INFORME ALAC

Ciencia y Etica

Año XIII N° 1 2008

INFORME ALAC , Ciencia y Etica
Organo de difusión científica de la Asociación de Laboratorios de Alta Complejidad (ALAC).

Av. Córdoba 890 3° "B" (1054) Bs. As. , Argentina.
Tel: (54) (011) 4322-0555
e-mail: alac@pccp.com.ar
web:alac.com.ar

ISSN: 0328-7637

Directora
Liliana Bearzi Wargon (PuertoMadryn - Chubut)

Autoridades de A.L.A.C. (2008-2010)
Presidente: Jorge Ambrosio (Bs As)
Secretaria: Estela Zanuso (Bs As)
Tesorero: Carlos Beleme (San Nicolás)
1° Vocal: Horacio Denari (Bs As)
2° Vocal: Jorge López (Bs As)

Autoridades de Fundación A.L.A.C.
Presidenta: Liliana Bearzi Wargon (P. Madryn - Chubut)
Vice-Presidenta: Silvia Quiroga (Bs As)
Secretaria: Mariana Beleme (Bs As)
Tesorero: Carlos Beleme (San Nicolás)
Vocales: Claudio Chávez (Bahía Blanca - Bs As)
Sebastián Reyes (C. Rivadavia - Chubut)
Hernán Fares Taie (Mar del Plata - Bs As)
Néstor Lejtman (Catamarca - Catamarca)
Sergio Riesco (General Pico - La Pampa)
Rosalía Taus de Piaggio (Gualeguaychú)

Colaboradores: Enrique Chernoff (Bs As)
Juan Miguel Castagnino (Bs As)

Diseño Gráfico y Diagramación
Lic. Eduardo Pablo Shearer

El contenido de las notas firmadas no representa la opinión del editor, siendo de exclusiva responsabilidad de los autores. El contenido de los avisos publicitarios es responsabilidad única de los anunciantes.

SUMARIO

2 **Editorial**
Jorge Ambrosio

3 **In Memorian de Félix Fares Taie**
Hernán Fares Taie

4 **De la obesidad a la diabetes**
Jorge Braguinsky

14 **Funciones HHA y Adipocitaria**
Eduardo J. Spinedi

18 **Obesidad - Insulino resistencia**
Mónica Guinzburg y María Sandra Antista

22 **Medicina Defensiva**
Héctor Mario Lavalle

24 **Proyecto Celiaquía**
Fundación ALAC

25 **Laboratorios Integrantes de ALAC**

28 **Trabajo en red**
Fundación ALAC

Tilcara
Carlos Montani

Editorial

En un momento especial de nuestro país, ALAC, una Asociación ligada desde hace muchos años al ser humano y su Salud, se pregunta, "**adonde nos toca participar cuando a Salud se refiere**".

Estoy seguro que nuestra Acción, en esta Área debe realizarse en los estamentos más comprometidos de **decisión** que tiene el País.

Por qué? Porque nuestra experiencia y conocimientos nos avalan.

Estamos representados en toda la Nación a través de nuestros Asociados que cubren de sur a norte todas las provincias. Nos reunimos tres veces por año para discutir y conocer todas las problemáticas locales y nacionales que competen a la profesión específicamente. Llevamos a estos encuentros los adelantos científicos de punta y discutimos las soluciones a los interrogantes cotidianos, recorriendo de esta forma todo el territorio nacional.

Además, comunicamos nuestros conocimientos a la ciudadanía local en temas de interés general y de divulgación científica a través de charlas comunitarias. Por intermedio de nuestra Fundación se realizan Cursos de actualización profesional tanto en Capital Federal como en el interior del país. Contamos con una Revista ¨Informe ALAC-Ciencia y Ética¨, órgano de difusión científica que llega a todos los profesionales médicos ligados a nuestros asociados en cada lugar de trabajo, en dos publicaciones por año. Contamos con una Sede en Ciudad de Buenos Aires, donde se atienden todas las necesidades de los asociados y se resuelven todas las consultas nacionales e internacionales que pudieren existir. Hacemos una apertura con nuestra página web - www.alac.com.ar - a todo el mundo y, a través de nuestros Newsletters mensuales, llegamos a todo el país y en especial a nuestros médicos y pacientes ya que se desarrollan especialmente temas de interés relacionados a la prevención en Salud y a mejorar la calidad de vida de la gente. Esto nos brinda la posibilidad de convivir permanentemente en forma y tiempo con todas las problemáticas que tiene el país y la Bioquímica.

Hoy ALAC - Asociación de Laboratorios de Alta Complejidad - teniendo como bandera la Calidad y Ética puede acompañar cualquier proceso de evolución profesional- nuevas legislaciones profesionales a nivel Estatal, Universitario, Salud Pública, Privado y otros ámbitos que sean necesarios - generado por cualquiera de sus asociados o uniendo fuerzas con otras instituciones colegas que quieran construir un futuro mejor, cambiando paradigmas sin perder la visión del espíritu de Servicio que nos legaron nuestros mayores.

Esto, es la bandera, ligada de siempre a la Salud con Calidad, Ética y Servicio, que lleva a nuestra Asociación a participar en todo lo que dignifique a esta noble profesión.

Jorge A. Ambrosio
Bioquímico
Presidente ALAC

Mi padre: Félix Fares Taie

En un invierno del 11 de julio de 1920 nacía en Mar del Plata, seismesino y en su incubadora (una cajita de zapatos con una toalla caliente) aprendía desde un principio a pelear en la vida.

Hijo de un vendedor de "peines y peinetas", recién llegado del Líbano, y huérfano de padre a los 4 años de edad se supo abrir un camino de prosperidad y construir su gran sueño: una hermosa familia, una sólida profesión y un gran laboratorio.

Fue un optimista, un creador, un forjador de proyectos y entre sus principales actividades figuran la de haber sido uno de los fundadores de la Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires y ser presidente de la misma durante varios años, en la cual se fijaron las bases arancelarias de la actividad profesional, como también así una gran cantidad de actividades en la defensa gremial de nuestra profesión.

Organizó junto con su gran amigo y socio, el Dr. Raúl Balado (ambos en la foto), el primer congreso Latinoamericano de Bioquímica Clínica en Mar del Plata y participó en la creación de la Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica, Confederación Bioquímica de la República Argentina y Asociación de Laboratorios de Alta Complejidad.

Como bien lo define el Dr. Juan Miguel Castagnino, "en esta etapa histórica se destacó por su impronta personal, serenidad ante la discusión ciega, plena de impulsos agraviantes, y destructivos, donde su innata vocación como dirigente tuvo la forma de orientar el rumbo marcando la firme dirección hacia la unión de todos los bioquímicos …".

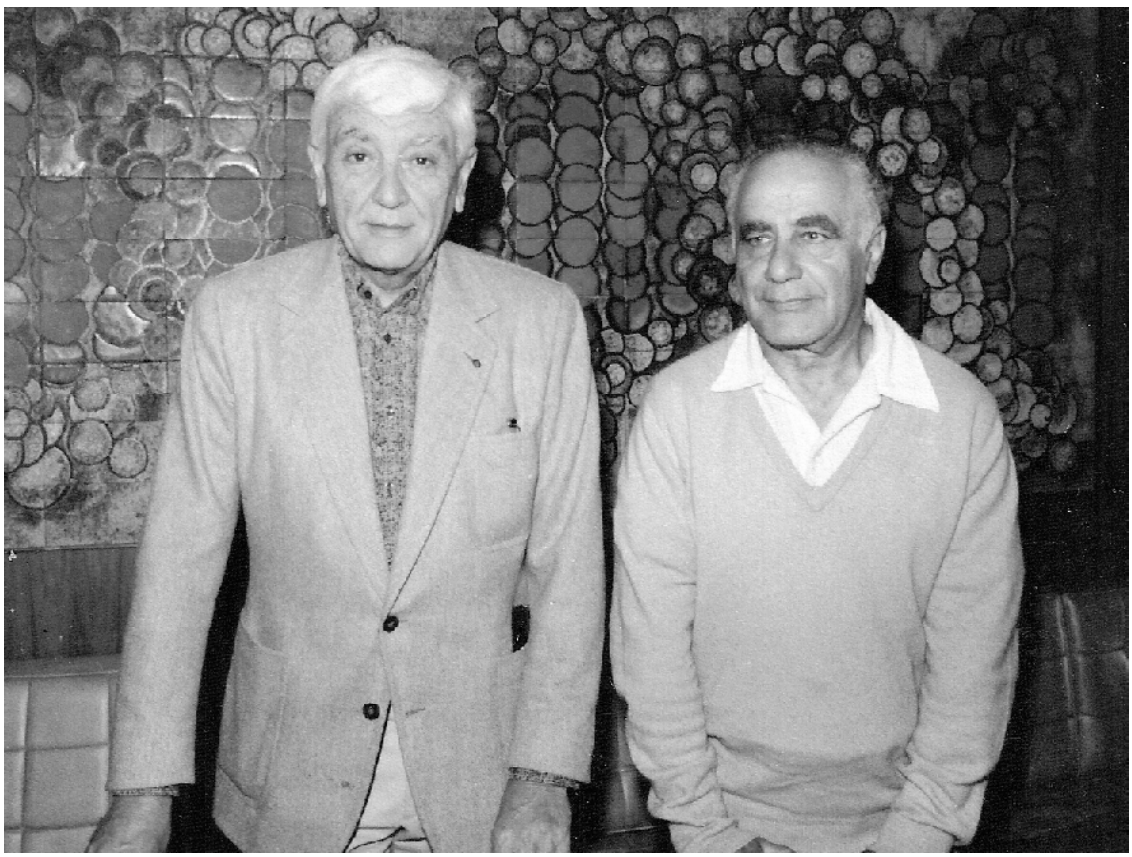
En su apasionada lucha por su amada profesión dejó varios discípulos que abrazamos también la profesión bioquímica, dos primas, dos hijos y cuatro nietos que seguimos sus pasos, como así también un sin número de amigos que por todos los lugares del país siempre me hicieron sentir el afecto de su amistad y reconocimiento hacia él.

En sus años finales siguió peleando su vida como desde el principio, con todas sus enfermedades a cuestas no perdió su calidad de ser humano que lo distinguió siempre, su incansable optimismo, su bondad, su amabilidad y su respeto hacia el prójimo.

Nos dejó a quienes estuvimos cerca de él una visión de la vida muy hermosa, con un espíritu de lucha incansable, con honestidad, con ideales, con respeto y con cariño.

Así te vamos a recordar ¡trabajando con alegría y optimismo!

Hernán



REVISION PARA LA REVISTA ALAC

De la obesidad a la diabetes:

un camino a través de los ácidos grasos libres, la hipertrofia adipocitaria, el depósito ectópico de grasa y la insulinorresistencia

Jorge Braguinsky
Médico

Director del Postgrado de Nutrición de la Universidad Favaloro, Buenos Aires.
Director de la Carrera de Especialistas en Nutrición, orientación en Obesidad, Universidad Favaloro, Buenos Aires.
Co Director de la carrera de Especialistas en Nutrición, Universidad Nacional de Tucumán.

La epidemia global de obesidad[1] no es solo progresiva y acelerada[2,3] y hasta hoy imparable sino básicamente un serio problema de Salud Pública[4]. En el discurso inaugural del 76° Congreso de la *American Heart Association* (2004) su presidente, el Dr. August Grant dijo que "existen dos preocupaciones mayores en la agenda de la Salud Pública de los EEUU: el envejecimiento de la población y la creciente epidemia de obesidad" pero que mientras la primera escapa en gran medida al accionar médico, la segunda es un gran desafío para la Medicina de comienzo de siglo. La prevalencia de sobrepeso, señaló Grant creció el doble en dos décadas y es en la actualidad del 66%.

Las cifras de la epidemia se repiten probablemente en Argentina.

Estudios presentados en 1998 mostraron una inesperada prevalencia de sobrepeso, obesidad y otros factores de riesgo metabólico y cardiovascular en una ciudad mediana del centro de la Argentina, Venado Tuerto[5]. En el cuadro que sigue se agregan otros tres estudios realizados con el mismo protocolo: Deán Funes; Oncativo y Pehuajó. En todas las ciudades las encuestas fueron representativas de toda la población, multietápicas y estratificadas. Todos los encuestados fueron adultos y la muestra total representativa para obesidad, hipertensión e hiperlipidemias fue de 2397 individuos y 1794 sujetos fueron considerados para la prevalencia de DM. Los resultados fueron:

	Obesidad (IMC=30) %	DM %	Hipertensión %	Hiperlipidemia %
Venado Tuerto	26,69	7,97	35,82	26,94
Dean Funes	29,38	6,98	32,60	30,44
Oncativo	21,96	6,39	40,72	34,64
Pehuajó	22,57	-	27,67	24,54

Prevalencia de sobrepeso (IMC = 25) en Venado Tuerto: 59,36%

Se observa en la figura el área que incluye a las 4 ciudades con estudios poblacionales con standards internacionales. El área corresponde a la zona centro del país. Los estudios muestran un 65% de prevalencia de sobrepeso, similar (aunque entre las más altas) a las que vemos en gran parte del mundo.

Esta epidemia creciente debiera ser vista por los profesionales de la salud con preocupación. Una razón para ello son sus comorbilidades, en primer término, la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2); en efecto, la obesidad ha sido calificada como *el factor de riesgo más importante de una futura diabetes tipo 2*[6,a]; a la vez es el factor de riesgo *modificable* más importante para el desarrollo de DM-2. Según el estudio *NHANES III*, representativo de la población norteamericana, la prevalencia informada de diabetes fue 2,9 veces superior en obesos que en no obesos[7].

[a] Como consecuencia de la epidemia global de obesidad entre el 5 y el 8% de la población total en los países occidentales sufren de DM-2 (Hauner, 2003). Esto es particularmente alarmante en población infantil y juvenil; también las mujeres parecen ser más proclives a la DM-2 como consecuencia de la Obesidad.

Los estudios prospectivos, por ejemplo los realizados en indios Pima confirman esta correlación[8]. Todo ello motivó sin duda que conjuntamente la Internacional Diabetes Federation (*IDF*) y la World Health Organization *WHO*, u *OMS* para nosotros) proclamaran como tema del Día Mundial de la Diabetes en 2004: "Prevenga la Diabetes, combata la Obesidad". En Noviembre, 2004, la *ADA* compartió la Reunión Científica Anual de la North American Ass. for the Study of Obesity (*NAASO*), realizada en Las Vegas.

Este interés compartido no es meramente académico. De acuerdo con los *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, la incidencia de diabetes ha crecido cerca de un 50% en los últimos 10 años. En Estaos Unidos hoy 18,2 millones de norteamericanos tienen diabetes, pero según estimación del mismo CDC, si la tendencia actual continúa habrá alrededor de 30 millones de estadounidenses con diabetes ya en el año 2030.

Desde sus primeros libros el fundador de la diabetología norteamericana, E. Joslin, enfatizó el papel de la obesidad en la futura diabetes señalando que "*la diabetes carga el arma pero la obesidad aprieta el gatillo*". Demostró por ejemplo, estudiando los boletines de los actuarios de las compañías de Seguros, que "*la Diabetes tenía los mayores excesos de mortalidad, siendo el número de muertes en hombres obesos diabéticos hasta 4 veces mayor que lo esperado según la experiencia Standard*"[9]. El gran diabetólogo estadounidense insistió permanentemente en esta relación, y 50 años después de publicada, la 10° edición de su *Treatment of Diabetes Mellitus* –la que nosotros disponemos-, sigue siendo fuente de muchas enseñanzas. Pero la asociación entre obesidad y diabetes había sido ya señalada con énfasis previamente.- inclusive en la década de 1920 por el fundador de la escuela argentina de Nutrición, P. Escudero[b].

Posteriormente las publicaciones seminales de Jean Vague[10,11] mostraron que no todas las formas de obesidad se asociaban con diabetes y otros trastornos metabólicos, señalando a las obesidades centrales (para Vague, "*androides*") como las responsables.

Este concepto se afianzó en los finales de la década de 1970 y en la de 1980 a partir de los trabajos de Björntorp y col.[12] y de Kissebah y col.[13,14] y desde entonces han aparecido innumerables publicaciones confirmatorias[15]. El planteo básico de este modelo que pone en el centro a las obesidades centrales ("*portales*" o de la "*obesidad viscero portal*") es el siguiente:

1 - Obesidades centrales y sobreproducción de ácidos grasos libres

El exceso de grasa abdominal, en particular de la intraabdominal, de alto dinamismo, o sea con intensa lipólisis, produce una plétora de ácidos grasos libres (AGL). En el caso de la grasa intrabdominal los AGL *vía porta* llegan al hígado. Cuando este está sobrecargado de AGL se suceden tres fenómenos principales[16]:

1. Aumenta la producción de VLDL cargadas de TG y de apolipoproteína B (aterogénicas)
2. Se incrementa la neoglucogénesis hepática
3. Disminuye fuertemente la capacidad de clearance de la insulina, que le llega también vía porta

Estos fenómenos serían un punto de partida de las alteraciones glucosa/insulina que finalmente culminan en la insulinorresistencia. Esto ha sido conocido como *Hipótesis portal de la insulinorresistencia*[17].

[b] Por ejemplo Kisch, (JAMA 64, 1038;*1915*) dirigió la atención a la frecuencia del desarrollo de diabetes en los niños obesos (¡*que actual que suena esto, 90 años más tarde*!; Joslin comentaba al respecto que no podía dejar de ver en un chico gordo un posible diabético actual o futuro) y nuestro Pedro Escudero señalaba en *1927* que la obesidad es sumamente frecuente en la diabetes, "al punto que la mayoría de los diabéticos tienen más del 10% tolerable sobre su peso teórico"; agregaba: "para nosotros constituye un postulado la **normalización del peso del diabético**" (P. Escudero.- Tratado de la diabetes.- Librería El Ateneo,. Buenos Aires, 1927.
El notable epidemiólogo Nelly West señala en un curso al que asistía uno de nosotros (JCG) en *1980* que "en todas las razas las personas obesas tienen una prevalencia de DM hasta 20 veces mayor. La agregación familiar de la DMNID se ha demostrado como secundaria a la agregación de obesidad. Hay evidencias que sugieren que la mayoría de los obesos eventualmente desarrollan DM si la obesidad persiste más de 30 años. *En los Estados Unidos la principal causa de la diabetes es la obesidad. El tratamiento exitoso de la obesidad "cura a la diabetes"*.

Por otra parte una gran cantidad de AGL llega también al músculo sea por las VLDL como a partir del tejido graso subcutáneo abdominal. A comienzos de la década del '60 Randle coronó diversos estudios realizados en esos años, describiendo un *ciclo glucosa / ácidos grasos*, (ciclo de Randle) según el cual un exceso de AGL en el músculo determinará alteraciones en la homeostasis de la glucosa y consecuentemente el estado de la insulinorresistencia[18].

En este modelo de la "obesidad portal" subsisten aspectos a aclarar[19]:

- Todavía no hay evidencias directas y concluyentes sobre el papel respectivo de la grasa intraabdominal o visceral y la subcutánea.
- No ha sido claramente demostrado el aumento de AGL en la vena porta en humanos.

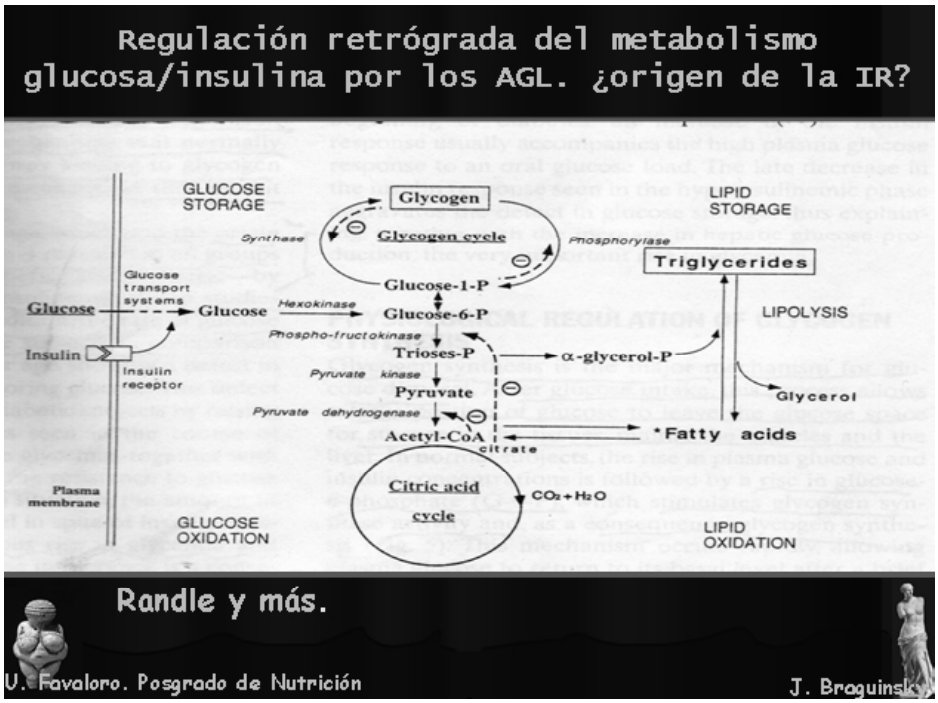
Por su parte Barbara Hansen experimentalmente en monos[20] y, entre otros, Golay y Felber en humanos[21], han mostrado las etapas de la progresión de la obesidad hacia la DM-2.

Sin embargo la base íntima de esta progresión no ha sido todavía elucidada. Intentaremos en este artículo señalar algunos aspectos que deben ser tenidos en cuenta en esta cuestión, a partir del indudable papel pivotante del exceso adiposo central.

2 - Exceso de AGL en el músculo y resistencia a la insulina: el ciclo de Randle revisado

El modelo más consistente hasta los últimos años era el planteado por Randle en 1963, que básicamente señalaba que la excesiva lipólisis originada en la obesidad determinaba una entrada masiva de ácidos grasos libres (AGL) al músculo y que consecuentemente se observaba un bloqueo en la entrada de glucosa a la célula y una alteración en la oxidación de la glucosa, lo que a su vez determinaría la insulinorresistencia

La figura muestra este modelo:



6 Mecanismos de retroalimentación y "*regulación retrógrada*"
Adaptado de Golay A y col.[22]

Señalan Golay, Munger y Felber (figura) que el aumento de la Acetil-CoA consecutivo al incremento en la oxidación de AGL inhibe la piruvato dehidrogenasa, PDH, –anulando el paso de piruvato a Acetil-CoA -, y el aumento de citrato (del ciclo del ácido cítrico), inhibe la fosfofructoquinasa, PFK, –anulando el aso de glucosa 6 fosfato a triosas.

Por lo tanto <u>se acumula glucosa 6 fosfato</u>, lo que inhibe a la glucógeno fosforilasa y la movilización del glucógeno; a renglón seguido, la acumulación de glucógeno inhibe a la glucógeno sintetasa, impidiendo el depósito de glucosa. Esta es una cadena de feed backs negativos a lo largo de la vía metabólica de la oxidación y depósito de la glucosa. En esta "regulación retrógrada" el aumento en el producto (Acetil-CoA) precede a la inhibición de las actividades enzimáticas. En síntesis, la acumulación de Acetil-CoA bloquea la Piruvato Dehidrogenasa y el aumento del citrato inhibe la Piruvato Fructo Quinasa.

Puede apreciarse que la entrada excesiva de AGL determina una producción muy aumentada de AcetilCoA, que es a su vez el sustrato final del ciclo de Krebs, de la oxidación de la glucosa. Este exceso de sustrato determina la inhibición de varias de las reacciones previas, resultando finalmente en un exceso intracelular de glucosa-6-fosfato, que inhibe la entrada de glucosa al músculo al bloquear su fosforilación. Este modelo explicatorio, de <u>competencia de sustratos</u>, se ha sostenido durante cerca de cuatro décadas pero en los últimos años los trabajos de Schulman[23] muestran que el modelo final es probablemente bastante más complejo. Este autor ha mostrado utilizando técnicas muy refinadas que no se registra un aumento intracelular de la G-6-P con lo que el modelo de competencia de sustratos queda en parte debilitado.

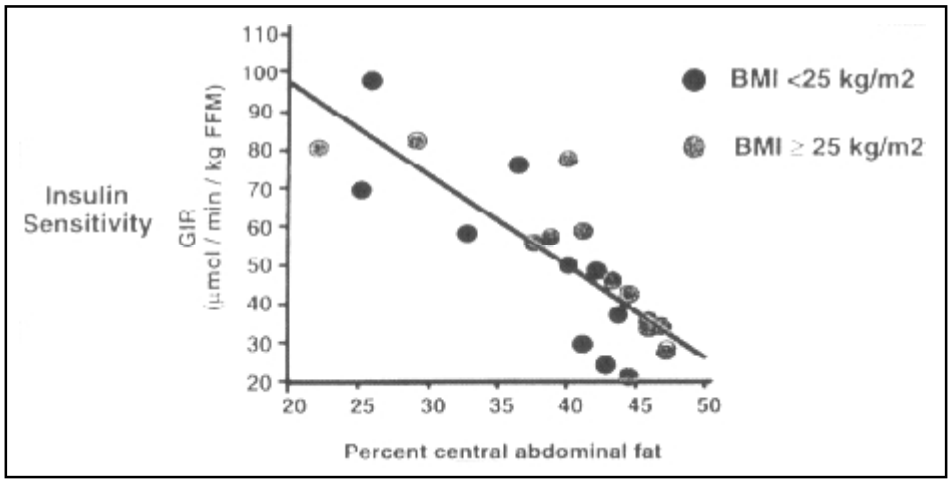
Sin embargo queda en pie el hecho de que la llegada de una cantidad por encima de lo normal de AGL a la célula muscular origina los defectos en la homeostasis glucosa / insulina antes señalados. Existen evidencias de que no tanto los AGL sino mas bien la acumulación intracelular de uno o más metabolitos derivados de las grasas (ceramidas, acilCoA, diacilglicerol) es capaz de inhibir la acción insulínica[24].

Vale decir que sea por el mecanismo de la competencia de sustratos, sea por el papel lipotóxico dentro de la célula muscular de los AGL o de algunos de su metabolitos o por algún otro mecanismo a descubrir, el hecho es que

los fenómenos propios de la obesidad: aumento de lipólisis y de llegada de AGL a la célula muscular se asocian con insulina resistencia en ese nivel.

Alteraciones en el receptor de insulina como consecuencia del exceso de AGL

Los lípidos intramiocelulares (LIMC) elevados correlacionan más estrechamente con la obesidad y con la severidad de la IR que la mayoría de los FR conocidos (ver figura).

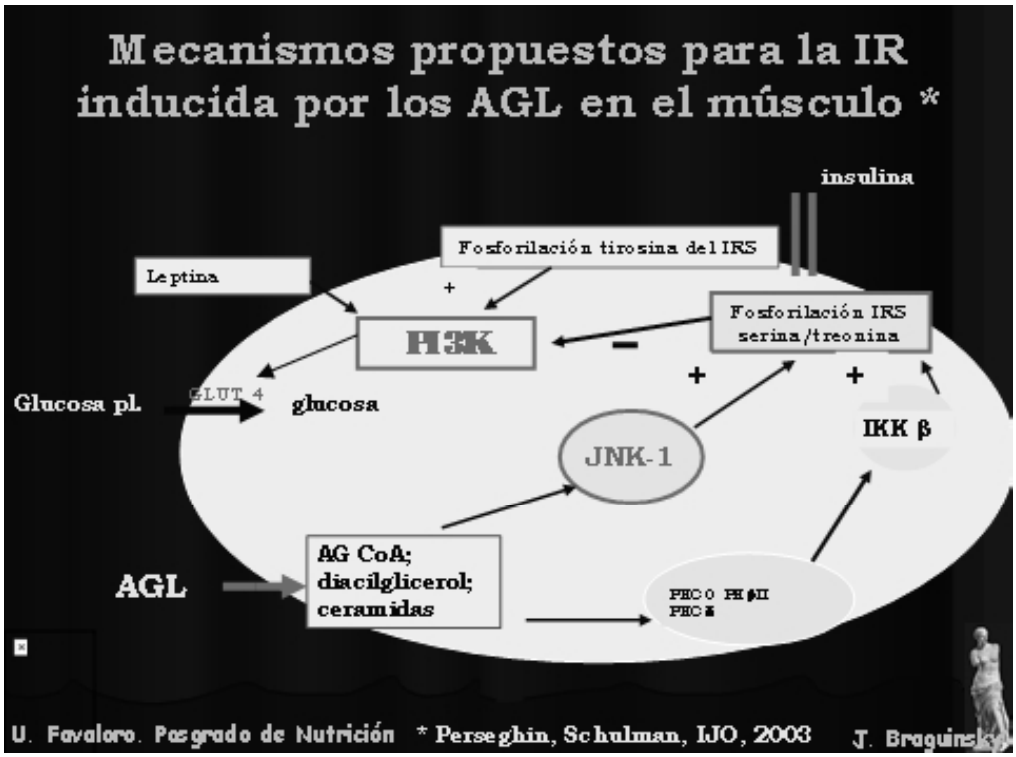


Relación entre grasa abdominal central (% de tejido abdominal) y sensibilidad en la insulina en sujetos con IMC mayor o menor de 25.

Obsérvese que aún los sujetos de peso normal pueden tener >40 % de grasa en el área abdominal y que esto correlaciona ++ con una sensibilidad a la insulina disminuida (Carey, Diabetes, 1996)

La pérdida de peso y el ejercicio por otra parte disminuyen los LIMC y aumentan la sensibilidad a la insulina.

En realidad los fenómenos de señalización en el receptor de insulina implican un proceso complejo involucrando múltiples vías y cascadas de fosforilación que ha sido muy bien revisado por White[25] y por Saltiel[26]. El punto de mayor interés es la familia de proteínas que forman parte del *Sustrato del Receptor de Insulina (en inglés IRS)*. En este sitio un paso clave es la autofosforilación estimulada por la insulina de los residuos de tirosina (y otros sustratos próximos). Normalmente esto resulta en la activación de la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI 3K), que permite las siguientes reacciones intracelulares de respuesta al estímulo insulínico ver figura:



Este paso está reducido en las obesidades centrales en lo que parece ser un punto central en el desarrollo de la insulinorresistencia (IR) (Saltiel, 2001). Ya en 1996 Hostamisligil mostró que la adipoquina pro inflamatoria Factor de necrosis tumoral α (FNT α) inhibe esa fosforilación generando un estado de IR de tipo DM-2 u obesidad central. *Pero lo que nos importa destacar es que un estado similar se produce con el aumento de AGL intracelulares*[27], quizás por mecanismos semejantes. O sea, la entrada excesiva de AGL al músculo genera una serie de fenómenos que desembocan finalmente en la alteración de la homeostasis de la glucosa y en la insulinorresistencia.

Un mecanismo de base es la fosforilación en el sitio serina (ser); se reduce o anula entonces la fosforilación en el sitio tirosina de la proteína del receptor de insulina siendo el resultado un entorpecimiento o desaparición de la acción de la hormona.

El punto de partida es la alteración en diferentes puntos del metabolismo intracelular de la glucosa, en particular en tres de ellos[28]:

- Transporte de glucosa (GLUT 4)
- Fosforilación (hexoquinasa)
- Depósito de glucógeno (glucógeno sintetasa)

Utilizando espectroscopia de resonancia magnética $^{13}C/^{31}P$ (MRS, en inglés) el equipo de Shulman, Perseghin y col han señalado que el punto inicial de las perturbaciones está dado por los AGL debido a que inducen una disminución en el transporte de la glucosa estimulado por la insulina asociada a una reducida actividad del PI3K. El mismo equipo más recientemente ha propuesto que la perturbación puede ser debida a una activación de la cascada serina kinasa, involucrando a la proteína kinasa Cϕ y a la IKK-β, de mucha importancia en los fenómenos post transcripcionales. Se ha identificado a la vía del IKK-β (factor nuclear protagónico de la inflamación) como mediadora de insulinorresistencia[29].

Papel de las quinasas serina/treonina (Akt- PKB) en la inactivación o alteración post receptor de insulina.

Diversas investigaciones se han focalizado en la fosforilación de los sitios serina/treonina de las proteínas IRS como un mecanismo de control (feedback) que desacopla al sustrato del receptor de insulina, IRS 1 ó 2, de sus efectores (en este caso en particular el GLUT 4) e inactiva la señalización en respuesta a la insulina, en condiciones fisiológicas [XLII,30,31].

En la actualidad (año 2004) las investigaciones implican a las proteínas del sustrato de insulina (IRS) como los *targets* principales de los mecanismos de control (feedback) negativos, de tipo fosforilación, que desacoplan al receptor de insulina de sus efectores. La quinasa JNK 1 parece ser una de las más importantes. Varias de las sustancias que inducen IR tales como el FNTα, los AGL e inductores de stress también activan las quinasas del IRS[XLII]. Los sitios serina/treonina sobre los que actúan son múltiples y hoy la investigación se centra en la especificidad que podría tener cada uno de ellos.

Papel de las JNK Los trabajos del equipo de Hostamiligil[32] muestran que en diversas situaciones experimentales esta quinasa está centralmente involucrada en la inactivación parcial o total post transcripcional del receptor de insulina, vía acción sobre los sitios serina/treo del IRS, en particular IRS 1. Por el contrario su ausencia (ej. por knock out de su gen) o el bloqueo de su acción, impide o atenúa la posible insulinorresistencia

Ceramidas Summers, Chavez y col han mostrado[XLI] que la exposición de células musculares a ciertas grasas saturadas (ej. palmitato y estearato) pero no a sus contrapartes monoinsaturadas oleato y palmitoleato, bloquea la activación insulínica de Akt/PKB y promueve al mismo tiempo la acumulación de **ceramida** y de diacilglicerol. En células de cultivo se observó que la presencia de estos metabolitos lipídicos impide la transducción de la señal insulínica; en roedores, por su parte se los detectó en alta proporción en aquellos insulino resistentes. Otros varios mecanismos explican la acción de la **ceramidas** (y no del diacilglicerol) en la producción de IR (Chavez y col., 2003).

Sin duda quedan por elucidar diversos aspectos. Por ejemplo el notable y aparentemente paradojal fenómeno de que *la reconocida asociación entre aumento de grasa intramiocelular e insulinorresistencia no se halla en atletas entrenados o de alta competencia.* Estos atletas tienen franco aumento de GIMC a pesar de que su sistema muscular es altamente sensible a la insulina. Más adelante revisaremos, siguiendo en parte a Russell[33], los mecanismos de acumulación de AG y TG en estos atletas, y los efectos del ejercicio.

Deben considerarse con atención entonces otras líneas de causalidad que emergen con fuerza en los últimos años: la hipertrofia adipocitaria, el depósito ectópico de grasa y la lipodistrofia, las alteraciones liproteicas, la falla en la oxidación grasa y los efectos de las adipoquinas identificadas recientemente, aunque alguna de estas líneas –por ejemplo la hipertrofia adipocitaria, fue señalada ya hace por lo menos treinta años (Hirsch, 1974*) y ahora ha vuelto al centro de la escena-.

3 - Hipertrofia adipocitaria

La característica de la obesidad con mayor correlación con la insulinorresistencia es el aumento de tamaño de los adipocitos (hipertrofia)[34]. Debe recordarse que ninguna célula del organismo tiene la capacidad de aumento de su volumen que tiene potencialmente la célula grasa (su volumen puede expandirse hasta ocho veces). ¿Qué relación tiene la hipertrofia adipocitaria con la insulinorresistencia? La pregunta es importante ya que si bien la célula grasa puede ser insulinorresistente, el TA en si tiene una participación muy pequeña en la utilización de la glucosa ingerida o infundida. En esta situación, la explicación es probablemente indirecta.

Formación de nuevos adipocitos

En condiciones normales y en particular en ciertos períodos críticos de aumento fisiológico de la masa grasa[35], en un nivel determinado de la hipertrofia adipocitaria determinadas señales impactan sobre células stem mesenquimatosas indiferenciadas pluripotentes que inician una línea hacia el preadipocito para culminar en nuevos adipocitos pequeños aunque ya adultos[36], capaces de producir diversas adipoquinas, como por ej. la leptina.

Este proceso de formación de nuevos adipocitos es apreciablemente complejo con varios factores de transcripción involucrados, de los cuales los principales probablemente sean el SREB-1, EL C/EBP-α, -β y -δ y el más habitualmente citado PPAR-γ, tal como se verá en los apartados de adipogénesis. *En la obesidad humana de tipo hipertrófico se asiste al fenómeno de la falencia en ciertos casos tanto de la incorporación de AGL al adipocito aumentado de tamaño como de la formación de nuevos adipocito*s.La consecuencia de ambos fenómenos es el depósito extra adipocitario, llamado también ectópico o "síndrome de grasa metastático" (Darnforth[37]), de los AGL, en particular en músculo, hígado y páncreas. Se ha demostrado que este depósito ectópico de la grasa es una causa muy importante de insulinorresistencia.

4 - Depósito ectópico de grasas

Danforth[36] propuso que en la hipertrofia adipocitaria se presenta una alteración en la capacidad para diferenciarse en nuevas células, lo que puede tener una participación causal en el desarrollo de diabetes tipo 2. Si el tejido adiposo no es capaz de expandirse y adaptarse ante el exceso calórico, entonces éste será desviados hacia sitios ectópicos, provocando su disfunción (también Unger[38] Endocrinology, 2003).

Estos defectos –ya lo hemos visto en general- generan insulinorresistencia.

Fenómenos similares se han descrito en el hígado (Sépala-Lindross JCEM, 2002)[c], en el islote de Langerhans[d] e incluso en el miocardio.

Los mecanismos involucrados en cada caso son todavía *work in progress*, siendo diversos los que se han postulado.

Por ejemplo Unger[39] ha propuesto que el Síndrome Metabólico refleja el fracaso de un sistema intracelular liporregulador representado por la leptina. Unger se basó en las observaciones que demuestran una intensa depleción de Tg en tejidos no adiposos en las fases iniciales de hiperleptinemia y la aparición de esteatosis en situaciones de hipoleptinemia (lipodistrofias) o leptinorresistencia (obesidad). Esta hormona ejercería su acción antiesteatosis al estimular la oxidación lipídica y bloquear la lipogénesis, permitiendo que el depósito de grasa corporal ocurra sin dañar a los tejidos no adiposos.

5 - Lipodistrofias (Ld)

Las Ld se caracterizan por la falta o pérdida selectiva, parcial o generalizada, de tejido adiposo[e]. En comparación con las adiposidades regionales o generalizadas, las Ld son trastornos infrecuentes, aunque no excepcionales. Se ha visto a las Ld como enfermedades en espejo en relación con la obesidad; como esta última determina con alta frecuencia la presencia de insulinorresistencia, de DM-2 y otras alteraciones metabólicas.

A pesar de su apariencia de fenómeno paradojal, estas comorbilidades de las Ld, similares a las de la obesidad, no debieran extrañar. El hecho básico y bastante simple en esencia es que la falta de TA obliga al depósito ectópico de grasas, con las consecuencias metabólicas comentadas en el apartado anterior.

[c] Este grupo ha mostrado que la acumulación grasa en el hígado se caracteriza, independientemente del IMC y de la obesidad total y abdominal, por diversos rasgos de insulinorresistencia en personas de peso normal y moderadamente obesos

[d] Trabajos recientes (F. Assimacopoulos-Jeannet, IJO, 2004) ha mostrado que la exposición prolongada a los AGL lleva a un secreción basal aumentada y a una perturbada secreción estimulada por la glucosa por el daño a la expresión génica, aumento en la actividad de la cadena K_{ATP} y desacoplamiento en las mitocondrias. Además el AGL saturado palmitato aumenta la apoptosis vía síntesis de ceramida.

[e] Garg A. Lipodystrophies. Am J Med 108:143-52;2000

La insulinorresistencia en la lipodistrofia total con DM-2 insulino resistente revierte con restricción calórica; por su parte el ratón lipodistrófico cura su diabetes con trasplante de tejido adiposo[40].

La siguiente es una clasificación propuesta (Garg, 2004):

Lipodistrofias genéticas

1. Lipodistrofia genética generalizada
2. Lipodistrofia parcial familiar
3. Lipodistrofia asociada con displasia mandibulosacral
4. Síndrome SHORT
5. Síndrome progeroide neonatal
6. Otras variedades.

Lipodistrofias adquiridas

1. Lipodistrofia adquirida generalizada
   - 1.1. Tipo 1: Variedad paniculitis
   - 1.2. Tipo 2: Variedad enfermedad autoinmune
   - 1.3. Tipo 3: Variedad idiomática
2. Lipodistrofia parcial adquirida (Síndrome de Barraquer-Simons)
3. Lipodistrofias en pacientes HIV infectados
4. Lipodistrofias localizadas

Varias de estas formas admiten a su vez subclasificaciones en relación a las fallas o características genéticas involucradas.

Las formas genéticas y generalizadas se asocian en un porcentaje muy alto con DM-2, insulinorresistencia, hipertrigliceridemia y esteatosis hepática.

Efectos metabólicos de las tiazolidinedionas (TZDs)

Darnforth ha mostrado que no se ha identificado un único mecanismo para explicar las formas comunes de insulinorresistencia. De hecho podría no haber un solo defecto bioquímico responsable aunque la acumulación anormal de lípidos en músculo, hígado y páncreas podría resultar un mecanismo central. En relación con esto, son conocidos los efectos de las TZDs de sensibilización a la insulina, cuyos mecanismos íntimos, aun no terminados de aclarar han sido revisados recientemente por Jarvinnen[41]. Sin embargo recientemente se ha hallado que la rosiglitazona depleciona el contenido lipídico intramiocelular, suprime la secreción del FNT alfa y estimula la actividad de la adiponectina. También la TZD aumenta el número de adipocitos pequeños en el TA subcutáneo y disminuye el de aquellos aumentados de tamaño. Señala Darnforth que esto protegería del desarrollo de insulinorresistencia y DM-2 creando un espacio de depósito adicional para nuevos ácidos grasos o para los de otros tejidos. Esto fue adelantado ya por el mismo Darnforth en Nature Genetics 26:13;2000.

6 - Alteraciones lipoproteicas

La disminución en los niveles de las partículas de HDL circulantes, característico de las obesidades centrales, se asocia con insulinorresistencia y el desarrollo de DM-2. Esa disminución de HDL se debe a diversos fenómenos, algunos de ellos bien aclarados[f].

La insulina tiene una fuerte acción antilipolítica, a través de su acción sobre la enzima intracelular lipasa hormona sensible; a su vez, vía lipoproteínlipasa permite la entrada de AGL al adipocito. Ambos mecanismos se encuentran en menor o mayor grado bloqueados en la insulinorresistencia por lo que una cantidad supranormal de AGL llega al hígado. Esta marea de AGL en el hígado determina varios fenómenos entre ellos la disminución del clearance de la insulina que llega desde el páncreas, vía porta (recordar que el hígado metaboliza hasta el 50% de la insulina que le llega del páncreas), otro factor de aumento de la insulinemia. Pero aquí interesa destacar es el aumento de producción de VLDL cargadas de TG y de apo B que se producen.

En el plasma, en presencia de la colesterol ester protein transferasa, estas VLDL transfieren parte de sus TG a las HDL a cambio de los colesteril ester de las HDL. Las nuevas HDL son un sustrato adecuado para la lipasa hepática que la remueve de la circulación (Assman, 2004)[42]. Este mecanismo que acabamos de describir no es el único que se ha identificado y que tienen como resultado la disminución de las HDL circulantes.

[f] Assman G y col. Cardiovascular risk assessment in metabolic syndrome: view from PROCAM. Endocrinol Metab Clin N Am 33:377392;2004

7 - Alteración en la oxidación grasa

El tema de *Balance de grasas* está actualmente en un primer lugar en la consideración de los investigadores[43] y debe ser considerado cuando se intenta explicar la plétora grasa en la célula muscular o en otras. O sea, más allá del exceso de entrada de AG hay que considerar la posible *perturbación en la oxidación grasa*; los defectos responsables son varios y determinan por si el acúmulo de grasa intracelular.

En condiciones normales puede incrementarse la capacidad para oxidar la grasa intramiocelular: la actividad física *con un adecuado nivel de intensidad* es el modo básico. Con ella se eleva la lipoproteína lipasa, la carnitina palmitoil transferasa (citado por Heilbronn y col, 2004) y el número de mitocondrias, o sea se mejora el transporte y la entrada en la mitocondria de los AG; se ha demostrado por ej que con 16 semanas de entrenamiento y dieta moderadamente hipocalórica disminuye el contenido graso IMC en un 17%[44]. De hecho la aptitud física (la llamada *physical* fitness) está dada por la capacidad para oxidar la grasa dietaria. Queda en pie sin embargo el fenómeno de la acumulación de grasas IMC en deportistas de alta competencia, un tema que se discutirá en un próximo artículo.

Pero para explicar las alteraciones que pueden aparecer en obesidad y generar finalmente insulinorresistencia y eventualmente DM-2 debe conocerse que quienes regulan permanentemente la utilización de los sustratos son la malonil CoA y la AMP kinasa (AMPK). Las posibilidades de alteración de estas dos vías son complejas.

8 - Adipoquinas e insulinorresistencia

El TA además de sus funciones como reserva energética y varias otras, es un órgano endocrino, paracrino y autocrino que interviene muy activamente en el metabolismo nutricional, energético, reproductivo, etc. La secreción de un conjunto muy grande de proteínas, muchas de ellas específicas, debe ser considerada muy atentamente, en particular por la íntima comunicación (*cross-talk*) que implica con el sistema nervioso central, el sistema hipotálamo-hipófiso-adrenal, etc.

Trayhurn[45] ha señalado que a pesar de que con frecuencia son designadas como citoquinas, (o citoquinas símil) en realidad estas proteínas no lo son por lo que es recomendable que se adopte el término adipoquina para toda proteína sintetizada y segregada por el adipocito, excluyendo las producidas en otros sitios del tejido adiposo, por ejemplo los macrófagos.

En los últimos años se han reconocido una creciente lista de adipoquinas vinculadas con la inflamación (FNT alfa, IL 1beta, IL-6, IL-8, factor de crecimiento neuronal) y con la respuesta de fase aguda (PAI-1, haptoglobulinas), que están aumentadas en la obesidad. Esto ha llevado a algunos investigadores a caracterizar a la obesidad como un estado crónico de inflamación de grado leve y a la vinculación con la insulina-resistencia. En efecto el aumento de algunas de estas sustancias, característico de la obesidad (el ejemplo más claro es el Factor de Necrosis Tumoral alfa) se asocia con insulinorresistencia por acción bloqueadora sobre el sitio tirosina del receptor. También la leptina tiene íntima relación con la secreción y la acción de la insulina. Notablemente la adiponectina tiene una acción inversa: su aumento se asocia con mayor sensibilidad a la insulina[g].

Trayhurn sugiere que quizás el aumento en la síntesis de estas proteínas se relaciona primariamente con eventos localizados dentro de un tejido adiposo en expansión, reflejando una hipoxia en partes del TA en relación al avance de la angiogénesis.

Insulinorresistencia, de la obesidad a la diabetes

Si bien la IR aparece como un factor necesario para el paso desde la obesidad a la diabetes, no es sin embargo suficiente. El factor indispensable es el fracaso de la célula beta. Pero en este fracaso de la célula beta, más allá del habitualmente citado "agotamiento" hay que tomar en cuenta los fenómenos de lipo (¿y gluco?) toxicidad en las células β pancreáticas, tal como explica Assimacoupolus.-Jeannet 2004[46].

[g] Los niveles de adiponectina son bajos en situación de insulinorresistencia debida tanto a obesidad como a lipodistrofias y la administración de Ad mejora los parámetros metabólicos en esas condiciones: A la vez la mejoría en la sensibilidad a la insulina, sea por adelgazamiento o por uso de tiazolidinedionas eleva los niveles de Ad. Finalmente la presencia de polimorfismos en el gen de Ad se asocia con obesidad e IR.

Apéndice: Una lectura molecular del efecto del exceso de AGL sobre las cél. Beta

Perturbación adipocitaria y de las células beta por el exceso de AGL

Los productos de la lipólisis (AGL) ejercen funciones biológicas diversas que llevan a cambios adaptativos en la fisiología celular, particularmente la regulación de la expresión de genes codificadores de proteínas involucradas en el transporte de AGs y metabolismo. Al respecto, el tejido adiposo es uno de los blancos tisulares mayores de la acción de los AGs. Los mecanismos por los que los AGs controlan la expresión de genes específicos en los pre-adipocitos y en los adipocitos parecen ser complejos. *Parece claro que dependiendo del contexto célula-específico y el gen focalizado, los AGs pueden tomar rutas muy diferentes para alterar la expresión de genes. Sin duda hay mucho todavía por aprender acerca de los mecanismos correspondientes. La concentración y calidad de AGs del plasma tienen efectos profundos en el metabolismo, uniéndose la nutrición a la obesidad y DM 2. Por consiguiente es de gran valor elucidar el mecanismo por que estas moléculas alteran la expresión del gen en el tejido adiposo activamente*[h].

En el TA puede observarse la resistencia a la insulina por un lado, y los agentes sensibilizadores por otra, jugando así un papel dual, como un órgano para almacenamiento de triglicéridos cuando el equilibrio de energía es positivo, o como un órgano endocrino que secreta citoquinas muy activas (que profundizan la IR como el TNF-α, o sensibilizadoras como la adiponectina). También la lipogénesis de nuevos adipocitos pequeños (hiperplasia) juega un papel que quizás tiene una importancia decisiva, en particular facilitando el flujo del exceso de AGL al TA, y evitando su depósito ectópico en hígado, músculo, etc.

Las consideraciones anteriores dan peso a la noción que *una capacidad subnormal del músculo de oxidar AGs es una contribución importante a la génesis de la IR*. Es completamente posible que en fases muy tempranas de la enfermedad, es decir, antes que los AGLs del plasma y los niveles de VLDL se incrementen, el músculo despliegue un sutil defecto celular en su capacidad de oxidar AGs, quizás a través de la dis-regulación del eje: Acyl-CoA-Carboxilasa/Carnitil-Palmitoil-Transferasa-I (CPT-I) (ver capítulo de TA). *El resultado sería, una acumulación gradual de LC-ACoA y el comienzo de la IR*. (Fig. 4) Después, ya en el curso de la enfermedad, particularmente cuando la secreción de insulina empieza a menguar y los niveles del plasma de los AGLs y el VLDL se elevan crónicamente, la LC-ACoA muscular aumenta probablemente su nivel hasta el punto de compensar la inhibición de CPT-I por la malonil-CoA, tal que, la proporción de oxidación de AGs aumente. A estas alturas, el mecanismo de Randle entraría indudablemente en acción y exacerbaría el grado de IR.

A nivel de las células-β se verifica un efecto lipotóxico de los AGLs, de manera tal que antes de la aparición de DM 2, se produce un abrupto y masivo aumento del contenido de TG en los islotes coincidente con la ruptura severa en la morfología de los islotes y la función de la célula β. Si se produce una restricción de lípidos en la dieta, es posible ver en animales la reducción de la hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, y de la acumulación grasa de los islotes. *Bajo estas circunstancias, la función de los islotes se restaura y no desarrollaría la hiperglucemia, es decir, el fenotipo entero de DM 2 se prevendría.* La misma relación entre contenido de TG aumentados y deterioro en la función de la célula-β se ha visto durante la exposición a largo plazo de islotes de ratas a altos niveles de AGs en vitro. Es posible que la Oxido Nítrico Sintetasa y/o la síntesis de ceramida, o cualquiera de los dos podrían llevar a la apoptosis de la célula-β. Esto implica la acumulación grasa en los islotes como un contribuyente importante a la muerte de la célula-β. Si ésto también es verdad en los humanos no está todavía claro, en parte debido a la escasez de especímenes de páncreas convenientes para el análisis histoquímico de los individuos con grados crecientes de funcionamiento defectuoso de la célula β.

Los ya mencionados agonistas de los receptores PPAR-γ actuarían facilitando la diferenciación del preadipocito en un adipocito maduro con capacidad de guardar TG; ésto habilitaría la acumulación apropiada de triglicéridos en las celdas adiposas, estos agentes disminuyen el depósito de grasa ectópica, (el sello de IR). Una manera alternativa de reducir la carga grasa sería reforzar su oxidación en los tejidos como el hígado, páncreas, y el músculo esquelético. Por el mecanismo de alta regulación las enzimas responsables de la oxidación de AGs, estos agentes promoverían la utilización de grasa para la energía en estos tejidos. Claramente, los agonistas de PPAR-g, ya sea efectuando el almacenamiento apropiado de grasa en el adipocito o promoviendo su oxidación en los tejidos como hígado o el músculo esquelético, refuerzan la SIn. [9]

Queda así planteado el modelo que toma en cuenta la notoria acción de las tiazolidinedionas (TZN) como sensibilizadoras de insulina y por lo mismo, agentes terapéuticos potenciales en el sindrome metabólico. Queda dicho que las TZN son ligandos de alta afinidad del **receptor nuclear activado del proliferador del peroxisoma PPAR**, cuya descripción se desarrolla en otras partes del libro[47,48]. Existen varios otros ligandos, y entre los endógenos el que resulta de mucho interés sin duda es la **adiponectina,** una citoquina sintetizada en el tejido adiposo y también factor importante en la mejoría de la sensibilidad a la insulina.

[h] Duplus,E; Glorian, M; Forest, C.- Fatty acid regulation of metabolis

Bibliografía

1. WHO Obesity, preventing and managing the global epidemic, Geneve, 1998
2. Mokdad A H Obesity in the United States.- Progress in Obesity Research:9.- Ed Medeiros Neto, Halpern, Bouchard,John Libbey, 2003
3. Hugues JM y col. Trends in growth in England and Scotland, 1972 to 1994. Archives of Diseases of Childhood 76: 182-9; 1997 and Seidell JC Prevalence and time trends of obesity in Europe. Progress in Obesity Research:9. John Libbey, 2003
4. Braguinsky J. y col. Obesidad, saberes y conflictos. Editorial Awwe, Buenos Aires, 2007
5. J Braguinsky, Sereday M, Cobeñas C; Libman C, González C; Batkis E; Fox D.- Unexpected prevalence of obesity and associated metabolic risk factors in a medium cize city (Venado Tuerto) of Argentina Int J Obes, 22 (Suppl 3):215; 1998 (abstract)
6. Hauner H.- Obesity and diabetes.- Progress in Obesity Research: 9.- Medeiros-Neto, Halpern (Eds). J Libbey , p 1009-1014;2003
7. Harris MI y col. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in in US. Adults. NHANES III, 1998-1994.- Diabetes Care 421:518-524;1998
8. Knowler WC y col (Peter Bennet).- Diabetes incidence in Pima Indians: contributions of obesity and parental diabetes.- Am J Epidemiol 113:144-156;1981.
9. Joslin E, Root H, White Priscila, Marble A.- The treatment of Diabetes Mellitus.- Lea & Febiger, Philadelphia, 1959
10. Vague J. La differenciation sexuelle, facteur determinant de des formes de l'obesitè. Presse Med. 55:339-40;1946
11. Vague J. Le diabète de la femme androide. Press Med 57 : 556-557 ;1949.
12. Bjôntorp P y col. Plasma insulin in relation to adipose tissue in men.- Diabetes 20:65-70;1971
13. Krotkiewski M, Bjôntorp P y col. The impact of obesity in metabolism. J Clin Inv 72:1150-62; 1983
14. Kissebah M y col Biology of regional body fat distribution: relationship to non-insulin dependent diabetes Mellitus.- Diabetes Metab. Rev 5: 83-109;1989
15. Kissebah M, Krakower GR.- Regional adiposity and morbidity. Physiol Rev 74: 761-811;1994.
16. Braguinsky J y col. Obesidad, patogenia, clínica y tratamiento. Ed El Ateneo, Buenos Aires, 1996
17. Bjôntorp P.- "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for diabetes. Arterioesclerosis 10:493-4; 1990
18. Randle PJ y col.- The glucose-fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus.- Lancet 1:785-69;1963
19. Frayn KN y col. Integrative physiology of human adipose tissue.- Int J Obes 27: 875-888;2003
20. Hansen B y col. Changes in insulin responses and binding in adipocytes from monkeys with obesity progressing to diabetes.- Int J Obes 12:391-401;1988
21. Golay A, Munger R, Felber JP. Obesity and NIDDM. The retrograde regulation concept. Diabetes Review 5:69-82, 1997
22. Golay A, Munger M & Felber J. Obesity and NIDDM. The retrograde regulation concept.- Diabetes Review 1997;5:60-82
23. Schulman GI.- Cellular mechanisms of insulin resistance.- J Clin Invest 106:171-6;2000
24. Chavez JA y col. A role for ceramide, but not diacylglycerol, in the antagonism of insulin signal transduction by saturated fatty acids. J Biol Chem Jan 13; 2003
25. White MF Am J Physiol Endocrinol Metab 283: E413-E422; 2002
26. Saltiel Ar; Kahn R Nature 414:799-806;2001
27. Schulman GL J Clin Invest 106:171-6; 2000
28. Perseghin G, Petersen K & SchulmanGI.- Cellular mechanism of insulin resistance: potential links with Inflammation Int J Obes. 27:S6-S11; 2004
29. Schoelson SE y col Inflammation and the IKKb/Ik/NF-kB axis in obesity and diet-induced insulin resistance.- Int J Ob 27: S49-S52;2003
30. LeRoith D & Zick Y Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance Diabetes Care 24:588-597;2001
31. Zick Y.- Insulin resistance: a phosphorylation- based uncoupling of insulin signaling. Trends Cell Biol. 11: 437-441; 2001
32. Hirosumi JL y col (Hostamiligil).- A central role for JNK in obesity and insulin resistance. Nature 420: 336-340; 2002
33. Russell AP.- Lipotoxicity: the obese and endurance-trained paradox.- Int J Obes 28:S66-S71;2004
34. Weyer C y col. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II Diabetes independent of insulin resistance. Diabetologia 43:1498-1506;2000.
35. Dietz WH.- Critical periods in childhood for the development of obesity. Am J Nutr 59:955-59;1994
36. Pittenger G y col.- Multilineage potencial of adult human mesenchymal stem cells.-Science 284:143-7 1999
37. Darnforth E. Failure if adipocyte differenciation causes type II Diabtes Mellitus? Nature Genetic 2000;26:13
38. Unger RH.- Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids to the metabolic syndrome.- Endocrinology 2003;27(Suppl 3):S159-S165
39. Unger RH Diseases of liporregulation: new perspectiva on obesity and related disorders. FASEB 2000; 15:312-321
40. Colombo C. et al.- Transplantation of adipose tissue lacking leptin is unable to reverse the metabolic abnormalities associated with lipoatrophy. Diabetes 2002;51:2727-32
41. Yki-Jârvinen H.- Thiazolidinediones. NEJM 351:1106-1118;2004
42. Assman G et al Cardiovascular risk assessment in metabolic syndrome: view from PROCAM.- Endocrin. Metab. Clin. M Amer. 2004;33: 377-392
43. Schutz Y.- Concept of fat balance in human obesity revisited with particular reference to *de novo* Lipogénesis. Int J Obes. 28:S3-S11;2004
44. Goodpaster BH y col. Enhanced fat oxidationthrough physical activity is associated with improvements in insulin sensitivity in obesity Diabetes 52:2191—7; 2003
45. Trayurn P, Word L.- Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of the white adipose tissue. B J Nutr 92:347-55;2004
46. Assimacoupolus-Jeannnet F.- Fat storage in páncreas and in insulin sensitive tissues in the pathogenesis of type 2 diabetes- Int J Obesity 2005; 28 (Suppl 4);S53-S57
47. Vamecq J y Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. The Lancet 354: 141-148; 1999

Walczak R y Tontonoz P. PPARadigms and PPARadoxes: expanding roles for PPAR γ in the control of lipid metabolism. J Lip Research 43:177-186; 2002

Relación entre las Funciones Hipotálamo-Hipofiso-Adrenal (HHA) y Adipocitaria

Eduardo J. Spinedi
Unidad de Neuroendocrinología, Instituto Multidisciplinario de Biología Celular La Plata (CONICET-CICPBA)
CC 403, 1900 La Plata
TE/FAX: (0221) 421-0112
spinedi@imbice.org.ar

1 - Estructura y Función Endocrina del Tejido Adiposo (TA)

El tejido adiposo blanco fue considerado durante varias décadas como un simple órgano de reserva energética. Sin embargo, fundamentalmente durante la última década, numerosos estudios sobre balance energético han originado amplia información sobre las actividades funcionales del adipocito, lo que llevó a integrarlo dentro del sistema de órganos endocrinos. Más aún, los resultados de diversos estudios lo posicionan como sistema endocrino de relevante importancia en el mantenimiento homeostático del medio interno del organismo.

Los tejidos adiposos se los puede clasificar, de manera simple, como blanco (TAB) y pardo (TAP). Esta clasificación emerge de la localización anatómica, la estructura morfológica y, funciones y regulación.

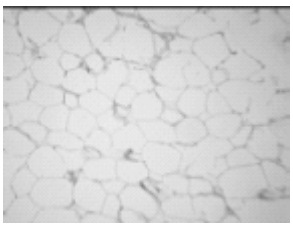
Ambos son adiposos dada la cantidad de lípido almacenado en ambos. El pardo es denominado así por su aspecto de color, dada la abundante vascularización y contenido de citocromos. Ambos contienen elevada reserva energética dado la abundante cantidad de triglicéridos.

Aunque el TAB libera energía de acuerdo a las necesidades metabólicas del organismo, el TAP la libera para convertirla en calor. Entonces, el pardo posee la función primordial de cooperar en regulación de la temperatura corporal, jugando un rol de relevancia en mamíferos hibernantes y aquellos pequeños y/o recién nacidos. Más aún, el desarrollo del TA es siempre característico y dependiente de la especie analizada. Los adipocitos del TAP poseen gran cantidad de mitocondrias y expresan en la membrana mitocondrial interna UCP1 (UnCoupling Protein 1), lo que le permite la transformación de energía en forma de calor.

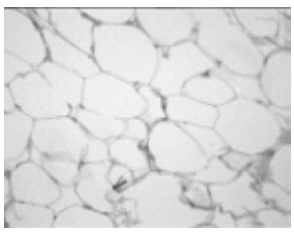
El TAP desarrolla durante la gestación y la etapa perinatal, y en recién nacidos y jóvenes de especies que no tiritan para producir calor. Preferentemente se localiza adjunto a túnicas vasculares y órganos vitales. En la mayoría de las especies de mamíferos su desarrollo se detiene y en algunos se mantiene latente hasta que la expresión génica se ve activada por ejemplo por bajas en la temperatura exterior. Es conocido que en el ser humano, el TAP puede convertirse en TAB, pero no la recíproca.

A diferencia del TAP (polilocular), el TAB no se caracteriza por el contenido intra-adipocitario de multivacuolas lipídicas, sino que a la observación microscópica apropiada resulta unilocuolar. Todos los adipocitos expresan receptores adrenérgicos, los del TAB: $\beta 3$ y $\alpha 2$, y los del TAP $\beta 3$, dada la inervación simpática de los mismos.

Esta actividad adrenérgica induce lipólisis. Los adipocitos de ambos TA poseen además de la función de reserva energética, la correspondiente secretora.



Adipocitos uniloculares de TAB retro-peritoneal normal
(tamaño aproximado 150 mm^2; Obj. x 25)



Adipocitos uniloculares de TAB retro-peritoneal obeso
(mayor tamaño, aproximado 400 mm^2; Obj. x 25)

2 - Función Endocrina del Tejido Adiposo: Adipoquinas

Cuantitativamente, el factor más relevante secretado por los adipocitos son los ácidos grasos. Aunque también secretan colesterol, retinol, esteroides y prostaglandinas. Ciertas de ellas si bien no son sintetizadas in situ, ocurre la transformación dentro de estas células. Sin embargo, luego del clonaje del gen ob y la identificación del producto proteico secretado, leptina (16 kD), encargado de transmitir al hipotálamo el estado del balance energético periférico, no se registraron dudas sobre la actividad adipocitaria sobre el control del apetito.

Estudios posteriores arrojaron información sobre una importante cantidad de sustancias expresadas en el adiposito y secretadas por esa célula. Si bien el TAP expresa ob, el TAB es el mayor productor de leptina. En la siguiente figura se esquematizan algunos de los productos expresados y secretados por el adipocito. Estas moléculas, hoy denominadas adipoquinas, afectan un amplio espectro de funciones biológicas y metabólicas, tales como el metabolismo hidrocarbonado y el lipídico, la acción y secreción de insulina, el balance enrgético, los mecanismos de defensa inmunológicos, y la biología reproductiva, por nombrar algunos.

3 - Regulación de Apetito y Saciedad

En el hipotálamo existen centros reguladores de la ingesta de alimento. En el núcleo arcuato (AN) se sintetiza el NPY -factor orexígeno fisiológico- que coexiste en ese núcleo con neuronas productoras de POMC (sustancia central anorexígena por excelencia). La POMC inhibe al NPY y por consiguiente su interrelación funcional es fundamental. Sin embargo al AN llegan otras señales (*Orexígenas*: beta-endorfina, galanina, ácido Gamma-amino-butírico; *Anorexígenas*: α-MSH, neurotensina) originándose así un juego entre estímulos e inhibidores del apetito cuyo balance final resultará de la suma algebraica de ambos.

El núcleo ventromediano (VMN) es considerado el centro de la saciedad, y el área hipotalámica lateral (HLA) como el centro del apetito; el núcleo perifornical hipotalámico (PFN) posee neuronas productoras de neuropéptidos llamados orexinas (sustancias orexígenas); el núcleo paraventricular (PVN), produce CRH, sustancia que a través de receptores específicos en el AN (CRH-R2, a diferencia de los adenohipofisarios, CRH-R1), inhiben al NPY (luego CRH es anorexígeno). Los núcleos supraquiasmáticos (SQN) están involucrados en el ritmo circadiano de incorporación de alimento. La señal anorexígena más importante de origen periférico es la leptina, polipéptido producido por los adipocitos, que informa al hipotálamo de la reserva energética periférica disponible.

La carencia genética de leptina da origen a uno de los fenotipos de obesidad, ya que al no existir una señal fisiológica de saciedad se produce hiperfagia. El mismo proceso puede condicionarse por la falta de expresión de receptores para leptina que genera un estado de leptino-resistencia, generándose el fenotipo de obesidad más frecuente en el humano.

La zona hipotalámica correspondiente al núcleo dorsomediano (DMN) actuaría como receptora de la señal de leptina en terminales neuronales NPY. Por el contrario, una disminución sustancial de masa corporal (especialmente grasa) disminuye la producción de leptina aumentando el apetito y permitiendo la recuperación de la masa perdida.

Recientemente se describió un péptido de 28 aminoácidos denominado Ghrelin (Gh: hormona de crecimiento, y relin: liberación de..), que estimula la secreción de GH. Su mayor sitio de origen es el estómago, aunque pequeñas cantidades derivan del intestino, riñón, hipófisis, placenta e hipotálamo. Como se mencionó, durante el ayuno prolongado disminuye la leptina circulante (señal anorexígena disminuida) y aumenta la de Ghrelin, mientras que a nivel del hipotálamo, se incrementa la actividad NPY-érgica (orexígena) y se inhibe la POMC-érgica (anorexígena). Estos hallazgos indicarían que el NPY sería la señal de "hambre", en contraposición con la leptina (señal periférica de saciedad). La proteína relacionada agouti (AGRP), co-producida en las neuronas NPY del AN, es un antagonista endógeno central de αMSH (anorexigénica); se ha establecido que al aumentar la expresión de NPY aumenta la AGRP (reforzando la estimulación del apetito a nivel central). Existen otros neuropéptidos estimulantes del apetito como el sistema orexina/hipocretina (Hcrt) y hormona concentrante de melanina (MCH), cuyas neuronas se hallan, fundamentalmente, en el LHA.

4 - Obesidad / Anorexia y Actividad HHA

Leptina es una hormona adipocitaria que, entre otros efectos, también modula la función reproductiva. Leptina, en concentraciones circulantes normales, es necesaria para que la apropiada liberación pulsátil de LHRH hipotalámico que, en turno, estimulará las células gonadotropas adenohipofisarias, encargadas de liberar en forma pulsátil las gonadotrofinas (LH y FSH), hormonas encargadas de regular la función gonadal.

Es sabido que elevadas concentraciones circulantes de leptina en forma crónica (como ocurre en obesidad) resultan en el deterioro de la función gonadal por acción directa a nivel glandular (disminuyendo la producción de testosterona testicular y estradiol/progesterona ováricas).

Contrariamente, los estados de anorexia se caracterizan por estrés crónico, en los que aumenta la expresión hipotalámica de CRH, y éste, a través de su acción sobre receptores CRH-R2 presentes en el AN, disminuyen la expresión de NPY, y se desarrolla una inhibición del apetito, asociada con disturbios en la producción de cortisol (niveles elevados y/o perdida del ritmo circadiano).

Adicionalmente, una elevada producción de CRH hipotalámico resulta en un efecto inhibitorio de LHRH, así induciendo una disminución de la secreción de gonadotrofinas (LH y FSH) hipofisarias, y, finalmente, esto se refleja con hipofunción gonadal.

Se han dilucidado mecanismos de interrelación entre estrés y patologías relacionadas con cambios de la conducta alimentaria. Como antes mencionado, el neuropéptido Y (NPY) y el CRH hipotalámicos, regulan los centros hipotalámicos controladores del apetito (hipotálamo lateral) y de la saciedad (hipotálamo ventromedial). NPY está presente en neuronas del AN, y, "per se" o en combinación con otras sustancias orexigénicas, tales como ghrelina, galanina, melanocortina (MCH) y GABA, regularía el centro del apetito.

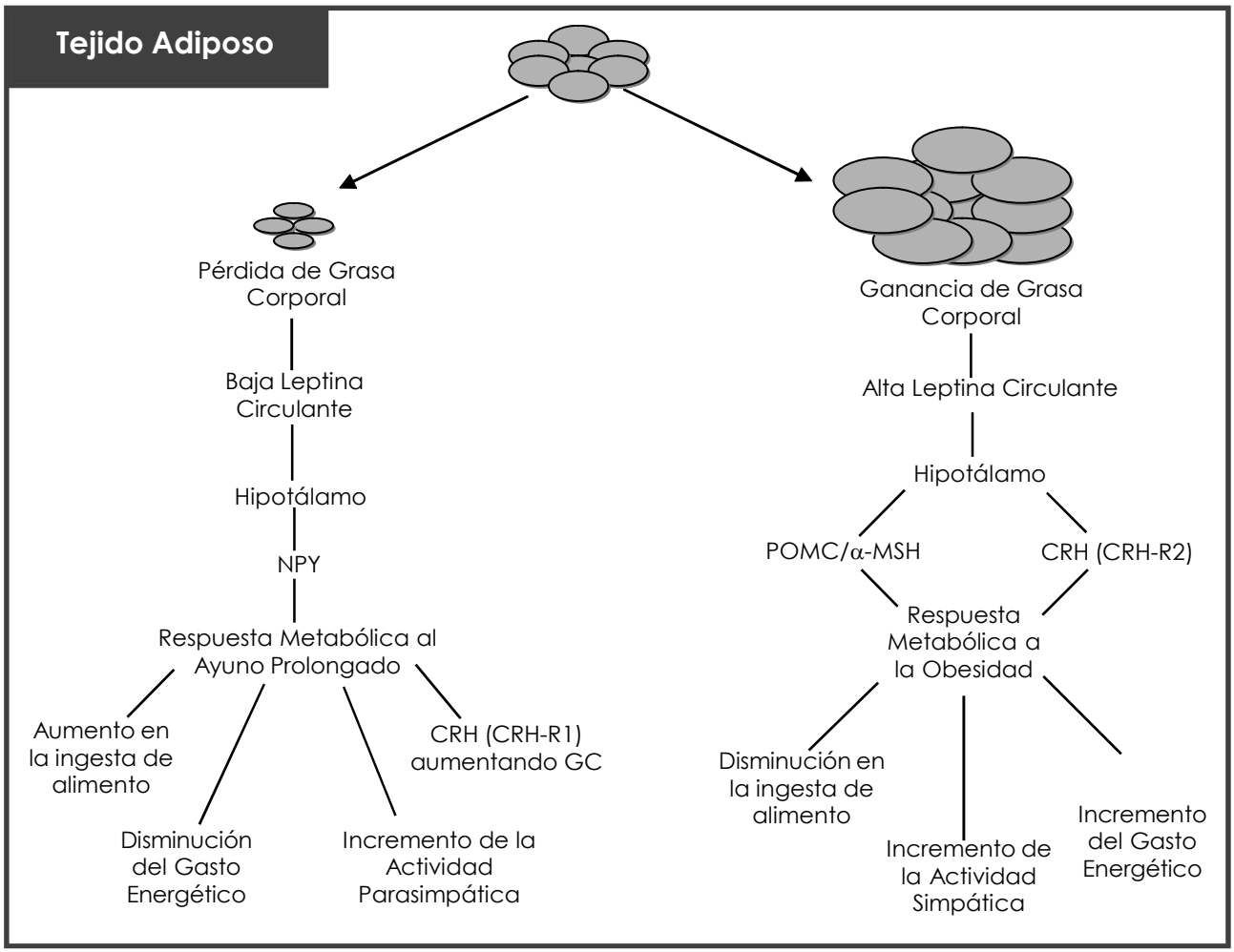
Contrariamente, CRH junto a α-MSH poseen efectos anorexigénicos. Aunque la primordial función de CRH se debe a que una sub-población neuronal del núcleo PVN proyecta sus terminaciones celulares en la zona externa de la eminencia media y resulta neurosecretado en la sangre porta-hipofisaria para activar la función hipofiso (CRH-R1)-corticoadrenal.

La otra característica funcional de CRH, es decir su efecto anoréctico, se debe a una acción neuromoduladora directa sobre la zona neuronal encargada de regular el centro apetito/saciedad, y probablemente actuando junto a α-MSH. Cabe resaltar entonces que mientras NPY estimula, contrariamente, CRH inhibe el apetito.

Hay estudios que avalan una inter-regulación paracrina entre NPY y CRH hipotalámicos; un aumento de NPY se ha asociado con un posterior aumento de CRH, mecanismos que podrían estar indicando que uno de los eslabones involucrados en la fisiología apetito/saciedad estaría representado por un aumento transitorio de NPY y que, a su turno y posiblemente debido a señales periféricas, ese nivel fino regulatorio paracrino de NPY induzca un aumento, transitorio y hasta que sea suficiente, de CRH hipotalámico que al menos, parcialmente (ya que podría haber otros factores tales como una disminución del tono NPY-érgico), inhiba el apetito.

Adicionalmente, recientemente se ha clarificado una importantísima señal de origen periférico que es capaz de regular la actividad central (NPY y CRH) moduladora del centro apetito/saciedad: leptina; esta señal se encuentra localizada en el cromosoma 6 y la expresión de su mRNA, y como consecuencia el péptido mismo, aumentan en el adipocito de individuos con diferentes fenotipos de obesidad, para luego aumentar sus niveles circulantes dada la función endocrina adipocitaria. Los niveles incrementados de leptina circulante directa/indirectamente llevarían el mensaje a nivel del SNC para inhibir la actividad NPY-érgica del AN, y posiblemente aumentar la apropiada CRH-érgica del PVN, resultando en forma orquestada una regulación del apetito.

Contrariamente, como ocurre en el ayuno, los niveles circulantes de leptina se encuentran disminuídos, mensaje que registrado en el SNC estimularía e inhibiría las actividades NPY- y CRH-érgicas, respectivamente. Los niveles circulantes de leptina se ven relacionados al contenido de grasa corporal y datos literarios indican una relación con la actividad del eje HHA; aunque un efecto regulatorio de los glucocorticoides sobre la síntesis y secreción de leptina es conocido. Mutaciones del gen de ob se traducen en síntomas tales como elevados niveles de glucocorticoides, los que resultan ser revertidos luego del tratamiento crónico con leptina.



Individuos normales ayunados poseen elevados niveles periféricos de ACTH y, fundamentalmente, de glucocorticoides que pueden ser revertidos por administración de leptina. Recientemente, este efecto inhibitorio de la leptina sobre la actividad del eje HHA ha sido atribuido a un efecto inhibitorio adipocitario sobre la actividad CRH-érgica.

Los efectos inhibitorios de leptina sobre la producción de glucocorticoide corticoadrenal resultan también ser directos; este efecto se ejerce fundamentalmente sobre la actividad enzimática STAR, encargada de modular el ingreso de colesterol citoplasmático a la mitocondria, aunque también parecería afectar la actividad del sistema P450 intra-mitocondrial. La secreción de leptina es pulsátil y describe un ritmo circadiano inverso al de secreción de glucocorticoide.

Leptina circula en forma libre y unida a proteínas transportadoras, posee una vida media aproximada de 90 minutos, su actividad se ejerce por su unión a receptores específicos pertenecientes a la familia de los de citoquinas, su principal rol es el regular el balance energético a través de señalizar el contenido de grasa corporal, y es removida de la circulación fundamentalmente por el riñón. Leptina regula positivamente la secreción pulsátil de gonadotrofinas y por lo tanto, en la mujer, la de estradiol; de esta manera explicaría por qué los estados de anorexia y bulimia femeninos (hipoleptinemia crónica) cursan con anovulación y por consiguiente con oligo/amenorrea.

Se ha establecido que leptina es liberada durante la fase aguda de un shock séptico, estado anoréctico caracterizado por incrementos en la liberación de citoquinas (e.j. TNFα), sin embargo en infecciones recurrentes/crónicas, la leptina se encuentra disminuida, reflejando probablemente un mecanismo adaptativo para la fase de recuperación del individuo.

Bibliografía Sugerida

1. **T.J. GUZIK, D. MANGALAT, R. KORBUT.**
   Adipocytokines novel link between inflammation and vascular function?
   Journal of Physiology and Pharmacology 2006, 57, 505-528
2. **J. M. ZIGMAN, J.K. ELMQUIST**
   Minireview: From Anorexia to Obesity-The Yin and Yang of Body Weight Control.
   Endocrinology 2003, 144: 3749–3756
3. **R. PASQUALI, V. VICENNATI, M. CACCIARI, U. PAGOTTO**
   The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity in Obesity and the Metabolic Síndrome.
   Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006, 1083: 111–128
4. **P. DANDONA, A. ALJADA, A. CHAUDHURI, P. MOHANTY,R. GARG.**
   Metabolic Síndrome: A Comprehensive Perspective Based on Interactions Between Obesity, Diabetes, and Inflammation.
   Circulation. 2005, 111: 1448-1454

Obesidad - Insulino resistencia: Marcadores Bioquímicos

Mónica Guinzburg – María Sandra Antista
Departamento de Endocrinología- IACA Laboratorios
San Martín 68 loc.105 – Bahía Blanca
endocrinologia@iaca.com.ar

La OMS define a la Obesidad como "una condición dada por la anormal o excesiva acumulación de grasa en el tejido adiposo, en la medida que sea un perjuicio para la salud". La obesidad es considerada como un factor de riesgo común de enfermedad cardiovascular y resistencia a la insulina.

En la insulinoresistencia (IR) se observa una respuesta biológica subnormal a la insulina circulante, lo que se traduce en un aumento de la concentración plasmática de la misma. La IR está determinada por factores genéticos y ambientales, y juega un rol importante en la fisiopatología de la diabetes tipo 2 (DM2).

Aunque la IR es común en personas obesas, no todos los individuos con sobrepeso son insulinoresistentes. La presencia de IR está estrechamente relacionada con la distribución central de la grasa corporal y el grado de obesidad. Por lo tanto es deseable disponer de una forma simple para determinar desde el laboratorio aquellos individuos obesos con insulinoresistencia.

El tejido adiposo está muy relacionado con la insulina, ya que ésta última es un regulador del adipocito, estimulando la captación y almacenamiento de grasas por el tejido adiposo (actuando sobre las enzimas lipoproteinlipasa-1 y triglicérido sintetasa) e inhibiendo la lipólisis (lipasa adipolítica u hormonosensible).

Considerado por mucho tiempo como reservorio de energía, el tejido adiposo es reconocido actualmente como productor de péptidos hormonales denominados **adipoquinas** entre las que se encuentran la leptina, la adiponectina y el factor de necrosis tumoral alfa; la resistina, el inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1), entre otras. En la última década, se ha reconocido el importante papel de los adipocitos en la homeostasis de la energía corporal, la sensibilidad a la insulina, y el metabolismo de carbohidratos y lípidos.

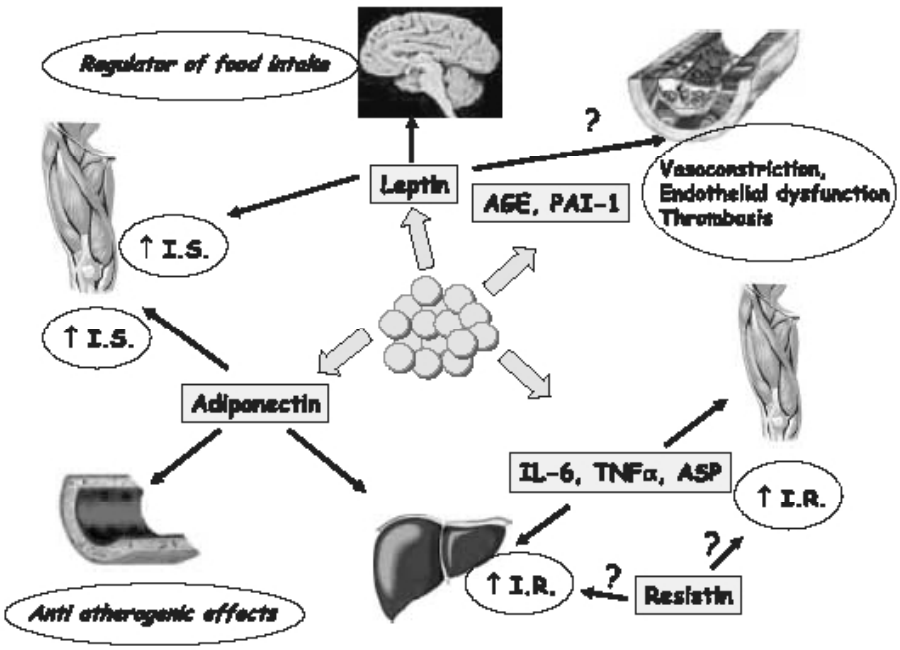


Figura 1
Adipocytokines implicated in energy homeostasis, insulin sensitivity (IS), insulin resistance (IR) and atherothrombosis. Excessive production of interleukin 6 (IL-6), tumour necrosis factor alpha (TNF-α), acylation-stimulating protein (ASP) deteriorates insulin action in muscle and/ or in liver, where asincreased anglotensin (AGE) and PAI-1 secretion favours hypertension, endothelial dysfunction and thrombosis. The role of resistin on insulin resistance is still not dear. Leptin regulates energy balance and exerts an insulin sensitizing effect. Adiponectin increases insulin action in muscle and liver an exerts an anti atherogenic effect.

Clinical Endocrinology (2006) 64, 355-365

Adiponectina

Es un miembro muy importante de la familia de las adipoquinas. Es una proteína secretada exclusivamente por adipocitos maduros, sobre todo por los que forman parte del tejido adiposo subcutáneo y en menor medida por los del tejido adiposo visceral. Está formada por 244 aminoácidos, con una masa molecular de 30 kDa presente en circulación en forma de un dímero-trímero, o como un complejo proteico de gran peso molecular, en la que los oligómeros controlan la actividad biológica de la proteína.

Presenta 3 dominios principales. Uno de éstos, el dominio globular, muestra similitudes con el TNF-α y el complemento sérico C1q.

Los métodos comerciales para su dosaje incluyen, RIA que mide las formas multiméricas y ELISA que reconoce el monómero desnaturalizado. Las concentraciones medidas por ambos métodos son similares.

Los niveles plasmáticos promedio de adiponectina en humanos son de 5 a 30 µg/mL. Guardan relación inversa con el índice de masa corporal (IMC).

Percentile (µg/L)					
BMI (kg/m2)	1	5	50	95	99
11	0,03	0,05	0,15	0,44	0,69
12	0,04	0,06	0,18	0,55	0,87
13	0,05	0,08	0,23	0,69	1,08
14	0,06	0,09	0,28	0,85	1,34
15	0,07	0,12	0,35	1,06	1,67
16	0,09	0,15	0,44	1,33	2,09
17	0,12	0,18	0,55	1,65	2,60
18	0,14	0,23	0,68	2,06	3,24
19	0,18	0,28	0,85	2,57	4,04
20	0,22	0,35	1,06	3,20	5,03
21	0,23	0,44	1,32	3,98	6,27
22	0,35	0,54	1,64	4,97	7,81
23	0,43	0,78	2,05	6,19	9,73
24	0,54	0,85	2,55	7,71	12,10
25	0,67	1,05	3,18	9,61	15,10
26	0,83	1,31	3,96	12,00	18,80
27	1,04	1,64	4,94	14,90	23,50
28	1,30	2,04	6,15	18,60	29,20
29	1,61	2,52	7,67	23,20	36,40
30	2,01	3,16	9,56	28,90	45,40
31	2,61	3,94	11,90	36,90	56,60
32	3,12	4,91	14,80	44,90	70,50
33	3,89	6,12	18,50	55,80	87,80
34	4,85	7,63	23,00	69,60	109,00
35	6,04	9,51	28,70	86,70	136,00
36	7,63	11,80	35,80	108,00	
37	9,38	14,80	44,60	135,00	
38	11,70	18,40	55,50		
39	14,60	22,90	89,20		
40	18,20	28,60	96,20		

Percentile (µg/L)					
BMI (kg/m2)	1	5	50	95	99
11	0,46	0,65	1,53	3,59	5,10
12	0,63	0,75	1,77	4,16	5,90
13	0,61	0,87	2,05	4,82	6,83
14	0,71	1,01	2,37	5,58	7,91
15	7,82	1,17	2,75	6,46	9,17
16	0,95	1,35	3,18	7,48	10,61
17	1,10	1,57	3,68	8,66	12,30
18	1,28	1,81	4,27	10,90	14,20
19	1,48	2,10	4,94	11,60	16,50
20	1,71	2,43	5,72	13,40	19,10
21	1,99	2,82	6,62	15,60	22,10
22	2,30	3,26	7,67	18,00	25,60
23	2,66	3,78	8,68	20,90	29,30
24	3,08	4,38	10,30	24,20	34,30
25	3,57	5,07	11,90	28,00	39,70
26	4,13	5,87	13,80	32,40	46,00
27	4,79	6,79	16,00	37,50	53,30
28	5,54	7,87	18,50	43,50	61,70
29	6,42	9,11	21,40	50,40	71,50
30	7,43	10,60	24,80	58,30	82,80
31	8,61	12,20	28,70	67,50	95,80
32	9,97	14,10	33,30	78,20	111,00
33	11,50	16,40	38,50	90,50	129,00
34	13,40	19,00	44,60	105,00	149,00
35	15,50	22,00	51,60	121,00	
36	17,90	25,40	59,80	141,00	
37	20,80	29,50	69,30		
38	24,00	34,10	80,20		
39	27,80	39,50	92,90		
40	32,20	45,70	108,00		

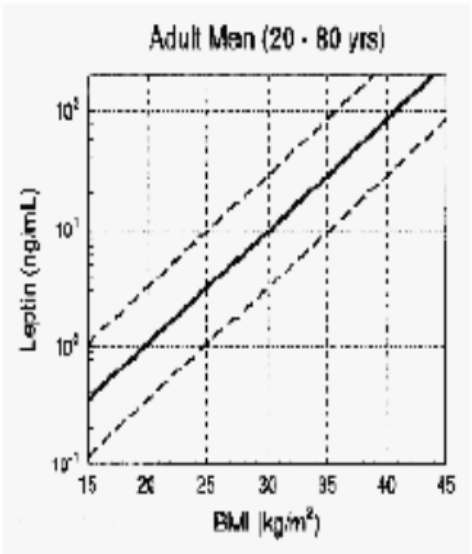


Figure 9: Reference ranges of human serum levels referring to BMI: Adult men (see text for details)

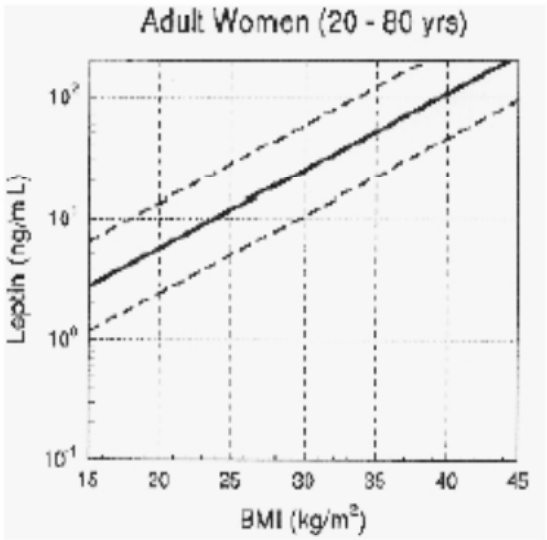


Figure 8: Reference ranges of human serum levels referring to BMI: Adult women (see text for details)

Sus niveles aumentan con la edad y son mayores en mujeres que en hombres (se estima que por un efecto inhibitorio de los andrógenos sobre la síntesis de adiponectina), y disminuyen en pacientes con DM2.

La adiponectina promueve la activación de quinasas AMP dependiente presentes en varios tejidos (músculo esquelético, hígado, sistema nervioso central). Estas quinasas al ser activadas aumentan la captación celular de glucosa y la oxidación de ácidos grasos, y reducen la producción hepática de glucosa. A su vez, disminuyen el contenido muscular y hepático de triglicéridos, que **incrementa la sensibilidad periférica a la insulina.**

Leptina

Es un péptido glicosilado de 16 Kd. Está constituido por 146 aminoácidos y contiene un puente disulfuro necesario para su actividad biológica.

Es producida principalmente por los adipocitos, aunque también ha sido hallada en otros órganos y tejidos, tales como hipotálamo, hipófisis, placenta, músculo esquelético, mucosa gástrica y epitelio mamario.

Los niveles circulantes de leptina son proporcionales a la cantidad de grasa corporal: los adipocitos de mayor tamaño producen más leptina y la cantidad de triglicéridos almacenados en el adipocito es también mayor.

La secreción de leptina varía de acuerdo al ritmo circadiano. La proteína es secretada en forma de pulsos, con una frecuencia aproximada de 45 minutos. Su concentración aumenta paulatinamente durante el día y alcanza un pico alrededor de la medianoche, para decrecer hasta el inicio de un nuevo ciclo, que comenzaría con la aparición de la luz solar.

Este patrón también depende de la alimentación. Los niveles circulantes de leptina aumentan en las primeras horas después de la ingesta y continúan en ascenso en caso de sobrealimentación. En situaciones de ayuno, hay un descenso en la producción de leptina.

Se cree que, los cambios en el patrón de secreción asociados a la alimentación, están más relacionados con la concentración plasmática de insulina que con el peso corporal. Esto se debe a que la insulina estimula la expresión de la leptina en adipocitos aislados y por lo tanto eleva su nivel circulante.

Los procesos infecciosos aumentan la síntesis de leptina. Las catecolaminas disminuyen la expresión de la leptina; la exposición al frío y el ejercicio intenso también reducen la leptinemia.

La función más estudiada de la leptina es la regulación del peso corporal, a nivel hipotalámico, actuando sobre dos vías: orexígena donde induce la liberación de neuropéptido Y (NPY) y anorexígena a través de la secreción de propiomelanocortina (POMC) y de su subproducto αMSH.

Los individuos obesos, aunque presentan un alto nivel de leptina desarrollan de forma simultánea una resistencia a la acción de la hormona, posiblemente a causa del funcionamiento inadecuado de las cascadas de señalización intracelular asociadas con el receptor.

Las interacciones entre la leptina y la insulina han sido estudiadas extensamente, debido a la coexistencia de estados de resistencia a la insulina y a leptina en individuos obesos y por la clara asociación entre obesidad y DM2. La leptina e insulina se regulan mutuamente, la leptina inhibe la producción de insulina en las células b del páncreas, mientras que la insulina estimula la producción de leptina en el adipocito.

Además, la leptina interviene en otros procesos neuroendócrinos complejos tales como metabolismo, crecimiento, reproducción, función inmune y tono vascular, entre otros.

La leptina se determina por radioinmunoensayo y los valores de referencia dependen principalmente del índice de masa corporal (BMI) y del desarrollo puberal.

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α)

Es una citoquina producida principalmente por monocitos, linfocitos, tejido adiposo y músculo. El TNF-α señaliza a través de dos receptores de membrana bien conocidos (TNFR): TNFR1 (p60) y TNFR2 (p80). Cuando el TNF-α se une al receptor, se produce un proceso de proteolisis, y como resultado se liberan fracciones solubles de estos receptores, que son un indicador sensible de la activación del sistema TNF-α.

El TNF-α es considerado un importante regulador de la sensibilidad a la insulina.

Se han sugerido varios mecanismos por los que TNF-α puede inducir IR como: defecto en la capacidad del receptor de la insulina para la fosforilación y disminución de la expresión génica de los transportadores de glucosa insulino sensibles, GLUT-4. Por otro lado también se ha visto que en la obesidad se halla aumentado el TNF-α asociado a la membrana, por un defecto en el procesamiento a su forma soluble. El TNF-α transmembrana, se cree que es capaz de generar IR local y así alterar de forma autócrina la biología del adipocito. De manera local, el TNF-α aumenta la expresión de los genes de PAI-I y C3 y disminuye la de adiponectina en el adipocito.

Se puede afirmar que, en la obesidad, el TNF-α regula vías en el tejido adiposo, mediando, al menos en parte, las alteraciones en los niveles plasmáticos de algunas adipoquinas. Esto explicaría la implicancia del TNF-α en la fisiopatología de la hipertensión asociada a obesidad, y en las alteraciones lipídicas asociadas a la resistencia a la insulina.

El bloqueo en la señalización intracelular de insulina producido por el TNF-α, se traduce en la inhibición de las enzimas involucradas en la captación de ácidos grasos, en la captación de glucosa y en la síntesis de triglicéridos; causando por lo tanto hiperglucemia e incremento en la concentración de ácidos grasos libres.

Se piensa, entonces, que otro de los probables nexos entre obesidad e IR, esta dado por el TNF-α, una citoquina capaz de antagonizar efectivamente la acción insulinica

La valoración de la IR, desde el laboratorio, es una herramienta muy útil para evaluar su rol en enfermedades de alta frecuencia en la población como obesidad, hipertensión arterial, dislipidemias, coronariopatías, DM2; así como también para detectar tempranamente a los grupos de riesgo de padecer éstas enfermedades.

Hasta el momento, no existe consenso acerca de que metodología diagnóstica utilizar para evaluar la IR.

Insulinemia en ayunas

El nivel circulante de ésta hormona es función simultánea de la capacidad secretoria de las células beta del páncreas y de la IR. Según la OMS, los valores superiores a 20 mU/l son indicativos de IR, otros autores proponen un máximo de 10 o 12 mU/l como valor normal. Se encuentra superposición de valores entre población normal e insulinoresistentes. Cabe destacar, la gran variabilidad de valores provenientes del uso de distintas metodologías entre laboratorios.

Insulinemia en la Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa (PTOG)

Es el método más usado en estudios epidemiológicos; es una práctica de fácil realización y orientadora en el diagnóstico. Se ingieren 75 gr de glucosa en 375 ml de agua, luego de un ayuno de 8hs.

Se diagnostica IR si el valor de insulina supera 100 mU/L en cualquiera de los puntos de la curva. Una desventaja es que presenta un alto coeficiente de variación intraindividual (30%).

Clamp Euglucémico Hiperinsulinémico

Es el método de referencia para medir insulinosensibilidad corporal total, y mide in vivo la captación total de glucosa ante el estímulo con insulina.

Consiste en la infusión continua de una concentración constante de insulina y la infusión conjunta de glucosa para lograr un valor plasmático de 90 mg/dl. A mayor cantidad de glucosa requerida, mayor insulinosensibilidad y a la inversa, cuanto menos glucosa se necesita, mayor IR.

Este método es costoso y se utiliza solo en investigación, así como la prueba de sensibilidad a la insulina endovenosa o el modelo mínimo de Bergman.

Existen diferentes ecuaciones que sirven para estimar la sensibilidad a la insulina a partir de la glucemia e insulina en ayunas o a través de una PTOG, los cuales presentan una aproximación razonable con el clamp. El punto de partida de todas estas fórmulas es el desarrollo de un modelo matemático de la homeostasis de glucosa-insulina. De todos ellos, los más utilizados son:

- **HOMA (Homeostasis Model Assessment):** fue desarrollado por Matthews y col. en 1985. Se considera un método válido para evaluar insulinoresistencia. Tiene muy buena correlación con el clamp euglucémico. Permite valorar las respuestas homeostáticas del páncreas, hígado, riñón y tejidos periféricos insulinosensibles. Se recomienda realizar 3 determinaciones a intervalos de 5´, para minimizar las variaciones debidas a la secreción pulsátil de insulina. **HOMA > 2,5** –> **IR.**

$$HOMA = \frac{\text{insulina ayunas (mU/L)X glucosa ayunas nmol/L}}{22,5}$$

- **QUICKI (Quantitative Insulin-Sensivity Check Index)**: tiene similar sensibilidad, precisión y correlación con el clamp euglucémico que el HOMA.
  QUICKI = $1/[(\log_{10}(\text{insulinemia basal}) + (\log_{10}(\text{glucemia basal})]$
  Este índice valora la sensibilidad insulínica más que la resistencia y los valores normales son:
  No obesos: 0,38 ± 0,0087
  Obesos: 0,33 ± 0,010

- **Indice Glucosa - Insulina (FGIR)**

$$FGIR = \frac{\text{glucosa mg/dl}}{\text{Insulina mU/l}}$$

  Un FGIR < 7 fue hallado altamente predictivo de insulinoresistencia

Conclusión

Es relevante destacar la función endócrina del tejido adiposo en la generación de insulinoresitencia, a través de la secreción de adipoquinas. Estos péptidos, por medio de mecanismos de producción, regulación y señalización, han corroborado el papel activo de éste tejido en el control de la homeostasis energética y en múltiples procesos metabólicos relacionados con la misma, que sin duda, condicionan la acción biológica de la insulina.

Bibliografía

- Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. Jclin Endocrinol Metab 2004; 89(2):447-452.
- Hotamisgil GS. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. Int J Obes 2000;24(suppl 4):S23-S27.
- Fasshauer M, Paschle R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. Diabetología 2003;46:15941603.
- Porto A, Sanchez Leon M, Martinez Valdes L. Síndrome Metabólico. Rev Cubana Endocrinol 2002; 13(3)
- Ronti T, Lupatteli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. Clinical Endocrinology (2006)64, 355–365.

Medicina Defensiva

Héctor Mario Lavalle
Médico - Abogado

INTRODUCCION

Los juicios por responsabilidad profesional, sin bien afectan esencialmente al cuerpo médico, en nuestro país se están expandiendo lentamente hacia todos los profesionales vinculados con la salud.

Las instituciones de salud van siendo cada vez más afectadas por este tema, en la creencia de los litigantes que la solvencia es mayor que la de cualquier profesional.

El individuo, por lo menos en nuestro país, está cambiando la cultura del trabajo por una más hedonista y aspira a un tipo de salud ofrecida por los medios en la cual la muerte es una cuestión lejana y a la cual casi podemos vencer con los nuevos adelantos de la ciencia y la cirugía.

De manera que el hombre toma una visión o un comportamiento distinto frente a la enfermedad y la vejez, diferente a lo que hubiese pensado hace 50 años.

Ello origina una posición más demandante e insaciable de salud y bienestar, muchas veces mal correspondida por los profesionales, lo que ocasiona una colisión de intereses distintos rompiéndose de esta manera el vínculo que une al paciente con los profesionales generando entonces el reclamo.

De manera que el litigio parecería ser una demanda de expectativas insatisfechas frente a algo que no entiende bien pero que se aleja del paradigma de la vida eterna.

Sería un pensamiento muy primario, desconocer los casos de mala praxis médica, que indiscutiblemente existen y que también van en aumento. De manera que podemos afirmar que hace algunos años, comenzó una nueva era en este terreno y que prestaron atención a ello los abogados y pacientes antes que los profesionales de la salud.

ESTADO ACTUAL

En términos reales, el profesional está casi solo en esta lucha, solamente cuenta con una póliza de seguro, que tampoco sabe bien si después de 10 años de juicio esa compañía todavía estará en el mercado o lo dejará a merced de su suerte.

Como tampoco entiende bien el pasaje de paciente a "consumidor", reacciona con una posición razonablemente egoísta y comienza a defenderse de su infortunio y de este deporte nacional "de la caza del medico" y actúa como si fuese una presa que trata de eludir al cazador.

De esta forma comienza a generarse la MEDICINA DEFENSIVA, la que tiene diferentes variantes, pero con un solo denominador común que es el elevado costo que representa el mantenimiento de esta práctica.

Según el diario Perfil de Mayo cada 5 médicos hay uno enjuiciado, cifra esta que a título personal parece elevada, aunque las que nosotros manejamos no cambiaría sustancialmente la cuestión.

INTENTO DE DEFINICION

Tratamos de definir a la Medicina Defensiva como un conjunto de conductas no médicamente necesarias, dirigidas a obtener con las mismas una mejor posición frente a un posible litigio, tratando de demostrar que el paciente recibió el mejor cuidado posible, al tiempo de alejar la idea de negligencia u omisión de cuidado, siendo esta conducta ejercida a nivel consciente o inconsciente.

¿ En qué consiste ?

a. **En tomar decisiones médicas cada vez menos comprometidas**.
Cambios de especialidad o dentro de la misma tomar prácticas sin riesgo, retiro precoz, al pasar por un juicio cambian muchas conductas medicas y cada paciente es un enemigo o posible litigante, no aceptar cargos de responsabilidad, ante decisiones médicas claras consultar al juez, …

b. **Sobredimensionada solicitud de análisis de laboratorio**.
Los bioquímicos son testigos de esta práctica y muchas veces se preguntaran ¿Querrán los médicos que nosotros le hagamos diagnóstico de la enfermedad? ¿Para qué solicitarán tantos exámenes innecesarios desvinculados de la afección que imaginamos que busca?

c. **Sobredimensionando órdenes de exámenes por imágenes**.
La nueva tecnología hace que esta especialidad ofrezca exámenes cada vez más sofisticados, variados y costosos.

d. **Solicitando interconsultas con otros profesionales, por las dudas**.

e. **Realizando internaciones innecesarias para cubrirse de cualquier eventualidad**.
Con esta medida cree estar cubierto de cuanto hecho negativo suceda; si bien en casos es así en otros tiene la intención de descargar responsabilidad.

f. **Prolongación del alta médica**.
Sabe que son muchas las demandas que presentan el tema de alta prematura y no siempre con razón.

g. **Prescripción innecesaria o exagerada de medicamentos**.
El médico lo toma como un reaseguro, de manera que nadie podrá decirle ¿cómo no lo medicó? ¿Cómo no le suministró antibióticos?.

h. **Demoras en tomar resoluciones médicas o consultas judiciales innecesarias**.
El juez no es médico, por lo tanto no se le debe preguntar cuestiones y decisiones propias de la medicina, no siendo en casos de excepción.

i. **Dilatar tomas de decisiones frente a casos complejos**.
En este tema son múltiples las variantes……. "que la reopere el que la operó".

j. **Poner decisiones en cabeza del paciente en lugar aconsejar conductas**.

k. **- - -**

MATERIAL Y METODO

Se realizó una encuesta durante tres años en áreas de Capital Federal, Provincia de Buenos Aires, Santa Fe (capital), Córdoba (capital), Resistencia, Paraná, Corrientes (capital), Mendoza (capital) y San Juan (capital).

Los encuestados fueron médicos que concurrieron a conferencias sobre responsabilidad médica, sin importar especialidad, edad, ni años de recibido.

En ella se les preguntaba si practicaban medicina defensiva y se enumeraba las distintas formas de hacerlo con 30 minutos para responder.

El número de respuestas recibidas fue de 420.

El 70 % de los encuestados de una forma u otra practicaban Medicina Defensiva.

Método de estimación del costo de la Medicina Defensiva para la Argentina

Número de habitantes: (junio 2006)		38.970.611
Estimado de consultas anuales: (por habitante)	U$S	5.-
Total de consultas anuales: (U$S 194.853.055.- x 5)	U$S	194.853.055.-
Total de la sobreprestación: (U$S 194.853.055.- x 5)	U$S	974.265.275.-
PBI del 2006:	U$S	212.000.000.000.-
Porcentaje del PBI correspondiente a la sobreprestación:		0,46 %

Este porcentaje sería si el 100 % de los médicos practicasen Medicina Defensiva, pero como lo hace el 70 % el porcentaje del PBI es de 0,32 % y en dólares el costo final es de 681.985.692.- dólares anuales.

Esta es una forma aunque imperfecta nada exagerada ya que se ha tomado una sobre prestación por habitante baja, en función de que no todos los pacientes cumplen con la prescripción indicada.

De todas maneras 681.985.692.- dólares anuales es una cifra impensada para una práctica que no protege al médico y menos produce una medicina de mejor calidad.

La AMA da cifras de los EEUU para la Medicina Defensiva de 15.000.000.000.- de dólares anuales.

Proyecto Celiaquía Fundación ALAC

La enfermedad celíaca (EC) es considerada una enteropatía por intolerancia permanente a las proteínas del gluten, contenidas en la harina de cuatro cereales (trigo, cebada, centeno y avena), que dan lugar a una lesión característica de la mucosa del intestino delgado superior (o proximal), que se puede manifestar como una enfermedad sistémica y que con frecuencia se acompaña de diversos procesos auto-inmunes.

Dado el impacto de esta patología en la salud pública y en el bienestar de la población (la prevalencia estimada en Argentina es de 1/167 a 1/300) y debido a las importantes consecuencias que produce la EC, la Fundación ALAC reafirma su interés y compromiso con el bienestar social impulsando el desarrollo del Proyecto Celiaquía, como una forma de colaborar en el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes.

Dentro de este marco:

- Se dictaron charlas para profesionales de la salud y conferencias abiertas a la comunidad en Puerto Madryn, Río Cuarto, Gualeguaychú, Neuquén y Paraná, con muy importante repercusión y excelente nivel científico, de las que participaron colegas de distintas especialidades.
- Se repartieron folletos explicativos de la enfermedad, en cada laboratorio de la red ALAC, difundiendo la importancia de la celiaquía.
- Desde ALAC y Fundación ALAC ponemos en sus manos la información necesaria para promover la calidad de vida de la población. Porque cuando usted está informado puede decidir y elegir el camino de una vida saludable.

La EC se detecta con la realización de análisis clínicos relativamente sencillos. Sin embargo se diagnostica en un porcentaje muy bajo. El diagnóstico definitivo de Enfermedad Celíaca requiere la realización de biopsia yeyunal.

Diagnóstico Inmunoserológico:

a. En caso de sospechas clínicas, se requiere la determinación de anticuerpos: AGA-IgA (método ELISA), EMA-IgA (método IFI), ATTG-IgA (método ELISA, de alto valor predictivo) más la cuantificación de IgA sérica para detectar falsos negativos debido a déficit congénito de IgA.

b. En caso de familiares de primer grado o enfermedades asociadas: marcadores inmunoserológicos y genéticos: HLA-DQ2

Próximos eventos

IV Jornadas sobre Enfermedad Celíaca *"Catamarca sin T.A.C.C."*

San Fernando del Valle de Catamarca - 22 y 23 de agosto de 2008.
Dictado por las Dras. María Ester Lasta y Patricia Gentili (Bioquímicas Especialistas en Inmunología Clínica, Miembros de la Asociación Celiaca Argentina). Además disertarán referentes locales.

Jornada de Actualización en Enfermedad Celíaca ¿Qué hay de nuevo?

Bahía Blanca – 05 de septiembre de 2008.
Dictado por el Dr. Francisco Follet (Jefe Gastroenterología Pediátrica Hospital Austral) y las Dras. María Ester Lasta y Patricia Gentili (Bioquímicas Especialistas en Inmunología Clínica, Miembros de la Asociación Celiaca Argentina) y disertantes locales.

Laboratorios integrantes de ALAC

Miembros Honorarios Permanentes
Dr. Adolfo Petraglia
Dr. Enrique Chernoff chernoffen@yahoo.com.ar

1 - IACA – Laboratorios
Dres. Gentili R. - Gentili A. - Gentili R. (h)
San Martín 68 Gal. Plaza (8000) Bahía Blanca - Buenos Aires
Teledisc: (0291) - Tel/Fax: 4599999 / 4599998
e-mail: agentili@iaca.com.ar
rgentili@iaca.com.ar
web: www.iaca.com.ar

2 - Biomedicina Roca S.R.L.
Dres. Lebrun J. - Lebrun F. - Reyes S.
El Patagónico 761 (9000) Comodoro Rivadavia - Chubut
Teledisc: (0297) - Tel: 4467156 / 4476811 - Fax: 4476811
e-mail: biomedicina@speedy.com.ar

3 - IBTA - Inst. Bioquímico Tres Arroyos
Dres. Podestá J.J. - Santa María R.L. - Pagniez N.G. - Cervini M.E. - Cervini J.A.
Rivadavia 183 (7500) Tres Arroyos - Buenos Aires
Teledisc: (02983) - Tel/Fax: 431347 / 431348
e-mail: laboratorio@ibta.com.ar
administracion@ibta.com.ar

4 - Fares Taie Instituto de Análisis
Dres. Fares Taie H. - Fares Taie G. - Sibechi N.
Rivadavia 3331 (7600) Mar del Plata - Buenos Aires
Teledisc: (0223) - Tel/Fax: 4753855 al 58
e-mail: aclinicos@farestaie.com.ar
laboratorio@farestaie.com.ar
web: www.farestaie.com.ar

5 - Instituto de Análisis Clínicos Dr. Héctor A. Milani
Dres. Milani H. - Milani C.
Rivadavia 150 (6000) Junín - Buenos Aires
Teledisc: (02362) - Tel: 446300 / 424236 / 444060 / 424230 - Fax: 430594
e-mail: hecmilani@gmail.com
web: www.labonet.com.ar

7 - IBC - Instituto de Bioq. Clínica de Scrigna y otros
Dres. Scrigna J. - Solari M. - Pugliessi H.
San Juan 1768 (2000) Rosario - Santa Fe
Teledisc: (0341) - Tel/Fax: 4219127 / 4260423 / 4405772
e-mail: ibclab@ibcrosario.com.ar
web: www.ibcrosario.com.ar

8 - IPAC - Laboratorio Privado de Análisis Clínicos S.R.L.
Dra. Merea E.
M.T. de Alvear 1771 PB (1060) Capital Federal
Teledisc: (011) - Tel: 4812-9919 / 4813-5175 - Fax: 4812-9919
e-mail: laboratorio_ipac@fibertel.com.ar
edith_merea@fibertel.com.ar

9 - Pérez Cambet - Mauco Laboratorios S.R.L.
Dres. Mauco de Pérez Cambet M.L. - Heim C. - Coelho S.
Mitre 785 (7000) Tandil - Buenos Aires
Teledisc: (02293) - Tel: 426028 / 424342 - Fax: 424342
e-mail: labperezcambet@yahoo.com.ar

11 - DIBAC S.R.L.
Dres. Bensimón M. - Azemar M. - Carminati S. -
Stimolo de Amici A. - Dayen M.C. - Cuneo S.
Moreno 326 / San Martín 856 (9100) Trelew - Chubut
Teledisc: (02965) - Tel: 420814 / 425500 - Fax: 421426 / 421396
e-mail: dibac@speedy.com
cebio@speedy.com.ar

12 - Laboratorio Dres. Pessacq
Dr. Pessacq V.
Calle 7 N° 1557 (1900) La Plata - Buenos Aires
Teledisc: (0221) - Tel/Fax: 4214479
e-mail: labpessacq@speedy.com.ar
pessacqalac@speedy.com.ar

13 - Laboratorio de Análisis Clínicos Dres. Petrazzini
Dres. Petrazzini R. - Míguez V.
Gral. Roca 542 (5800) Río Cuarto - Córdoba
Teledisc: (0358) - Tel/Fax: 4625303
e-mail: labpetra@ciudad.com.ar
petrazzini@gmail.com
web: www.petrazzini.com.ar

14 - Laboratorio Montani
Dr. Montani J.C.
Rodríguez 922 (7000) Tandil - Buenos Aires
Teledisc: (02293) - Tel/Fax: 443430 al 31
e-mail: info@montanilaboratorios.com.ar
director@montanilaboratorios.com.ar

15 - Laboratorios Pergamino
Dres. Conti O. - Furnari C. - Furnari H. -
Dr. Alem 374 (2700) Pergamino - Buenos Aires
Teledisc: (02477) - Tel/Fax: 425358 / 410461
e-mail: labperg@celpinf.com.ar

17 - Laboratorio Dr. Pérez Elizalde
Dres. Pérez Elizalde R. - Pérez Elizalde R. (h)
25 de Mayo 576 (5500) Mendoza - Mendoza
Teledisc: (0261) - Tel: 4233063 / 4299350 - Fax: 4299350
e-mail: labpereze@lanet.com.ar

18 - Laboratorio Dres. Lejtman
Dr. Lejtman R. - Lejtman N.
Tucumán 762 (4700) Catamarca - Catamarca
Teledisc: (03833) - Tel: 424509 / 431150 - Fax: 427007
e-mail: laboratorio@laboratoriolejtman.com.ar
web: www.laboratoriolejtman.com.ar

19 - Inst. Bioquímico Concepción del Uruguay
Dres. Gadea F. - Arca M. - Gabioud J. – Bochatay N. - Chappuiss L. - Gadea F. (h)
Alberdi 871 (3260) C. del Uruguay - Entre Ríos
Teledisc: (03442) - Tel: 427799 / 425742 - Fax: 425742
e-mail: inbicu@ciudad.com.ar

20 - Lab. Análisis Clínicos Dr. Domingo Nanni
Dres. Nanni M.A. - Sandoz de Nanni S.
Colón 122/128 (3100) Paraná - Entre Ríos
Teledisc: (0343) - Tel/Fax: 4310783 / 4310564 / 4318506
e-mail: laboratorio@labnanni.com.ar
web: www.labnanni.com.ar

22 - Laboratorio Siufi
Dres. Siufi R. - Siufi C.
Belgrano 1165 (4600) S.S. de Jujuy - Jujuy
Teledisc: (0388) - Tel/Fax: 4227225
e-mail: labsiufi@imagine.com.ar

23 - IDAC S.A.
Dr. Kossman A.J.
Mengelle 801 (8324) Cipoletti - Río Negro
Teledisc: (0299) - Tel/Fax: 4774488
e-mail: idackoss@idac-laboratorios.com.ar
web: www.idackoss.com.ar

24 - Laboratorio Riesco S.R.L.
Dres. Riesco S. - Riesco O.
Av. San Martín 328 (6360) Gral. Pico - La Pampa
Teledisc: (02302) - Tel: 423333 / 430878 - Fax: 430878
e-mail: laboratorio@labriescosrl.com.ar

25 - Laboratorio Hidalgo S.A.
Dr. Hidalgo A.
Ladislao Matrínez 43 (1640) Martínez - Buenos Aires
Teledisc: (011) - Tel: 4792-6446 - Fax: 4792-5735
e-mail: alberto.hidalgo@laboratoriohidalgo.com
info@laboratoriohidalgo.com
web: www.laboratoriohidalgo.com

27 - BIOLAB S.R.L.
Dres. Marín R. - Fernández M. - Gau M. - López M. - Lambert O.
Moreno 449 (6300) Santa Rosa - La Pampa
Teledisc: (02954) - Tel/Fax: 427081 / 423777
e-mail: biolab@ar.inter.net

28 - Laboratorio de Análisis Clínicos y Bacteriológicos
Dr. Sleibe Rahe E.
Lamadrid 546 (4600) S.S. de Jujuy - Jujuy
Teledisc: (0388) - Tel/Fax: 4228004
e-mail: esleibe@imagine.com.ar

29 - Centro de Análisis Clínicos
Dr. Marcomini R.
San Martín 1764 (3400) Corrientes - Corrientes
Teledisc: (03783) - Tel/Fax: 463702 / 431473
e-mail: rmarco@marcominilab.com.ar
web: www.marcominilab.com.ar

30 - Centro de Diagnóstico Bioquímico
Dres. Hellmers C. - Raspo de Hellmers L.
San Martín 538 (3280) Colón - Entre Ríos
Teledisc: (03447) - Tel/Fax: 421686
e-mail: cdbcolon@ciudad.com.ar

31 - CIBIC - Centro Diag. Médico Alta Complejidad S.A.
Dr. Fay O.
Pte. Roca 740 (2000) Rosario - Santa Fe
Teledisc: (0341)
Tel: 425-3376 / 425-5343 / 426-3999 - Fax: 426-2937
e-mail: ffay@cibic.com.ar
web: www.cibic.com.ar

37 - Laboratorio de Análisis Dres. Turner S.R.L.
Dres. Turner D. - de Turner E.
Balcarce 622 (2000) Rosario - Santa Fe
Teledisc: (0341) - Tel: 425-8250 / 425-8270 - Fax: 425-9745
e-mail: dturner@labturner.com.ar
web: www.labturner.com.ar

38 - CEMIC - Laboratorio - Departamento Análisis Clínicos
Dres. Smayevsky J. - Quiroga S. - Farinati Z.
Av. E. Galván 4102 (1431) Capital Federal
Teledisc: (011) - Tel: 4546-8262 / 4546-8243 - Fax: 4546-8294
e-mail: progba@cemic.edu.ar
squiroga@cemic.edu.ar
web: www.cemic.edu.ar

40 - Laboratorio de Análisis Güemes
Dr. Lugo L.
Güemes 680 (3500) Resistencia - Chaco
Teledisc: (03722) - Tel/Fax: 428751
e-mail: lacguem@infovia.com.ar
web: www.labguemes.com.ar

41 - Laboratorio Biomédico Dr. Rapela S.A.
Dres. Rapela J.C. - Rapela A. - Rapela D. - Winne V.
Ramón Falcón 2534 (1406) Capital Federal
Teledisc: (011) - Tel: 4611-8479 - Fax: 4611-8907
e-mail: jcrapela@lab-rapela.com.ar
web: www.lab-rapela.com.ar
arapela@lab-rapela.com.ar

42 - Instituto Químico Privado
Dr. Tyberg R.
Alvaro Barros 3192 (7400) Olavarría - Buenos Aires
Teledisc: (02284) - Tel: 421325 / 446565 - Fax: 446565
e-mail: iqpola@iqpola.com.ar
web: www.iqpola.com.ar

43 - CEBAC S.R.L.
Dr. Insaurralde C.F.
Córdoba 1393 PB (3300) Posadas - Misiones
Teledisc: (03752) - Tel/Fax: 422353 / 439878
e-mail: cebacsrl@cebacsrl.com.ar

44 - Laboratorio de Análisis Clínicos Gerosa
Dres. Parra I. - Gerosa P. - Nazar J. - Gerosa L.
25 de Mayo 498 (9200) Esquel - Chubut
Teledisc: (02945) - Tel/Fax: 452050
e-mail: iparralac@ar.inter.net

46 - LADIAC S.A.
Dr. Denari J.H.
Lincoln 3872/6 (1650) San Martín - Buenos Aires
Teledisc: (011) - Tel/Fax: 4754-2808
e-mail: ladiac@arnet.com.ar
web: www.ladiac.com.ar

47 - Centro de Análisis Clínicos y Especializados
Dra. Chaila de Simesen de Bielke M.Z.
Monteagudo 368 (4000) S.M. de Tucumán - Tucumán
Teledisc: (0381) - Tel/Fax: 4303438
e-mail: zchaila@arnet.com.ar
cace-tuc@argentina.com

48 - Laboratorio de Alta Complejidad Dres. Castagnino
Dres. Castagnino J.M. - Castagnino P. - Castagnino M.
Sarmiento 65 1° (1870) Avellaneda - Buenos Aires
Teledisc: (011) - Tel/Fax: 4201-7825 / 8907
e-mail: jcasta@ar.inter.net

49 - Laboratorio de Análisis Clínicos Río Gallegos
Dres. Mordacci A. - Grosso O. - Irazoqui H. - Anglesio C.
Salta 246 (9400) Río Gallegos - Santa Cruz
Teledisc: (02966) - Tel/Fax: 421947
e-mail: labriogallegos@speedy.com.ar

50 - I.B.A.C. S.R.L.
Dr. Abutti G.A. - Saber C.
Salta 312 (4200) Sgo. del Estero - Santiago del Estero
Teledisc: (0385) - Tel/Fax: 4218058
e-mail: ibac@arnet.com.ar

52 - Instituto Bioquímico Cortés – Viñes
Dr. Albrieu H.
Dalmacio Vélez Sardfield 667 (5300) La Rioja - La Rioja
Teledisc: (03822) - Tel/Fax: 426134 / 427300
e-mail: ibcv@arnet.com.ar

53 - INDABI - Instituto de Análisis Bioquímicos
Dres. Goldaracena C. - García F. - Taus R. - Piaggio R. - Raffo O. - Piaggio O.
Urquiza 934 (2820) Gualeguaychú - Entre Ríos
Teledisc: (03446) - Tel/Fax: 424777
e-mail: indabi@indabi.com.ar
web: www.indabi.com.ar

54 - Laboratorio de Análisis Bioquímico-Clínicos
Dres. Nellem J. - Molinari L.
Arenales 1511 1° "A-B-C" (1638) Vte. López - Buenos Aires
Teledisc: (011) - Tel: 4797-7482 - Fax: 4791-3051
e-mail: info@lababc.com.ar
jnellem@lababc.com.ar
web: www.lababc.com.ar

55 - Laboratorio de Análisis Clínicos Gobernador Paz
Dres. Valencia Ru A. - Ru de Valencia M.
Gob. Paz 1523 (9410) Ushuaia - Tierra del Fuego
Teledisc: (02901) - Tel/Fax: 422387
e-mail: labgp@speedy.com.ar

56 - Benelbaz y Asociados Laboratorios
Dres. Benelbaz G. - Benelbaz D.S. - Benelbaz Barceló E.
9 de Julio 12 (oeste) (5400) San Juan - San Juan
Teledisc: (0264) - Tel/Fax: 4220143
e-mail: laboratorio@benelbaz.com.ar
web: www.benelbaz.com.ar

58 - Laboratorio Viniegra – Zanuso
Dres. Viniegra G. - Zanuso E.
Almafuerte 3545 (1754) San Justo - Buenos Aires
Teledisc: (011) - Tel/Fax: 44821472
e-mail: laboratorios@viniegra-zanuso.com.ar
web: www.viniegra-zanuso.com.ar

60 - LES - Laboratorio Especializado del Sur
Dra. Balsamo N.
20 de Febrero 612 (8400) Bariloche - Río Negro
Teledisc: (02944) - Tel: 428834 - Fax: 428848
e-mail: les@bariloche.com.ar

62 - Laboratorio LER S.A.
Dr. Calamera J.
Av. Córdoba 2077 1° "E" (1120) Capital Federal
Teledisc: (011) - Tel: 4961-7848 / 4962-8481 - Fax: 4962-3581
e-mail: ler@szinfonet.com.ar

63 - Lab. Bioanalítica - Análisis Clínicos y Hormonales
Dr. Damilano S.
Junín 933 1° (1113) Capital Federal
Teledisc: (011) - Tel: 4961-8312 / 4962-5320 - Fax: 4961-5868
e-mail: endolab@ciudad.com.ar

64 - L.A.C.E.R. S.R.L.
Dr. Ambrosio J.A.
Vidt 2065 PB "A y B" (1425) Capital Federal
Teledisc: (011) - Tel/Fax: 4826-7559 / 4826-5079
e-mail: ambrosiolab@lacersrl.com.ar

65 - Beleme Laboratorio
Dres. Beleme C. - Beleme M. - Beleme A.
Bolívar 248 (2900) San Nicolás - Buenos Aires
Teledisc: (03461) - Tel/Fax: 420020
e-mail: direccion@laboratoriobeleme.com.ar
web: www.laboratoriobeleme.com.ar

67 - Mega Laboratorios
Dres. Albrecht A. - Curmona A. - Delponte M. - Scarafia L. - Soldano
Maipú 535 (2300) Rafaela - Santa Fe
Teledisc: (03492) - Tel/Fax: 505011 / 505012
e-mail: direccion tecnica@laboratoriomega.com.ar
mega@laboratoriomega.com.ar
web: www.laboratoriomega.com.ar

68 - TCba Salguero - Centro de Diagnóstico
Dres. Schonfeld C. - Aranda C. - Oneto A.
Salguero 560 (1177) Capital Federal
Teledisc: (011) - Tel: 4865-4591 / 9471 / 4601 / 4866-0470 - Fax: int. 126
e-mail: cschonfeld@lacba.com.ar
caranda@lacba.com.ar
web: www.tcba.com.ar

69 - Laboratorio Dr. Raymundo Motter
Dr. Motter R. (h)
Maipú 243 (3600) Formosa - Formosa
Teledisc: (03717) - Tel/Fax: 422822
e-mail: moterlab@arnet.com.ar
web: www.raymundomotter.com.ar

70 - IBCI - Instituto Bioquímico Clínico Integral
Dres. Coniglio R. - Otero J.C. - Salgueiro A.M.
Saavedra 372 (8500) Viedma - Río Negro
Teledisc: (02920) - Tel/Fax: 421418
e-mail: raulconiglio@speedy.com.ar
web: www.laboratorioibci.com.ar

71 - Laboratorio Biomadryn
Dras. Bearzi Wargon L. - Gamba P.
25 de Mayo 125 1° (9120) Puerto Madryn - Chubut
Teledisc: (02965) - Tel/Fax: 454505 / 471116
e-mail: lab@biomadryn.com.ar
lbearzi@biomadryn.com.ar

72 - LACE - Lab. de Análisis Clínicos Especializados
Dres. Fernández E. - Elbarcha O.
Vélez Sardfield 562 (5000) Córdoba - Córdoba
Teledisc: (0351) - Tel: 4246666 / Fax: 4218013 - 4299540
e-mail: info@laboratoriolace.com.ar
osvaldo@laboratoriolace.com.ar
web: www.laboratoriolace.com.ar

73 - Centro de Especialidades Bioquímicas
Dr. Lencina L.A.
Chacabuco 433 (5700) San Luis - San Luis
Teledisc: (02652) - Tel/Fax: 427793 / 427102
e-mail: ceb-sanluis@speedy.com.ar

74 - Laboratorio Dr. López
Dr. López J.E.
Vélez Sardfield 2805 (1824) Lanús - Buenos Aires
Teledisc: (011) - Tel/Fax: 4225-6811
e-mail: info@lablopez.com.ar
director@lablopez.com.ar
web: www.lablopez.com.ar

Trabajo en Red: para responder a las demandas del sector salud

ALAC, el compromiso de una Red real y virtual, que desde la década del 70 acorta distancias en pro de una mejor calidad de vida de la comunidad y del futuro de la investigación científica.

Red de 60 laboratorios instalados en capitales de provincias y principales ciudades de todo el país, que procesan análisis para 200.000 pacientes mensuales con estándares de calidad consensuados. Con años de trabajo mancomunado sumado a las nuevas tecnologías, la Red no sólo soluciona de forma eficiente los problemas de los pacientes, sino que avanza en estudios analíticos para distintos objetivos. Al trabajar en forma asociativa, los laboratorios pueden cumplir con todo tipo de exigencias, ya que cuentan con los equipos y técnicas necesarias.

Tomando ejemplos concretos, esta forma de trabajo permite realizar determinaciones para estudios epidemiológicos con alto valor científico. Tal es el caso de la investigación sobre "Prevalencia del síndrome metabólico en 2806 trabajadores de 40 a 65 años de edad de Argentina. Relación con el nivel educacional. Estudio IFRALAC 0001".

La tarea en forma conjunta de los laboratorios hace posible que el análisis de un paciente de una ciudad del interior del país se resuelva en otra, porque siempre es un laboratorio de ALAC el que realiza la determinación solicitada. El traslado de estas muestras se realiza de acuerdo a normas de Bioseguridad correspondientes.

La calidad como característica asociativa

Estos laboratorios de la Red que decidieron hace años trabajar en la calidad, se someten a una auditoria de ingreso, cuentan como mínimo con una acreditación o certificación externa y cumplen en forma obligatoria con:

- El Programa Buenos Aires de Control de Calidad CIRHE (Centro de Investigación en Reproducción Humana y Experimental).
- Controles de Calidad en Química Clínica, Hematología y un ítem de especialidad (inmunoensayo).
- Programa Nacional de Control de Calidad en Bacteriología del Instituto MALBRÁN.
- Programa de Acreditación de Laboratorios de la Fundación Bioquímica Argentina (PAL).

Asociatividad para mejorar la salud de la comunidad

Mediante la unión de voluntades, iniciativas y recursos, los miembros de ALAC cooperan entre sí para lograr objetivos comunes:

- Ofrecer tanto a los pacientes como a las organizaciones soluciones eficientes a sus necesidades.
- Proveer a la sociedad, mediante investigaciones científicas, información que colabore a aumentar su calidad de vida.

Frente al drama de Tilcara (Carlos Montani)

Al verte, tierra usurpada por propios y gringos

Te siento sobre mi palma, tiritando,
como ensangrentada palomita herida,
fija en la mía, su pupila renegrida,
un hálito de vida Suplicando

Suplicando un algo que no se como poder,
Y no se, como pueda hacer para saber.

Ya que es mi ignorancia en lo que abundo,
cuando escasean en mis brazos fortalezas
y en mi mente los talentos, por salvar su mundo
de penurias, tierra en ruinas y asperezas.

Y yo altanero, me afano en posesiones
cual fueran virtudes cultivadas con esmero.
Olvidando que lo efímero que tengo,
Me lo tengo como propio y es ajeno.