina D se acompaña de deterioro en la tolerancia a la glucosa como consecuencia de una alteración en la secreción de insulina (65).

Ya en los años 80, se publicó un trabajo cuyo objetivo era evaluar el efecto de la vitamina D en la secreción de insulina y glucagón del páncreas de ratas. Distribuyeron a las ratas en dos grupos, uno con deficiencia de VD y otro suplementado con VD, los páncreas de los animales se expusieron a una infusión de glucosa y arginina durante 30 minutos. Los páncreas del grupo con deficiencia de vitamina D tuvieron una secreción de insulina 48% menor; por otro lado la secreción de glucagón no fue diferente entre los grupos (66).

Otro trabajo, comparó tres grupos de roedores, uno con deficiencia de vitamina D, otro con suplementación de vitamina D y un tercer grupo con deficiencia de vitamina D pero con suplementación de calcio igualando los niveles con el grupo suplementado con vitamina D; el trabajo demostró que la vitamina D es esencial para la secreción de insulina y que los niveles de calcio sérico tiene un papel menor. Así sabemos que, el suplementar vitamina D mejora la liberación de insulina estimulada por glucosa oral. Esto se ha documentado en sujetos no diabéticos, en pacientes con deficiencia de vitamina D y en pacientes con diabetes de reciente inicio.

La participación de la vitamina D en la secreción de la insulina ocurre de varias maneras. Una de ellas es aumentando la concentración de calcio intracelular mediante los canales no selectivos de calcio dependientes de voltaje; facilita la conversión de proinsulina a insulina, ya que permite el anclaje de las endopeptidasas calcio-dependientes de la célula beta y regula varios procesos de la glucólisis, la cual juega un papel fundamental en la señalización de la concentración de la glucosa circulante.

5.2.2. Vitamina D y sensibilidad a la insulina

La vitamina D participa en la sensibilidad a la insulina de dos maneras: mediante el metabolismo del calcio, elemento indispensable para la acción de la insulina, y regulando la expresión del gen del receptor de la insulina.

El calcio es fundamental en el tejido muscular para el transporte de glucosa inducido por el ejercicio mientras que su depleción disminuye el transporte de glucosa y contribuye a la resistencia a la insulina.

La vitamina D favorece la acción de la insulina regulando la expresión del gen del receptor de la insulina. Al estimular promonocitos humanos con $1\alpha,25\text{-OH-D}$ se incrementa la expresión del RNAm del receptor de insulina y se incrementa 1.3 veces la captación de insulina, comparado con células no expuestas.

Un estudio realizado en humanos demostró una correlación entre los niveles de vitamina D y la sensibilidad a la insulina. En este estudio midieron niveles de 25-OH-D en 126 sujetos sanos y efectuaron una prueba de tolerancia a la glucosa de 75 gramos determinando niveles de insulina y glucosa para calcular el índice de sensibilidad a la insulina y la respuesta insulínica de primera y segunda fase. Encontraron que a mayores niveles de vitamina D, menor concentración de glucosa, mayor índice de sensibilidad a la insulina y menor secreción de insulina (67).

5.2.3. Vitamina D y riesgo de Diabetes Mellitus

Varios estudios transversales sugieren una relación entre los niveles disminuidos de vitamina D y el riesgo de DM2. Destacar los hallazgos de la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Norte América (NHNES III), que incluyó un total de 6,228 adultos mayores de 20 años, con representación multiétnica (blancos, negros y México-Americanos).

En los grupos de blancos y México-Americanos se documentó una relación inversa entre los niveles de 25-OH-D y la posibilidad de desarrollar DM2; esta asociación permaneció después de ajustar por edad, género, índice de masa corporal (IMC), actividad física y la estación del año.

Esto no se observó en los afroamericanos, lo que sugiere una variación étnica en el riesgo de DM2 y en la sensibilidad a la vitamina D (68).

Los resultados de la British Birth Cohort, ven una relación inversa entre los niveles de vitamina D y el síndrome metabólico; es más, los sujetos que tuvieron los niveles de vitamina D más elevados tuvieron una reducción del 74% del riesgo de DM2 al compararlos con el nivel inferior. Esta relación inversa entre los niveles de vitamina D y el riesgo de DM2 también ha sido documentada en australianos, neozelandeses, holandeses y bangladeshís.

5.2.4. Vitamina D y resistencia a la insulina

Existen algunos ensayos que han demostrado la correlación entre las concentraciones circulantes de vitamina D y la resistencia a la insulina. Además de sus efectos en el metabolismo del calcio y fósforo, el $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, tiene notables efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. En

condiciones experimentales, la forma activa de la vitamina D inhibe la proliferación y la función citotóxica de los linfocitos T in vitro.

Cuando se añade a cultivos de células mononucleares periféricas el $1\alpha,25\text{-OH-D}$ disminuye la proliferación y la síntesis de inmunoglobulinas y de citocinas, que incluyen la interleucina-1 (IL-1), IL-2, IL-6, IL-12, factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) e interferón gamma (IFN- γ), mismas citocinas que se encuentran elevadas en pacientes con obesidad y síndrome metabólico, que disminuyen las concentraciones séricas de vitamina D, lo que ha hecho suponer que los pacientes con sobrepeso, al incrementar el tejido adiposo visceral, condicionan un aumento en el secuestro de vitamina D por el tejido adiposo y, secundariamente, por los mecanismos propuestos la hipovitaminosis D sea la responsable de la resistencia a la insulina y, con ello, dar paso al síndrome metabólico.

Por esto es posible que al dar suplemento con vitamina D y restituir las concentraciones a niveles óptimos disminuya la resistencia a la insulina y aumente la respuesta al tratamiento, lo que evitará la aparición del síndrome metabólico en pacientes de alto riesgo, como los obesos.

5.3. Receptor de vitamina D. Descripción de su estructura y ubicación.

Acciones moleculares de la vitamina D

El receptor de la VD (VDR) se expresa en casi todos los tejidos del ser humano. La mayoría de tejidos y células, normales o neoplásicas, como músculo, corazón, cerebro, vasos sanguíneos, mama, colon, próstata, páncreas, piel y sistema inmune entre otros poseen VDR y enzimas activadoras del $25(\text{OH})\text{D}$ como la 1-hidroxilasa. En estas localizaciones no regulada por la PTH, para sintetizar $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, y, como sucede en el riñón, enzimas inactivadoras como la 24 hidroxilasa, que cataboliza tanto la $25(\text{OH})\text{D}$ como la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ para formar, respectivamente, $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ y $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}$, y acabar formando ácido calcitroico, soluble en agua, e inactivo biológicamente.

La unión de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ a su receptor regula la expresión de los genes de respuesta a vitamina D. La afinidad de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ por el VDR es 100 veces mayor que la de la $25(\text{OH})\text{D}$. Una vez que la vitamina D se une a su receptor de alta afinidad, forma un heterodímero con el receptor X del ácido retinoico (RXR), e interactúa con los elementos de respuesta de la VD (ERVD), promoviendo la transcripción de genes regulados por la VD; se calcula que el 3% de los genes son regulados por la VD.

Interviene en la regulación del crecimiento y maduración celular, inhibe la producción de renina e incrementa la secreción de insulina y la sensibilidad a la misma, modulando la función de linfocitos B y T activados y macrófagos entre otras acciones, que le confieren importantes implicaciones para la salud.

La Célula β expresa:

- Receptor de la Vitamina D
- Proteína transportadora de Ca dependiente de Vitamina D
- 1α hidroxilasa

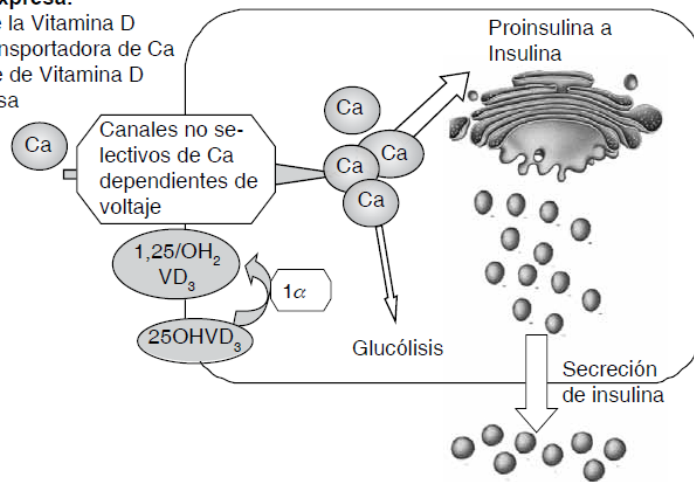


Figura 10. Papel de la vitamina D en la señalización de la concentración de glucosa circulante.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis de trabajo

La obesidad es una variable confundente en la relación entre los niveles de vitamina D y en el desarrollo de DM e Insulinorresistencia.

2. Objetivo general

Relacionar los niveles de vitamina D en tejido adiposo así como la expresión de su receptor (VDR) en sujetos intervenidos de cirugía bariátrica con su IMC y su perfil de metabolismo de hidratos de carbono.

3. Objetivos específicos

Comparar los niveles de vitamina D en plasma y su receptor en tejido adiposo entre sujetos con diferente grado de obesidad y sujetos normopeso con y sin alteración del metabolismo de los hidratos de carbono.

Estudiar los factores determinantes de los niveles de vitamina D entre sujetos según su IMC y su perfil glucémico.

Evaluar la relación entre los niveles de vitamina D, hormonas calciotropas, marcadores de remodelado y la sensibilidad a la insulina así como el IMC.

Analizar la relación entre el receptor de vitamina D en tejido adiposo y los niveles de vitamina D plasmáticos así como con otras variables metabólicas.

PACIENTES Y MÉTODOS

1. Pacientes

Ámbito geográfico del estudio

Área de cobertura del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga. Se trata de un hospital de tercer nivel con un Centro Periférico de Especialidades asociado. Es centro de referencia del área de la provincia de Málaga y asiste una población aproximada de 750000 habitantes. Los participantes del estudio se seleccionaron de los intervenidos de cirugía bariátrica en el Hospital así como de otras intervenciones de cirugía abdominal para el grupo control.

Poblaciones de estudio

Se analizaron los datos de 119 pacientes divididos en varios subgrupos en función de su IMC: normopeso (IMC <25 kg/m²), sobrepeso (IMC 25-30 kg/m²), obeso (IMC 30-40 kg/m²) y obeso mórbido (IMC >40 kg/m²). A su vez se clasificó a los sujetos en relación a su perfil de tolerancia a los hidratos de carbono según resultados de glucemia en ayunas e índice HOMA-IR: Normoglucémicos (GPA <100mg/dL), prediabetes (GPA 100-125 mg/dL,) o diabetes establecida (GPA >126mg/dL).

Criterios de inclusión

- Aceptación de consentimiento informado.
- Pacientes de raza caucásica.
- Régimen de vida ambulatorio.
- Rango de edad entre 20-86 años.

Criterios de exclusión

- Diabetes mellitus tipo 1
- Enfermedad crónica: cardiovascular, renal.
- Artritis
- Enfermedad inflamatoria aguda
- Enfermedad infecciosa
- Tratamiento con fármacos que pudieran alterar su perfil glucémico o lipídico.
- Suplementados con calcio o vitamina D.

2. Métodos

2.1. Diseño del estudio

El diseño del estudio corresponde a un estudio transversal cruzado.

El protocolo de estudio ha incluido para todos los sujetos:

- Historia clínica, encuesta nutricional y exploración física.
- Determinaciones bioquímicas.
- Estudio de sobrecarga oral de glucosa

2.2. Variables del estudio

----- Variables clínico-demográficas:

- Sexo.
- Edad en años.
- Peso en kilogramos y talla en metros.
- Índice de masa corporal: peso (Kg)/ talla (m)²
- Hábito tabáquico; se distinguieron tres grupos: no fumadores, exfumadores y tabaquismo activo.
- Hábito alcohólico.
- Antecedentes familiares de DM y Obesidad.
- Tiempo de evolución de la diabetes en años.
- Complicaciones microvasculares de la diabetes: retinopatía, nefropatía y neuropatía clínica.
- Tratamiento antidiabético.
- Factores de riesgo asociados a DM: HTA, SAOS.

----- Variables analíticas

Tras la cirugía y antes del ayuno nocturno, las muestras sanguíneas se obtuvieron de la vena anterocubital, ubicadas en tubos vacutainer (BD vacutainer). El suero se separó por centrifugación durante 10 minutos a 4000 rpm e inmediatamente congelado a -80°C hasta su análisis.

Marcadores del metabolismo lipídico

Leptina y Adiponectina se analizaron mediante ELISA (DSL, Webster, TX y DRG Diagnostics)

Tejido adiposo; para estudiar la expresión génica del VDR en tejido adiposo se obtuvieron las muestras durante la cirugía bariátrica en sujetos obesos mórbidos o durante la cirugía por hernia de hiato o colecistectomía en sujetos delgados, sobrepeso u obesos. Las muestras obtenidas se lavaron con suero salino fisiológico y fueron inmediatamente congeladas en nitrógeno líquido. Las muestras de biopsia se mantuvieron a -80°C hasta su análisis.

Marcadores de remodelado óseo

25-hidroxivitamina D (25OHD) y Hormona paratiroidea intacta (PTH-i): su valoración se realiza mediante el kit ELISA (immundiagnostik y DRG Diagnostic respectivamente).

El rango de normalidad que proporciona el kit clasifica como <10 ng/ml deficiencia grave, 10-20 ng/ml deficiencia moderada y > 30 ng/ml valores recomendables para vitamina D; y de 7-74 pg/mL para PTH.

Receptor de vitamina D en tejido adiposo (VDR)

Extracción y purificación de RNA: La extracción se realizó de forma manual mediante el uso de Trizol (QIAzol Lysis Reagent, Qiagen) para homogeneizar, y cloroformo y etanol para extraer y limpiar el RNA. La purificación se llevó a cabo mediante columnas RNeasy lipid tissue minikit de Qiagen. Para ello se usaron 100 mg de tejido adiposo visceral (epiploico). Una vez purificado en ARN se eluyó en un volumen de 30 µl de agua RNAsa free. Tras esto, el RNA fue convertido a cDNA mediante reversotranscripción (RT) (Primers random p(dN)s, Transcriptor reverse transcriptase, Protector RNase inhibitor y dNTPs, ROCHE. TaqMan® Universal PCR Master Mix, Applied biosystems). Las reacciones se realizaron a una cantidad de 4, 2 o 1 µgde cDNA final variando el volumen final de la reacción para cada una de ellas de forma que siempre se obtuvo la misma concentración de cDNA. A continuación se predoluyó en cDBA a una concentración de 0,5 ng/µl.

Análisis de la expresión génica: La expresión génica (PCRs a tiempo real cuantitativa) se analizó usando tecnología TaqMan® (Applied biosystems), de forma que se necesitó para cada gen a estudiar un kit de ensayo (TaqMan® Gene Expression Assay, Applied byosystems). La reacción se realizó en un volumen final de 25 µl, conteniendo ésta una concentración final de 0,25 ng/µl de cDNA. La qPCR se llevó a cabo en el termociclador Applied Byosystems 7500/7500 Fast.

Como control endógeno se usó la ciclofilina A (TaqMan® Gene Expression Assay, Applied byosystems).

Otras determinaciones

- Bioquímica básica glucosa, función renal, hepática y perfil lipídico. Medidas en un autoanalizador Dimension (Dade Behring Inc.) por métodos enzimáticos (Laboratorios Randox Ltd.). Los niveles de colesterol LDL se calcularon según la ecuación de Friedewald.
- Hemoglobina glicada (HbA1c): Se determinó mediante HPLC (*high pressure liquid cromography*) mediante el analizador ADAMS A1c (HA-8180V) de Menarini.
- Insulina y Péptido C: Cuantificada por inmunoensayo ECLIA (electrochemiluminiscence inmunoassay) mediante el analizador Cobas e.
- HOMA-IR, como modelo para evaluar insulinoresistencia se calculó según la siguiente ecuación: $HOMA-IR = \text{Insulina en ayunas } (\mu\text{IU/ mL}) \times \text{glucosa en ayunas (mmol/L)} / 22.5$.
- PCR: Se determinó mediante medición cuantitativa en el sistema Dimension Vista® de Siemens.

2.3. Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó empleando el programa SPSS (versión 15.0, para Windows; SPSS Ibérica, España).

Para variables continuas se evaluó si seguían una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se emplearon medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación estándar, rango) para variables continuas y distribución de frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas.

Las diferencias para las variables de interés entre grupos de comparación se realizaron mediante el test de la *t* de Student para dos muestras independientes y el test de la U de Mann-Whitney en el caso de variables continuas. Para variables categóricas se utilizó el test de la Chi Cuadrado de Pearson y el test exacto de Fisher. La relación entre las variables cuantitativas se analizó usando el test de correlaciones bivariadas de Pearson o de Spearman. Para controlar el efecto de una o más variables sobre el coeficiente de correlación de Pearson se empleó el test de correlación parcial.

Cuando el tamaño de muestra fue mayor que 30 se aplicaron pruebas para variables normales con independencia de sus características mediante la aplicación del Teorema Central del Límite.

Por último, se realizó un análisis multivariante mediante regresión lineal múltiple previa comprobación del modelo (aleatoriedad, normalidad, linealidad y homogeneidad de varianzas) para estudiar las variables predictoras de las concentraciones séricas de vitamina D (variable independiente).

Todos los test estadísticos se realizaron a doble cola. Una $p < 0,05$ fue considerada estadísticamente significativa.

RESULTADOS

1. Características basales del grupo de estudio

En las tablas 1.1 y 1.2 se muestran las características cualitativas y cuantitativas globales y de los grupos de estudio.

Tabla 1.1 Variables cualitativas

	Total n: 119	
	Valor abs.	%
Sexo		
Mujeres	58	48,7
Varones	61	51,3
Hábitos tóxicos		
Tabaco		
No	79	66,4
Sí	17	14,3
Exfumador	10	8,4
Hipertensión arterial		
No	67	56,3
Sí	37	31,1

Tabla 1.2 Variables cuantitativas

	<i>n</i>	<i>Normopeso</i>		<i>n</i>	<i>Sobrepeso</i>	
		<i>Media (DE)</i>	<i>Rango</i>		<i>Media (DE)</i>	<i>Rango</i>
Edad (años)	31	50,45 (15,2)	24-84	31	55,13 (12,87)	28-79
Antropometría						
IMC (Kg/m ²)		23,94 (1,15)	20,3-26,3		27,42 (1,31)	25,0-29,9
Cintura (cm)		87,15 (8,21)	68-100		93,32 (6,52)	82-109
Cadera (cm)		97,52 (6,44)	87-113		101 (5,52)	87-115
Estatus glucémico						
HbA1C (%)		5,62 (0,55)	5-8,1		6,04 (1,63)	5-14,3
Insulina basal		10,02 (6,25)	4,1-34,4		9,05 (4,93)	3,2-28,8
HOMA-IR basal		2,42 (1,68)	0,89-8,82		2,44 (1,84)	0,66-10,73
Glucosa basal		96,45 (14,97)	68-124		104,74 (23,28)	74-164
Leptina		11,41 (14,23)	0,06-50,9		13,75 (11,93)	1,51-57,89
Adiponectina (mcg/ml)		16,05 (11,99)	3,2-48,9		10,56 (4,38)	3,2-19,9

	<i>n</i>	Obeso		<i>n</i>	Obeso mórbido	
		<i>Media (DE)</i>	<i>Rango</i>		<i>Media (DE)</i>	<i>Rango</i>
Edad (años)	30	58,60 (16,03)	21-86	26	39,27 (9,49)	24-61
Antropometría						
IMC (Kg/m ²)		33,62 (3,11)	30,1-41,0		50,86 (5,98)	41,7-62,5
Cintura (cm)		108,03 (9,91)	87-130		138,81 (17,53)	117-177
Cadera (cm)		114,77 (9,65)	102-136		146,36 (11,41)	131-172
Estatus glucémico						
HbA1C (%)		5,65 (0,56)	4,3-7,0		5,96 (1,45)	5,0-9,50
Insulina basal		12,20 (6,11)	3,6-33,1		21,18 (15,58)	6,0-74,8
HOMA-IR basal		3,43 (2,09)	0,74-10,6		5,79 (4,48)	1,22-20,51
Glucosa basal		110,5 (33,53)	81-238		108,19 (30,99)	78-230
Leptina		22,35 (10,81)	4,99-39,5		68,06 (28,78)	22,3-132
Adiponectina (mcg/ml)		10,59 (6,50)	3,3-24,7		7,75 (3,15)	3,6-13,9

En estas tablas se puede observar como las diferencias en niveles de glucosa, HOMA-IR y variables antropométricas fueron las esperadas de acuerdo a la clasificación por grupos.

Tabla 1.3. Variables cuantitativas en función de subgrupos

1.2. Parámetros antropométricos entre los subgrupos

	N	Media (DE)	Rango
Edad			
Delgado normoG	16	47,81 (17,59)	24-84
Delgado AHC	15	53,27 (12,15)	33-75
Sobrepeso normoG	16	47,31 (11,88)	28-67
Sobrepeso AHC	16	55,31 (14,16)	26-79
Obeso normoG	16	55,5 (17,99)	21-86
Obeso AHC	14	62,14 (13,19)	33-82
Mórbido normoG	14	40,14 (7,96)	25-52
Mórbido AHC	11	39,36 (11,15)	24-61
Total	118	50,50 (15,18)	21-66
IMC precirugía			
Delgado normoG	16	23,80 (1,19)	20,3-24,9
Delgado AHC	15	24,10 (1,13)	22,0-26,3
Sobrepeso normoG	16	27,42 (1,30)	25,4-29,8
Sobrepeso AHC	16	29,62 (8,86)	25,0-62,5
Obeso normoG	16	33,95 (3,52)	30,1-41,0
Obeso AHC	14	33,25 (2,64)	30,2-38,5
Mórbido normoG	15	50,03 (6,38)	41,7-58,8
Mórbido AHC	11	50,93 (4,65)	44,5-58,9
Total	119	33,40 (10,66)	20,3-62,5
Cintura			
Delgado normoG	16	85,22 (8,28)	68-95
Delgado AHC	15	89,20 (7,91)	68-100
Sobrepeso normoG	16	91,63 (5,08)	83-100
Sobrepeso AHC	15	95,13 (7,52)	82-109

Obeso normoG	16	109,69 (10,32)	98-130
Obeso AHC	14	106,14 (9,44)	87-120
Mórbido normoG	12	134,25 (14,14)	117-158
Mórbido AHC	11	144,89 (20,50)	119-177
Total	113	103,99 (21,25)	68-177
Cadera			
Delgado normoG	16	96,63 (5,58)	87-106
Delgado AHC	15	98,47 (7,32)	88-113
Sobrepeso normoG	16	101,59 (5,46)	90-115
Sobrepeso AHC	15	102,13 (5,77)	87-110
Obeso normoG	16	117,19 (10,04)	104-136
Obeso AHC	14	112,00 (8,71)	102-132
Mórbido normoG	12	147,04 (11,96)	131-172
Mórbido AHC	11	145,44 (11,28)	135-167
Total	113	112,36 (19,40)	87-172

1.3. Parámetros glucémicos entre los subgrupos

	N	Media (DE)	Rango
HBA1C			
Delgado normoG	16	5,4 (0,24)	5,00-6,10
Delgado AHC	15	5,85 (0,69)	5,10-8,10
Sobrepeso normoG	16	5,43 (0,24)	5,00-5,90
Sobrepeso AHC	15	6,70 (2,19)	5,2-14,30
Obeso normoG	16	5,61 (0,50)	4,50-6,40
Obeso AHC	14	5,72 (0,65)	4,30-7,00
Mórbido normoG	12	5,43 (0,31)	5,00-5,70
Mórbido AHC	11	6,5 (2,01)	5,30-9,50
Total	113	5,79 (1,09)	4,3-14,30

Insulina			
Delgado normoG	16	8,42 (2,33)	4,1-12,6
Delgado AHC	14	11,85 (8,60)	4,3-34,4
Sobrepeso normoG	16	6,90 (3,20)	3,2-16,0
Sobrepeso AHC	15	11,18 (5,43)	7,0-28,8
Obeso normoG	16	8,71 (2,83)	3,6-13,0
Obeso AHC	14	16,19(6,47)	9,5-33,1
Mórbido normoG	12	16,56 (12,06)	6,0-45,4
Mórbido AHC	11	28,35 (17,63)	11,1-74,8
Total	113	12,83 (9,99)	3,2-74,8
HOMA-IR basal			
Delgado normoG	16	1,75 (0,52)	0,89-2,72
Delgado AHC	14	3,18 (2,20)	1,12-8,82
Sobrepeso normoG	16	1,46 (0,67)	0,66-3,27
Sobrepeso AHC	15	3,43 (2,09)	1,74-10,73
Obeso normoG	16	1,94 (0,64)	0,74-2,85
Obeso AHC	14	5,12 (1,88)	3,14-10,63
Mórbido normoG	14	3,65 (2,70)	1,22-9,97
Mórbido AHC	11	8,89 (4,70)	3,52-20,51
Total	116	3,44 (2,97)	0,66-20,51
Péptido C			
Delgado normoG	16	1,77 (0,51)	1,08-2,41
Delgado AHC	14	2,61 (0,99)	1,47-5,34
Sobrepeso normoG	16	1,89 (0,44)	1,33-2,56
Sobrepeso AHC	15	3,04 (1,03)	1,58-5,40
Obeso normoG	16	2,45 (0,53)	1,63-3,42
Obeso AHC	14	3,35 (1,08)	0,79-5,02
Mórbido normoG	14	3,20 (0,88)	2,02-4,68

Mórbido AHC	11	4,21 (1,42)	2,33-5,63
Total	116	2,78 (1,07)	0,79-5,63

3. Citoquinas y VDR entre los subgrupos

	N	Media (DE)	Rango
Leptina			
Delgado normoG	14	9,68 (13,43)	0,06-50,89
Delgado AHC	7	14,87 (16,22)	2,12-38,94
Sobrepeso normoG	12	13,05 (16,09)	1,62-57,89
Sobrepeso AHC	13	17,25 (11,67)	1,51- 50,78
Obeso normoG	8	17,20 (10,04)	4,99-35,81
Obeso AHC	10	26,47 (9,99)	12,69-39,59
Mórbido normoG	10	67,74 (29,44)	22,30-113,0
Mórbido AHC	10	70,12 (30,60)	39,50-132,0
Total	84	28,59 (29,20)	0,06-132
Adiponectina			
Delgado normoG	14	19,18 (13,04)	3,2-48,9
Delgado AHC	7	9,79 (6,52)	5,1-23,8
Sobrepeso normoG	12	12,03 (3,89)	5,9-19,9
Sobrepeso AHC	13	8,85 (4,38)	3,2-19,2
Obeso normoG	8	11,92 (7,65)	3,5-24,7
Obeso AHC	10	9,54 (5,61)	3,3-23,1
Mórbido normoG	11	9,16 (3,53)	3,8-13,9
Mórbido AHC	10	6,36 (2,10)	3,6-9,5
Total	85	11,20 (7,73)	3,2-48,9

VDR			
Delgado normoG	14	0,0019 (0,0015)	0,0036-0,0054
Delgado AHC	13	0,0019 (0,0009)	0,0007-0,0037
Sobrepeso normoG	15	0,0014 (0,0010)	0,0027-0,0045
Sobrepeso AHC	12	0,0017 (0,0009)	0,0068-0,0041
Obeso normoG	11	0,0013 (0,0006)	0,0055-0,0023
Obeso AHC	14	0,0018 (0,0011)	0,0031-0,0043
Mórbido normoG	11	0,0044 (0,0039)	0,0013-0,0155
Mórbido AHC	9	0,0032 (0,0011)	0,0018-0,0050
Total	99	0,0021 (0,0019)	0,0027-0,0155

Encontramos diferencias significativas en las concentraciones de leptina entre sujetos normoglucémicos y prediabéticos/ diabéticos obesos y en las concentraciones de adiponectina entre normoglucémicos y prediabéticos/ diabéticos delgados a pesar de tener el mismo IMC.

En las tabla 1.4 y 1.5. Se analizan las diferencias en hormonas calciotropas entre los grupos de estudio en función del IMC y de su perfil glucémico.

4. Marcadores de metabolismo fosfocálcico

Tabla 1.4. Diferencias en niveles de Vitamina D, PTH, Osteocalcina y VDR entre los grupos por IMC.

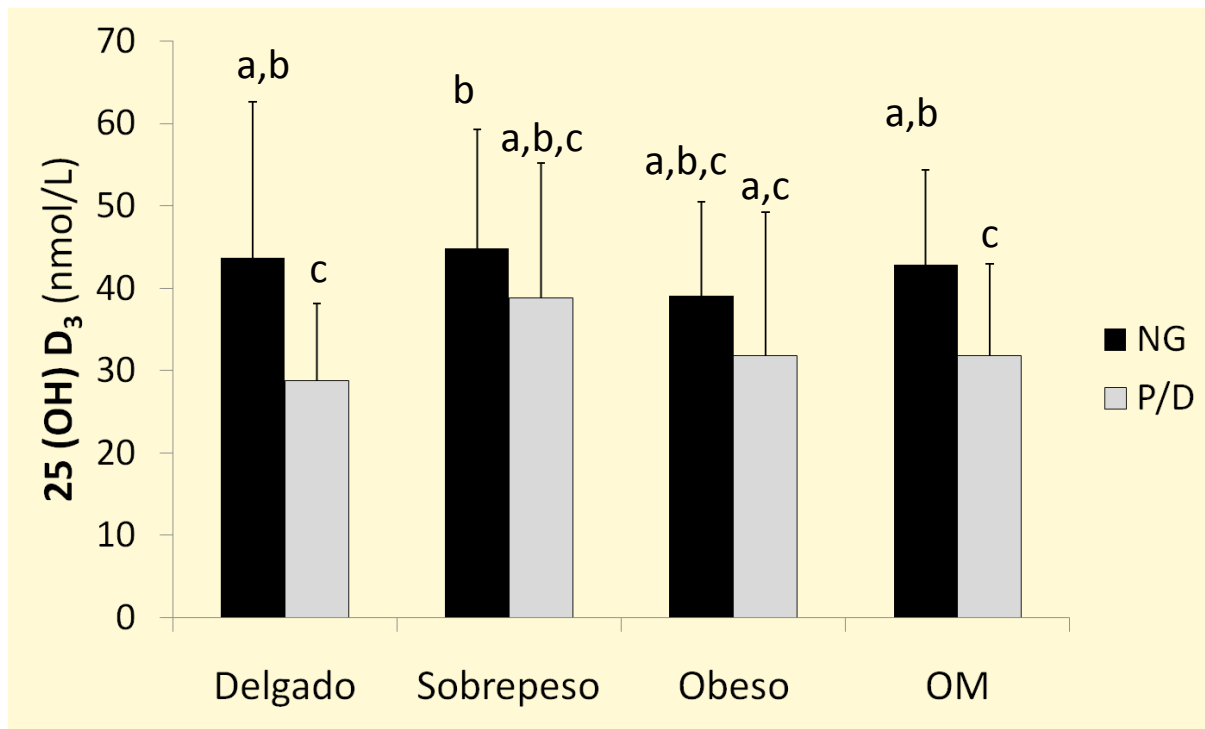
	n	<u>Delgado</u>	n	<u>Sobrepeso</u>	n	<u>Obeso</u>	n	<u>Obeso mórbido</u>
	31	Media (DE) Rango	31	Media (DE) Rango	30	Media (DE) Rango	27	Media (DE) Rango
<u>Vitamina D</u>		35,99 (16,35) 11,66-80,41		42,27 (15,36) 11,96-68,97		35,05 (14,99) 12,83-73,25		36,74 (12,42) 10,36-67,29
<u>PTH</u>		56,3 (23,19) 23,05-105,03		59,0 (27,74) 11,74-126,30		71,19 (37,38) 32,56-235,44		61,17 (30,33) 20,46-130,90
<u>Osteocalcina</u>		6,92 (5,07) 0,2-22,06		5,78 (3,92) 0,2-18,74		7,38 (6,21) 1,07-33,69		4,79 (3,54) 0,20-15,40
<u>VDR</u>		0,0019 (0,0013) 0,0037-0,0054		0,0015 (0,0097) 0,0028-0,0045		0,0016 (0,0094) 0,0031-0,0043		0,0039 (0,0029) 0,0013-0,0155

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles séricos de vitamina D entre grupos con diferente IMC y el mismo perfil glucémico.

Tabla 1.5. Diferencias en niveles de Vitamina D, PTH, Osteocalcina y VDR entre los grupos por perfil glucémico.

	n	<u>Nomal</u>	n	<u>AHC</u>	n	<u>DM</u>
	62	Media (DE) Rango	39	Media (DE) Rango	16	Media (DE) Rango
<u>Vitamina D</u>		41,27 (15,38)a 10,36-80,42		33,74 (13,60)b 11,66-66,25		32,87 (14,75)b 12,83-62,18
<u>PTH</u>		56,41 (24,76) 11,74-130,90		56,84 (26,18) 20,46-132,55		81,08 (50,31) 22,76-235,44
<u>Osteocalcina</u>		6,13 (4,43) 0,20-22,06		7,51 (5,73) 1,20-33,69		3,62 (2,66) 0,20-9,31
<u>VDR</u>		0,0021 (0,0023) 0,0003-0,0155		0,0022 (0,0012) 0,0003-0,0051		0,0024 (0,0020) 0,0003-0,0045

Figura 1. Niveles séricos de Vitamina D en función del IMC y del estatus glucémico.

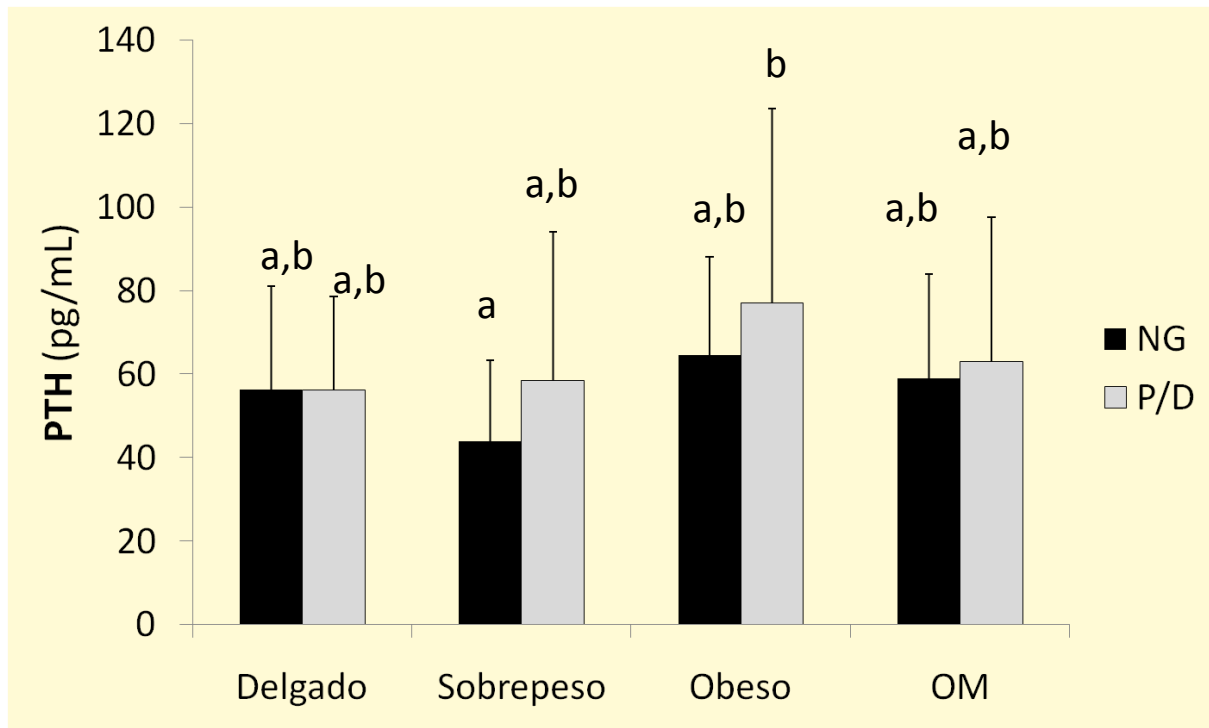


Letras diferentes indican diferencias significativas entre los grupos (p<0,05)

Los niveles de vitamina D fueron significativamente más altos en sujetos normoglucémicos que en prediabéticos/ diabéticos tanto en el subgrupo de sujetos delgados como en el de obesos mórbidos.

Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el IMC cuando el estatus glucémico también fue diferente.

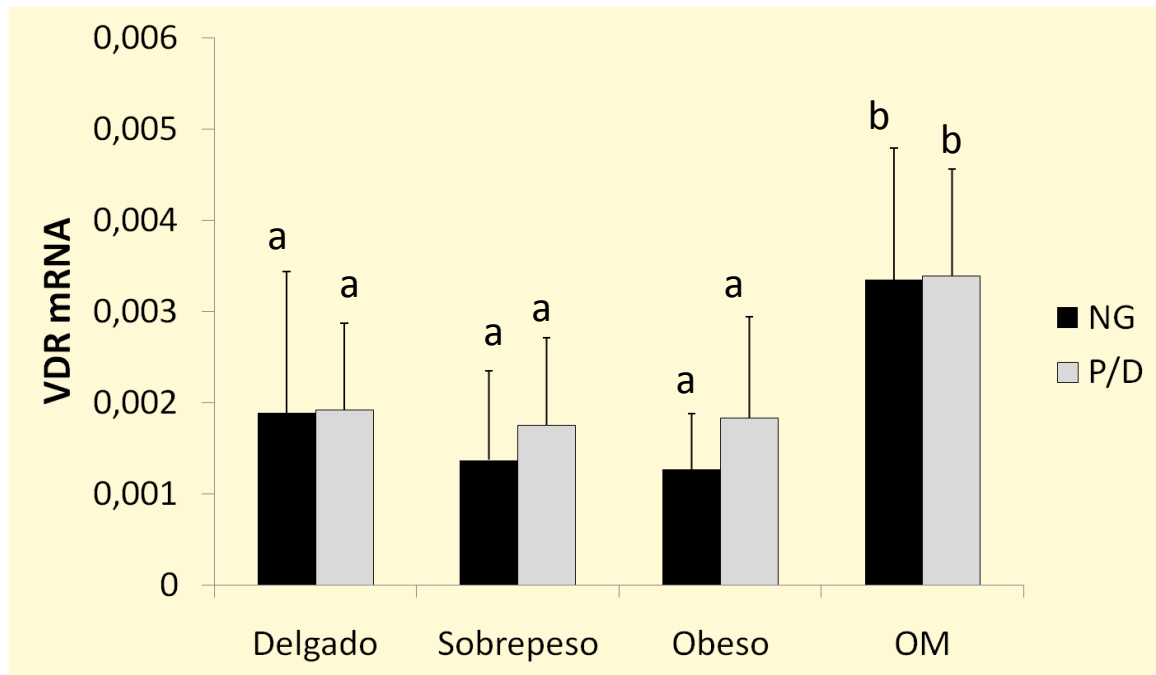
Figura 2. Niveles séricos de PTH en función del IMC y del estatus glucémico.



Letras diferentes indican diferencias significativas entre los grupos ($p < 0,05$)

Se observó una tendencia hacia menores niveles de PTH en normoglucémicos más que en prediabéticos/ diabéticos, excepto en el subgrupo de sujetos delgados.

Figura 3. Niveles séricos de VDR en función del IMC y del estatus glucémico.



La expresión del receptor de vitamina D en tejido adiposo visceral fue significativamente mas alta en sujetos obesos mórbidos tanto en normoglucémicos como prediabéticos y diabéticos comparado con los otros grupos con menor IMC. También hubo una tendencia a la mayor expresión del VDR en prediabéticos y diabéticos en comparación con normoglucémicos en ambos grupos: sobrepeso y obesos.

Figura 4. Correlaciones de los niveles plasmáticos de 25(OH)D3 con el HOMA-IR.

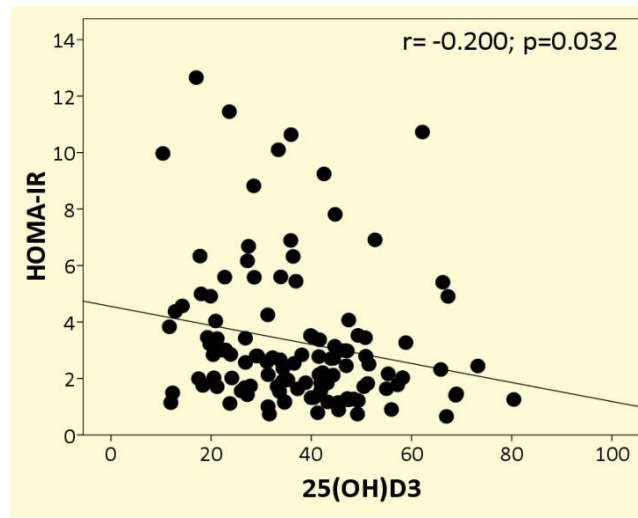


Figura 5. Correlaciones de los niveles plasmáticos de 25(OH)D3 con los niveles plasmáticos de glucosa.

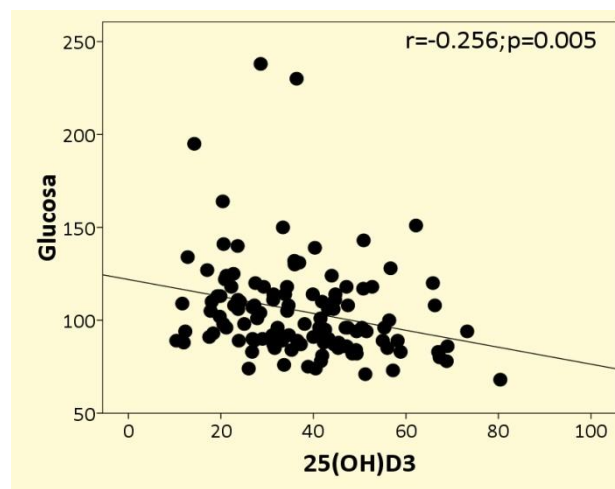
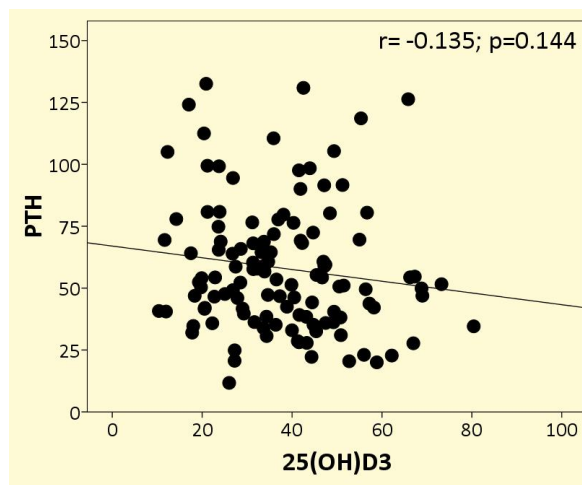


Figura 6. Correlaciones de los niveles plasmáticos de 25(OH)D3 con la PTH.



Los niveles de vitamina D se correlacionaron significativamente y de forma negativa con los niveles de glucosa plasmática ($r = -0.256$; $p = 0.005$) y HOMA-IR ($r = -0.200$; $p = 0.032$) así como con los niveles de colesterol ($r = -0.215$; $p = 0.019$). También se identificó una tendencia hacia la significación estadística con correlación negativa entre los niveles de vitamina D y los de PTH ($r = -0.135$; $p = 0.144$).

No hubo correlación significativa con leptina, adiponectina y otras variables analíticas y no hubo correlación significativa entre las variables antropométricas como IMC o perímetro de cintura.

Existe una correlación positiva entre la expresión del VDR en tejido adiposo visceral y el IMC ($r = 0.343$; $p = 0.000$), niveles de leptina ($r = 0.331$; $p = 0.004$) y tendían a correlacionarse con los niveles de insulina ($r = 0.146$; $p = 0.145$).

4. Análisis de regresión lineal múltiple

Tabla 1.6. Análisis de regresión lineal múltiple para niveles de 25(OH)D3 y expresión de VDR en tejido adiposo visceral como variables dependientes. Glucosa, HOMA-IR, insulina, IMC, sexo, edad y estación como variables independientes.

	25(OH)D3	(R=0.273; R ² =0.074)	ARNm VDR	(R=0.406; R ² =0.164)
	β	P	β	P
Glucosa	-0.273	0.003	-0.085	0.361
HOMA-IR	-0.121	0.226	-0.084	0.410
Insulina	-0.130	0.159	-0.039	0.707
IMC	-0.008	0.935	0.406	0.000

Se realizó también un análisis de regresión lineal múltiple para evaluar la contribución de las diferentes variables en suero con los niveles de vitamina D y con la expresión del VDR en tejido adiposo visceral. El IMC, HOMA-IR, insulina plasmática y niveles de glucosa, edad, sexo y estación se incluyeron como variables independientes y la vitamina D y el VDR como variables dependientes.

Los niveles de glucosa fueron la única variable con asociación estadísticamente significativa y de forma independiente con los niveles de 25(OH)D3. La única variable que permaneció estadísticamente significativa asociada con el VDR en tejido adiposo visceral fue el IMC.

5. Imágenes del receptor de vitamina D en tejido adiposo



Grupo control



Sujetos No Obesos



Obesos mórbidos

VDR

PPAR γ 2

DISCUSIÓN

La prevalencia de la diabetes tipo 2 continua creciendo en muchas partes del mundo, y este aumento va asociado al incremento de las tasas de obesidad.

Aunque está claramente identificada esta última como factor predominante en la patogénesis de la diabetes tipo 2, otros factores modificables como puede ser el ejercicio, el consumo de alcohol, el tabaco o algunos factores nutricionales, como es el caso del déficit de vitamina D, también parecen jugar su papel.

De acuerdo con la hipótesis que relaciona el déficit de vitamina D y la diabetes, áreas de mayor prevalencia de insuficiencia o deficiencia de vitamina D se han asociado con áreas de mayor prevalencia diabetes.

Al contrario de lo identificado en los estudios observacionales, la información propugnada por aquellos trabajos de intervención en los que se suplementaba con vitamina D para valorar cambios en el riesgo de diabetes o en medidas de intolerancia glucídica carecían de resultados concluyentes, aunque sí que parecen propugnar un efecto sobre la resistencia a la insulina.

Los resultados de nuestro trabajo demuestran que existe una relación entre niveles bajos de 25 (OH)D3 y diabetes, y que esta relación es independiente del IMC. Además este estudio confirma que la expresión del VDR en tejido adiposo es mayor en sujetos obesos mórbidos que en aquellos con menor IMC y nos da evidencias que sugieren una probable relación con el metabolismo glucémico.

1. Relación entre los niveles de vitamina D y la diabetes.

Es bien conocido el papel esencial de la vitamina D en la homeostasis del calcio y en el metabolismo óseo. El déficit de vitamina D trae como consecuencia menores niveles de calcio sérico lo que supone un aumento en la expresión, producción y secreción de PTH, que favorece la reabsorción tubular renal del calcio así como la producción de 1,25 (OH)D3 en el riñón. En nuestro estudio se ha demostrado esta relación entre los niveles de PTH y vitamina D como se pudo ver por los mayores niveles de PTH en sujetos prediabéticos y diabéticos y una asociación negativa entre niveles de PTH y de 25(OH)D3 (75).

Son múltiples los trabajos previos al nuestro en los que se ha analizado esta relación entre los niveles de Vitamina D, con la obesidad y la diabetes (81, 82, 83).

El calcio es necesario para la secreción de insulina como ya se identificó en 1960. Al menos una de las endoproteinasas encargadas de transformar proinsulina a insulina es calcio dependiente y explica

uno de los mecanismos por los que la administración de vitamina D aumenta la respuesta secretora de insulina y receptores de calcio, que están presentes en las células beta pancreáticas.

La hiperglucemia induce aumento de la actividad del eje renina-angiotensina (RAA) en los islotes pancreáticos, conociéndose sus efectos autocrinos, paracrinos e intracrinos. La sobrestimulación del eje RAA en el páncreas, reduce el flujo sanguíneo, la síntesis de proinsulina por las células beta y la liberación de insulina dependiente de glucosa; además de contribuir al aumento de la respuesta de estrés oxidativo relacionada con el daño del islote pancreático hacia inflamación, apoptosis y fibrosis. Recientemente se ha demostrado que la hiperglucemia aumenta la actividad del eje RAA, y que puede ser suprimida por el calcitriol, sin que quede claro un nivel a partir del cual se produce este efecto. Esta capacidad del calcitriol sobre el eje RAA del páncreas parece deberse a que la vitamina D activada inhibe la formación de renina y otras variables del eje RAA. Este mecanismo podría explicar los resultados de un estudio asiático que demostraba como con una suplementación moderada de vitamina D se reestablecía la secreción de insulina como respuesta a un TTOG en sujetos con déficit de vitamina D, pero no diabéticos (104).

Además del conocido papel de la vitamina D en el metabolismo fosfocálcico, estudios más recientes han demostrado la relación entre la vitamina D y diversas enfermedades metabólicas (58, 61). En los últimos años, el número de trabajos publicados en relación a la asociación entre niveles de vitamina D y obesidad también se ha incrementado de forma importante.

En distintas líneas de trabajo se están generando hipótesis sobre la participación de la vitamina D en el metabolismo de la glucosa y se documenta como ésta modula tanto la secreción como la sensibilidad a la insulina. Y los estudios realizados en animales y en humanos muestran una relación entre niveles de vitamina D y riesgo de desarrollar diabetes mellitus.

Como ya expusimos previamente, las células beta pancreáticas expresan la enzima 1α -hidroxilasa, el receptor de vitamina D y diversas proteínas de unión del calcio dependiente de vitamina D, lo que apoya la hipótesis de la participación de la vitamina D en la secreción de la insulina. Así, se ha descrito como se produce una alteración en la secreción de insulina en sujetos con déficit de vitamina D (65).

En los trabajos publicados por Chiu en roedores se evaluó el efecto de la vitamina D en la secreción de insulina y glucagón por el páncreas. Dividieron a los animales en dos grupos: con déficit de vitamina D y otro tras suplementarlas con vitamina D. Después se expuso el páncreas a una infusión de glucosa y arginina durante 30 minutos, demostrando como el grupo de ratas con deficiencia de

vitamina D tenían un 48% menos de secreción de insulina con respecto a las ratas que habían sido suplementadas, sin que hubiera diferencias entre los grupos en la secreción del glucagón (66).

Otra investigación posterior comparaba tres grupos de roedores: uno con déficit de vitamina D, otro suplementado con vitamina D y un tercero al que se suplementaba con calcio igualando los niveles a los del grupo suplementado con vitamina D. Consiguieron demostrar como la vitamina D es esencial para la secreción de la insulina, y como el papel del calcio sérico es secundario. Pudieron concluir que la suplementación con vitamina D mejoraba la liberación de insulina estimulada por glucosa oral.

Esto se ha podido documentar posteriormente en sujetos sin diabetes, en pacientes con déficit de vitamina D y en pacientes con diabetes de inicio reciente (67).

Ya en los años ochenta, se realizó un estudio en humanos que demostraba la correlación entre los niveles de vitamina D y la sensibilidad a la insulina. Se midió el nivel de 25(OH)D en 126 sujetos sanos a los que se les realizó un test de tolerancia oral a glucosa con 75 gramos. Se determinaron niveles de insulina y glucosa para calcular el índice de sensibilidad a la insulina y la respuesta insulínica de primera y segunda fase. Concluyeron que cuanto mayores son los niveles de vitamina D, menor es la concentración de glucosa y aumenta el índice de sensibilidad a la insulina (67).

Revisando la literatura hasta la actualidad parecía haber una evidencia de que el déficit de vitamina D tenía una relación dosis efecto sobre la homeostasis de la glucosa, la secreción de la insulina y la insulinoresistencia. Experimentalmente, estos efectos eran inicialmente reversibles con la suplementación, pero después se volvían irreversibles.

Los primeros trabajos acerca de la asociación entre el déficit de vitamina D y la DM2 son los que nos hablaban de la mayor incidencia de diabetes tipo 2, hasta 4 veces más, en los asiáticos del sur deficitarios en vitamina D que en indígenas blancos, una situación que aún se mantiene así (84,85, 86).

Sin embargo, los resultados de estos estudios no son del todo concluyentes y el papel de la vitamina D en el desarrollo de la diabetes no está completamente aclarado (83, 87).

Por otro lado, la mayoría de los trabajos que relacionan diabetes y vitamina D concluyen que los pacientes con DM suelen presentar una deficiencia de vitamina D (71, 88, 89).

Pese a ello, otras publicaciones encuentran que esta relación se empobrece tras ajustar por otras variables (71, 90).

Una de las limitaciones en esta área de investigación que puede confundir la interpretación de muchos estudios observacionales y de casos controles es que los mayores niveles de vitamina D pudiera reflejaren estilo de vida global más saludable, lo que a su vez lo relacionaría con una mejor salud en general.

Entre las variables confusoras está la estación del año, así aparentemente el control glucémico de la diabetes empeora durante el invierno y esto puede ser debido a la relativa hipovitaminosis D que se da durante los meses de invierno debido a una menor exposición solar.

El papel de la raza tampoco queda del todo aclarado y parece que los estudios que relacionan los menores niveles de vitamina D al desarrollo de diabetes sólo han obtenido resultados estadísticamente significativos cuando se analizaban los resultados en población blanca, con niveles de calcio, vitamina D y PTH diferentes en sujetos de raza negra (71).

Otros factores confusores pueden ser la ingesta de calcio, vitamina D o suplementos, la administración combinada de calcio y vitamina D o los niveles de magnesio, que tras ser ajustados en algunas publicaciones empobrecen la relación entre el riesgo de diabetes tipo 2 y el déficit de vitamina D. En los diferentes trabajos se toman valores diferentes de adecuada ingesta para dichos nutrientes, se muestra la dificultad para valorar la ingesta real o la adherencia a la suplementación con lo que se dificulta sacar conclusiones mas allá de los grupos estudiados (89).

Además no se suele tener en cuenta en la mayoría de los estudios observacionales la adiposidad y el grado de actividad física de los sujetos analizados.

En nuestro trabajo se demuestra de forma fehaciente que la relación entre niveles de Vitamina D y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado es directa e independiente del peso, además los estudios de regresión lineal relacionan de forma clara los niveles de vitamina D con la alteración de en el metabolismo de los hidratos de carbono y dejan fuera del modelo el IMC.

Sin embargo aunque la bibliografía y nuestro trabajo apoyan la estrecha asociación entre descenso de los niveles de vitamina D y metabolismo hidrocarbonado, cuando en estudios de intervención se ha suplementado con vitamina D los efectos sobre el perfil hidrocarbonado no son concluyentes. Los resultados publicados con suplementación con vitamina D no han sido los esperados de manera que algunos autores sugieren la falta de evidencia para establecer esa asociación inversa entre los niveles de 25(OH)D3 y la diabetes. Como otros posibles factores de confusión se han incluido, la etnia, el estado nutricional y la exposición solar (71, 91).

La administración de calcitriol a corto plazo (1µg diario durante 4 días), en 20 sujetos con diabetes tipo 2 en un estudio doble ciego controlado cruzado no mostró ningún efecto sobre la glucemia, ni el péptido C o las concentraciones de insulina. Parece que los beneficios de la administración de calcitriol sólo tienen cierto efecto en sujetos en las primeras etapas, cuando sólo se observa glucemia plasmática basal alterada, no en sujetos con diabetes ya establecida en los que no se evidencian cambios en los niveles de glucemia en ayunas o en hemoglobina glicosilada tras la suplementación (93).

La relación entre la DM1 y el déficit de vitamina D tampoco está bien establecida, en cuanto a la predisposición genética, parece haber una mayor predisposición al desarrollo de DM1 en aquellos sujetos con polimorfismo en el gen para el citocromo CYP27B1 (enzima encargada de la segunda hidroxilación de la vitamina D que ocurre en el riñón) lo que supondría una menor expresión de la 1αhidroxilasa y por tanto de la conversión de 25OHvitamina D a 1,25OHvitamina D, asociado a una mayor predisposición genética a DM1.

La DM1 siempre se ha relacionado con un gradiente norte sur tal y como ocurre con el déficit de vitamina D. Así la incidencia de DM1 es mayor en los países de latitudes del norte. Pero la latitud por sí sola es poco probable que sea un factor de riesgo independiente para el debut de DM1. Por otro lado la radiación UV, que sigue un claro patrón norte-sur, es la encargada de la transformación de 7 dehidrocolesterol a vitamina D en la piel, y tiene propiedades protectoras contra la autoinmunidad. Se conocen las variaciones en número de debut de DM en relación con la estación del año; como contaron en sus trabajos Kahn y colaboradores; aquellos nacimientos que se producían en primavera se asociaban con mayor incidencia de DM1, lo que podría reflejar la falta materna/neonatal de vitamina D durante un periodo crítico del desarrollo fetal (104).

Además, conocidas las propiedades inmunomoduladoras de la vitamina D se sabe que la falta de vitamina D y otros nutrientes durante el proceso de formación del sistema inmune (desde la gestación hasta el segundo año de vida), tendrá un papel fundamental en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, como en este caso ocurre con la DM1. Así se postula que se puede reducir el riesgo de desarrollar DM1 con la suplementación con Vitamina D hasta niveles normales en sujetos con déficit.

Los trabajos en este aspecto relacionan en sujetos con diagnóstico reciente de DM1 se han observado menores niveles de 25(OH)D y 1,25(OH)2D con lo que empeoraría aún más este círculo vicioso: diabetes-hipovitaminosis D (95,109).

Algunos estudios en pacientes diabéticos con insuficiencia renal sugieren un efecto positivo de la suplementación con vitamina D. La insulinoresistencia es especialmente severa en sujetos con fracaso renal y mejora tras el tratamiento con calcitriol o con su análogo, 1 α -calcidiol. Es importante recordar como esta medicación ha demostrado normalizar la secreción de insulina y corregir la intolerancia a la glucosa en aquellos que desarrollan hiperglucemia después del diagnóstico inicial del fracaso renal. También previene el desarrollo de intolerancia a la glucosa en la situación de uremia. Es más, el tratamiento de los sujetos urémicos con 1 α -OH-colecalciferol intravenoso durante al menos 3 meses conducía a una reducción de los niveles de triglicéridos circulantes y a un aumento del HDLc. Lo que permitiría concluir a Shoji que una adecuada suplementación con vitamina D reduce la mortalidad cardiovascular en pacientes en diálisis (103).

En otro estudio en niños, Johnson ha demostrado como la glucemia se relaciona de forma inversa con los niveles de vitamina D. Analizaron a 302 niños entre 2 y 18 años y se evidenció una correlación inversa entre niveles séricos de 25(OH)D con la glucemia en ayunas ($r = -0.20$; $p < 0.001$) y revisando también la relación con respecto al metabolismo lipídico, se observó una correlación positiva entre los niveles de 25(OH)D y los de HDLc ($r = 0.41$; $p = 0.001$); todo ello después de ajustar por edad, sexo, IMC y estación del año (104).

Un estudio prospectivo británico (MRC-Ely) analizó la respuesta insulínica basal y a los 30 minutos del TTOG en una cohorte con déficit severo de vitamina D (comunidad Bangladesí británica), postulando como la futura pérdida de secreción de insulina varía de forma inversa con el grado de severidad del déficit de vitamina D.

La cohorte de Framingham, con 808 adultos no diabéticos ajustados por edad, sexo y estación; también concluyó la relación inversa entre marcadores de insulinoresistencia (GPA, concentración de insulina e índice HOMA-IR) con los niveles de vitamina D, de manera que aquellos con mayores niveles de vitamina D tenían reducciones del 9,8% en la glucemia en ayunas con respecto al 1,6% de los que tenían los menores niveles de vitamina D (73).

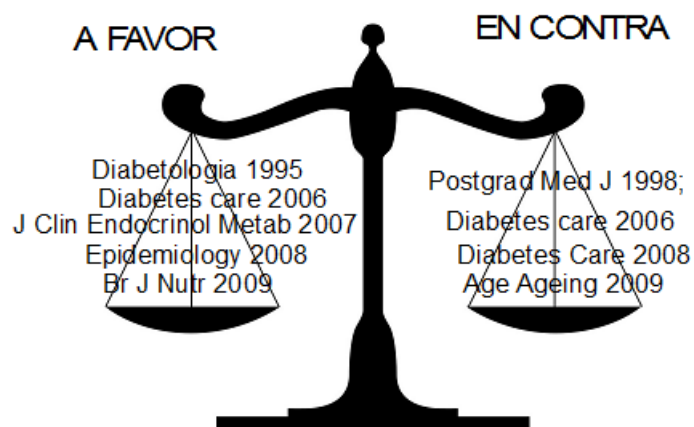
Un estudio que incluía a 10 mujeres con DM2, de las cuales el 70% tenían déficit de vitamina D, observó como al suplementarlas con 1332 UI/día durante un mes en invierno, aumentaba la secreción de insulina en primera fase (más de 75%) y con un aumento no significativo en segunda fase tras un TTOG (90).

Según estos resultados, la suplementación con vitamina D podría considerarse como una norma en sujetos con intolerancia a los hidratos de carbono como estado previo al desarrollo de diabetes tipo 2, pero la evidencia para afirmar esta estrategia terapéutica es muy limitada.

El trabajo de Pittas en 2006 en mujeres postmenopáusicas nos dejaba datos a favor del beneficio de la suplementación con Vitamina D tras analizar los resultados del Nurse Health Study, con la participación de 83779 mujeres sin historia previa de diabetes, enfermedad cardiovascular o cáncer al inicio del estudio, se las siguió para ver cuántas desarrollaban diabetes. Con un diseño observacional prospectivo, se evaluaron el consumo de calcio y vitamina D tanto de dieta como suplementos cada 2 a 4 años según reportaban por una encuesta dietética. Estas mujeres se siguieron durante un periodo de 20 años, con la aparición de 4843 casos incidentes de DM2 y concluían como una ingesta diaria mayor a 1200 mg de calcio y más de 800 UI de vitamina D se asociaba con un descenso del 33% del riesgo relativo de desarrollar diabetes (105).

En 2007, otro trabajo de Pittas y colaboradores, demostraba como dentro del subgrupo con glucemia basal alterada al inicio del estudio, aquellos que tomaban suplementos combinados de calcio y vitamina D tenían un incremento significativamente inferior en la glucemia en ayunas y en la insulinoresistencia a los 3 años comparados con el grupo placebo (0,4 vs 6,1 mg/dl respectivamente). La magnitud del efecto observado en este subgrupo de alto riesgo que fue suplementado con calcio y vitamina D fue similar a los resultados obtenidos en cuanto a progresión de la glucemia en ayunas observada en la cohorte del Diabetes Prevention Program con cambios en el estilo de vida o metformina (0,2 mg/dl en el grupo de estilo de vida y 0,2 mg/dl en el subgrupo de metformina con respecto al aumento de 5,5 mg/dl del grupo placebo) (71,110).

Otro importante trabajo que cabe la pena destacar fue publicado en 2008 en la revista *Epidemiology*, tras un seguimiento a 22 años de una población finlandesa entre 40 y 74 años, con un diseño de casos controles encontraron 412 casos incidentes, apareados con 986 controles y tras medir niveles de vitamina D de una muestra al inicio del seguimiento, encontraron como los sujetos con valores más elevados de vitamina D tenían menor incidencia de diabetes. Los varones con los niveles más altos, tenían un 82% menos de riesgo de desarrollar diabetes en comparación con sus sujetos apareados con valores de vitamina D más bajos, y esta relación se mantenía tras ajustar por variables como la edad, IMC, nivel de actividad física y hábito tabáquico (106).



En contra de los beneficios de la suplementación estaría entre otros el trabajo publicado en Diabetes Care en 2008 a raíz del análisis de los resultados de la Women's Health Initiative, tras hacer el seguimiento de 33951 mujeres postmenopáusicas entre 59 y 79 años durante un periodo de 7 años. Este estudio randomizado analizó las diferencias entre grupos asignados de forma aleatoria a tratamiento con 1000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D diaria o placebo; se midieron niveles de 25OH vitamina D a los 3 y 6 años del seguimiento. Se recogieron 2291 casos nuevos de diabetes sin que hubiera diferencias estadísticamente significativas en el número de nuevo diagnósticos al relacionarlo con el aporte de calcio y vitamina D asignado (107).

Otro trabajo como subanálisis de los resultados del estudio RECORD tampoco obtuvo resultados significativos tras la suplementación con Vitamina D 800 UI (con o sin calcio; 1000 mg), y el análisis lo llevaron a cabo en un grupo de 5292 sujetos mayores de 70 años con similar número de sujetos diabéticos en ambos grupos (60/2416 en grupo suplementado contra los 54/2413 entre los ancianos sin suplementación) (108).

Los resultados contradictorios en cuanto a la suplementación con vitamina D en sujetos con DM2 sugieren que la dosis y el método para la suplementación, así como el entorno genético y el estatus basal de vitamina D de los individuos, parecen ser importantes a la hora de valorar la eficacia de la suplementación con vitamina D contra el desarrollo de DM2 (109).

Así, la suplementación a corto plazo ha resultado inefectiva las veces en que ha sido analizada, argumentando en parte que cuanto mayor es el tiempo desde el diagnóstico de la diabetes, peores son los resultados de suplementación. Otros estudios se apoyan en que los resultados reflejados en cuanto al beneficio de la suplementación se demostraron con menores dosis de las necesarias para valorar los efectos extraesqueléticas de la vitamina D. A priori no hay una razón para pensar que un

nivel adecuado de vitamina D (por ejemplo 20-30 ng/mL) que sería suficiente para mantener bajos los niveles de PTH, como medida de salud ósea, sean también los niveles apropiados para otros parámetros como los del metabolismo de la glucosa.

2. Papel de la Obesidad en la relación entre diabetes y déficit de vitamina D.

La obesidad central es uno de los factores de riesgo mayores para desarrollar DM2 y enfermedad cardiovascular. El exceso de tejido adiposo secuestra la vitamina D soluble en la grasa, de manera que la relación entre estas 2 variables resulta complicada y la evidencia encontrada parece algo conflictiva. De la cohorte de Framingham, de 1882 participantes no diabéticos a los que se midió la grasa visceral y subcutánea mediante TC, los niveles de 25(OH)D estaban inversamente relacionados con la estación del año, circunferencia abdominal e insulinoresistencia. Después de realizar un análisis ajustado, se observó que la vitamina D esta también inversamente relacionada con medidas de la obesidad, en especial con la obesidad visceral pero se perdía la asociación entre 25(OH)D e insulinoresistencia tras ajustar por la adiposidad (73).

De forma contraria, en la encuesta NHANES III de los 3577 muestras en ayunas de adolescentes mostró una fuerte asociación entre 25(OH)D, hipertensión y medidas de síndrome metabólico que se mantenían tras ajustar por edad, sexo, etnia, nivel de actividad física, clase socioeconómica e IMC como medida de obesidad central (70).

Es importante tener en cuenta que la obesidad es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de diabetes tipo 2, de manera que la mayoría de los pacientes con alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono son obesos y este hecho debería tenerse en cuenta cuando analizamos los datos de vitamina D con obesidad y diabetes. Sería útil conocer si es el depósito de vitamina D lo que condiciona la respuesta del tejido adiposo o si es la adiposidad la que afecta al metabolismo de la vitamina D, al secuestrarla en grandes almacenes grasos (72, 81, 83).

Hay algún pequeño estudio que ha demostrado mayor pérdida de peso en mujeres con bajo consumo de calcio a las que se suplementaba con una combinación de calcio y vitamina D, pero esto no se ha demostrado en grupos mayores (92). Un consumo aumentado de calcio suprime la formación de calcitriol, disminuye el contenido de calcio del adipocito, estimula la lipólisis e inhibe la lipogénesis (87). Se aumenta también la termogénesis, probablemente por un aumento de la actividad de la proteína UCP-2. Por el contrario, el calcitriol, puede inhibir la expresión de esta proteína UCP-2 por efectos regulados a través del receptor nuclear VDR (94).

En estudios animales, aquellos ratones que no expresan el VDR, tienen menor masa grasa, menor producción de leptina y supresión de UCPs en tejido adiposo marrón así como mayor producción energética (39,100).

Según estos datos parece que, calcio y vitamina D tienen efectos opuestos sobre el metabolismo del tejido adiposo. Así, si la obesidad está inversamente relacionada con los niveles de 25(OH)D, el hecho de que al aumentar los depósitos de vitamina D pueda aumentar la obesidad resulta paradójico. Sin embargo, ante esa situación la vitamina D secuestrada en tejido adiposo puede servir como mecanismo de retroalimentación para prevenir aumentos de la 25(OH)D cuando la disponibilidad de vitamina D es alta.

En algunos estudios de pérdida de peso tras colocación de banda gástrica se ha encontrado un aumento de los niveles de vitamina D y éste se ha visto relacionado con la disminución en los niveles de PTH y leptina (85, 86).

Una posible hipótesis podría ser valorar si la reducción del peso al retirar la grasa (por liposucción) también tiene efectos sobre las concentraciones de 25 (OH)D; si esto ocurre así, el tejido adiposo debe tener efectos específicos en el metabolismo de la vitamina D que disminuyan su disponibilidad (87).

De hecho, algunos estudios apuntan que el riesgo de desarrollar diabetes de acuerdo a los bajos niveles de vitamina D se vería influenciado por el IMC y que la obesidad actuaría conjuntamente con el déficit de vitamina D para favorecer la aparición de insulinoresistencia (92, 93).

Por este motivo, la mayoría de los trabajos publicados (estudios de diseño cruzado) que analizaban los niveles séricos de 25 (OH)D₃ en sujetos con diferente IMC lo que realmente estaban comparando era sujetos delgados sanos con sujetos obesos con alguna alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono o bien omitían los datos acerca del estatus glucémico. Todo esto hace complicado establecer si los niveles bajos de vitamina D se relacionan verdaderamente con la obesidad o con el metabolismo de los hidratos de carbono (85, 86,94).

De la misma manera, los estudios prospectivos que reflejaban los niveles bajos de vitamina D y los asociaban con la obesidad tampoco consideraban el perfil glucémico en sus participantes (94).

Uno de los puntos más destacados de nuestro trabajo es ser el primero que compara niveles séricos de vitamina D de manera simultánea y cruzada entre sujetos delgados, con sobrepeso, obesos y obesos mórbidos teniendo en cuenta si cada uno de ellos era prediabético/diabético o tenía un adecuado metabolismo de los hidratos de carbono.

En nuestro estudio, con este diseño hemos encontrado como los sujetos prediabéticos /diabéticos tienen los menores niveles de de 25 (OH)D3 en comparación con los sujetos sanos, y lo más llamativo, no se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes IMC cuando se comparan grupos con el mismo perfil glucémico.

Nuestro trabajo coincide con lo encontrado en la tercera encuesta nacional de Salud y Nutrición para población norteamericana (NHANES III) que defiende como los niveles bajos de 25(OH)D3 se relacionaban positivamente con prediabetes, independiente del IMC y otros factores de confusión. Otros trabajos también han encontrado una relación independiente entre el déficit de vitamina D y la diabetes una vez ajustado por IMC (71, 95).

La relación entre vitamina D y diabetes que se encuentra en los estudios observacionales se apoya en la evidencia biológica de que la vitamina D influye en la función de la célula beta pancreática de forma directa por unión al VDR de la célula beta, el cual regula la respuesta insulínica a la estimulación glucémica, o de forma indirecta, por el bien conocido papel de la vitamina D regulando los niveles de calcio extracelular y el movimiento del calcio en torno a la célula beta partiendo de la base de que la secreción de la insulina es un proceso calciodependiente (89).

Sin embargo, teniendo en cuenta las diferencias en los niveles de vitamina según la etnia y la fuerza de la asociación entre vitamina D con obesidad y diabetes que es muy variable de unas poblaciones a otras, son necesarios más estudios en otras poblaciones para confirmar esta hipótesis de que los niveles de vitamina D se asocian con la diabetes independientemente del grado de obesidad (83, 87, 91, 96).

La falta de asociación entre vitamina D con leptina y adiponectina en nuestro trabajo confirma el escaso papel del tejido adiposo en los niveles de vitamina D.

2. Relación del tejido adiposo con las diferentes patologías.

El tejido adiposo se ha propuesto como un factor determinante en la asociación entre vitamina D y las enfermedades metabólicas (97). Además del bien conocido papel del tejido adiposo en el desarrollo de la insulinoresistencia y la diabetes, estudios más recientes han demostrado una participación activa también en el metabolismo de la vitamina D (97, 98). De forma recíproca, se han descrito múltiples efectos para la vitamina D en la fisiología de los adipocitos y del tejido adiposo (97,99). La vitamina D juega su papel en el tejido adiposo a través de su receptor VDR, y su expresión en el tejido adiposo humano ha sido descrita recientemente (98, 99).

La hipótesis de que la vitamina D y su receptor VDR estén involucrados en el desarrollo de obesidad y diabetes se basa en estudios animales. Aquellos ratones knock-out para VDR permanecían delgados y resistentes a la obesidad inducida por una dieta rica en grasa gracias a la mayor beta-oxidación de ácidos grasos y a una mayor expresión de proteínas no acopladas correctamente. Además, estos ratones tenían menores niveles de glucosa e insulina que los ratones salvajes. De acuerdo con esta hipótesis, aquellos ratones transgénicos que sobreexpresaban el VDR humano, específicamente en los adipocitos, se convertían en obesos y mostraban menor gasto energético a la vez que una menor lipólisis y beta oxidación así como intolerancia a la glucosa (100). De acuerdo a estos estudios animales, estudios en humanos han demostrado expresión de mayores niveles de ARNm del VDR y menores niveles de ARNm de los genes implicados en el procesamiento lipídico en tejido adiposo de sujetos obesos mórbidos en comparación con sujetos delgados (98, 101).

Nuestros resultados parecen arrojar los mismos datos que estos estudios, con una relación inversa entre niveles de VDR y varios genes implicados en la fisiología del tejido adiposo, así como una mayor expresión de ARNm del VDR en obesos mórbidos. Es más, nuestro grupo trabaja con una amplia variedad de IMC demuestra que sólo los sujetos obesos mórbidos tienen una expresión diferente del gen VDR en tejido adiposo, comparados con sujetos con IMC inferior, y que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre obesos, sujetos con sobrepeso o delgados. Además, hemos estudiado por primera vez la expresión del gen del VDR en tejido adiposo, y su relación con la diabetes, encontrando una tendencia a mayor expresión del gen de VDR expresado en sujetos diabéticos/prediabéticos en comparación con sujetos normoglucémicos. Aunque son datos preliminares que requieren ser confirmados en más estudios con diseños similares.

Estudios *in vitro* con líneas celulares 3T3-L1 han demostrado un efecto de la 1,25(OH)₂D₃ en la expresión del gen de VDR y en la adipogénesis. Sin embargo, al analizar el efecto de 1,25(OH)₂D₃ en preadipocitos humanos y de ratón en comparación con la línea celular 3T3-L1 se han puesto de manifiesto efectos diferentes. (100) Más aún, no hay estudios previos que hayan analizado el efecto de la 1,25(OH)₂D₃ en tejido adiposo según el grado de obesidad. Nuestros resultados *in vitro*, muestran que la expresión del gen VDR es mayor en preadipocitos viscerales de sujetos obesos durante la diferenciación que en sujetos delgados, lo que concuerda con la mayor expresión de ARNm del VDR en el tejido adiposo de los obesos mórbidos (101).

Unas de las limitaciones de nuestro estudio fue que los sujetos prediabéticos y diabéticos se clasificaron dentro del mismo grupo. Es difícil encontrar sujetos delgados y diabéticos y es por esa razón por la que ambos prediabéticos y diabéticos se clasificaron según su glucemia basal y se

incluyeron juntos en el estudio. Además el diseño cruzado de este estudio no permite establecer una asociación temporal o causalidad.

CONCLUSIONES

1. Los niveles séricos de vitamina D se encuentran disminuidos en los pacientes con alguna alteración de metabolismo de los hidratos de carbono independientemente del IMC.
2. La expresión sérica del VDR en tejido adiposo visceral es mayor en sujetos obesos mórbidos en comparación con sujetos con menor IMC.
3. Esta relación entre el receptor de vitamina D y el grado de obesidad se ve apoyada por la relación directa que existe entre los niveles de leptina y la circunferencia de la cintura con los niveles de receptor de vitamina D del tejido adiposo.
4. Los niveles séricos de PTH están más elevados en sujetos prediabéticos y diabéticos, con una asociación inversa entre los niveles de PTH y vitamina D.
5. Los sujetos diabéticos y prediabéticos tienen menores niveles de vitamina D en comparación con sujetos sin alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono.
6. Queda por aclarar si el incremento del receptor de vitamina D en obesidad extrema es un mecanismo para compensar el descenso de vitamina D plasmática o la causa del secuestro de más vitamina D en el tejido adiposo y por tanto del descenso de sus niveles plasmáticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes.* 2007; 5 (3): 135-75.
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet.* 2005; 366 (9491): 1059-62.
3. Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B, y Grupo Colaborativo SEEDO. Prevalencia de Obesidad en España. *Med Clin (Barc).* 2005; 125(12):460-6.
4. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* (2012) 55:88–93.
5. Field A, E C, A M, Spadano J, Laird N, Dietz W, et al. Impact of Overweight on the Risk of Developing Common Chronic Diseases During a 10-Year Period. *Arch Intern Med.* 2001;161:1581-1586.
6. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2009; 9: 88.
7. Aranceta J, Pérez-Rodrigo C, Serra-Majem L, Ribas L, Quiles-Izquierdo J, Vioque J, Foz M; Spanish Collaborative Group for the Study of Obesity. Influence of sociodemographic factors in the prevalence of obesity in Spain. The SEEDO'97 Study. *Eur J Clin Nutr.* 2001; 55 (6): 430-5.
8. Reaven GM, Chen YDI. Role of insulin in regulation of lipoprotein metabolism in diabetes. *Diab Metab Rev.* 1988; 4: 639-652.
9. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006; 368: 1696-705.
10. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab.* 2008;34:2---11.12.

11. Esteve Ràfols M. Tejido adiposo: heterogeneidad celular y diversidad funcional. *Endocrinol Nutr.*2013.
12. Vázquez-Vela ME, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res.*2008;39:715---28.10.
13. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: Function and physiological significance. *Physiol Rev.* 2004;84:277---359.4.
14. Medina-Gómez G, Vidal-Puig AJ. Tejido adiposo como diana terapéutica en la obesidad. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(8):404-11.
15. Van Marken Lichtenbelt WD, Vanhomerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med.*2009;360:1500---8.26.
16. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med.* 2009;360:1509---17.27.
17. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature.* 2008;453:783---7.34.
18. Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7:885---96.37.
19. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology.*2004;145:2273---82.51
20. Tchukonia T, Tchoukalova YD, Giorgadze N, Pirtskhalava T, Karagiannides I, Forse RA, et al. Abundance of two human preadipocyte subtypes with distinct capacities for replication, adipogenesis, and apoptosis varies among fat depots. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288:E267---77.33.

21. Roberts R, Hodson L, Dennis AL, Neville MJ, Humphreys SM, Harden KE, et al. Markers of de novo lipogenesis in adipose tissue: Associations with small adipocytes and insulin sensitivity in humans. *Diabetologia*. 2009;52:882---90.44.
22. Timmons JA, Wennmalm K, Larsson O, Walden TB, Lassmann T, Petrovic N, et al. Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:4401---16.47.
23. Seale P, Kajimura S, Yang W, Chin S, Rohas LM, Uldry M, et al. Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16. *Cell Metab*. 2007;6:38---54.48.
24. Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012;150:1---11.49
25. Rausch ME, Weisberg S, Vardhana P, Tortoriello DV. Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. *Int J Obes*. 2008;32:451---63.64.
26. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med*. 2009;15:930---9.65.
27. Strem BM, Hicok KC, Zhu M, Wulur I, Alfonso Z, Schreiber RE, et al. Multipotential differentiation of adipose tissue-derived stem cells. *Keio J Med*. 2005;54:132---41.67.
28. Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D, et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4145-50.
29. Slawik M, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue expandability and the metabolic syndrome. *Genes Nutr*. 2007;2:41-5.
30. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., et al., Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994, 372, 425-432.

31. Tartaglia, L. A., Dembski, M., Weng, X., Deng, N., et al., Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995, 83, 1263-1271.
32. Deng, Y., Scherer, P. E., Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2010, 1212, E1-E19.
33. Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J., Walsh, K., Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011, 11, 85-97.
34. Kadowaki, T., Yamauchi, T., Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005, 26, 439-451.
35. Hui, X., Lam, K. S., Vanhoutte, P. M., Xu, A., Adiponectin and cardiovascular health: an update. *Br J Pharmacol* 2012, 165, 574-590.
36. Jamaluddin, M. S., Weakley, S. M., Yao, Q., Chen, C., Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol* 2012, 165, 622-632.
37. Tan, B. K., Adya, R., Randeve, H. S., Omentin: a novel link between inflammation, diabetes, and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2010, 20, 143-148.
38. Moschen, A. R., Kaser, A., Enrich, B., Mosheimer, B., et al., Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007, 178, 1748-1758.
39. Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev.* 2002;60(10 Pt 2):S1-14; discussion S68-84, 85-7.
40. Virtue S, Vidal-Puig A. It's not how fat you are, it's what you do with it that counts. *PLoS Biol.* 2008;6:e237.
41. Vázquez-Vela ME, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res.* 2008; 39:715-28.

42. Strissel KJ, Stancheva Z, Miyoshi H, Perfield II JW, DeFuria J, Jick Z, et al. Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. *Diabetes*. 2007;56:2910-8.
43. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: the adipocyte—at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology*. 2003;144:3765-73.
44. Bays HE, Gonzalez-Campoy JM, Bray GA, Kitabchi AE, Bergman DA, Schorr AB, et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6:343-68.
45. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care*. January 2013; 36 (Supplement 1).
46. Pallarés-Carratalá V, Piñón-Sellés F, Diago-Torrent JL. Diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular mayores en una población del Mediterráneo español. Estudio Burriana. *Endocrinol Nutr*. 2006;53(3):158-67.
47. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedreo E. 10-year prospective study on the incidence and risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)*. 2000 Oct 28; 115(14):534-9.
48. Valdés S, Botas P, Delgado E, Alvarez F, Diaz Cadorniga F. Population based incidence of type 2 diabetes in Nor-thern Spain. The Asturias Study. *Diabetes Care* 2007; 30:2258-63.
49. Goday A, Delgado E, Díaz-Cadorniga F, De Pablos P, Vázquez JA, Soto E. Epidemiología de la diabetes tipo 2 en España. *Endocrinol Nutr* 2002;49(4):113-26.
50. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005 Apr 9-15; 365(9467):1333-46.
51. Bergman RN, Van Citters GW, Mittelman SD, Dea MK, Hamilton-Wessler M, Kim SP, Ellmerer M. Central role of the adipocyte in the metabolic syndrome. *J Invest Med*. 2001 Jan; 49(1):119-26.
52. Zierath JR, Krook A, Wallberg-Henriksson H. Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle. *Diabetologia*. 2000 Jul; 43(7):821-35.

53. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001 Dec 13; 414(6865):799-806.
54. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003 Jan; 52(1):102-10.
55. Rhodes CJ. Type 2 diabetes-a matter of beta-cell life and death? *Science*. 2005 Jan 21; 307(5708):380-4.
56. Poitout V, Robertson RP. Glucolipototoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr Rev*. 2008 May; 29(3):351-66.
57. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 471-8.
58. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-30.
59. Bell, NH. Vitamin D-endocrine system. *J Clin Invest* 1985; 76: 1-6.
60. De Luca HF, Holick MF. Vitamin D: Biosíntesis, metabolismo y mecanismo de acción. En: De Groot LJ, ed. *Endocrinología . Médica Panamericana* 1981: 870-89.
61. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1153-8.
62. Marazuela M.. Déficit de vitamina D en el adulto: clínica, diagnóstico y tratamiento. *Endocrinol Nutr*. 2005;52(5):215-23
63. Scragg R. Vitamin D and public health: an overview of recent research on common diseases and mortality in adulthood. *Public Health Nutr* 2011; 14: 1515-32.
64. *Medicina Interna de México Volumen 28, núm. 1, enero-febrero 2012.*

65. Osei K. 25-OH vitamin D: Is it the Universal Panacea for Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4220-4222.
66. Gómez-Cruz R. Revisión monográfica: Vitamina D y diabetes mellitus tipo 2. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2010;18(4):186-193
67. Norman A, Frankel J, Heldt A, Grodsky G. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; 209: 823-825.
68. Chiu K, Chu A, Go V. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Nutr* 2004; 79: 820-825.
69. Ozfirat Z, Chowdhury T. Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. *Postgrad Med J* 2010; 86: 18-25.
70. Kositsawat J, Freeman VL, Gerber BS, Geraci S. Association of A1C levels with vitamin D status in U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2010;33:1236---8.
71. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2017---29.
72. Loya-Lopez GM, Godinez-Gutierrez SA, Chiquete E, Valerdi-Contreras L, Taylor-Sanchez V. Niveles de vitamina D en pacientes con sobrepeso y obesidad y su asociación con la resistencia a la insulina. *Rev Endocr Nutr* 2011; 19: 140-145.
73. Cheng S, Massaro JM, Fox CS et al. Adiposity, cardiometabolic risk and Vitamina D status: The Framingham Heart Study. *Diabetes* 2010; 59: 242-248.
74. Pittas G, Chung M, Trkalinos T et al. Systematic review. Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152: 307-314.
75. Dusso AS, Brown AJ: Mechanism of vitamin D action and its regulation. *Am J Kidney Dis* 32 (Supl. 2): S13-S24, 1998.

76. Gómez Alonso C, Naves ML, Díaz-Corte C, Fernández Martín JL, Cannata J: Vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms: effect on bone mass, bone loss and parathyroid hormone regulation. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 3): 73-77, 1998.
77. Russell J, Bar A, Sherwood LM, Hurwitz S: Interaction between calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the regulation of preproparathyroid hormone and vitamin D receptor messenger ribonucleic acid in avian parathyroids. *Endocrinology* 132: 2639-2644, 1993.
78. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook P, Eisman JA: Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 367: 284-287, 1997.
79. Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Naves MA: Effect of the different alleles of vitamin D in bone mass and in other biochemical parameters in people older than 54 years with normal renal function. *Bone* 20 (Supl.): 27S, 1997.
80. E. Jódar-Gimeno, M. Muñoz-Torres. Sistema hormonal D y diabetes mellitus: lecciones de los activadores selectivos del receptor de vitamina D. *Activadores selectivos del receptor de vitamina D y diabetes mellitus. Endocrinol Nutr.* 2012.
81. Shapses SA, Lee EJ, Sukumar D, Durazo-Arvizu R, Schneider SH. The effect of obesity on the relationship between serum parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E886-90.
82. Yamamoto M, Yamaguchi T, Nawata K, Yamauchi M, Sugimoto T. Decreased PTH levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1277-84.
83. González-Molero I, Rojo-Martínez G, Morcillo S, Gutierrez C, Rubio E, Pérez-Valero V, et al. Hypovitaminosis D and incidence of obesity: a prospective study. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67: 680-2.
84. Kabadi SM, Lee BK, Liu L. Joint effects of obesity and vitamin D insufficiency on insulin resistance and type 2 diabetes: results from the NHANES 2001-2006. *Diabetes Care* 2012; 35: 2048-54.

85. Aasheim ET, Hofsvold D, Hjelmestaeth J, Birkeland KI, Bøhmer T. Vitamin status in morbidly obese patients: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 362-9.
86. Goldner WS, Stoner JA, Thompson J, Taylor K, Larson L, Erickson J, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: a comparison with nonobese controls. *Obes Surg* 2008; 18: 145-50.
87. Earthman CP, Beckam LM, Masodkar M, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36: 387-96.
88. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. *Clin Chem* 2013; 59: 381-91.
89. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 1005-15.
90. Robinson JG, Manson JE, Larson J, Liu S, Song Y, Howard BV, et al. Lack of association between 25(OH)D levels and incident type 2 diabetes in older women. *Diabetes Care* 2011; 34: 628-34.
91. Shapses SA, Manson JE. Vitamin D and prevention of cardiovascular disease and diabetes: why the evidence falls short. *JAMA* 2011; 305: 2565-6.
92. Tzotzas T, Papadopoulou FG, Tziomalos K, Karras S, Gastaris K, Perros P, et al. Rising serum 25-hydroxy-vitamin D levels after weight loss in obese women correlate with improvement in insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4251-7.
93. Husemoen LL, Skaaby T, Thuesen BH, Jørgensen T, Fenger RV, Linneberg A. Serum 25(OH)D and incident type 2 diabetes: a cohort study. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66: 1309-14.
94. Mai XM, Chen Y, Camargo CA Jr, Langhammer A. Cross-sectional and prospective cohort study of serum 25-hydroxyvitamin D level and obesity in adults: the HUNT study. *Am J Epidemiol* 2012; 175: 1029-36.
95. Shankar A, Sabanayagam C, Kalidindi S. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and prediabetes among subjects free of diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1114-9.

96. Young KA, Engelman CD, Langefeld CD, Hairston KG, Haffner SM, Bryer-Ash M, et al. Association of plasma vitamin D levels with adiposity in Hispanic and African Americans. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3306-3313.
97. Ding C, Gao D, Wilding J, Trayhurn P, Bing C. Vitamin D signaling in adipose tissue. *Br J Nutr* 2012; 108: 1915-23.
98. Wamberg L, Christiansen T, Paulsen SK, Fisker S, Rask P, Rejnmark L, et al. Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue-the effect of obesity and diet induced weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37: 651-7.
99. Nimitphong H, Holick MF, Fried SK, Lee MJ. 25-hydroxyvitamin D₃ and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ promote the differentiation of human subcutaneous preadipocytes. *PLoS One* 2012; 7: e52171.
100. Wong KE, Kong J, Zhang W, Szeto FL, Ye H, Deb DK, et al. Targeted expression of human vitamin D receptor in adipocytes decreases energy expenditure and induces obesity in mice. *J Biol Chem* 2011; 286: 33804-10.
101. Clemente-Postigo M, Queipo-Ortuño MI, Fernandez-Garcia D, Gomez-Huelgas R, Tinahones FJ, Cardona F. Adipose tissue gene expression of factors related to lipid processing in obesity. *PLoS One* 2011; 6: e24783.
102. Boon N, Hul GB, Sicard A, Kole E, Van Den Berg ER, Viguerie N, et al. The effects of increasing serum calcitriol on energy and fat metabolism and gene expression. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 1739-46.
103. Mak R. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ corrects insulin and lipid abnormalities in uremia. *Kidney Int* 1998; 53: 1363-7.
104. Boucher B. Vitamin D Insufficiency and Diabetes Risks. *Current drugs targets*, 2011; 12: 61-87.
105. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2006 Mar;29(3):650-6.

106. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, Härkänen T, Marniemi J, Heliövaara M, Rissanen H, Montonen J, Reunanen A. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology*. 2008 Sep;19(5):666-71.
107. De Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, Larson JC, Manson JE, Margolis KL, Siscovick DS, Weiss NS; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care*. 2008; 31(4):701-7.
108. Avenell A1, Cook JA, MacLennan GS, McPherson GC; RECORD trial group. Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomised placebo-controlled trial in older people (RECORD trial). *Age Ageing*. 2009 Sep; 38(5):606-9.
109. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 Jun; 39(2):419-46.
110. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007; 30:980–6.
111. Maxwell CS, Wood RJ. Update on vitamin D and type 2 diabetes. *Nutrition Reviews* 2011; 69 (5): 291–5.

RESUMEN

TESIS DOCTORAL:

PAPEL DE LA VITAMINA D Y SU RECEPTOR (VDR) EN TEJIDO ADIPOSO Y SU RELACIÓN CON EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Introducción

El déficit de vitamina D es una patología frecuente que se relaciona con el desarrollo de diabetes y con las alteraciones de los sujetos con obesidad. La asociación de estas tres entidades no está claramente establecida.

Objetivos

Cuantificar los niveles plasmáticos de vitamina D y la expresión de su receptor VDR en tejido adiposo de sujetos clasificados según su índice de masa corporal (IMC) y su perfil glucémico.

Pacientes y métodos

Se analizaron 119 sujetos y clasificados según su IMC en delgados, sobrepeso, obesos y obesos mórbidos, después, se los subdividió según su perfil glucémico en normoglucémicos (NG) y en prediabéticos o diabéticos (P/D). Se midieron variables antropométricas, perfil bioquímico general, los niveles plasmáticos de vitamina D (25(OH)D3) y la hormona paratiroidea (PTH) así como la expresión génica en tejido adiposo visceral del VDR; marcadores de tejido adiposo: leptina y adiponectina y variables del perfil glucémico: insulina, péptido C y hemoglobina glicosilada.

Resultados y Conclusiones

Los niveles plasmáticos de 25(OH)D3 están disminuidos en los sujetos con alguna alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono en comparación con los sujetos NG, este resultado es independiente del IMC de los sujetos analizados. Los niveles plasmáticos de vitamina D correlacionan de forma inversa con el HOMA-IR, la glucosa y los niveles plasmáticos de PTH. Los sujetos obesos mórbidos son los que expresan más receptor de vitamina D en tejido adiposo en comparación con el resto de sujetos con menor IMC. Al clasificar a los sujetos según su perfil glucémico, no se observan diferencias significativas en los niveles de VDR de sujetos P/D o NG.

Los niveles de vitamina D fueron significativamente más altos en sujetos normoglucémicos que en P/D tanto en el subgrupo de sujetos delgados como en el de obesos mórbidos. La expresión del VDR en tejido adiposo visceral fue significativamente más alta en sujetos obesos mórbidos tanto en NG como P/D comparado con los otros grupos con menor IMC. Hubo una tendencia a la mayor expresión del VDR en P/D en comparación con NG en ambos grupos: sobrepeso y obesos.

ACTIVIDAD CIENTÍFICA

Publicaciones científicas

Serum 25-hydroxyvitamin D3 and adipose tissue vitamina D receptor gene expresión: relationship with obesity and type 2 diabetes. Pendiente FASEB Journal.

Comunicaciones a congresos

Relación de la obesidad y la diabetes tipo 2 con los niveles plasmáticos de vitamina D y con la expresión génica del receptor de vitamina D en tejido adiposo. Congreso SEEN 2013.

Effect of 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 on VDR Gene Expression and Adipogenesis in Human Adipose Tissue. Congreso ADA 2013.

Papel de la vitamina D y su receptor (VDR) en tejido adiposo y su relación con el metabolismo de los hidratos de carbono. Congreso SED 2014.

Relación de marcadores óseos (vitamina D y su receptor) expresados en tejido adiposo en función del grado de obesidad y perfil glucémico. Congreso SEEN 2014.

